



UNIVERSITA' DI PISA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina Veterinaria

*Valutazione dell'efficacia di una nuova soluzione a
base di fentanyl transdermico per la gestione del
dolore perioperatorio in corso di chirurgie
ortopediche nel cane*

Candidato: *Vespi Gaia Maria*

Relatori: *Prof.ssa Breggi Gloria*

Dott.ssa Briganti Angela

ANNO ACCADEMICO 2012-13

*“Quando le porte della percezione
si apriranno,
tutte le cose appariranno
come realmente sono, infinite.”*

W.B.

INDICE

Introduzione	1
1 Analgesia perioperatoria.....	4
1.1 Analgesia preventiva	6
1.2 Analgesia intraoperatoria.....	7
1.3 Analgesia postoperatoria	8
2 Opzioni terapeutiche perioperatorie.....	18
2.1 FANS	19
2.2 Oppioidi in bolo	22
2.2.1 Morfina	26
2.2.2 Fentanyl	28
2.2.3 Metadone	30
2.2.4 Buprenorfina.....	32
2.2.5 Butorfanolo.....	33
2.3 Farmaci in infusione continua	34
2.3.1 Fentanyl	36
2.3.2 Lidocaina	38
2.3.3 Dexmedetomidina.....	40
2.3.4 Ketamina.....	42
2.4 Cerotto transdermico di fentanyl	44
3 Recuvyra®	49
3.1 Modalità di somministrazione	50
3.2 Farmacocinetica	52
3.3 Effetti farmacologici.....	53
3.4 Aspetti legislativi	56
4 Studio Clinico	58

4.1	Scopo del lavoro	58
4.2	Materiali e metodi.....	58
4.3	Analisi Statistica	61
4.4	Risultati.....	61
4.5	Discussione	71
4.6	Conclusioni	75
5	Bibliografia.....	77

Riassunto

Parole chiave- fentanyl transdermico, dolore perioperatorio, chirurgia neurologica e ortopedica, cane

Obiettivo- valutazione dell'effetto analgesico dopo somministrazione transdermica di fentanyl per il controllo del dolore intra- e post-operatorio in cani sottoposti a chirurgie neurologiche e ortopediche.

Materiali e Metodi- lo studio è stato effettuato su 12 cani di varie razze ed età, clinicamente sani, sottoposti a chirurgie neurologiche e ortopediche. Tutti i soggetti sono stati premedicati per via transdermica con fentanyl a 2,6 mg/kg 4 ore prima dell'inizio dell'anestesia. Durante queste 4 ore sono stati monitorati i valori di frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), pressione arteriosa media (PAM) e temperatura (T°). I pazienti sono stati indotti con propofol EV e mantenuti con isofluorano in ossigeno. Durante l'anestesia e la chirurgia, oltre ai parametri di FC, FR, PAM e T° sono stati monitorati i seguenti valori basali: EtCO₂, SpO₂, EtIso ogni dieci minuti. In caso di aumento del 20% dei parametri cardiovascolari, è stato somministrato fentanyl EV. Alla fine della chirurgia sono stati indicati i seguenti tempi: ripresa del riflesso palpebrale, estubazione, sollevamento testa, decubito sternale e stazione quadrupedale. Nel post operatorio è stato valutato il dolore con scala Glasgow ogni 2 ore per le prime 8 ore, e ogni 4 ore per le successive 40 ore. In caso di punteggio \geq a 5-6 i soggetti sono stati trattati con metadone a 0,1 mg/kg EV.

Risultati- Il propofol utilizzato per l'induzione è stato in media 5,3 \pm 2,1 mg/kg. Durante la chirurgia 3 cani su 12 hanno richiesto una analgesia aggiuntiva con fentanyl. Otto cani su 12 cani hanno richiesto una ventilazione controllata. Tre soggetti su dodici hanno ricevuto un'infusione di dopamina per mantenere una pressione arteriosa superiore a 60 mmHg. I tempi medi di estubazione, di comparsa di riflessi palpebrali, movimenti della testa, decubito sternale e stazione quadrupedale sono stati rispettivamente di: 8,25 \pm 7,78 minuti, 17,73 \pm 12,48 minuti, 20,85 \pm 13,73 minuti, 69,14 \pm 69,4 minuti, 109,6 \pm 108,8 minuti; un soggetto ha presentato un elevato grado di sedazione sia prima che dopo l'anestesia. Un soggetto ha richiesto una rescue analgesia nel postoperatorio effettuata con una unica somministrazione di metadone. Una lieve ipotermia è stata registrata nell'immediato postoperatorio in quasi tutti i pazienti. Due casi hanno mostrato una lieve ritenzione urinaria e riduzione dell'ingestione di cibo ed acqua.

Conclusioni- questo studio ha dimostrato che la sola somministrazione transdermica di Recuvryra alla dose di 2,6 mg/kg 4 ore prima di un intervento chirurgico neurologico o ortopedico è sufficiente a garantire un'azione analgesica nel periodo postoperatorio ma può non essere sufficiente per il periodo intraoperatorio.

ABSTRACT

Key word-fentanyl transdermic, perioperative pain, neurological and orthopedic surgery, dog

Objective-evaluation of the analgesic effectiveness of transdermal fentanyl solution for intra- and postoperative pain control during neurologic and orthopedic surgery in dogs

Material and Methods-twelve healthy dogs of various breed and ages undergoing neurologic and orthopedic surgery were enrolled in this study. Dogs were premedicated with 2.6 mg/kg transdermic fentanyl solution 4 hours before the induction of anaesthesia. During this four hours heart rate (HR), respiratory rate (RR), mean arterial pressure (MAP) and temperature (T°) were monitored each hour. The patients were induced with propofol EV and maintained with isofluorane in oxygen. During anaesthesia and surgery, in addition to the parameter of HR, RR, MAP and T°, EtCO₂, SpO₂, EtIso were monitored every ten minutes following baseline values. In the event of a 20% increase in cardiovascular parameter, fentanyl EV was administered. At the end of surgery the following recovery times were recorded: blink reflex, extubation, head lift, sternal recumbency and standing position. In the postoperative phase pain was assessed with the Glasgow pain scale every 2 hours for the first 8 hours and every 4 hours for the next 40 hours. In the case of score \geq 5-6 subjects were treated with methadone to 0.1 mg / kg IV.

Results- Mean induction dose of propofol was 5.3 \pm 2.1 mg/kg. During the surgery 3 cases required rescue analgesia with fentanyl. Eight dogs received controlled mechanical ventilation. Three dogs received dopamine as agent for the MAP pressure maintenance. The mean recovery time recorded were 8.25 \pm 7.78 minutes for the blinking reflex, 17.73 \pm 12.48 minutes for the extubation, 20.85 \pm 13.73 minutes for the head lift, 69.14 \pm 69.4 minutes for the sternal recumbency and 109.6 \pm 108.8 minutes for the standing position. One dog required a rescue analgesia with methadone in the postoperative period. A light hypothermia was assessed in the early postoperative phase in all the patients. In two cases urinary retention and food and water intake reduction was recorded.

Conclusions- this study has shown that the only transdermal administration of Recuvryra at 2.6 mg / kg 4 hours before a neurological or orthopedic surgery is sufficient to ensure an analgesic in the postoperative period, whereas it could not be completely sufficient for the management of the intraoperative pain.

INTRODUZIONE

Il rinnovato interesse da parte dei Medici Veterinari per la gestione del dolore dei propri pazienti rappresenta un'ottima occasione per definire strategie terapeutiche appropriate per tali animali. Poiché il dolore rappresenta non solo il segnale inequivocabile di condizioni di salute inadeguate, ma contribuisce anche ad un'alterata funzionalità dell'organismo, nell'ultimo decennio si è avuto un incremento dell'attenzione nei confronti dell'analgesia peri-operatoria.

Potrebbe essere interessante andare ad indagare sui motivi del cambiamento dell'approccio nei confronti di una tematica così importante come quella del dolore perioperatorio; in passato, infatti, si pensava che la sensazione dolorifica prevenisse eventuali traumi che l'animale si sarebbe potuto procurare, derivanti ad esempio da un'eccessiva attività fisica che avrebbe potuto compromettere il processo di guarigione. Le ragioni di ciò potrebbero essere ricondotte alla necessità di sviluppare tecniche anestetiche sicure ed efficaci e farmaci specifici per il trattamento del dolore negli animali.

Nel 1986 l'International Association for the Study of Pain (IASP) ha definito il dolore come “un'esperienza sgradevole, sensoriale ed emotiva, associata a un danno tissutale in atto o potenziale, o descritto in termini di tale danno”. Inoltre, poiché gli animali possiedono tutte le componenti anatomiche e fisiologiche necessarie all'elaborazione dello stimolo nocivo, possono percepire il dolore a livello cosciente e non solo come stimolo riflesso; è per questo motivo che la IASP, pochi anni più tardi ha affermato che “l'impossibilità di comunicare non nega in alcun modo la possibilità che un individuo stia provando dolore e che sia necessario un appropriato trattamento per alleviarlo”. (Bufalari & Lachin, 2012).

Nella pratica, il fatto di andare a trattare il dolore solo in seguito all'instaurarsi del meccanismo nocicettivo è stato lentamente soppiantato da

un approccio di tipo preventivo volto a impedire o ridurre la trasmissione dello stimolo dolorifico prima, durante e dopo l'insulto tissutale.

Da un punto di vista prettamente fisiologico, lo stimolo nocicettivo è percepito a livello periferico (corno dorsale) sede in cui riceve una prima modulazione, per raggiungere il talamo attraverso il tratto spinoreticolodiencefalico e neospinotalamico. Dal talamo lo stimolo è trasmesso alla corteccia e alle strutture sottocorticali (sistema limbico e formazione reticolare) dove viene generata la sensazione cosciente del dolore con implicazioni comportamentali, sensoriali e conseguente attivazione del sistema nervoso simpatico.

L'ipotesi basata su studi scientifici è che la trasmissione dello stimolo dolorifico dalla periferia al midollo spinale induca un prolungato stato di sensibilizzazione nervosa a livello centrale, o ipereccitazione, che amplifica gli impulsi dolorifici provenienti dall'area lesa e dai tessuti circostanti. Tale evenienza comporta un maggiore dolore perioperatorio e conseguentemente una maggiore richiesta di farmaci analgesici nell'immediato postoperatorio. Le cause della sensibilizzazione a livello centrale sono varie e includono sensazioni dolorifiche preoperatorie, lesioni precedenti all'insulto chirurgico, stimoli nocicettivi che si sono sviluppati nell'intraoperatorio seguiti infine dalle lesioni tissutali che si possono riscontrare nel periodo postoperatorio.

Interrompendo la trasmissione dello stimolo dolorifico dalla periferia al midollo spinale si può quindi prevenire la sensibilizzazione del sistema nervoso centrale alla sensazione dolorifica, risultando così in una riduzione della richiesta analgesica in tutto il periodo perioperatorio. (Katz et al, 2011)

A tal scopo si è sempre più diffuso il concetto di *analgesia multimodale*, ovvero una combinazione di diversi farmaci analgesici con meccanismo d'azione differente, che risulta in un'azione sinergica e additiva analgesica con minori effetti collaterali rispetto alla sola somministrazione di un singolo farmaco.

Le strategie per combattere il dolore perioperatorio sono varie e prevedono l'utilizzo di diverse classi di farmaci: anestetici locali impiegati per blocco dei nervi periferici o neuro assiali, oppure utilizzati in infusione continua (lidocaina), α_2 -agonisti, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), antagonisti del recettore NMDA (ketamina) e gli oppioidi, che rappresentano, probabilmente, la categoria farmacologica che oggi viene più impiegata nel trattamento del dolore perioperatorio degli animali da compagnia.

All'interno di questa classe di farmaci si è progressivamente fatto strada un prodotto il cui principio attivo, il fentanyl, è noto ormai da molti anni, ma che si è rinnovato circa la concentrazione, via di somministrazione e modalità d'uso: *Recuvyra*, è un nuovo farmaco, a base di fentanyl 50 mg/ml, somministrabile per via transdermica registrato per la gestione del dolore postoperatorio del cane.

L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di saggiare l'efficacia analgesica di *Recuvyra* confrontandolo quindi con altri farmaci impiegati per la gestione del dolore perioperatorio del cane.

1 ANALGESIA PERIOPERATORIA

Storicamente, colui che per primo affermò che il dolore acuto e prolungato nel periodo postoperatorio possa essere intensificato da un danno tissutale che induce una sensibilizzazione nervosa centrale, fu George Washington Crile (1864-1943). Egli tentò un primo approccio multimodale comprendente diversi farmaci, etere e cloroformio, combinati con un'anestesia locale per prevenire la sensazione dolorifica proveniente dalle aree tissutali lese; questa combinazione di farmaci venne definita come "associazione a-nocicettiva".

In seguito Hutchins e Reynolds dimostrarono che l'utilizzo di procaina per effettuare un blocco nervoso nel corso di procedure odontoiatriche poteva prevenire lo sviluppo di dolore fino a due settimane successive all'insulto chirurgico. L'interesse nei confronti del meccanismo sottostante a queste affermazioni portò Wall et al. (1974) a dimostrare che una lesione tissutale è responsabile di un'aumentata attività nervosa che si traduce in una trasmissione d'impulsi di maggiore intensità e frequenza; studi successivi dimostrarono che tale attività nervosa potesse essere attenuata attraverso la somministrazione di oppioidi, anestetici locali, antagonisti dei recettori NMDA ed altre sostanze, per prevenire l'ipereccitabilità nervosa conseguente all'insulto tissutale e lo sviluppo di comportamenti correlati alla percezione del dolore cronico.

Fu Patrick Wall che nel 1988 per primo coniò il termine "*pre-emptive preoperative analgesia*" innescando così una nuova corrente di pensiero volta a prevenire il dolore acuto e cronico post-chirurgico. L'idea che l'insulto chirurgico possa innescare una sensibilizzazione nervosa centrale è stata ampliata per includere stimoli nocicettivi percepiti sia nel periodo preoperatorio, intraoperatorio, e postoperatorio. (Katz et al., 2011)

Nelle condizioni acute, il dolore è generalmente proporzionale allo stimolo; un piccolo trauma determina una lieve sensazione dolorifica; nel caso in cui

questo comporti un'inflammazione, come quella indotta dall'insulto chirurgico, progressivamente si svilupperà una sensibilizzazione periferica con conseguente mantenimento della sensazione dolorifica. Questa, rappresenta la fase da trattare per alleviare o prevenire il dolore conseguente a un intervento chirurgico.

Nel caso in cui lo stato infiammatorio non venga trattato e il dolore sia mantenuto, nel sistema nocicettivo avverranno delle modificazioni che determineranno il passaggio dal dolore acuto a quello cronico. Tale dolore non ha più una correlazione spazio temporale con l'insulto che lo ha creato essendo l'espressione di un processo sensoriale anomalo e risultando in un dolore di tipo cronico (Gurney, 2012). Esso è legato allo sviluppo nel sistema nervoso di modificazioni, sia morfologiche che biochimiche, talvolta irreversibili che portano all'attivazione del sistema anche in assenza dello stimolo tissutale, determinando la perdita di quelle caratteristiche di transitorietà e autolimitazione che tipicamente caratterizzano il dolore acuto e di lieve intensità. Tali cambiamenti comportano il passaggio della sensazione dolorifica da adattativa, con finalità protettive, a mal adattativa e quindi priva di qualsiasi finalità biologica, debilitante e responsabile di un forte peggioramento della qualità della vita del paziente. (Della Rocca & Bufalari, 2011)

Per evitare lo sviluppo di questa condizione negli ultimi anni il controllo del dolore nel cane e nel gatto è diventato una componente essenziale delle cure veterinarie. (Taylor, 2003)

Le conseguenze di un dolore non controllato, infatti, sono state per molto tempo sottovalutate; in conseguenza di uno stimolo dolorifico di entità medio/elevata l'organismo mette in atto una serie di reazioni che coinvolgono il sistema endocrino, nervoso, corticale e metabolico. Tutti questi effetti costituiscono la tipica risposta da stress la cui intensità e durata è direttamente proporzionale al danno tissutale. Ciò può determinare una complessa serie di reazioni a catena che comporta un'alterata funzionalità di vari organi e apparati con ovvie ripercussioni sulla

possibilità e velocità di guarigione dell'animale. (Della Rocca & Bufalari, 2011)

Per tale ragione occorre effettuare una terapia del dolore che indubbiamente porterà benefici per il paziente circa la funzionalità di organi e apparati e soprattutto per un miglioramento della qualità della vita, a maggior ragione se si tratta di animali traumatizzati o pazienti critici.

Purtroppo ancora oggi la valutazione e il riconoscimento del dolore risultano una pratica di non semplice riscontro, per questo motivo si tende a supporre che ci dovrebbe essere una certa predisposizione all'uso continuativo di farmaci analgesici; le conseguenze del dolore non trattato sono infatti peggiori di un eventuale sovradosaggio farmacologico. A differenza di quanto si pensava negli anni passati, lasciare un animale con una forte stimolazione dolorifica in atto è un fatto tutt'altro che vantaggioso, oltre ad essere un comportamento poco etico. Pertanto il trattamento e la prevenzione del dolore rappresentano un obiettivo chiave della professione veterinaria. (Della Rocca & Bufalari, 2011)

1.1 Analgesia preventiva

La *pre-emptive analgesia* si basa su di un approccio di tipo multimodale utilizzando farmaci che hanno la funzione di innalzare la soglia del dolore, bloccare o ridurre l'attivazione di nocicettori.

La sensazione dolorifica viene controllata in maniera migliore andando ad utilizzare vari agenti analgesici (*analgesia multimodale*), ognuno dei quali agisce andando a modulare lo stimolo nocicettivo a diversi livelli, riducendo i fenomeni di dipendenza da un particolare agente o meccanismo; il risultato consiste in un'azione di tipo sinergico con conseguente utilizzo di dosi farmaceutiche inferiori che permettono di ridurre gli effetti collaterali degli agenti analgesici comunemente utilizzati (Kehlet & Dahl, 1993). Essa viene definita come “un trattamento anti-nocicettivo volto a prevenire una sensibilizzazione nervosa centrale conseguente a insulti a livello tissutale”. (Gurney, 2012)

In sostanza, il concetto di *pre-emptive analgesia* si riferisce al momento in cui viene somministrato il farmaco analgesico sia prima che dopo l'incisione chirurgica. Tale teoria è stata ampliata alla luce di una sempre maggiore conoscenza dei vari fattori che determinano la sensibilizzazione nervosa centrale al dolore, con lo scopo di attenuare l'impatto della sensazione dolorifica pre-, intra- e postoperatoria, e questo è stato definito come *preventive analgesia*.

L'analgesia preventiva (*preventive analgesia*) viene definita come la somministrazione di farmaci analgesici prima dello stimolo algico.

Per prevenire il fenomeno di sensibilizzazione centrale il trattamento analgesico dovrebbe infatti cominciare prima della chirurgia, continuare durante e dopo la stessa. Ovviamente per raggiungere questo scopo le considerazioni del medico veterinario non possono prescindere dall'accurata conoscenza dal punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico dei medicinali a sua disposizione. (Gurney, 2012)

Un ulteriore approccio è quello di considerare la *preemptive analgesia* come componente della *preventive analgesia* correlata in maniera specifica alla sensibilizzazione nervosa indotta solamente dall'intervento chirurgico. (Kissin, 2011)

1.2 Analgesia intraoperatoria

Lo scopo dell'anestesia è quello di determinare una reversibile perdita di coscienza, amnesia, analgesia ed immobilità con un minimo rischio per il paziente. Poiché l'utilizzo di farmaci anestetici e analgesici, e loro adiuvanti, può alterare la naturale omeostasi del paziente, lo scopo del monitoraggio intraoperatorio è quello di fornire informazioni che possano essere utilizzate per massimizzare la sicurezza dell'anestesia. (Haskins, 1996)

Il monitoraggio ha inizio nel periodo preoperatorio quando il paziente viene attentamente valutato per evidenziare la presenza di eventuali anomalie. Una volta indotto con i tradizionali farmaci anestetici (barbiturici, propofol)

il piano anestesilogico raggiunto è tale da consentire la perdita di coscienza del soggetto e, a seconda della profondità del piano stesso, garantire un adeguato rilassamento muscolare e ridurre la risposta alla stimolazione chirurgica. La valutazione della profondità del piano anestesilogico viene effettuata mediante la stima del tono muscolare e dei riflessi muscolari infatti, nel caso in cui la profondità dell'anestesia non sia adeguata, è possibile osservare la comparsa di riflessi o movimenti spontanei. Questa evenienza è generalmente associata ad un approfondimento del piano anestesilogico e/o alla somministrazione di ulteriori farmaci analgesici.

Per evitare che si verifichino queste situazioni, la terapia analgesica dovrebbe essere iniziata prima dell'insulto dolorifico e continuata nella fase intraoperatoria per avere una costante stima dello stato algico del soggetto, nel tentativo di attuare un'analgia multimodale al fine di alleviare il più possibile il discomfort postoperatorio del paziente.

1.3 Analgesia postoperatoria

Negli ultimi anni il controllo del dolore nel cane e nel gatto è stato riconosciuto come componente essenziale delle cure veterinarie. La sensibilità dei proprietari nei confronti della sofferenza dei propri animali ha fatto muovere molti passi avanti in questo campo, facendo sì che il controllo del dolore fosse in prima linea nell'ambito del "*compassionate care*".

Il dolore chirurgico è un dolore clinico che si manifesta in un tempo relativamente breve, per cui rientra nella definizione di acuto, ma le cui conseguenze e complicazioni possono dare origine a un dolore di tipo cronico, anche neuropatico. (Fonda, 2009)

L'obiettivo della gestione del dolore dovrebbe essere quello di ridurre gli effetti del dolore patologico e debilitante, cercando invece di mantenere gli aspetti protettivi tipici del dolore fisiologico. Talvolta però la difficoltà di riconoscimento di uno stato algico in soggetti non verbalizzanti come gli

animali, associata a una relativa carenza di farmaci analgesici per essi registrati, comportano dei limiti d'intervento; per questo motivo la valutazione del dolore espressa dal medico veterinario deve basarsi su criteri che siano il più possibile oggettivi, cercando di differenziare il vero e proprio stato algico da comportamenti connessi a stress e paura. Inoltre, alla difficoltà di riconoscere il dolore provato dall'animale si deve aggiungere un'ulteriore complicazione: la difficoltà nella quantificazione. Infatti, può risultare complicato stabilire il grado di dolore provato dall'animale e l'eventuale capacità di risposta a tale condizione. (Mathews, 2000)

Nel tentativo di dare una valutazione oggettiva dello stato algico del paziente sono state valutate diverse risposte: in primo luogo *fisiologiche*, in quanto lo stimolo dolorifico è responsabile di una liberazione di catecolamine che determinano tachicardia e ipertensione, ridotta ventilazione polmonare, riduzione dell'assunzione di cibo e acqua e variazioni del diametro pupillare; *neuroendocrine*, con liberazione di cortisolo aumento della concentrazione ematica di glucagone e diminuzione dell'insulina; *metaboliche* con alterazione del metabolismo lipidico, glucidico e proteico, alterazione del bilancio idrico ed elettrolitico; *comportamentali* con depressione, minore propensione all'attività, abbattimento oppure aggressività verso il proprietario o altri animali. (Corletto, 2010)

La valutazione dell'aspetto comportamentale implica dei vantaggi non indifferenti poiché in caso di modificazioni può essere apprezzato nell'immediato, a differenza dei parametri fisiologici che necessitano di un certo tempo per poter essere misurati e, talvolta, degli esami appostiti (Mellor et al., 2000). Utilizzando il comportamento come variabile per identificare lo stimolo dolorifico dovranno essere valutate: *espressioni facciali*, ponendo attenzione alla posizione delle orecchie e all'eventuale sguardo verso la zona dolente o tendenza al lambimento di tale area; *vocalizzazioni* rappresentate da pianti, mugolii, lamenti, o vere e proprie urla; *andatura* in cui l'animale può apparire zoppicante, lento e riluttante,

rigido o nei casi più gravi incapace di muoversi; *risposta alle manipolazioni*, in cui può reagire in vari modi, quali il fatto di guardarsi intorno, retrarsi, ringhiare, proteggere l'area dolente e tentare di mordere, mentre alcuni soggetti tendono a rimanere del tutto immobili di fronte a qualsiasi manovra.

Nel caso in cui si decida di determinare il tipo e intensità dello stimolo algico provato da un soggetto si deve considerare il fatto che ci possano essere alcuni fattori quali la razza, l'età, il sesso, l'ambiente in cui l'animale vive ed eventuali esperienze algiche precedenti che ne possono influenzare le risposte.

Un approccio alternativo/complementare alla diagnosi clinica per la valutazione del dolore è rappresentato dall'impiego di scale del dolore o "*pain scores*". Tali scale forniscono al medico veterinario un valido supporto diagnostico poiché rappresentano uno strumento oggettivo e di rapido impiego utile a rilevare uno stato algico, cui può essere attribuito un punteggio che possa indirizzare verso un adeguato approccio terapeutico. Per la valutazione del dolore acuto si distinguono le *scale monoparametriche* da quelle *multiparametriche*. (Bufalari & Lachin, 2012)

Le scale monoparametriche sono state create allo scopo di andare a misurare l'intensità del dolore provato dagli animali, ed esse comprendono la scala visuale analogica (VAS) e quella numerica analogica (NAS), la scala numerica verbale (VNS) e la scala descrittiva semplice (SDS). Le prime tre quantificano il dolore prendendo come punto di riferimento l'assenza di dolore e la presenza di dolore estremo.

- La scala visuale analogica (VAS) è la rappresentazione grafica del dolore che un paziente crede di avvertire; è costituita da una linea orizzontale di 100 mm con due barre verticali all'estremità ed un cursore che, in medicina umana, viene spostato lungo la linea in corrispondenza del dolore presunto. Il sistema è interessante perché permette al paziente di esprimere soggettivamente la percezione del dolore. In medicina veterinaria, per ovvie ragioni, è l'osservatore che

pone la linea verticale, cercando di stimare, in base alla propria esperienza, il dolore percepito dall'animale. Sia in medicina umana che veterinaria si considera la barra verticale sinistra come indicatore dell'assenza di dolore, mentre quella a destra rappresenta un dolore insostenibile per il paziente. Utilizzando questa scala prima e dopo l'intervento chirurgico e confrontando le letture ottenute, è possibile non solo valutare il livello di dolore, ma anche determinare l'intervallo di dosaggio tra trattamenti successivi e l'efficacia del farmaco somministrato.

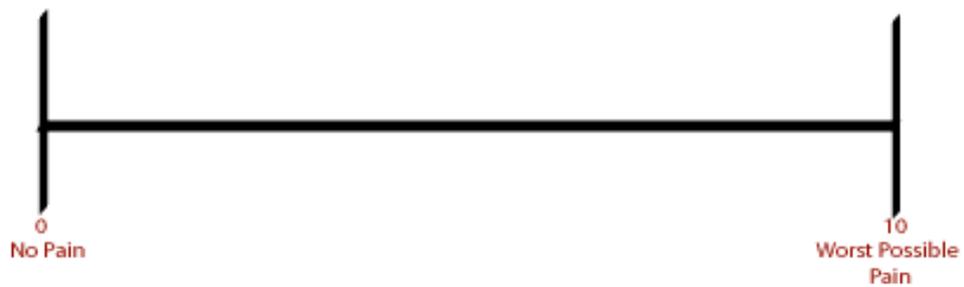


Figura 1.1: Scala Visuale Analogica (VAS)

- La scala numerica verbale (NAS), è simile alla precedente, ma si differenzia da essa poiché in questo caso il cursore viene spostato su una barra orizzontale numerata da 0 a 10. Il problema legato all'utilizzo di queste scale (VAS e NAS) in veterinaria è dovuto al fatto che nel tentare di interpretare il dolore provato dal paziente, l'osservatore fornisce una valutazione del tutto soggettiva, con conseguente bassa ripetibilità della valutazione sia tra operatori differenti che per lo stesso operatore in tempi diversi.

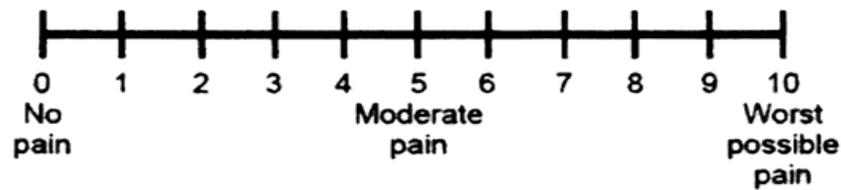


Figura 1.2: Scala Numerica Analogica (NAS)

- Nella scala numerica verbale o scala di gradazione numerica (VNS o NRS) il paziente attribuisce verbalmente un valore al dolore che prova scegliendo un numero da 0 a 10 o da 0 a 100.
- La scala descrittiva semplice (SDS) comprende 4 o 5 gradi di intensità di dolore: assente, lieve, moderato, severo, atroce. Ad ogni espressione viene assegnato un valore indicativo (da 0 a 4) che risulta essere il punteggio di dolore attribuito per quel soggetto. Il limite principale di questa scala consiste nel fatto di avere a disposizione un numero limitato di termini per la descrizione del dolore.

Una forma più complessa di scala descrittiva semplice è rappresentata dalla Canine Simple Descriptive Pain Scale proposta dalla Colorado University: in questa scala, ai 5 livelli di dolore previsti (da 0 a 4) sono associate alcune categorie descrittive corredate da immagini iconografiche che possono fornire un valido aiuto nella scelta del punteggio da assegnare.

Score No Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
		<input type="checkbox"/> Animal is sleeping and cannot be evaluated		
0		<input type="checkbox"/> Comfortable when resting <input type="checkbox"/> Happy, content <input type="checkbox"/> Not bothering wound or surgery site <input type="checkbox"/> Interested in or curious about surroundings	<input type="checkbox"/> Nontender to palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		<input type="checkbox"/> Content to slightly unsettled or restless <input type="checkbox"/> Distracted easily by surroundings	<input type="checkbox"/> Reacts to palpation of wound, surgery site, or other body part by looking around, flinching, or whimpering	Mild
2		<input type="checkbox"/> Looks uncomfortable when resting. <input type="checkbox"/> May whimper or cry and may lick or rub wound or surgery site when unattended <input type="checkbox"/> Droopy ears, worried facial expression (arched eye brows, darting eyes) <input type="checkbox"/> Reluctant to respond when beckoned <input type="checkbox"/> Not eager to interact with people or surroundings but will look around to see what is going on	<input type="checkbox"/> Flinches, whimpers cries, or guards/pulls away	Mild to Moderate Reassess analgesic plan
3		<input type="checkbox"/> Unsettled, crying, groaning, biting or chewing wound when unattended <input type="checkbox"/> Guards or protects wound or surgery site by altering weight distribution (i.e., limping, shifting body position) <input type="checkbox"/> May be unwilling to move all or part of body	<input type="checkbox"/> May be subtle (shifting eyes or increased respiratory rate) if dog is too painful to move or is stoic <input type="checkbox"/> May be dramatic , such as a sharp cry, growl, bite or bite threat, and/or pulling away	Moderate Reassess analgesic plan
4		<input type="checkbox"/> Constantly groaning or screaming when unattended <input type="checkbox"/> May bite or chew at wound, but unlikely to move <input type="checkbox"/> Potentially unresponsive to surroundings <input type="checkbox"/> Difficult to distract from pain	<input type="checkbox"/> Cries at non-painful palpation (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) <input type="checkbox"/> May react aggressively to palpation	Moderate to Severe May be rigid to avoid painful movement Reassess analgesic plan

Figura 1.3: Canine Simple Descriptive Pain Scale

- Un particolare tipo di scala numerica è invece il Mathews Pain Scoring System, che rappresenta in maniera dettagliata le caratteristiche del paziente in base all'intensità del dolore, considerando 10 possibili livelli di punteggio. Tale scala tuttavia non è di facile utilizzo in quanto presenta delle sfumature abbastanza sottili tra una classe e l'altra che rendono difficili l'attribuzione del punteggio e quindi della categoria.

Tutte le scale finora descritte presentano però degli svantaggi: innanzitutto esse considerano esclusivamente l'intensità di dolore provata dal paziente senza offrire una descrizione di tipo qualitativo della sensazione algica; secondariamente il punteggio di dolore finale provato dal paziente è conseguenza di un'interpretazione del tutto soggettiva del medico veterinario prestandosi a una elevata variabilità basata sulla diversa sensibilità degli operatori.

Per superare tali limiti sono state allestite le scale multiparametriche che consistono sempre di un sistema di gradazione numerica (Numerical Rating Scale) comprendente varie categorie (comfort, movimento, comportamento, vocalizzazioni, parametri fisiologici) con definizioni descrittive del dolore per ciascuna categoria.

Con queste scale l'operatore è incoraggiato a valutare alcuni aspetti del paziente che altrimenti potrebbero non essere considerati, andando così a valutare non solo l'intensità dello stimolo algico, ma anche risposte fisiologiche e comportamentali al dolore. Tra le principali scale multiparametriche si ricordano:

- Heyller and Gaynor Scale
- University of Melbourne Pain Scale
- Colorado State University Scale
- 4A Vet Scale
- Glasgow Composite Pain Tool

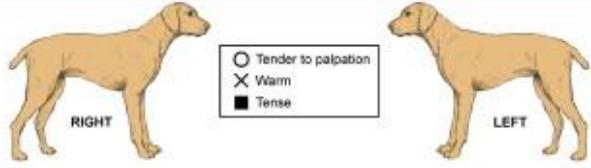


Colorado State University
Colorado State University Veterinary Medical Center
Canine Acute Pain Scale

Date _____
 Time _____

Rescore when awake Animal is sleeping, but can be aroused - Not evaluated for pain
 Animal can't be aroused, check vital signs, assess therapy

Pain Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
0		<input type="checkbox"/> Comfortable when resting <input type="checkbox"/> Happy, content <input type="checkbox"/> Not bothering wound or surgery site <input type="checkbox"/> Interested in or curious about surroundings	<input type="checkbox"/> Nontender to palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		<input type="checkbox"/> Content to slightly unsettled or restless <input type="checkbox"/> Distracted easily by surroundings	<input type="checkbox"/> Reacts to palpation of wound, surgery site, or other body part by looking around, flinching, or whimpering	Mild
2		<input type="checkbox"/> Looks uncomfortable when resting <input type="checkbox"/> May whimper or cry and may lick or rub wound or surgery site when unattended <input type="checkbox"/> Droopy ears, worried facial expression (arched eye brows, darting eyes) <input type="checkbox"/> Reluctant to respond when beckoned <input type="checkbox"/> Not eager to interact with people or surroundings but will look around to see what is going on	<input type="checkbox"/> Flinches, whimpers cries, or guards/pulls away	Mild to Moderate Reassess analgesic plan
3		<input type="checkbox"/> Unsettled, crying, groaning, biting or chewing wound when unattended <input type="checkbox"/> Guards or protects wound or surgery site by altering weight distribution (i.e., limping, shifting body position) <input type="checkbox"/> May be unwilling to move all or part of body	<input type="checkbox"/> May be subtle (shifting eyes or increased respiratory rate) if dog is too painful to move or is stoic <input type="checkbox"/> May be dramatic, such as a sharp cry, growl, bite or bite threat, and/or pulling away	Moderate Reassess analgesic plan
4		<input type="checkbox"/> Constantly groaning or screaming when unattended <input type="checkbox"/> May bite or chew at wound, but unlikely to move <input type="checkbox"/> Potentially unresponsive to surroundings <input type="checkbox"/> Difficult to distract from pain	<input type="checkbox"/> Cries at non-painful palpation (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) <input type="checkbox"/> May react aggressively to palpation	Moderate to Severe May be rigid to avoid painful movement Reassess analgesic plan



Comments _____

© 2006/PW Hellyer, SR Uhrig, NG Robinson

Figura 1.4: Colorado state University, Canine Simple Descriptive Pain

SHORT FORM OF THE GLASGOW COMPOSITE PAIN SCALE

Dog's name _____

Hospital Number _____ **Date** / / **Time**

Surgery Yes/No (delete as appropriate)

Procedure or Condition _____

In the sections below please circle the appropriate score in each list and sum these to give the total score.

A. Look at dog in Kennel

Is the dog?

(i)		(ii)	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area	4

In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section B and proceed to C
Please tick if this is the case then proceed to C.

B. Put lead on dog and lead out of the kennel.

C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site.

When the dog rises/walks is it?

(iii)	
Normal	0
Lame	1
Slow or reluctant	2
Stiff	3
It refuses to move	4

Does it?

(iv)	
Do nothing	0
Look round	1
Flinch	2
Growl or guard area	3
Snap	4
Cry	5

D. Overall

Is the dog?

(v)	
Happy and content or happy and bouncy	0
Quiet	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2
Nervous or anxious or fearful	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4

Is the dog?

(vi)	
Comfortable	0
Unsettled	1
Restless	2
Hunched or tense	3
Rigid	4

Total Score (i+ii+iii+iv+v+vi) = _____

Figura 1.5: Glasgow Composite Pain Tool Short Form

Tra i vantaggi che si possono riscontrare facendo uso delle scale multiparametriche vi è una valutazione del paziente più accurata rispetto a VAS o SDS, in quanto esse permettono di utilizzare un semplice metodo per ottenere un punteggio e inoltre, sono provviste di varie categorie per valutare se e quanto il paziente sia a proprio agio. I principali limiti di queste scale, invece, consistono in un loro uso soltanto in condizioni di dolore acuto sia esso conseguente a traumi o interventi chirurgici. A ciò si deve aggiungere il fatto che gli indici comportamentali riportati in alcune scale sopra menzionate sono stati definiti facendo riferimento prevalentemente alla specie canina, e sono di conseguenza poco applicabili in specie animali diverse da essa. (Bufalari & Lachin, 2012)

Da quanto esposto, si evince che per una corretta diagnosi di dolore negli animali, e per un adeguato approccio terapeutico risulta essenziale una profonda conoscenza delle caratteristiche etologiche delle varie specie animali e dei fondamenti di neurofarmacologia del dolore: è solo attraverso tali informazioni infatti che il medico veterinario acquisisce la capacità di applicare adeguati protocolli analgici, che vanno “cuciti” addosso al paziente.

Per diagnosticare la presenza di dolore, assume un'importanza fondamentale la *compliance* del proprietario dell'animale, che più di chiunque altro è in grado di riconoscere eventuali modificazioni del comportamento del proprio animale, e di riferire di cambiamenti ambientali che possano aver condizionato tali modificazioni.

2 OPZIONI TERAPEUTICHE PERIOPERATORIE

Alla luce di quanto esposto fino ad ora appare chiaro che emettere una corretta diagnosi di dolore non è semplice; un'anamnesi completa, un esame clinico approfondito e valutazioni di laboratorio appropriate sono fondamentali per individuare la causa dei comportamenti anomali presentati dal soggetto. Di conseguenza, una corretta diagnosi di dolore e della causa che ne è alla base, un'attenta valutazione delle condizioni del paziente e la scelta oculata dei farmaci adeguati consentono di intervenire sulla condizione algica in modo efficace e sicuro, promuovendo non solo il benessere psicofisico dell'animale ma anche e soprattutto permettendone una rapida guarigione.

Inibizione della Percezione

- Anestetici
- Oppioidi
- Alfa2 agonisti

Modulazione delle vie di conduzione spinali

- Inibizione sensibilità centrale*
- Anestetici locali
- Oppioidi o alfa2 agonisti
- FANS



Inibizione della Trasmissione

- Inibizione della conduzione dell'impulso*
- Anestetici Locali
- Alfa2 agonisti

Inibizione della Trasduzione

- Inibizione sensibilità periferica dei nocicettori*
- FANS
- Oppioidi
- Anestetici Locali

Figura 2.1: Meccanismo d'azione delle diverse classi farmacologiche

La comprensione dei meccanismi che sono alla base della percezione del dolore e di quelli che ne sottendono la modulazione (nel senso di antinocicezione) è indispensabile per la messa in atto di un adeguato approccio analgesico. Sulla base di questi meccanismi infatti risulta possibile individuare le maggiori classi di farmaci utilizzati nella terapia antalgica.

A livello di trasduzione farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), oppioidi, anestetici locali, possono prevenire la sensibilizzazione periferica dei nocicettori; per quanto riguarda la trasmissione gli anestetici locali si rendono responsabili dell'inibizione della trasmissione dell'impulso nervoso; a livello di modulazione delle vie spinali FANS, anestetici locali, oppioidi, α_2 -agonisti, antagonisti del glutammato, antidepressivi triciclici e anticonvulsivanti possono inibire la sensibilizzazione centrale; infine, anestetici generali, oppioidi, α_2 -agonisti, benzodiazepine e fenotiazine sono in grado di inibire il livello di percezione del dolore.

2.1 FANS

I FANS (in inglese NSAIDs, Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs), rappresentano degli ottimi analgesici da sempre ritenuti validi nei confronti del dolore infiammatorio. Attualmente, viste le recenti acquisizioni circa i meccanismi neurofisiologici che sono alla base della trasmissione dello stimolo algico e le recenti disponibilità di nuovi prodotti, le condizioni patologiche nelle quali può essere previsto il loro utilizzo sono aumentate, comprendendo anche situazioni non a sfondo infiammatorio, come il dolore neuropatico e legato a stati artrosici o cancerosi. (Perkowski & Wetmore, 2006)

I FANS utilizzati in veterinaria sono il Rimadyl[®] (carprofen), il Metacam[®] (meloxicam), il Previcox[®] (firocoxib), l'Onsior[®] (robenacoxib), il Cimalgex[®] (cimicoxib) e lo Zubrin[®] (tepoxalin).

Il loro meccanismo d'azione è basato sull'inibizione dell'enzima ciclossigenasi (COX), enzima fondamentale per il metabolismo dell'acido arachidonico, determinando effetti antinfiammatori, antipiretici e analgesici. I prodotti del metabolismo COX-dipendente dell'acido arachidonico includono prostaglandine (PG) classiche come la PGE₂, prostaciline e trombossani (TX). Molti di questi metaboliti rappresentano degli importanti mediatori della risposta infiammatoria periferica contribuendo alla sensibilizzazione periferica stessa. Inibendo la COX in periferia, pertanto, i FANS si rendono responsabili del contenimento dell'iperalgia primaria, che consiste in un aumento della risposta tissutale di fronte a stimoli algici. (Bufalari & Lachin, 2012)

Esistono due isoforme dell'enzima ciclossigenasi, (anche se recentemente è stata scoperta una nuova isoforma nel cervello), denominate COX-1 "costitutiva", perché sempre presente nei tessuti, o COX-2 "inducibile". I prodotti della COX-1 garantiscono una protezione della barriera mucosale gastrica, la perfusione epatica e renale, in particolar modo in condizioni di ridotto afflusso ematico come in caso di ipovolemie o ipotensione, e la normale aggregazione piastrinica. Invece, la COX-2 è presente nelle cellule infiammatorie, nei nervi periferici e nel sistema nervoso centrale sebbene sia stata ritrovata come forma costitutiva sia nel sistema nervoso centrale e a livello renale dove contribuisce insieme alla COX-1 alle funzioni fisiologiche di tali organi. (Perkowski & Wetmore, 2006)

La COX-2 favorisce la produzione di PGE₂, PGF₂, PGI₂ che determinano inibizione dell'aggregazione piastrinica e vasodilatazione, calore, rossore e gonfiore tipicamente associati allo stato infiammatorio; inoltre questa isoforma si ritrova prevalentemente a livello del corno dorsale del midollo spinale dove contribuisce alla diffusione dello stimolo algico e la cui inibizione darà luogo ad un effetto analgesico. (Malberg & Yaksh, 1992)

Fino a poco tempo fa si pensava che l'inibizione delle COX rappresentasse il principale meccanismo dei FANS responsabile dell'effetto analgesico;

oggi, invece, sappiamo che tale effetto è legato all'inibizione delle COX-2 a livello centrale.

Di conseguenza, le molecole che andranno ad inibire in maniera selettiva questa isoforma rappresentano sicuramente degli ottimi analgesici andando a ridurre gli effetti collaterali che derivano dall'inibizione delle COX-1.

Tali farmaci sono classificati in base all'affinità per le isoforme enzimatiche in:

- Inibitori non selettivi delle COX
- Inibitori preferenziali della COX-1 e inibitori selettivi della COX-1
- Inibitori preferenziali della COX-2 e inibitori selettivi della COX-2

Riassumendo, quindi, se gli effetti benefici si possono sostanzialmente classificare in un effetto analgesico, antinfiammatorio e antipiretico, gli effetti collaterali conseguenti al loro impiego sono: ulcere ed emorragie dell'apparato gastroenterico, nefrotossicità a causa dell'ischemia renale presente maggiormente in pazienti con ridotta perfusione periferica; epatotossicità, generalmente gestibile con la semplice interruzione del trattamento farmacologico, ridotta funzionalità piastrinica, per cui è necessario porre attenzione nei confronti di pazienti che presentano difetti di coagulazione in atto o potenziali (ad esempio in previsione di un intervento chirurgico).

Da quanto esposto risulta quindi che i "FANS possano agire in maniera efficace sulla componente infiammatoria del dolore e, talvolta, garantiscono un'azione analgesica a livello centrale non indifferente, tanto da rientrare spesso all'interno di protocolli antalgici.

Il loro impiego è utile "non soltanto in pazienti sottoposti a chirurgia ma anche per i politraumatizzati e oncologici dove il dolore ha anche una componente infiammatoria". (Bufalari & Lachin, 2012)

2.2 Oppioidi in bolo

Tra i sistemi di neurotrasmissione coinvolti nella modulazione della sensazione dolorosa, quello oppioidoergico rappresenta probabilmente il più importante; tuttavia i suoi recettori sono sottoposti all'azione neuromodulatrice di oppioidi endogeni quali encefaline dinorfine ed endorfine. Questi farmaci vengono solitamente classificati in base alla selettività d'azione sui loro recettori chiamati recettori μ , κ , δ , σ , ϵ . La stimolazione di essi da parte di tali farmaci risulta in una ridotta attività dell'adenilatociclastasi e conseguente diminuzione dell'AMPc. I recettori κ e δ sembrano svolgere la loro attività attraverso un aumento della conduttanza al K^+ e riduzione dell'ingresso di ioni Ca^{++} nella cellula. Nell'insieme l'effetto delle azioni esercitate risulta nell'inibizione della liberazione presinaptica di neurotrasmettitori come (glutammato e sostanza P) dovuta a iperpolarizzazione di membrana e/o ridotta disponibilità di Ca^{++} ed una stabilizzazione della membrana postsinaptica. (Della Rocca & Catanzaro, 2011)

Le azioni che conseguono alla stimolazione delle varie classi di recettori sono diverse:

- **Recettori μ :** si distinguono in tre sottotipi μ_1 , μ_2 e μ_3 . I primi, dotati di un'elevata affinità per gli oppioidi sono i responsabili dell'analgesia a livello sovraspinale indotta da questi farmaci in quanto sono presenti in elevata quantità nella sostanza grigia periacqueduttale. In conseguenza della loro attivazione si ha l'attivazione delle vie inibitorie discendenti che modulano la trasmissione del dolore a livello del corno dorsale del midollo spinale. I recettori μ_2 si trovano a livello spinale ed hanno una minore affinità per gli oppioidi esogeni rispetto al sottotipo precedente. Essi sono anche i responsabili della depressione respiratoria indotta da oppioidi. I μ_3 sembrano avere un'azione prevalentemente immunosoppressiva a livello dei globuli bianchi e sono attivati sia da morfina che da codeina.

- **Recettori κ :** anch'essi si dividono in tre sottotipi, quali i κ_1 responsabili di un'azione analgesica a livello spinale, κ_2 con azione ancora non ben definita, κ_3 responsabili di analgesia a livello sovraspinale. Sembrano questi i recettori coinvolti nelle risposte di miosi, disforia e sedazione.
- **Recettori δ :** si tratta di recettori che interagiscono prevalentemente con oppioidi endogeni (metencefalina, leucocefalina, dinorfine, endorfine); sono responsabili di un'analgesia a livello spinale, e gli effetti conseguenti ad una loro attivazione possono essere midriasi e disforia.
- **Recettori σ :** si tratta di una classe "anomala", spesso non considerata facente parte degli oppioidi in quanto non antagonizzata dal naloxone. Le conseguenze di un'attivazione di questi recettori sono disforia, allucinazioni, stimolazione dei centri vasomotorio e respiratorio.
- **Recettori ϵ :** l'identità e l'esistenza di questa classe di recettori sono ancora ampiamente dibattute a causa del fatto che le ricerche e gli studi sperimentali volti a dimostrare le conseguenze di una loro attivazione sono ostacolate dall'assenza di un ligando selettivo per essi. (Bufalari & Lachin, 2012)

Gli oppioidi producono i loro effetti farmacologici attraverso il legame con questi specifici recettori localizzati primariamente nel sistema nervoso centrale (SNC). Essi possono legarsi con uno, due, o tutti questi recettori nonostante, nella pratica, gli oppioidi con maggiore azione analgesica sono quelli che mostrano una certa selettività per i recettori di tipo μ . Recentemente, è stato dimostrato che questi recettori si localizzano anche a livello periferico e ciò giustifica l'utilizzo di oppioidi per produrre analgesia a livello locale, per esempio per infiltrazioni intra-articolari. In funzione del legame con i diversi recettori essi si classificano in:

- **Agonisti completi:** morfina, meperidina, metadone, fentanyl, alfentanil, sulfentanil, remifentanil. In questa classe rientrano i

farmaci con alta affinità per i recettori μ , ma in grado di legarsi anche ai recettori κ e δ . Essi producono un'ottima analgesia e sono in grado di determinare una certa sedazione; inoltre hanno un rapporto dose-effetto lineare e quindi la dose può essere aumentata per raggiungere il grado di analgesia richiesto, a differenza degli agonisti parziali e agonisti/antagonisti che tendono a raggiungere un plateau oltre il quale non aumenta l'effetto analgesico.

- **Agonisti parziali:** buprenorfina, codeina molecole in grado di legarsi in maniera selettiva ai recettori μ ; tale legame è molto stabile e duraturo risultando difficilmente antagonizzabile sia dagli agonisti puri che dagli antagonisti.
- **Agonisti-antagonisti:** butorfanolo. Questa molecola è in grado di legarsi in maniera selettiva ai recettori κ (e forse δ), e comportarsi come antagonista sui recettori μ . Tale effetto farmacologico può essere sfruttato nel caso si renda necessario ridurre o eliminare alcuni effetti collaterali come la disforia o la depressione respiratoria.
- **Antagonisti:** naloxone. Quando iniettato da solo non produce nessun effetto farmacologico, tuttavia legandosi ai recettori previene il legame con essi da parte degli agonisti. L'azione antagonista è rivolta in misura maggiore ai recettori μ e minore sui κ e δ . Annullando ogni effetto degli oppioidi, quindi, è in grado anche di ridurre o eliminare l'azione analgesica. (Flaherty, 2009)

Quando gli oppioidi sono somministrati per via endovenosa sono in grado di raggiungere rapidamente il sito di legame e produrre quindi un'azione farmacologica in breve tempo, fatta eccezione per la morfina (idrosolubile) a causa del maggior tempo impiegato per penetrare attraverso la barriera ematoencefalica nel sistema nervoso centrale. La loro potenza (ovvero la quantità di farmaco necessaria per produrre un determinato effetto clinico) è espressa prendendo come modello la morfina, cui è stato assegnato il valore 1.

La maggior parte degli oppioidi è metabolizzata a livello epatico tramite il processo di glucoronazione o dimetilazione ed escreti per via renale. (Bufalari & Lachin, 2012)

Per quanto riguarda le azioni prodotte, esse comprendono: azione analgesica, sia a livello centrale che periferico riducendo la trasmissione dello stimolo nocicettivo e alterando la componente affettiva del dolore; sedazione, il cui grado varia in funzione del principio attivo scelto in base alle sue interazioni con recettori μ e in misura ridotta, κ ; a livello cardiovascolare producono limitati effetti nonostante si possano verificare casi di bradicardia quando viene somministrato un potente μ -agonista come conseguenza di una stimolazione vagale. Essi inoltre possono indurre vasodilatazione sia arteriosa che venosa, con conseguente ipotensione sistemica. Sia la morfina che la meperidina possono causare rilascio di istamina se somministrate per via endovenosa, che rappresenta un fattore di rischio legato al loro utilizzo, mentre fentanyl e derivati sono meno ipotensivi garantendo una maggiore stabilità dal punto di vista emodinamico.

Per quanto riguarda l'apparato respiratorio, gli oppioidi causano una depressione respiratoria andando ad agire sui centri del respiro causando ipercapnia e determinando una diminuzione del volume minuto respiratorio attraverso una bradipnea (Flaherty, 2009). A livello del centro della termoregolazione possono indurre significative modificazioni della temperatura corporea, anche in questo caso, in funzione del recettore stimolato. Quando la temperatura aumenta oltre il limite fisiologico si sviluppano delle reazioni fisiologiche e comportamentali quali vasodilatazione, polipnea e alterazione del metabolismo. In relazione all'apparato gastroenterico essi determinano aumento del tono della muscolatura liscia e degli sfinteri con riduzione della peristalsi e costipazione. Inoltre le molecole morfino-simili stimolano l'area CTZ (Chemoreceptor Trigger Zone) del midollo allungato determinando vomito. Infine a livello oculare determinano miosi. (Bufalari & Lachin, 2012)

In seguito all'iniezione endovenosa del farmaco la concentrazione plasmatica a livello arterioso raggiunge un picco per poi diminuire progressivamente; a causa dell'alta liposolubilità, gli oppioidi hanno un elevato volume di distribuzione e, poiché sono distribuiti in maniera ampia e rapida ai vari tessuti corporei, tale redistribuzione ha un forte impatto nella riduzione della concentrazione plasmatica dell'oppioide soprattutto nel primo periodo dopo l'iniezione. (Fukuda, 2010)

Da un punto di vista farmacocinetico gli oppioidi sono basi deboli; quando si trovano all'interno di una soluzione si separano in basi libere e protoni in relazione al pH e alla pKa (costante di dissociazione). Le basi libere hanno una maggiore liposolubilità rispetto a quelle cariche positivamente ed è proprio tale caratteristica che permette il trasporto all'interno del sito d'azione. Di conseguenza, gli oppioidi con un'elevata liposolubilità avranno un onset d'azione più rapido. (Fukuda, 2010)

2.2.1 Morfina

La farmacocinetica della morfina è significativamente differente da quella del fentanyl e delle molecole simili, in funzione della sua bassa liposolubilità. Essa possiede una pKa maggiore del pH fisiologico, perciò dopo una singola iniezione endovenosa una piccola quantità di molecole si trova nella forma ionizzata (10-20%).

La sua penetrazione nel SNC è più lenta rispetto agli altri oppioidi e il farmaco ha uno scarso legame proteico. La morfina viene metabolizzata principalmente a livello epatico tramite un processo di glucuronazione ma anche il rene gioca un ruolo importante nel metabolismo extraepatico.

La morfina-3-glucoronide (M-3-G) è il principale metabolita della morfina ma, non legandosi a nessun recettore, è privo di attività analgesica; sembrerebbe in grado di antagonizzare la morfina stessa, fatto responsabile di una maggiore variabilità nella risposta sia alla resistenza che alla terapia analgesica. La morfina-6-glucoronide (M-6-G) rappresenta all'incirca il 10% dei metaboliti della morfina e un μ -agonista più potente di essa e con

azione simile (Fukuda, 2010); studi recenti hanno cercato di valutare gli effetti della somministrazione dell'M-6-G al posto della morfina, poiché esso ha una durata d'azione maggiore e minori effetti collaterali quali vomito, nausea e depressione respiratoria. Tuttavia gli studi in merito sono ancora scarsi e solo quando questi riscontreranno una maggiore riduzione degli effetti collaterali e il mantenimento di un'adeguata azione analgesica la M-6-G potrà essere considerato il successore della morfina. (Eveline, 2006).

L'emivita della morfina è breve, circa 2 ore ed oltre all'azione analgesica essa può determinare un grado di sedazione dose-dipendente a cui consegue una riduzione dell'attività locomotoria, passaggio dalla stazione quadrupedale a quella di decubito sternale o laterale. (Kamata et al, 2011)

L'escrezione avviene per via renale dove l'M-3-G e M-6-G idrosolubili vengono eliminati; tale fatto è da considerare in soggetti con una ridotta clearance renale.

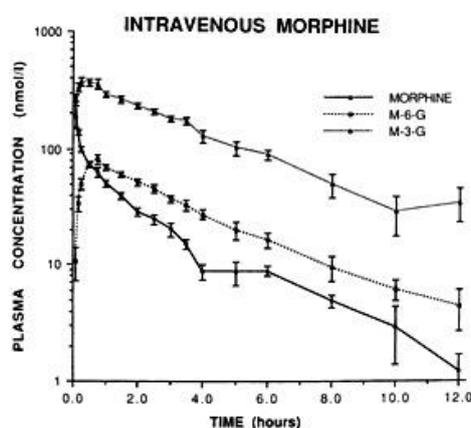


Figura 2.2: Concentrazione plasmatica media di morfina, M-6-G, M-3-G, dopo somministrazione endovenosa di morfina

2.2.2 Fentanyl

Si tratta di un farmaco utilizzato a scopo analgesico e sedativo che ha trovato sempre maggiori consensi per il trattamento del dolore acuto. Il fentanyl è considerato un valido analgesico, con attività completa μ -agonista, che può essere impiegato nel trattamento del dolore utilizzando la via di somministrazione che più si addice al paziente: orale (OS), endovenosa (EV), sottocutanea (SC), intramuscolare (IM), transdermica. Si tratta di una molecola sintetica con attività agonista sui recettori μ , κ e δ e con una potenza e capacità sedativa 80-100 volte maggiore rispetto alla morfina.

In seguito alla somministrazione EV l'onset necessario per produrre l'azione analgesica varia tra 1 e 5 minuti ed il picco di effetto è visibile nell'arco dei 2-5 minuti successivi; la durata dell'azione analgesica è relativamente breve essendo compresa tra 5 e 15 minuti in base alla dose somministrata. Questa breve durata d'azione è legata alla sua elevata attività lipofilica che permette al farmaco di attraversare rapidamente la barriera ematencefalica andando quindi a legarsi ai recettori μ in maniera rapida, dopo la sua somministrazione.

Ha un elevato volume di distribuzione che, considerato in associazione alla ridotta emivita, lo rende un farmaco che tende ad accumularsi in maniera esponenziale dopo infusione continua; vista la durata relativamente lunga della sua emivita di eliminazione e considerato che essa tende ad aumentare progressivamente in corso di infusione continua, una volta trascorse un paio di ore dall'inizio dell'infusione i dosaggi dovrebbero essere ridotti. (Nola et al., 2000).

Come gli altri oppioidi viene metabolizzato a livello epatico, ma a differenza di quanto avviene per la morfina, il suo metabolita è sprovvisto di attività farmacologica e viene escreto per via renale con un'emivita di eliminazione compresa tra le 2 e 4 ore. (Pasero, 2005)

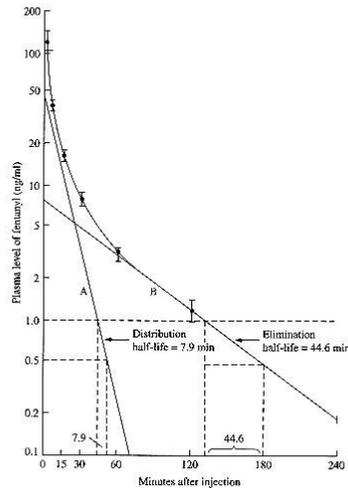


Figura 2.3: Concentrazione plasmatica di fentanyl somministrato per via endovenosa alla dose di 50 mcg/kg

Il fentanyl causa una depressione respiratoria dose-dipendente che si rende evidente con una diminuzione del volume tidale, della frequenza respiratoria ed un progressivo aumento della CO_2 a fine espirazione ($EtCO_2$). Esso ha inoltre un effetto *sparing* sulla quantità di propofol e alogenato necessaria per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia in corso di procedure chirurgiche: nello studio eseguito da Covey-Crump (2008) si riporta che la somministrazione endovenosa di un singolo bolo da 2 mcg/kg prima dell'induzione con propofol sia in grado di abbattere significativamente la quota di anestetico necessaria per l'induzione, senza causare disforia, eccitazione o alterazioni emodinamiche; altri studi sperimentali dimostrano che la somministrazione di 5-10 mcg/kg seguiti da un'infusione continua (Constant Rate Infusion: CRI) alla dose di 10 mcg/kg/h possano ridurre la MAC dell'isofluorano di circa il 50 %. (Ueyama et al., 2009)

Visto lo scarso impatto sul sistema cardiovascolare e la sua brevità d'azione il farmaco viene ampiamente utilizzato anche in pazienti traumatizzati, compresi i traumi cranici a condizione che vi sia un accurato monitoraggio della funzione respiratoria; la depressione sui centri del respiro che induce può infatti portare ad un'ipercapnia con conseguente ulteriore

vasodilatazione a livello cerebrale e ampliamento del danno secondario a carico del SNC.

Come effetti collaterali, il fentanyl può determinare una bradicardia di origine vagale che viene generalmente trattata mediante l'utilizzo di anticolinergici, quando la pressione arteriosa media scende al di sotto dei limiti considerati accettabili, o la bradicardia compare in maniera improvvisa.

Studi recenti (Becker et al., 2013) riportano, come effetto collaterale, la disforia con una prevalenza che varia dall'1-22%. Molto spesso la disforia e il dolore sono confusi, se non valutati attentamente, in quanto caratterizzati da atteggiamenti comuni: vocalizzazioni, inquietudine, iper-reattività a stimoli esterni. Tuttavia, a tal proposito sarebbe utile avere ulteriori informazioni, per valutare la prevalenza di disforia conseguente alla somministrazione di fentanyl: tale manifestazione è legata a vari fattori quali la razza, variabili fisiologiche, ulteriori trattamenti (epidurale, per esempio) e trattamento medico durante l'anestesia per andare ad identificare le variabili connesse con questi episodi. Per trattare questo effetto collaterale lo studio riporta la somministrazione di ansiolitici, sedativi, o antagonisti del fentanyl come il naloxone, con lo scopo di antagonizzare l'effetto collaterale senza però andare ad alterare l'azione analgesica del farmaco.

2.2.3 Metadone

È un oppioide sintetico agonista puro per i recettori μ , δ , κ la cui efficacia analgesica è relativamente sicura (Dobromylskyij et al., 2000). È disponibile in forma racemica e l'isomero levogiro ha dimostrato una potenza analgesica 25 volte superiore al destrogiro. Ha caratteristiche simili alla morfina, dalla quale però si differenzia sia per una maggior durata d'azione (Fukuda, 2010) che per la scarsa capacità di indurre il vomito e rilascio di istamina (Bufalari & Lachin, 2012). Oltre all'azione agonista

esercitata sui recettori sopra elencati, il metadone possiede anche un'elevata affinità per i recettori NMDA.

Una volta somministrato, esso mostra un elevato legame proteico (circa il 90%), viene metabolizzato a livello epatico dall'enzima citocromo-P450 e in particolare dall'isoforma CYP3A4 e i metaboliti prodotti vengono eliminati con le urine.

Il profilo farmacocinetico dimostra come abbia una buona biodisponibilità quando somministrato per via intramuscolare o sottocutanea, mentre ha una biodisponibilità molto bassa quando somministrato per via orale nel cane (Kukanich et al., 2005).

I livelli plasmatici di metadone considerati efficaci per il controllo del dolore non sono stati ancora determinati per il cane. Dalla farmacocinetica è stato dimostrato che ha un'emivita di 3-4 ore quando somministrato per via endovenosa. La somministrazione per via sottocutanea permette di avere un'emivita più lunga (8-11 ore) ma aumenta la variabilità individuale (Ingvast-Larsson et al., 2010). Il dosaggio varia da 0,2 a 0,5 mg/kg per il trattamento clinico del dolore medio-intenso.

Come effetti collaterali può indurre scialorrea, bradicardia e, alla polipnea (panting) che si presenta nelle fase iniziali, si contrappone, in un secondo momento, una bradipnea più o meno marcata con riduzione del volume minuto; tale depressione respiratoria può diventare grave qualora il farmaco venga associato ad altri agenti anestetici con azione deprimente sul centro del respiro. (Bufalari & Lachin, 2012)

Studi sperimentali dimostrano che la somministrazione perioperatoria di metadone prima dell'intervento chirurgico permette un significativo abbassamento del cosiddetto *pain scores* nel periodo postoperatorio. (Gottschalk et al., 2011)

2.2.4 Buprenorfina

E' un farmaco agonista parziale dei recettori μ , con discrete capacità analgesiche che può essere impiegato nel trattamento del dolore subacuto/cronico di lieve o moderata intensità, anche in associazione a FANS. Il vantaggio derivante da un suo utilizzo, rispetto a quello di un altro oppioide risiede nel fatto che ha una durata d'azione maggiore di tutti gli altri farmaci appartenenti a questa classe, per un totale di 6-12 ore.

Nonostante il suo largo impiego, esistono ancora diversi dubbi circa il meccanismo d'azione di questo farmaco. Certo è il suo legame con i recettori μ ai quali si lega avidamente con "scarsa azione intrinseca": ciò sta ad indicare che a bassi dosaggi il farmaco è in grado di antagonizzare l'azione analgesica della morfina, mentre ad alti dosaggi può determinare un aumento dell'effetto analgesico in misura dose-dipendente (Pick et al., 1997); i dubbi maggiori risiedono tuttavia nel meccanismo d'azione che coinvolge i recettori κ , verso i quali alcuni autori sostengono che eserciti un effetto antagonista, mentre altri affermano che abbia effetto agonista, seppur lieve, anche su questa classe recettoriale. (Jhonson et al., 2005)

Altri studi, confermano questa ipotesi, dimostrando l'interazione del farmaco con i recettori κ_3 e, in misura minore, κ_1 . Essi dimostrano che l'azione analgesica prodotta dalla buprenorfina abbia una componente mediata dall'attivazione dei recettori κ_3 mentre si comporti come antagonista sui recettori κ_1 . Il largo impiego del farmaco ha permesso di appurare la sua scarsa correlazione con fenomeni disforici che di solito si accompagnano all'attivazione dei recettori κ , per cui essa viene in definitiva considerata una molecola con azione agonista parziale ad elevata affinità sui recettori μ , e antagonista sui κ . (Pick et al., 1997)

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, occorre anche sottolineare il fatto che come gli altri oppioidi ad azione agonista-antagonista la buprenorfina mostra un "effetto tetto" o *ceiling*; esso indica il fatto che all'aumentare del dosaggio farmacologico tendono ad aumentare anche la sedazione, depressione respiratoria, e l'azione analgesica, ma fino ad un

determinato livello oltre cui l'ulteriore somministrazione di boli di farmaco non risultano in analgesia addizionale né in effetti nocivi, sebbene la durata dell'azione analgesica possa essere aumentata. Studi condotti a tal proposito nell'uomo, confrontando due diversi dosaggi di questo farmaco, hanno dimostrato che tale effetto tetto esiste per quanto riguarda la depressione respiratoria ma non per l'azione analgesica. (Dahan et al., 2006)

Il legame della buprenorfina con i recettori μ e κ viene definito da vari autori "avido": l'affinità è 1,7 volte maggiore rispetto al legame mostrato dal fentanyl. Essendo un farmaco altamente lipofilo penetra in maniera rapida all'interno del SNC ma successivamente si distribuisce lentamente al suo interno, fatto responsabile della lenta comparsa dell'effetto analgesico (onset 30-60 minuti). In maniera simile, la difficoltà di distaccarsi dai recettori è alla base della sua lunga durata d'azione (4-12 ore). Le conseguenze di ciò riguardano il fatto che, oltre ad essere difficilmente antagonizzabile, il fortissimo legame recettoriale che si instaura tra la buprenorfina e i suoi recettori comporta un effetto praticamente nullo di altri oppiacei μ -agonisti somministrati alle dosi consigliate per implementare l'effetto analgesico. Questo effetto viene dimostrato dallo studio effettuato da Goyenechea Jiramillo et al. (2006), dal quale si evince che una premedicazione a dosaggi elevati con buprenorfina influenza in maniera negativa l'efficacia analgesica di sulfentanil impiegato nell'intraoperatorio. Una volta somministrata, essa mostra un legame proteico elevato (98%), viene metabolizzata a livello epatico ed eliminata principalmente a livello fecale, e in misura minore (27%), per via urinaria.

2.2.5 Butorfanolo

Si tratta di un farmaco che svolge attività agonista sui recettori κ e antagonista sui μ , caratteristica che ne limita gli effetti collaterali ma anche la sua efficacia analgesica; tale proprietà potrebbe essere sfruttata somministrando il farmaco a basse dosi e andando così ad antagonizzare la depressione respiratoria indotta da un μ -agonista. Come già detto per la

buprenorfina, sia riguardo l'azione analgesica che quella sedativa e depressiva sul sistema respiratorio, il butorfanolo mostra il cosiddetto *ceiling effect*, per cui oltre una certa dose non si ha un aumento né degli effetti desiderati né di quelli collaterali

E' ottimo per il trattamento del dolore viscerale, mentre manifesta una scarsa analgesia sul dolore somatico. Le sue proprietà sedative lo rendono un farmaco indicato nella premedicazione, soprattutto in associazione a farmaci α_2 -agonisti (Girard et al., 2010), qualora il paziente debba subire procedure diagnostiche con un basso grado di algia.

Ha un rapido onset: essendo altamente liposolubile la comparsa degli effetti dopo somministrazione endovenosa si ha già 1 minuto dopo l'iniezione. La sua efficacia analgesica e sedativa hanno una durata compresa tra 1 e 3 ore in funzione della dose somministrata e della via di somministrazione; ha un buon legame proteico. Viene metabolizzato a livello epatico ed escreto in gran parte con le urine, mentre una quantità ridotta (11-14%) escreto con la bile ed eliminato con le feci. Un sovradosaggio può essere causa di letargia e depressione del sistema nervoso centrale e circolatorio. (Fukuda, 2010)

È l'unico oppioide endovenoso registrato per l'utilizzo veterinario in Italia.

2.3 Farmaci in infusione continua

Negli ultimi anni sono state sviluppate nuove strategie analgesiche che prevedevano l'utilizzo non di nuove molecole farmacologiche ma, semplicemente, un diverso impiego delle medesime; uno dei più grandi cambiamenti nell'utilizzo di farmaci analgesici è stato l'impiego di infusioni continue, utilizzate come strategia analgesica nel periodo intra- e postoperatorio. Oggi, esistono diverse tecniche di infusione, a scopo analgesico, che riguardano svariate molecole quali ad esempio, oppioidi (fentanyl, morfina ecc.), anestetici locali (lidocaina), α_2 -agonisti (dexmedetomidina), antagonisti del recettore NMDA (ketamina).

La somministrazione di boli ripetuti è probabilmente più semplice e non necessita di particolari accorgimenti, ma d'altra parte, soprattutto se la

procedura chirurgica non è breve, porta ad un maggior dispendio di farmaco e ad un suo accumulo con probabili effetti collaterali.

I vantaggi derivanti dall'infusione continua di farmaci, paragonata alla semplice somministrazione di boli, derivano dalla possibilità di ottenere un piano analgesico più bilanciato eliminando i picchi plasmatici che caratterizzano la cinetica a boli e riducendo quindi la dose totale di farmaco somministrato. (Murrell, 2008)

I farmaci con una breve durata d'azione come ad esempio il fentanyl sono ideali per la somministrazione in infusione poiché in questo modo si evita la necessità di somministrare boli ripetuti ad intervalli molto brevi, che nella pratica clinica risulta difficilmente attuabile.

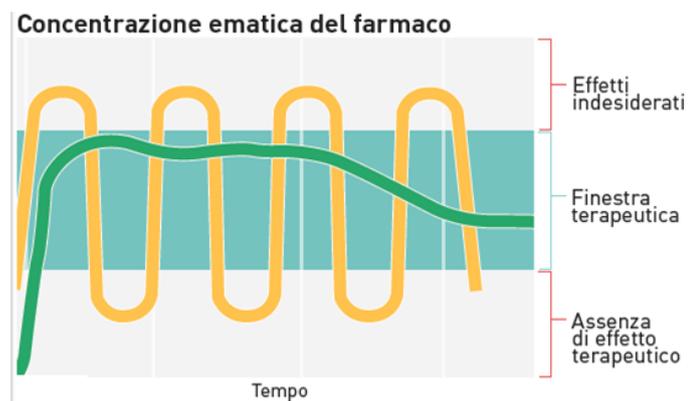


Figura 2.4: Confronto tra tecnica a boli (giallo) e infusione continua (verde)

Altri vantaggi che derivano dall'infusione continua consistono in: un dosaggio farmacologico più basso che permette una riduzione degli effetti collaterali, maggiore controllo sulla gestione del farmaco (maggiore semplicità nel cambiamento della dose) e riduzione dei costi. (Murrell, 2008)

2.3.1 Fentanyl

Il fentanyl citrato è un farmaco dotato di elevata affinità per i recettori μ degli oppioidi, dotato di un rapido onset time, una breve durata d'azione, ed elevata potenza analgesica (Yaksh et al., 1986). Per questo motivo esso viene largamente utilizzato in corso di anestesia generale con agenti anestetici volatili od iniettabili allo scopo di implementare l'azione antidolorifica del piano analgesico stabilito.

Poiché la farmacocinetica sia durante che dopo l'infusione continua di fentanyl non è completamente conosciuta, sono stati condotti studi sperimentali a questo proposito; in particolare Sano et al (2006) hanno tentato di valutare il profilo farmacocinetico del fentanyl sia dopo singola iniezione che dopo un'iniezione seguita da una infusione continua. Tale studio ha dimostrato che la concentrazione plasmatica di fentanyl dopo iniezione endovenosa tende rapidamente a diminuire nell'arco dei 20 minuti successivi al bolo. A questo proposito sembra che la diminuzione della concentrazione plasmatica avvenga rapidamente nella fase iniziale come conseguenza della redistribuzione del farmaco dal comparto centrale a quello periferico.

La clearance corporea del farmaco sta alla base della velocità di eliminazione dello stesso dall'organismo e nello studio si dimostra che esso può essere metabolizzato a livello extra-epatico, ed eliminato per via extra-renale, in aggiunta al classico metabolismo epatico attraverso processi di dealchilazione e idrossilazione; altri studi invece dimostrano che in animali da laboratorio una quota di fentanyl immodificata viene eliminata anche con le urine (Roerig et al., 1987). È stato inoltre provato che la concentrazione ottimale a livello plasmatico per ottenere un'azione analgesica è quella compresa tra 0,9-2,0 ng/mL sia nell'uomo che nel cane. (Robinson et al, 1999)

Visto l'ampio volume di distribuzione, lo studio sostenuto da Sano et al., indica la necessità di effettuare un bolo di carico prima di iniziare l'infusione continua in modo da raggiungere in tempi rapidi la

concentrazione plasmatica analgesica seguita quindi dall'infusione continua. Inoltre sembra che la concentrazione plasmatica di fentanyl rimanga costante nelle prime 4 ore di infusione continua, per poi accumularsi ed essere eliminata in funzione della clearance corporea e del volume di distribuzione; per questo, l'azione analgesica del farmaco viene mantenuta per un certo periodo dopo l'interruzione dell'infusione. Ciò è correlato al fatto che infusioni prolungate nel tempo (oltre 3-4 ore) provocano una riduzione dell'afflusso di sangue al fegato che è l'organo maggiormente coinvolto nel metabolismo del farmaco, allungandone l'emivita.

Nonostante il fentanyl possa dar origine, in funzione della dose, della velocità di somministrazione e della via di somministrazione, ad una bradicardia di origine vagale, i casi in cui sono stati riportati questi effetti collaterali sono scarsi, mentre al contrario, le dimostrazioni che esso sia un farmaco che garantisce una stabilità dal punto di vista cardiaco ed emodinamico sono varie. (Andreoni et al., 2009)

Tra i vari effetti collaterali che sono stati indagati, quali depressione respiratoria, sedazione e ipotensione in gran parte dose-dipendente, si deve aggiungere una riduzione dell'eliminazione di urina. In uno studio proposto da Anderson & Day (2008) sono stati messi a confronto diversi soggetti, traumatizzati e non, trattati con infusione continua di fentanyl o morfina. In tutti i casi si è riscontrato una riduzione del volume urinario; il fentanyl, in particolare, sembra agire andando ad influenzare la liberazione di vasopressina (ormone antidiuretico). (Kokko et al., 2002)

Il primo modello di infusione continua di fentanyl è stato proposto nel 1968 da Kruger-Thimer, ed esso è stato definito come schema BET: esso rappresenta l'acronimo di B (bolo o dose di carico), E (escrezione, in funzione della velocità di eliminazione del farmaco), T (Trasferimento).

Esso si basa sulla somministrazione di un bolo che permette il raggiungimento rapido della concentrazione plasmatica desiderata, seguito quindi da un'infusione continua che permette di rimpiazzare la quota di

farmaco che viene metabolizzata ed eliminata, per proseguire con un'infusione a velocità decrescente che permette di andare a rimpiazzare la quota farmacologica che dal comparto centrale viene trasferita a quello periferico. Successivamente lo schema BET è stato modificato da vari autori come dimostrano gli studi ed esso correlati. (Novello & Rabozzi, 2007)

L'utilizzo dello schema BET permette di ridurre la variabilità di concentrazione plasmatica che si verifica durante un'infusione costante, rendendosi quindi utile nel prevenire le alterazioni emodinamiche, cardiovascolari e i risvegli con fenomeni di disforia legati ad un accumulo di farmaco. Esso, infine, permette di “mantenere concentrazioni plasmatiche costanti nel tempo e di diminuire la necessità di correzioni per mantenere un'analgia costante ed efficace.” (Novello & Rabozzi, 2007)

Nella pratica clinica l'infusione di fentanyl viene somministrata, previo bolo di carico da 2-5 mcg/kg, alla dose di 10 mcg/kg/h in funzione del caso.

2.3.2 Lidocaina

La lidocaina è un anestetico locale impiegato comunemente al fine di bloccare la trasmissione del potenziale d'azione e quindi dello stimolo nocicettivo quando viene a contatto con la fibra nervosa attraverso una somministrazione per via epidurale, topica e di infiltrazione. Recentemente essa è stata utilizzata anche per produrre un'azione analgesica a livello sistemico, tramite la somministrazione in infusione continua attraverso cui il farmaco svolge un'azione adiuvante all'anestesia generale, antiaritmica, analgesica e di riduzione della MAC dell'anestetico volatile.

I primi studi riguardanti l'applicazione clinica della lidocaina somministrata per via endovenosa sono stati condotti da Bartlett & Hutaserani nel 1961 che dimostrarono che l'efficacia analgesica del farmaco era spesso correlata ad importanti effetti collaterali; circa una ventina di anni dopo la sua farmacocinetica è stata riesaminata con successo, tant'è che il farmaco è

impiegato comunemente in infusione nel trattamento sia del dolore neuropatico (nevralgie, fibromialgie, ecc.) che viscerale.

L'effetto analgesico della lidocaina è correlato alla dose somministrata, e la concentrazione plasmatica analgesica è considerata di 0,5 mcg/mL. Studi sperimentali dimostrano che quando somministrata in premedicazione, essa contribuisce a ritardare la comparsa di iperalgesia. (Smith et al., 2002)

Gli effetti analgesici del farmaco sono ben conosciuti in medicina umana dove viene impiegata per il trattamento intraoperatorio del dolore associato a chirurgie addominali (Cassuto et al., 1985); il meccanismo responsabile sembra sia legato all'inibizione della trasmissione dello stimolo dolorifico attraverso il blocco delle fibre C, amieliniche, con risultante inibizione dell'iperalgia conseguente all'insulto chirurgico. (Koppert et al., 1998)

In veterinaria, invece, esistono scarsi dati circa gli effetti sistemici della lidocaina e di conseguenza è difficile stabilire se essa fornisca realmente un'azione analgesica e non solo un'azione sedativa. Studi condotti a questo proposito hanno dimostrato che l'infusione continua di lidocaina alla dose compresa tra 50 e 200 mcg/kg/min aiuta a prevenire la stimolazione simpatica indotta dalla chirurgia riducendo l'utilizzo intraoperatorio di oppioidi e senza causare una instabilità emodinamica. (Ortega & Cruz, 2011)

L'uso della lidocaina in infusione continua è invece sconsigliato nel gatto, nel quale, sebbene essa sia correlata con una riduzione della quantità di alogenato, a differenza di quanto avviene nel cane, provoca una grande depressione cardiovascolare. (Pypendop & Ilkiw, 2005)

In seguito alla somministrazione per via endovenosa determina una riduzione della MAC dell'anestetico volatile sebbene il meccanismo con cui ciò avvenga non è ancora chiaro; in particolare un'infusione continua da 15-400 mcg/kg/min ha dimostrato di produrre una riduzione di circa il 18% dell'alogenato utilizzato per il mantenimento dell'anestesia e proprio questa caratteristica viene presa come esempio per dimostrare l'effettivo potere analgesico del farmaco. Nello stesso studio l'azione analgesica della

lidocaina è stata comparata con quella della morfina in cani sottoposti ad anestesia per chirurgia oculare; i risultati dimostrano che l'effetto antinocicettivo dei due farmaci può essere considerato simile. (Smith et al., 2004)

Generalmente l'infusione continua alla dose di 25-100 mcg/kg/min (utilizzata sia per l'analgesia intra- che postoperatoria) è preceduta da un bolo di carico di 1-2 mg/kg.

2.3.3 Dexmedetomidina

La dexmedetomidina (Dexdomitor[®]) è il più recente, specifico e selettivo α_2 -agonista presente in Italia. Il farmaco, costituito esclusivamente dall'isomero destrogiro, è stato sviluppato con l'obiettivo di incrementare gli effetti benefici osservati nella medetomidina (Domitor[®]) con lo scopo di ottenere risultati ancora più sicuri ed affidabili, eliminando l'isomero levogiro sprovvisto di attività farmacologica.

Il meccanismo d'azione del farmaco si basa sul legame con i recettori α , con conseguente inibizione della produzione di cAMP, riduzione dell'ingresso di ioni calcio nelle terminazioni nervose determinando un'analgesia sia a livello spinale che sovraspinale. Il farmaco ha un'affinità spiccata per i recettori α_2 e molto bassa per gli α_1 , correlati a risposte eccitatorie e alla presenza di aritmie indotte dall'adrenalina.

Dall'interazione recettoriale ne conseguono effetti sedativi, mediati da recettori α_2 localizzati a livello presinaptico nel *Locus Coeruleus* che determinano una ridotta eccitabilità neuronale, seguita da un'inibizione del rilascio di alcuni neurotrasmettitori endogeni (acetilcolina, serotonina) che hanno un ruolo determinante nella regolazione del risveglio e dell'attenzione; azione analgesica con effetti simili a quelli derivanti dal legame degli oppioidi con i loro recettori a livello cerebrale. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che i recettori α e quelli per gli oppioidi si trovano in regioni simili del SNC con conseguente analoga azione

analgesica. L'effetto anti-nocicettivo è di solito dose dipendente, ed ha una durata inferiore all'azione sedativa. (Bufalari & Lachin, 2012)

Poiché gli α_2 -agonisti sono farmaci che determinano una grande quantità di effetti collaterali (bradicardia di origine riflessa, ipotensione, aritmie, alterazione della motilità gastro-enterica e iperglicemia) sono stati condotti diversi studi sperimentali sulla possibilità di somministrare la dexmedetomidina in infusione continua, sfruttandone l'azione analgesica e riducendone gli effetti cardiovascolari.

Come per gli altri farmaci, anche in questo caso l'infusione continua permette il mantenimento di una concentrazione plasmatica costante, riduzione degli effetti collaterali che derivano dall'utilizzo di boli e riduzione della dose totale di farmaco impiegata. A tal proposito sono stati condotti una grande quantità di studi sperimentali; Congdon et al. (2013) hanno valutato gli effetti cardiovascolari, respiratori, sull'equilibrio elettrolitico ed acido-base che si verificano quando viene somministrato un bolo di 0,5 mcg/kg per via endovenosa seguito da un'infusione continua di 0,5 mcg/kg/ora. Essi dimostrano che le principali modificazioni emodinamiche si riscontrano in conseguenza della somministrazione del bolo di carico, mentre dopo l'inizio dell'infusione continua non si verifica nessuna ulteriore riduzione dei parametri cardiovascolari, di quelli ematici, respiratori e negli elettroliti.

Nel 1992 è stato comprovato da Aho et al. come l'infusione continua di dexmedetomidina permetta di ridurre la MAC dell'isoflurano fino ad un 90%. Per dimostrare ciò è stato condotto un nuovo studio, più recentemente (Pascoe et al., 2006) dove gli autori confrontano 3 dosaggi diversi di infusione continua del farmaco, che dimostra una riduzione della necessità di alogenato in maniera dose dipendente.

L'effetto *sparing* del farmaco non si manifesta solo nella sua interazione con l'alogenato ma anche nei confronti dell'oppiaceo utilizzato in infusione con la dexmedetomidina: oltre ad avere parametri cardiovascolari più stabili

e un miglior controllo dello stimolo nocicettivo, si riduce la prevalenza di risvegli disforici. (Bufalari et al., 2008)

Nell'intraoperatorio essa è stata utilizzata insieme all'infusione continua di propofol, come adiuvante dell'analgesia prodotta mediante tecnica loco-regionale senza determinare gravi effetti collaterali (Campoy et al., 2012), mentre nel postoperatorio è stata impiegata con successo insieme all'infusione continua di morfina in un periodo di circa 24 ore garantendo *pain scores* significativamente minori rispetto alla sola infusione di morfina. (Valtolina et al., 2009)

2.3.4 Ketamina

La ketamina è un anestetico generale in grado di determinare un'anestesia dissociativa (poiché determina separazione o dissociazione del sistema limbico, sede di elaborazione dello stimolo nocicettivo e sistema talamo-neocorticale, che media le risposte algiche, influenza le componenti emotive del dolore e ne determina le risposte comportamentali).

E' l'unico anestetico iniettabile in grado di produrre un'azione antinocicettiva, essendo responsabile di un'analgesia somatica profonda, accompagnata ad un effetto ipnotico e anamnestic.

Il meccanismo d'azione non è del tutto noto sebbene si sappia che è caratterizzato da un antagonismo sul recettore N-Metil-D-Aspartato (NMDA) per il glutammato che, quando viene attivato, modifica la permeabilità della membrana neuronale con l'instaurarsi di una situazione di iperalgesia (*wind-up*).

La somministrazione perioperatoria di ketamina può quindi prevenire il fenomeno di *wind-up* con conseguente riduzione del dolore postoperatorio; in questo senso, la ketamina sembra efficace anche a dosaggi sub-anestetici. A questi dosaggi viene impiegata in infusione continua e in combinazione con altri analgesici. A tal proposito, però un limite che si può riscontrare nel suo impiego riguarda il fatto che essendo responsabile di un'analgesia soprattutto a livello somatico, risulta un farmaco poco adatto per il

trattamento del dolore viscerale in pazienti che hanno subito chirurgie addominali. (Bufalari&Lachin, 2012).

Per quanto riguarda gli effetti sui vari organi, si riscontra: una mancata depressione della risposta ventilatoria, e mantenimento dei riflessi laringeo e faringeo; determina inoltre aumento delle secrezioni salivari, tracheobronchiali e broncodilatazione. A livello emodinamico induce aumento della pressione arteriosa, volume di distribuzione e frequenza cardiaca che si verificano nell'arco di un paio di minuti dall'iniezione e si risolvono dopo circa 20 minuti.

Il fatto che induca un'anestesia dissociativa è responsabile del mantenimento di alcuni riflessi, come quello oculare (con occhio che si presenta centrale, midriatico), che ad uno sguardo inesperto potrebbero far supporre che si tratti di un piano anestetico inadeguato, superficiale; occorre evitare di approfondire l'anestesia solo per questo motivo per evitare di incorrere in alterazioni emodinamiche indesiderate. A livello cerebrale determina un aumento della pressione intracranica e del liquido cefalo-rachidiano, fatto che la rende difficilmente utilizzabile in pazienti affetti da crisi convulsive. Può causare nausea e vomito, e un aumento dell'ACTH. Il risveglio di pazienti cui sia stata somministrata ketamina può essere associato a fenomeni disforici, rigidità muscolare, aumento dell'attività locomotoria allucinazioni e delirio. (Craven, 2007)

Esistono però pochi studi in veterinaria sull'utilizzo di ketamina in infusione continua a causa della cinetica del farmaco estremamente variabile. Quello che può essere confermato, è però che questa tecnica permette una significativa riduzione della MAC (in maggiore quantità se somministrata insieme ad infusione continua di lidocaina, Wilson et al, 2008) in condizioni sperimentali. Solo recentemente, 2002, si è iniziata a studiare l'infusione continua di ketamina nel cane: Wagner et al (2002) dimostrano con uno studio che la somministrazione di una bassa dose di ketamina nel periodo perioperatorio è in grado di fornire un'analgesia nel postoperatorio. Il dosaggio farmacologico che lo studio consiglia di

utilizzare prevede: un bolo di carico da 0,5 mg/kg, infusione intraoperatoria a 10 mcg/kg/min, seguita da un'infusione postoperatoria a 2 mcg/kg/min associata ad un'infusione continua di fentanyl.

2.4 Cerotto transdermico di fentanyl

La possibilità di utilizzare la via di somministrazione transdermica offre numerosi vantaggi, quali facile somministrazione, non invasività e continua disponibilità di farmaco per un lungo periodo di tempo. E' necessario considerare che la gestione del dolore postoperatorio nel cane è spesso difficile, sia a causa del temperamento dell'animale che dalla variabilità d'azione dei diversi farmaci analgesici; tutti questi fattori contribuiscono all'allungamento dell'ospedalizzazione.

A causa della breve emivita plasmatica del fentanyl somministrato per via endovenosa, per garantire un'efficace azione analgesica nel periodo postoperatorio si ricorre all'utilizzo di boli ripetuti o di infusioni continue; in questo modo, però, si assiste alla presenza di picchi, seguiti da una rapida caduta della concentrazione plasmatica di farmaco, associati comunemente alla somministrazione intermittente di principi attivi. (Robinson et al, 1999) Nel 1979 l'FDA (Food and Drug Administration) ha approvato il primo farmaco disponibile per via transdermica (Transderm Scop[®] Patch); questo sistema aveva tuttavia alcuni svantaggi come, ad esempio, un tasso di assorbimento variabile che si rifletteva a sua volta in una diversa assimilazione; la formulazione prevedeva la presenza, esternamente, di un sistema di protezione, per garantire che non avvenisse nessuna perdita di principio attivo dal prodotto. Proseguendo verso l'interno, si poteva notare la zona di riserva del prodotto, seguita successivamente da una membrana e quindi dallo strato adesivo.

Il fentanyl è una molecola che si presta in maniera ottimale come principio attivo per la formulazione transdermica: è un farmaco con basso peso molecolare, elevata liposolubilità, ridotta emivita, elevata clearance metabolica e che non causa irritazione se posta a diretto contatto con la

cute. Dal 1991 il prodotto è stato approvato per il trattamento del dolore associato a neoplasie ed altri tipi di dolore cronico.

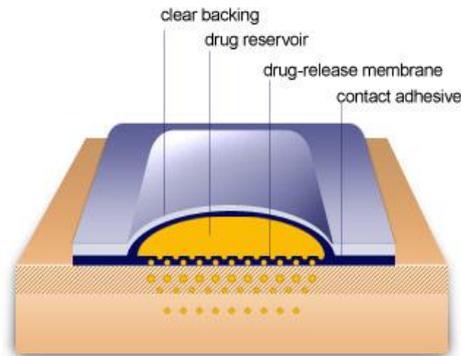


Figura 2.5: Duragesic[®]

Il Duragesic[®] si trova in commercio in 5 diverse formulazioni differenziate sulla base della velocità di rilascio del principio attivo: 12,5, 25, 50, 75, 100 mcg/h (che si traducono in una concentrazione plasmatica di 0,5, 1, 1,5, 2 ng/mL)

La composizione per unità di superficie è identica in ogni formulazione (2,5 mg di fentanyl/10cm²) e il prodotto contiene 0,1 mL di alcool per 10 cm² come adiuvante nell'attraversare la superficie cutanea. Il farmaco deve essere conservato per un limitato periodo in quanto col passare del tempo si verifica un significativo aumento della concentrazione del principio attivo a livello della membrana periferica sebbene questo non risulti in un alterato tasso di assorbimento. Per contro, la diminuzione del contenuto di alcool che si verifica col passare del tempo è correlata ad una ridotta penetrazione del farmaco. (Produttori et al., 2009)

L'uso del cerotto di fentanyl è ampiamente dimostrato in medicina veterinaria, sia nel cane, gatto che nel cavallo; nel cane il farmaco garantisce concentrazioni plasmatiche stabili nel tempo, nonostante ci sia un'ampia variabilità individuale nella concentrazione massima raggiunta a livello plasmatico. (Reed et al, 2011)

Nel cane e nel gatto il cerotto viene tipicamente applicato a livello della regione toracica in vicinanza della scapola per minimizzare il rischio di

rimozione o ingestione. Una volta posizionato, il principio attivo, in virtù dell'elevata liposolubilità e facilità nell'assorbimento cutaneo viene rilasciato e tende ad accumularsi nella matrice lipidica. Un grosso limite nell'applicazione di questa formulazione risiede nel fatto che il farmaco impiega dalle 6-24 ore per raggiungere la concentrazione plasmatica ematica massima che, associato alla necessità di praticare una tricotomia per garantire il contatto del cerotto con la cute, non sempre lo rendono utilizzabile.

La velocità di assorbimento del farmaco è influenzata fortemente da diverse variabili, quali, il sito di applicazione: se applicato a livello inguinale esso garantisce un più rapido *onset time* associato ad una maggiore azione analgesica probabilmente legata ad un minore spessore cutaneo; variabilità del flusso ematico che si traduce in un maggior assorbimento; diversa densità e numero di follicoli piliferi presenti a livello inguinale o della regione del collo. (Mills et al, 2004)

Un'altra variabile in grado di influenzare il tasso di assorbimento è la temperatura, al cui aumentare segue un incrementato assorbimento, la presenza di lesioni dello strato corneo, che ne influenzano la permeabilità. (Lane, 2013)

Una volta raggiunta la massima concentrazione essa tende a rimanere stabile per 72 ore, dopo le quali la concentrazione ematica di farmaco scende rapidamente nell'arco di 2-12 ore.

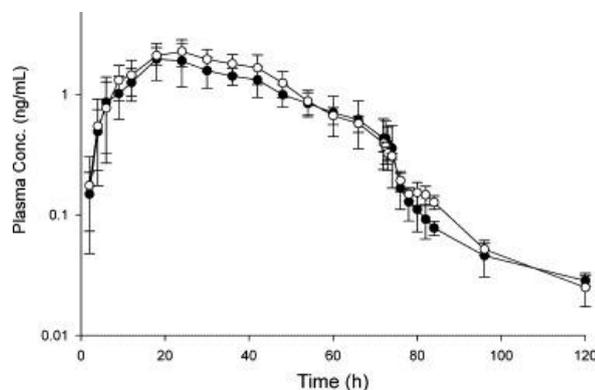


Figura 2.6: Concentrazioni plasmatiche dopo applicazione di cerotto di *fentanyl*.

L'utilizzo del cerotto di fentanyl può essere sfruttato nell'intraoperatorio, a patto che venga applicato almeno 12 ore prima della chirurgia per permettergli di raggiungere la concentrazione plasmatica considerata analgesica (0,9-2 ng/mL), ottenendo in questo modo una riduzione dell'alogenato necessario per il mantenimento dell'anestesia. Il trattamento, però, deve essere eseguito su soggetti normotermici in quanto uno studio ha dimostrato che gli stessi effetti benefici non vengono ottenuti su pazienti ipotermici. (Wilson et al, 2006)

La maggiore applicazione del cerotto a base di fentanyl è probabilmente quella che lo vede utilizzato nel postoperatorio, per il suo effetto analgesico e sedativo che in pazienti che hanno subito chirurgie invasive può essere apprezzato; è stato condotto a questo proposito uno studio su cani che ha permesso di valutare la non inferiorità dell'analgesia prodotta tramite cerotto di fentanyl alla somministrazione di morfina per via epidurale (Robinson et al, 1999).

Più recentemente invece, in uno studio condotto da Pekcan & Koc (2010) l'analgesia prodotta per via transdermica dal fentanyl si è dimostrata inferiore a quella garantita dall'utilizzo di morfina attraverso la somministrazione epidurale. Essi inoltre riportano come l'impiego del cerotto non sia così scevro da complicazioni, che si sono verificate nel postoperatorio, quali sedazione, vocalizzazioni, *pain scores* maggiori associati ad un potenziale rischio di abuso o esposizione accidentale al principio attivo nel momento in cui il cerotto viene rimosso.

In letteratura sono riportati casi di intossicazione da cerotti di fentanyl; è stato infatti dimostrato che dopo 72 ore di applicazione dai 1,42 ai 12,19 mg di fentanyl possono permanere nel cerotto equivalenti a 0,02-0,17 mg/kg per un uomo di 70 kg (Reed et al., 2011); ulteriori complicazioni riguardano il fatto che un allontanamento del cerotto non permette di spiazzare o ridurre gli effetti collaterali del farmaco, che si trova concentrato a livello dello strato corneo (Mrovs et al.,2012).

Gli effetti riscontrati sono depressione respiratoria e del sistema nervoso centrale, ipotensione, bradicardia, nausea, vomito. Tali effetti collaterali possono essere spazzati attraverso la somministrazione di un'opportuna dose di naloxone. (Moon & Chun, 2007)

3 RECUVYRA®

Il fentanyl è un principio attivo che è stato largamente utilizzato in tutte le sue formulazioni (endovenosa, sottocutanea, trans-mucosale e cerotti transdermici) per sfruttare il suo potere analgesico e sedativo, soprattutto nel cane. Storicamente, è stato commercializzato un solo prodotto a base di fentanyl che poi ha ricevuto l'approvazione per l'uso nel cane: una soluzione parenterale contenente droperidolo che tuttavia è stata successivamente ritirata dal commercio per cui, ancora oggi, gran parte delle formulazioni farmaceutiche sono impiegate in veterinaria nonostante si tratti di prodotti registrati per il trattamento del dolore nell'uomo.

Nel tentativo di estendere la breve durata d'azione del fentanyl, nell'ottobre 2011 l'Agenzia Europea per i Medicinali ha approvato l'impiego di un nuovo prodotto: Recuvyra è la prima formulazione transdermica, a base di fentanyl 50 mg/ml registrato per il controllo del dolore postoperatorio del cane (Figura 3.1), associato a interventi chirurgici ortopedici e dei tessuti molli. (Kukanich & Clark, 2012)



Figura 3.1: Recuvyra®

Come suggerito dalla ditta produttrice, una singola applicazione, a livello della regione interscapolare, dalle 2 alle 4 ore prima dell'intervento chirurgico è in grado di garantire un'analgesia della durata di 4 giorni.

Il principale problema legato alla somministrazione per via transdermica è ricollegabile all'incapacità di molti farmaci di attraversare la barriera cutanea; per ovviare a ciò Recuvyra, oltre ad avere come principio attivo il fentanyl, che per sua natura è una sostanza altamente lipofila, è costituito da altre due molecole: l'alcool isopropilico che tende rapidamente ad evaporare, favorendo il passaggio di fentanyl nello strato corneo e l'octil-salicilato che ha la funzione di incrementare la velocità di assorbimento del principio attivo e favorire la formazione di un deposito all'interno della matrice lipidica. (Kukanich & Clark, 2012)

3.1 Modalità di somministrazione

La via di somministrazione transdermica riconosce diversi vantaggi quali la scarsa invasività, la possibilità di evitare il tratto gastro-intestinale, compreso l'effetto di primo passaggio epatico e infine, continuo e costante rilascio di farmaco che permette di evitare gli effetti collaterali comunemente associati alla somministrazione di boli.

Per rendere disponibile questo prodotto, sono stati condotti vari studi sperimentali al fine di valutare sia la dose da somministrare che il sito migliore per l'applicazione del farmaco; nella ricerca condotta da Freise et al (2012a) sono state confrontate 3 diverse dosi di Recuvyra: 1,3, 2,6, 5,2 mg/kg (corrispondenti a 25, 50 e 100 mcL/kg).

In ogni gruppo il fentanyl è stato assorbito in maniera dose-dipendente anche grazie all'azione adiuvante garantita dall'octil-salicilato; lo studio ha dimostrato l'assenza di effetti collaterali per i soggetti cui è stata somministrata la dose di 1,3 e 2,6 mg/kg mentre il gruppo trattato con 5,2 mg/kg ha richiesto terapia fluidica per compensare l'ipotensione e la mancata ingestione di cibo e acqua che si è verificata nelle successive 72 ore dopo la somministrazione del principio attivo. Inoltre quest'ultimo gruppo ha dimostrato come effetto indesiderato un grado di sedazione più elevato e di maggior durata rispetto agli altri due.

Visti gli effetti collaterali riscontrati, la dose di 5,2 mg/kg è stata esclusa a favore delle altre due: successivamente è stata abbandonata anche la quella di 1,3 mg/kg poiché ha dimostrato di avere un onset più lento e una durata d'azione inferiore a quella garantita dalla somministrazione di 2,6 mg/kg di Recuvyra.

Una volta scelta la dose, vari ricercatori (Freise et al., 2012b) hanno valutato quale fosse il sito migliore per l'applicazione del principio attivo, comparando la diversa cinetica che si riscontra in seguito all'applicazione a livello della regione interscapolare o addominale ventrale.

Dai risultati di questo studio si può apprezzare che la concentrazione plasmatica di fentanyl cresca in maniera più rapida nella somministrazione a livello interscapolare e persista più a lungo nell'applicazione ventrale. Le ragioni che sono alla base di ciò, consistono in un diverso tasso di assorbimento e di biodisponibilità e sono da ricollegarsi a vari motivi, quali ad esempio alterazioni della morfologia dell'epidermide, la presenza di secrezioni sebacee, diversa densità di follicoli piliferi, spessore dello strato corneo e variabilità nel flusso ematico tra le due zone che rappresenta, probabilmente, uno dei fattori chiave.

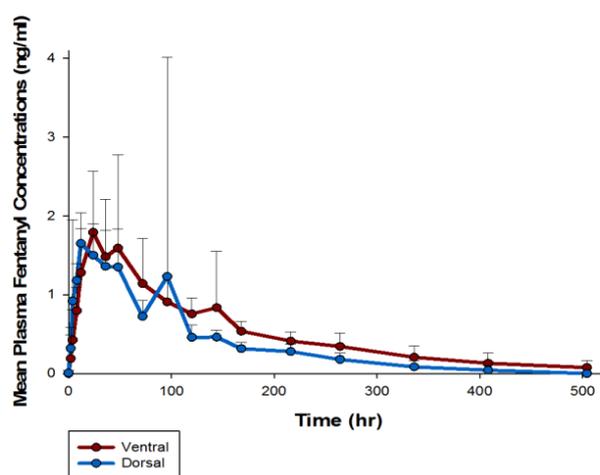


Figura 3.2: Farmacocinetica a confronto: ventrale vs dorsale

Come mostrato nella figura 3.2 ciò che accomuna entrambe le applicazioni è rappresentato da un lento declino nella concentrazione plasmatica di fentanyl che permane oltre 0,6 ng/mL per le 96 e 144 ore successive alla sua applicazione, rispettivamente nel sito dorsale e ventrale. In definitiva, visto il più rapido onset e la durata d'azione più breve si consiglia di effettuare una somministrazione a livello interscapolare dalle 2 alle 4 ore prima della chirurgia in modo tale da ottenere un'azione analgesica della durata di 4 giorni.

3.2 Farmacocinetica

Una volta applicato sulla cute della regione interscapolare, nell'arco di 5 minuti il prodotto è completamente assorbito nello strato corneo e a partire da questo, il farmaco si distribuisce dagli strati più profondi della cute nella circolazione sistemica. (Freise et al., 2012a)

Il profilo farmacocinetico viene classificato come di tipo “*flip-flop*”: il farmaco ha un periodo di assorbimento relativamente più lungo rispetto alla sua eliminazione, di conseguenza, la diminuzione della concentrazione plasmatica di fentanyl è associata più ad una riduzione dell'assorbimento del principio attivo piuttosto che ad una sua rimozione per via renale, con conseguente allungamento dell'emivita.

Ha un elevato legame proteico, circa il 60%, un metabolismo prevalentemente epatico mediante reazioni di dealchilazione e idrossilazione e i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale.

Gli effetti derivano dall'azione esercitata sui recettori per gli oppioidi, rappresentata, in primo luogo dall'azione analgesica. La concentrazione plasmatica di farmaco in grado di esercitare un effetto antinocicettivo è considerata 0,5-1 ng/mL (Egger et al., 2007). Già dopo 4 ore dalla sua somministrazione la concentrazione plasmatica di Recuvyra è intorno ad 1 ng/mL e quindi sufficiente per espletare un'azione analgesica (Hofmeister & Egger, 2004). A seconda della variabilità individuale la concentrazione plasmatica massima raggiunta può arrivare fino a 4,7 ng/mL entro le 18 ore

dalla sua somministrazione mentre, nell'arco delle 96 ore successive la concentrazione plasmatica media di fentanyl oscilla intorno a 1,32 ng/mL. (Freise et al., 2012b) (Freise et al., 2012c)

Per verificare la reale efficacia analgesica di Recuvyra esso è stato messo a confronto con iniezioni ripetute di buprenorfina in uno studio sperimentale condotto sul trattamento del dolore postoperatorio del cane (Linton et al., 2012); in questo modo, si è così dimostrato che una singola applicazione di Recuvyra 2-4 ore prima dell'intervento chirurgico è in grado di garantire un'azione analgesica della durata di 4 giorni non inferiore a quella prevista da somministrazioni ripetute per via intramuscolare di buprenorfina senza mostrare sostanziali effetti collaterali.

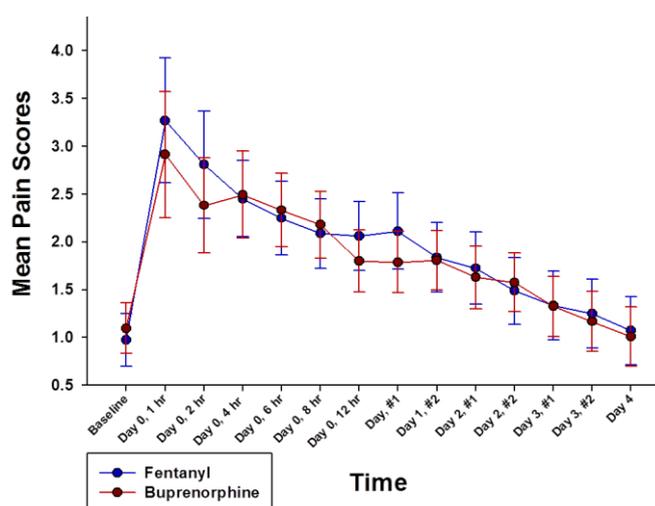


Figura 3.3: Punteggi del dolore ottenuti con scala Glasgow dopo somministrazione di Recuvyra e buprenorfina

3.3 Effetti farmacologici

Oltre all'azione analgesica, derivante soprattutto dal legame con i recettori μ localizzati a livello encefalico e nel midollo spinale, Recuvyra determina delle modificazioni a livello cardiovascolare, dove è stato dimostrato che la somministrazione del principio attivo, alla dose consigliata, è associata a una diminuzione della frequenza cardiaca, ma non del volume di eiezione,

fatto che probabilmente sta a significare che la gittata sistolica aumenta in maniera proporzionale alla riduzione della frequenza.

In medicina umana il fentanyl produce a livello dell'apparato respiratorio ipoventilazione e diminuzione della frequenza che ne limitano l'impiego sia per via endovenosa che per quanto riguarda l'utilizzo di cerotti; in medicina veterinaria, invece, esso ha dimostrato di determinare scarsi effetti sull'apparato respiratorio. La riduzione della frequenza respiratoria è minima, transitoria, dose-dipendente e tende a manifestarsi con una riduzione del volume tidale e un aumento del EtCO₂. Anche Recuvyra come altri oppioidi determina un effetto *sparing* sull'alogenato utilizzato per il mantenimento dell'anestesia, determinando in maniera dose-dipendente una riduzione della MAC (Concentrazione Minima Alveolare) dell'alogenato, fino al 70%; tale effetto risulta potenziato qualora il farmaco venga associato ad altri principi attivi (benzodiazepine, ad esempio) che mostrano questo meccanismo d'azione.

Come tutti gli oppioidi anche Recuvyra va ad agire sul centro della termoregolazione, a livello ipotalamico, determinando una riduzione della produzione di calore e incrementando contemporaneamente i meccanismi atti a disperderne. Tuttavia, gli episodi di ipotermia che sono stati riscontrati nel periodo postoperatorio sono da ricollegarsi non solo all'azione primaria del farmaco ma anche ad eventuali errori, da un punto di vista anestesilogico, della gestione perioperatoria del paziente. Detto questo, è però importante sottolineare che a differenza di quanto avviene con l'utilizzo del cerotto a base di fentanyl, dove l'assorbimento di principio attivo risulta influenzato fortemente dalla temperatura, in questo caso, sia la velocità con cui il farmaco passa nel circolo ematico che l'azione analgesica risultano mantenute anche nell'eventualità di una riduzione della temperatura corporea.

Recuvyra va inoltre ad agire sia sul centro della fame che della sete risultando in una riduzione dell'appetito e dell'ingestione di acqua indipendentemente dal grado di sedazione mostrato dal paziente, associata

ad una riduzione della produzione di feci e dell'urinazione. (Kukanich & Clark, 2012)

I principali effetti collaterali riscontrati sono stati: una moderata sedazione che in alcuni casi ha persistito fino alle 24 ore successive alla somministrazione, riduzione della frequenza cardiaca e respiratoria, diminuzione dell'ingestione di cibo e acqua associata ad una transitoria riduzione di peso del paziente, vomito, diarrea (o feci mucoidi), ipersalivazione, riduzione della temperatura e in alcuni casi, opacità oculare. Inoltre, alcuni soggetti trattati con dosi multiple rispetto a quella consigliata hanno mostrato, all'interno del profilo biochimico, un lieve aumento dell'urea non accompagnata però da un parallelo aumento della creatinina; ciò è quindi da ricollegarsi, con ogni probabilità, alla riduzione di ingestione di acqua che si verifica come conseguenza della somministrazione del farmaco (Savides et al., 2012). Una spiegazione alternativa alla ridotta produzione urinaria è suggerita dallo studio di Biswai et al. (1976) dove si dimostra che un'alta dose di fentanyl influenza il rilascio di ormone anti-diuretico (ADH).

Le caratteristiche di un ideale farmaco analgesico includono anche il fatto che la sua azione sia reversibile; a questo proposito il naloxone è considerato il farmaco antagonista in grado di spiazzare gli effetti indotti da tutti gli oppioidi anche se in misura minore, quelli provocati dagli agonisti parziali. (Kukanich & Clark, 2012)

Il naloxone è un antagonista puro che possiede altissima affinità per i recettori μ ; vista la sua breve durata d'azione, sicuramente inferiore a quella del Recuvyra, la dose raccomandata inizialmente è di 40 mcg/kg somministrati per via endovenosa, intramuscolare o sottocutanea eventualmente ripetuta ad intervalli di circa 2-3 minuti. Ha un onset rapido, di circa 1-2 minuti, ed è in grado di annullare gli effetti collaterali quali sedazione, ipotermia, bradicardia, depressione respiratoria e disforia eventualmente indotti dal Recuvyra che si possono verificare fino a 3 giorni successivi alla somministrazione del principio attivo.

Probabilmente però, in virtù del tempo in cui il farmaco impiega a raggiungere una concentrazione plasmatica efficace, gli animali riescono a sviluppare una sorta di tolleranza tale per cui non si verificano gli effetti collaterali che tipicamente ci aspetteremmo da una così alta concentrazione di fentanyl.

3.4 Aspetti legislativi

Recuvyra è un medicinale soggetto al D.P.R 309/90 che va a classificare le sostanze stupefacenti in due tabelle, dove, nella prima rientrano tutte le sostanze psicotrope suscettibili di abuso, mentre nella seconda i principi attivi divisi in 5 gruppi (classificati dalla lettera A alla E) in base alla capacità di indurre dipendenza. Il fentanyl in preparazioni iniettabili rientra nella tabella 2 sezione A, per la quale, è richiesta per l'approvvigionamento da parte del medico veterinario la compilazione della ricetta in triplice copia. All'interno della tabella 2 sezione D si ritrova, l'allegato III BIS che comprende fentanyl in preparazioni diverse da quelle iniettabili, come ad esempio il Recuvyra.

In questo caso, per l'approvvigionamento è necessario che la struttura sia autorizzata da parte della ditta produttrice, e il veterinario è sufficiente che compili la ricetta in triplice copia non ripetibile andando a barrare la casella "scorta per l'impianto". Delle tre copie che vengono stilate, quella che rimane al veterinario deve essere conservata per un minimo di 3 anni, e non 5, in quanto si tratta di un medicinale non destinato ad animali produttori di alimenti.

Per la prescrizione del fentanyl in formulazioni diverse da quella iniettabile (cerotti, per esempio) è necessario compilare la ricetta non ripetibile in copia semplice, e in questo caso si riscontra una prima sostanziale differenza che consegue all'impiego di Recuvyra, in quanto si tratta di un medicinale non prescrivibile il cui utilizzo è riservato solo a medici veterinari autorizzati.

Per quanto riguarda la registrazione i farmaci che rientrano nella tabella 2 sezione A-B-C devono essere identificati mediante apposito registro di carico e scarico, incombenza che l'utilizzo di Recuvyra non richiede.

Il D.P.R. 309/90 prevede per la gestione di un medicinale facente parte della tabella 2 sezioni A-B-C la presenza di un armadietto chiuso a chiave in cui custodire i prodotti; mentre per i medicinali classificati nella tabella 2 sezione D la custodia in armadietto non è prevista dalla legge ma, in questo caso, consigliata da Elanco che richiede la gestione solo ed esclusivamente da persone formate, per cui viene raccomandata la custodia come per i farmaci appartenenti alla sezione A-B-C.

Per quanto riguarda la conservazione non è richiesta nessuna temperatura particolare; viene consigliato l'utilizzo nei 30 giorni successivi all'apertura del prodotto nonostante non vi siano prove di stabilità che dimostrino che dopo 30 giorni l'utilizzo del farmaco sia caratterizzato da rischi particolari.

Ne è vietata sia la campionatura che la cessione poiché, essendo sostanza stupefacente non può essere venduto a terzi; mentre, in riferimento al trasporto, l'articolo 43 del D.P.R. 309/90 prevede che medici umani o veterinari possano detenere o trasportare sostanze psicotrope.

Infine, per quanto concerne lo smaltimento esso avviene in maniera simile a quanto accade per le sostanze stupefacenti; nel momento in cui il prodotto non è più utilizzabile il medico avviserà l'ASL competente per il territorio, la quale provvederà a nominare il veterinario stesso custode del farmaco, fino all'avvenuto ritiro presso il servizio farmaceutico, dove verrà redatto un verbale che attesta il passaggio del prodotto dal detentore al servizio farmaceutico stesso. Tale verbale viene utilizzato per i medicinali appartenenti alla tabella 2 sezione A-B-C per compilare il registro di scarico, che tuttavia non è richiesto qualora il medicinale utilizzato sia Recuvyra; per cui, in questo caso il verbale ha soltanto il fine di attestare che lo smaltimento è stato praticato a norma di legge.

4 STUDIO CLINICO

La gestione del dolore postoperatorio è fondamentale per una buona ripresa generale del paziente chirurgico. Nel 2011 la IASP (Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore) ha coniato il motto tripla A per il controllo del dolore: Anticipate, Assess, Alleviate (anticipare, verificare, alleviare). Il controllo del dolore postoperatorio non si limita quindi alla sola somministrazione di farmaci nel periodo postoperatorio, ma prevede anche una programmazione di una terapia analgesica e una verifica dell'efficacia di essa durante tutto il periodo postoperatorio.

Il controllo del dolore postoperatorio dovrebbe essere attuato quindi in base alle esigenze del paziente e proseguito per almeno 48-72 ore dopo l'intervento chirurgico.

4.1 Scopo del lavoro

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'efficacia analgesica e di Recuvyra, farmaco a base di fentanyl 50 mg/mL, registrato per il trattamento del dolore postoperatorio nel cane.

4.2 Materiali e metodi

Lo studio è stato effettuato presso l'ospedale didattico "Mario Modenato" del Dipartimento di Scienze veterinarie dell'Università di Pisa.

I criteri di inclusione hanno previsto l'arruolamento di 12 cani, provenienti dall'ospedale didattico "Mario Modenato" del Dipartimento Scienze Veterinarie dell'Università di Pisa e dal Dipartimento Dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi dell'Università di Bari; i pazienti inseriti nello studio sono cani di entrambi i sessi, appartenenti a qualsiasi razza, clinicamente sani, e classificati nelle categorie di rischio anestesilogico (ASA-American Society of Anesthesiologists) I e II.

Il protocollo ha previsto l'arruolamento di cani con peso compreso tra 10 e 40 kg, anestetizzati per effettuare chirurgie neurologiche e dei tessuti duri.

Tutti i pazienti, prima di essere inclusi nello studio sono stati sottoposti a visita medica, esami ematici (comprensivi di profilo biochimico, coagulativo ed ematologico) ed elettrocardiogramma.

Sono stati esclusi tutti i cani con temperamento aggressivo per i quali non è stato possibile posizionare un accesso venoso senza l'ausilio di un sedativo, sia i pazienti con BCS (Body Condition Score) maggiore di 8 che quelli con alterazioni elettrocardiografiche preoperatorie.

Dopo posizionamento di un catetere venoso (Delta Ven[®] Delta Med[®] Medical Devices) nella vena cefalica tutti i soggetti sono stati premedicati per via transdermica con Recuvyra alla dose di 2,6 mg/kg, 4 ore prima dell'inizio dell'anestesia; successivamente sono stati monitorati dopo 1, 2, 3, 4 ore (TR1, TR2, TR3, TR4) i seguenti parametri:

- Frequenza cardiaca (FC)
- Frequenza respiratoria (FR)
- Pressione arteriosa media(PAM)
- Temperatura

L'induzione è stata ottenuta mediante somministrazione endovenosa di propofol (Propofol[®]) ad effetto, fino alla perdita del riflesso di deglutizione, compatibile con l'intubazione endotracheale. Una volta intubati, tutti i pazienti sono stati collegati ad un sistema ri-respiratorio e mantenuti con isoflurano in ossigeno al 100%. Oltre ai parametri precedenti, quelli che sono stati misurati dopo l'induzione sono stati:

- Saturazione parziale dell'ossigeno (SpO₂)
- Concentrazione di CO₂ a fine espirazione (EtCO₂)
- Concentrazione di isoflurano a fine espirazione (EtIso)
- Elettrocardiogramma (ECG)

Durante la procedura anestesiológica, i soggetti che hanno presentato una frequenza cardiaca inferiore ai 40 bpm sono stati trattati con boli di atropina alla dose di 0,02 mg/kg, mentre, in caso di pressione media (PAM) inferiore a 60 mmHg è stata somministrata dopamina, iniziando dalla dose di 2 mcg/kg/min e aumentando di 0,5 mcg/kg/min fino al ripristino della normotensione.

I pazienti che hanno avuto problemi di ipoventilazione (evidenziata da un EtCO₂ superiore a 55 mmHg), oppure quelli che sono andati incontro ad arresto respiratorio sono stati ventilati meccanicamente con un volume tidale (Vt) di 10 ml/kg, con lo scopo di mantenere un EtCO₂ compreso tra 35-45 mmHg.

Nei casi in cui si è avuto un aumento del 20% rispetto alla misurazione eseguita 10 minuti, prima è stata effettuata una *rescue analgesia* con fentanyl alla dose di 0,5-1 mcg/kg in bolo fino al ripristino dei valori precedenti ed è stata aumentata la percentuale di EtIso di 0,1%; durante questa manovra sono stati anche aumentati i flussi di ossigeno ad almeno 3 L/min in modo da raggiungere più rapidamente la percentuale di Et Iso desiderata.

A fine chirurgia è stata interrotta l'erogazione di isofluorano e i soggetti portati in camera di risveglio, dove, nei casi in cui si sono verificati episodi di disforia sono stati somministrati boli di propofol ad effetto.

Sono quindi stati misurati i tempi di risveglio, indicando il tempo tra la fine dell'erogazione dell'alogenato e l'estubazione, il sollevamento della testa, il decubito sternale e la stazione quadrupedale; nel periodo postoperatorio la valutazione del dolore è stata effettuata mediante scala Glasgow ad intervalli di tempo predefiniti (1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 ore dal risveglio).

Infine, nei casi in cui la valutazione algica ha messo in evidenza un punteggio indicativo di dolore si è proceduto alla somministrazione di metadone alla dose di 0,1 mg/kg EV.

4.3 Analisi Statistica

I dati parametrici (espressi con media±deviazione standard) sono stati valutati per la disposizione normale con il test di D'agostino and Pearson. La valutazione dei parametri nel tempo è stata effettuata con l'analisi della varianza per dati ripetuti con il Tukey post hoc. I dati non parametrici (espressi con mediana e range) sono stati esaminati con un Friedman Test per dati ripetuti, con un test di Dunn's come post hoc. Sono stati considerati significativi valori per $P < 0,05$.

4.4 Risultati

Il peso e l'età medi sono stati rispettivamente di $21,35 \pm 6,95$ kg e $53 \pm 43,46$ mesi.

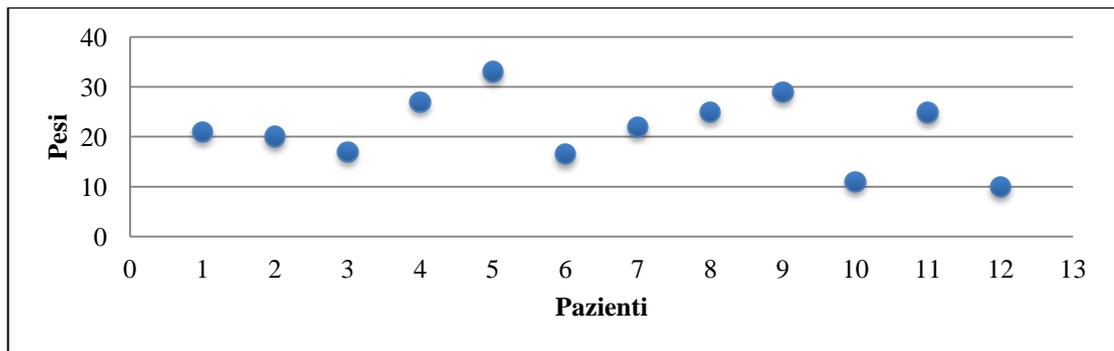


Grafico 4.1: Distribuzione dei pesi

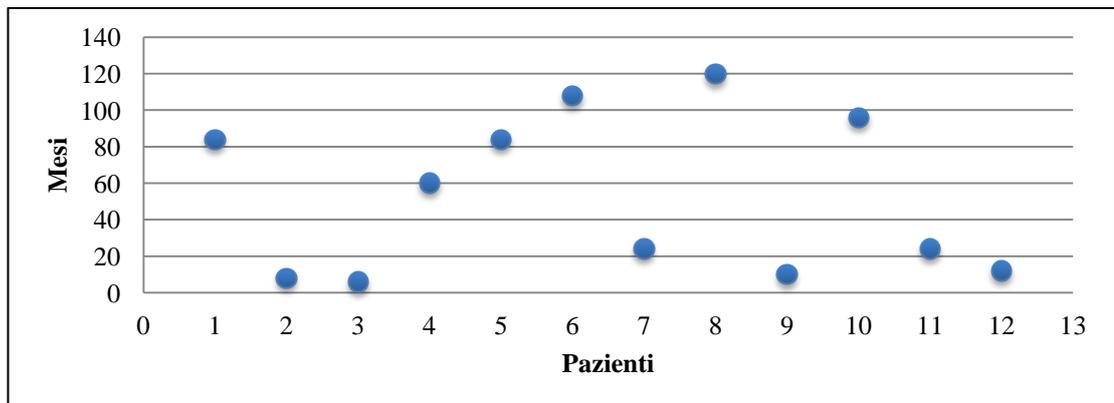


Grafico 4.2: Distribuzione dell'età espressa in mesi

L'analisi statistica è stata suddivisa nel periodo pre/intraoperatorio e postoperatorio; i pazienti sono stati indotti utilizzando una dose media di propofol di $5,3 \pm 2.1$ mg/kg. Per il periodo intraoperatorio sono stati valutati i primi 85 minuti per ogni caso.

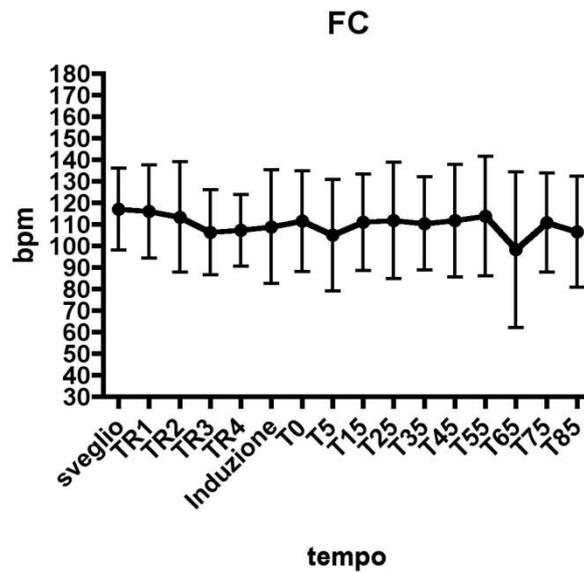


Grafico 4.3: Valori medi e deviazioni standard della frequenza cardiaca

Per quanto riguarda il periodo intraoperatorio non sono state evidenziate differenze tra i tempi registrati (sveglio, TR1, TR2, TR3, TR4, T0-T85) esclusivamente per i valori riguardanti la frequenza cardiaca (FC). Un caso su 12 ha presentato bradicardia, trattata con un bolo di atropina a 0,02 mg/kg EV, mentre un altro caso ha presentato blocchi atrioventricolari di secondo grado di secondo grado tipo I trattati con un unico bolo di atropina a 0,01 mg/kg EV.

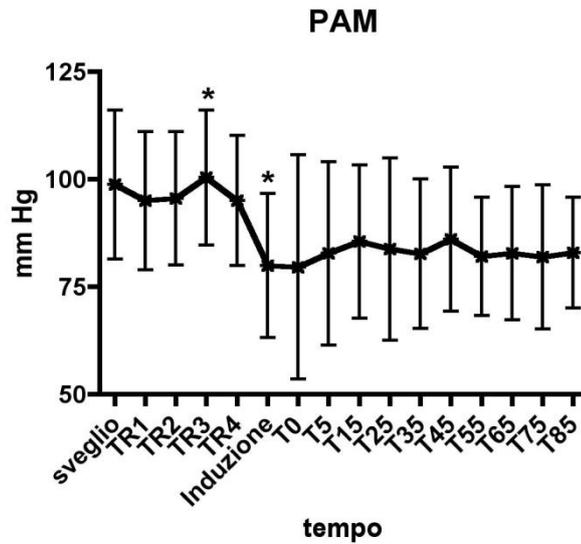


Grafico 4.4: Valori medi e deviazione standard della pressione arteriosa media; * variazione significativa tra TR3-Induzione

Per quanto riguarda i valori della PAM (pressione arteriosa media) non sono state riscontrate variazioni significative tra i valori registrati nei pazienti prima dell'applicazione di Recuvyra, e i tempi TR1-TR4; è stata evidenziata una differenza significativa tra i valori registrati a TR3 e quelli valutati al momento dell'induzione mentre non sono state riscontrate variazioni nei tempi intraoperatori (T0-T85). Tre casi su 12 hanno richiesto la somministrazione di dopamina in infusione per il mantenimento della PAM sopra i 60 mmHg.

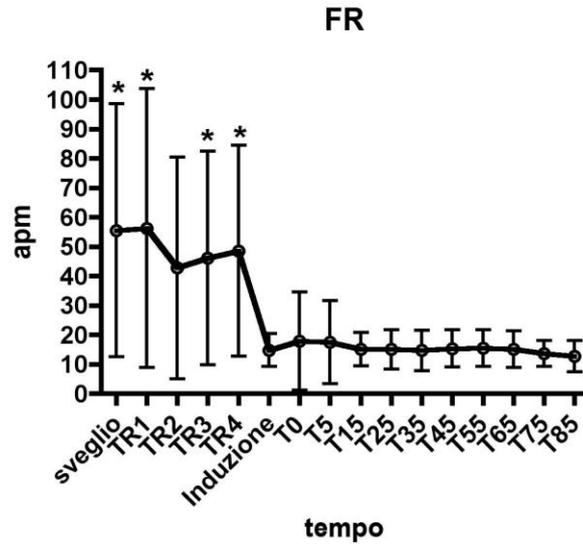


Grafico 4.5: Valori medi e deviazioni standard della frequenza respiratoria; * differenze significative tra i tempi sveglia, TR1, TR3, TR4 e T0-T85

Come mostrato dal grafico 4.5, la frequenza respiratoria ha evidenziato differenze tra i valori registrati ai tempi sveglia, TR1, TR3, TR4 e quelli del periodo intraoperatorio, mentre, non sono state evidenziate differenze per i tempi intraoperatori (T0-T85) e tra TR2 e i valori registrati nel periodo intraoperatorio. In 8 casi su 12 è stata effettuata una ventilazione controllata, 2 pazienti hanno ricevuto una ventilazione assistita mentre in altri 2 casi la ventilazione spontanea è stata sufficiente a mantenere i parametri respiratori entro i range fisiologici.

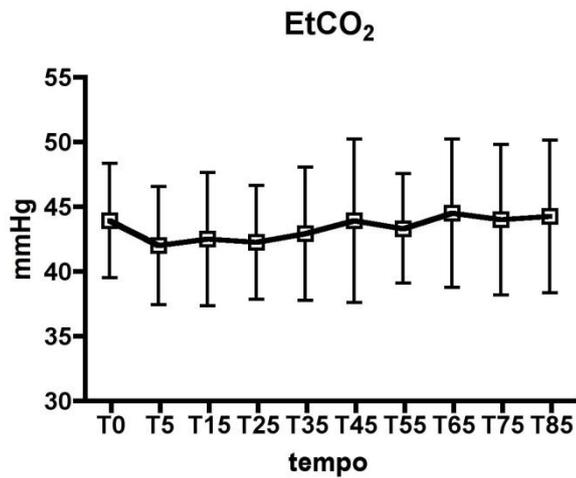


Grafico 4.6: Valori medi e deviazioni standard della EtCO₂

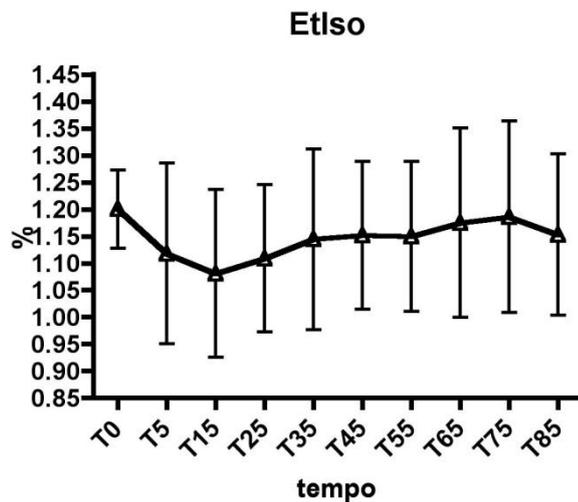


Grafico 4.7: Valori medi e deviazioni standard dell'EtIso

I grafici 4.6 e 4.7 evidenziano che non vi sono differenze significative nei valori registrati nel periodo intraoperatorio né per quanto riguarda la misurazione dell'anidride carbonica a fine espirazione (EtCO₂) né per la valutazione dell'espurato di isofluorano (EtIso).

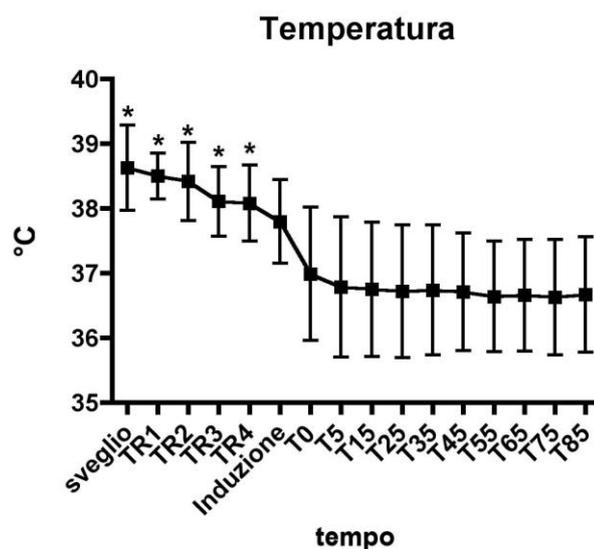


Grafico 4.8: Valori medi e deviazioni standard della temperatura corporea; * differenze significative con valori T0-T85

I valori riguardanti la temperatura corporea non mostrano evidenziate differenze significative tra la misurazione dei pazienti prima della somministrazione di Recuvyra e i tempi TR1-TR4; le variazioni significative sono state riscontrate tra i tempi sveglio e TR1-TR4 con tutti i tempi successivi all'induzione.

Per quanto riguarda la *rescue analgesia* intraoperatoria 3 cani su 12 hanno ricevuto analgesia aggiuntiva con fentanyl. Di questi, 2 hanno ricevuto un unico bolo, mentre un soggetto ha richiesto un'infusione continua.

Nella fase postoperatoria sono stati inizialmente valutati 5 parametri: la comparsa dei riflessi palpebrali, che si sono verificati dopo una media di $8,25 \pm 7,78$ minuti; l'estubazione effettuata dopo $17,73 \pm 12,48$ minuti; la comparsa dei primi movimenti della testa, avvenuti dopo $20,85 \pm 13,73$ minuti, il passaggio al decubito sternale osservato dopo $69,14 \pm 69,4$ minuti e infine l'assunzione della stazione quadrupedale, verificatasi dopo una media di $109,6 \pm 108,8$ minuti.

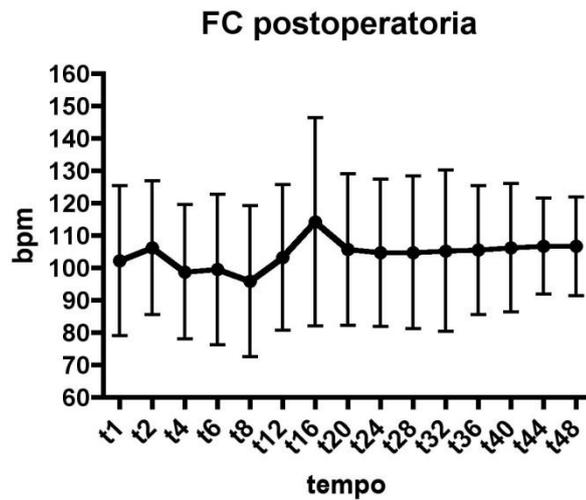


Grafico 4.9: Valori medi e deviazione standard della frequenza cardiaca postoperatoria

Il grafico 4.9 evidenzia come, nel periodo postoperatorio, non siano state registrate variazioni significative riguardanti la frequenza cardiaca.

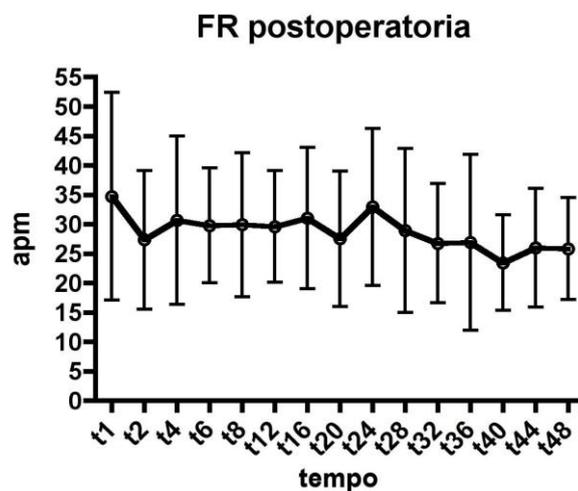


Grafico 4.10: Valori medi e deviazioni standard della frequenza respiratoria postoperatoria

Come mostrato dal grafico 4.10 non sono state evidenziate variazioni significative della frequenza respiratoria nel postoperatorio.

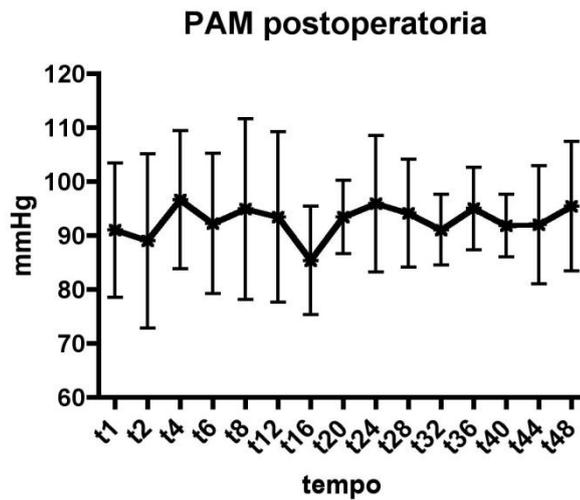


Grafico 4.11: Valori medi e deviazione standard della pressione arteriosa media nel periodo postoperatorio

Come già detto per la frequenza cardiaca, anche i valori riguardanti la pressione arteriosa media nel periodo postoperatorio non hanno evidenziato nessuna variazione significativa.

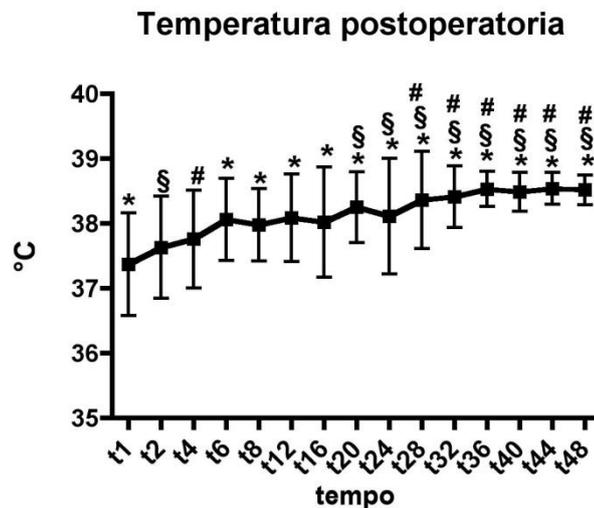


Grafico 4.12: Valori medi e deviazione standard della temperature nel periodo postoperatorio. - *differenza significativa con T1; § differenza significativa con T2; # differenza significativa con T4;

Il grafico 4.12 riporta i valori di temperatura corporea registrati nella fase postoperatoria. Sono state evidenziate delle differenze significative ai vari tempi di misurazione e in particolare: la prima, riporta le variazioni riscontrate tra T1 e tutti i tempi compresi tra T6 e T48, la seconda variazione significativa riguarda i valori registrati a T2, nei confronti di tutti quelli compresi tra T20 e T48; infine, l'ultima differenza riguardante la temperatura corporea è quella che riguarda i valori registrati a T4 nei confronti di quelli compresi tra T28 e T48.

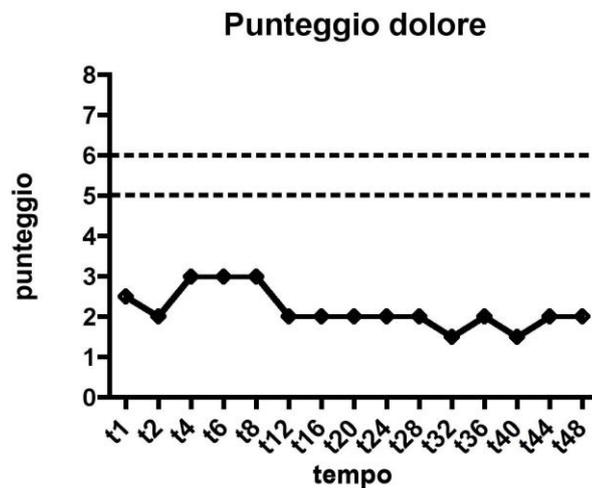


Grafico 4.13: *Mediana dei punteggi del dolore nel periodo postoperatorio; le due linee tratteggiate indicano il punteggio preso come riferimento per effettuare la rescue analgesia*

La media dei punteggi del dolore misurato nella fase postoperatoria non ha registrato variazioni significative, così come indicato dal Grafico 4.13.

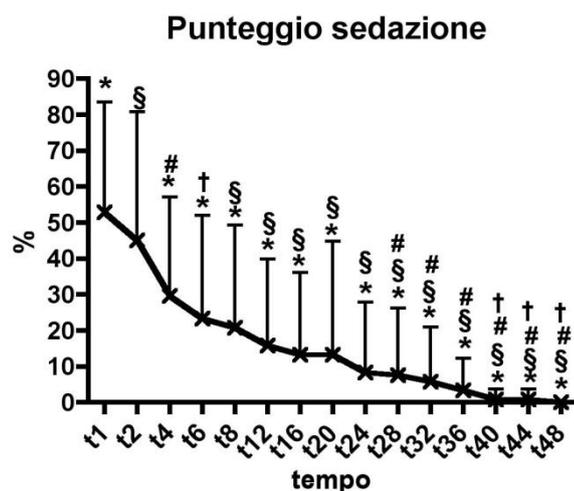


Grafico 4.14: Valori medi del grado di sedazione nel postoperatorio- * differenza significativa Con T1; § differenza significativa con T2;# differenza significativa con T4; † differenza significativa con T6.

Il Grafico 4.14 riporta la media dei valori indicanti il grado di sedazione dei pazienti nel periodo postoperatorio. Variazioni significative sono state riscontrate al tempo T1 nei confronti di tutti i tempi compresi tra T4 e T48, a T2 rispetto ai tempi compresi tra T8 e T48 e a T4 nei confronti dei tempi compresi tra T28 e T48. Infine, riscontrate a T6 verso tutti i tempi compresi tra T40 e T48.

Infine, per quanto riguarda i parametri valutati nel periodo postoperatorio c'è da sottolineare il fatto che non sono stati registrati episodi di nausea, vomito e reazioni cutanee; in 2 casi su 12 è stata osservata una transitoria ritenzione urinaria ed una lieve diminuzione dell'ingestione di cibo ed acqua.

4.5 Discussione

Questo studio ha permesso di appurare l'efficacia analgesica di Recuvyra, somministrato alla dose di 2,6 mg/kg, almeno 4 ore prima dell'intervento chirurgico ortopedico o neurologico.

Per quanto riguarda le valutazioni eseguite nella fase preoperatoria, i risultati ottenuti ci permettono di affermare che la premedicazione con Recuvyra, non determina sostanziali alterazioni riguardanti la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa media e temperatura corporea. Sulla base dei dati che abbiamo raccolto, un solo soggetto ha mostrato un incremento della frequenza respiratoria, a partire dalla quarta ora successiva alla somministrazione del farmaco, e tale alterazione si è mantenuta anche in tutto il periodo postoperatorio.

I pazienti premedicati hanno mostrato, nella maggior parte dei casi, un grado di sedazione scarso o medio, con l'eccezione di un paziente che si è dimostrato sedato in misura maggiore degli altri, sia nella fase preoperatoria che, soprattutto, nel periodo postoperatorio. La dose media di propofol necessaria per l'intubazione dei soggetti è risultata simile a quella richiesta dopo somministrazione di metadone o morfina, e sicuramente superiore a quella ottenibile dopo somministrazione di un bolo di fentanyl alla dose di 5 o 10 mcg/kg EV. Questi risultati ci permettono di ipotizzare che Recuvyra abbia uno scarso effetto *sparing* sul propofol utilizzato per indurre i pazienti.

Nella fase di induzione, è stata evidenziata una variazione significativa della pressione arteriosa media, confrontata con quella registrata a TR3. Ciò sta probabilmente a significare che a TR3 si registra una lieve diminuzione della PAM imputabile all'aumento della concentrazione plasmatica del farmaco.

Nell'intraoperatorio la frequenza cardiaca si è mantenuta piuttosto stabile, fatta eccezione per due pazienti che hanno richiesto la somministrazione di atropina; in un caso la dose utilizzata è stata di 0,02 mg/kg a causa di una bradicardia che si era instaurata, mentre nel secondo, si sono verificati

blocchi atrioventricolari di secondo grado di tipo I, dove, la somministrazione di un singolo bolo di atropina alla dose di 0,01 mg/kg è stata sufficiente per ripristinare la normale attività elettrocardiografica. Questi effetti sono completamente compatibili con gli effetti del fentanyl ampiamente descritti in bibliografia (Della Rocca & Catanzaro, 2011)

Per quanto riguarda la PAM intraoperatoria, non sono state registrate variazioni significative ai tempi chirurgici in cui sono state eseguite le valutazioni; a ciò, fanno eccezione 3 pazienti per i quali è stata necessaria un'infusione di dopamina per ripristinare i valori entro i range fisiologici. E' tuttavia necessario sottolineare che i fattori che contribuiscono alla riduzione della PAM sono vari e comprendono oltre all'azione vagotonica del farmaco, l'effetto di vasodilatazione indotto dall'isofluorano utilizzato per il mantenimento durante la chirurgia, legato ad un inadeguato piano anestesiológico. Pertanto, l'analisi statistica permette di affermare, in accordo a quanto riportato in bibliografia, la relativa stabilità emodinamica dopo somministrazione di Recuvyra. (Kukanich & Clark, 2012)

Per quanto riguarda la frequenza respiratoria, lo studio riportato evidenzia che non vi sono differenze successive alla somministrazione di Recuvyra, confrontate con il periodo intraoperatorio, mentre una variazione significativa è emersa comparando i dati ottenuti a TR2 con quelli valutati nella fase intraoperatoria; ciò sta ad indicare che, probabilmente, dopo due ore dalla somministrazione di Recuvyra si ottiene una riduzione della frequenza respiratoria che è transitoria e dose dipendente come anche riportato in letteratura (Savides et al, 2012).

L'analisi statistica ci permette inoltre di confermare i dati riportati in bibliografia riguardanti l'effetto *sparing* del fentanyl sulla MAC degli alogenati; nello studio pubblicato da Wilson et al (2012) si dimostra che la somministrazione di fentanyl per via transdermica può comportare una diminuzione della MAC dell'isofluorano fino ad un massimo del 36,6% ed anche dall'analisi statistica effettuata si può osservare come le

concentrazioni plasmatiche di fentanyl raggiunte permettano una riduzione della MAC dell'isoflurano.

Sebbene Recuvyra possa determinare una riduzione della temperatura corporea (Kukanich & Clark, 2012), i dati emersi dal nostro studio dimostrano che le maggiori perdite da questo punto di vista, si hanno nella fase di passaggio tra l'induzione e il periodo intraoperatorio. Ciò è da ricollegarsi probabilmente a vari fattori, quali per esempio le dimensioni dei pazienti, l'età per il maggior rapporto tra superficie corporea e volume, l'interazione con altri farmaci e l'inadeguato monitoraggio anestesilogico. Recuvyra si è dimostrato un farmaco in grado di fornire un'analgesia sufficiente a sopportare la stimolazione chirurgica in 9 casi su 12; dei 3 casi che hanno fatto eccezione, 2 hanno richiesto l'utilizzo di un semplice bolo di fentanyl probabilmente correlato ad un alleggerimento del piano anestesilogico tale da determinare un incremento dei parametri emodinamici; il terzo caso ha invece richiesto un'analgesia supplementare, fornita da un'infusione di fentanyl correlabile, anche in questo caso, a vari fattori; sono stati presi in considerazione un inadeguato piano anestesilogico, oppure un impatto maggiore, per quel paziente, della stimolazione chirurgica sui parametri cardiovascolari, o come ultima ipotesi un'inadeguata concentrazione plasmatica di Recuvyra. In realtà questo paziente sia al momento del risveglio che nelle 48 ore successive, non ha mostrato nessun segno tipico di dolore, di conseguenza si può supporre che si sia trattato di una variazione della risposta individuale alla stimolazione chirurgica.

Nel periodo postoperatorio i parametri cardiovascolari si sono mantenuti stabili per le 48 ore in cui è avvenuto il monitoraggio, a conferma di quanto riportato in bibliografia. (Kukanich & Clark, 2012) (Savides et al, 2012)

Dai risultati ottenuti non è emersa una depressione respiratoria marcata, come invece riportata in letteratura, (Kekanich & Clark, 2012) (Savides et al., 2012) al contrario in un caso si è presentata polipnea che era insorta alla 4 ora dopo la somministrazione del farmaco e si è mantenuta per le 48 ore

successive all'anestesia. Non è stato possibile stabilire con certezza se la polipnea fosse esclusivamente un effetto del farmaco o se ci fosse anche una componente emotiva del soggetto in questione.

Per quanto riguarda la valutazione della temperatura corporea sono state evidenziate delle differenze significative ai vari tempi di misurazione; nonostante la temperatura corporea a fine chirurgia, si sia presentata inferiore alla norma in alcuni casi, nel periodo di monitoraggio postoperatorio è tornata entro i limiti fisiologici, senza la necessità di ricorrere all'ausilio di strumenti quali tappetini o lampade riscaldanti; i dati riportati in letteratura in riferimento ad un'eventuale ipotermia nel postoperatorio indicano una prevalenza del 2% (Kukanich & Clark, 2012), tuttavia, anche in questo caso si deve valutare l'associazione con tutti quei fattori che possono determinare una dispersione di temperatura corporea sia a fine chirurgia che nella fase di risveglio e nel postoperatorio.

I dati più interessanti, però riguardano i punteggi Glasgow ottenuti nel postoperatorio. In bibliografia è riportato uno studio eseguito da Linton et al. (2012) in cui si va a valutare la differenza in punteggi ottenuti con scala Glasgow modificata, dopo somministrazione di Recuvyra o buprenorfina. I valori medi ottenuti sono stati di $1,2 \pm 1,8$ per il gruppo trattato con Recuvyra e $1,4 \pm 1,9$ per quello cui era stata somministrata buprenorfina per cui tale studio permette di affermare che non vi sono differenze tra una singola somministrazione di Recuvyra e somministrazioni ripetute di buprenorfina. Dalla nostra analisi statistica è emerso che solo 1 caso su 12 ha richiesto una *rescue analgesia* con metadone EV, e considerando che Recuvyra è stato l'unico farmaco impiegato a scopo antalgico, è possibile ipotizzare che la concentrazione plasmatica di fentanyl fosse sufficiente a garantire un'adeguata analgesia. Per cui, si conferma che la concentrazione plasmatica raggiunta, sebbene vari da un paziente all'altro, è nella maggior parte dei casi sufficiente a garantire un'adeguata azione analgesica. (Freise et al, 2012b)

E' stato osservato un certo grado di sedazione nelle prime fasi successive al risveglio, che si è risolta, spontaneamente nell'arco di alcune ore (Savides et al, 2012). Tuttavia, 1 caso su 12 ha mostrato un grado di sedazione tale da non permettergli l'assunzione della stazione quadrupedale nell'arco delle prime 12 ore post-intervento.

I risultati ottenuti in questo studio hanno evidenziato anche una transitoria riduzione dell'assunzione di cibo ed acqua indipendentemente dal grado di sedazione osservato (Savides et al, 2012) (Kukanich & Clark, 2012).

In letteratura sono riportati dati che attestano come un'infusione continua di fentanyl sia in grado di ridurre la produzione urinaria (Anderson & Day, 2008) e a ciò si associa l'azione di Recuvyra determinante un'oliguria transitoria e dose dipendente (Savides et al, 2012) .

Infine, è necessario sottolineare che la lunga ripresa dell'attività locomotoria osservata in questo studio è determinata solo in minima parte dall'effetto sedativo del farmaco, in quanto i pazienti sono stati sottoposti a chirurgia neurologica od ortopedica; queste operazioni sono fortemente invalidanti sotto questo punto di vista, sia per quanto riguarda la natura dell'intervento che delle fasciature che spesso ad essi conseguono.

4.6 Conclusioni

Il nostro studio ha dimostrato che la somministrazione di Recuvyra può garantire un adeguato piano analgesico nei cani premedicati alla dose di 2,6 mg/kg 4 ore prima della stimolazione chirurgica (ortopedica/neurologica) nel periodo postoperatorio; tuttavia l'utilizzo di questo solo farmaco può non essere in grado di fornire un'adeguata analgesia nel periodo intraoperatorio.

Sebbene questa analisi sia limitata nel numero di casi, è stato possibile evidenziare che il dosaggio utilizzato ha garantito una buona stabilità dal punto di vista emodinamico, permettendo un mantenimento dell'anestesia con dosaggi più bassi di isoflurano.

Poiché i dati in nostro possesso ci permettono di affermarne l'efficacia analgesica, potrebbe essere utile valutare l'interazione di Recuvyra con altri farmaci per garantire un'analgesia multimodale, quali FANS, α_2 -agonisti o anestetici locali e infine, associarlo ad anestesie loco-regionali.

5 BIBLIOGRAFIA

- Anderson M.K., Day T.K., *Effects of morphine and fentanyl constant rate infusion on urine output in healthy and traumatized dog*, Vet. Anaesth. Analg., 2008, Vol. 35, pag. 528-536
- Andreoni V., Hughes L., *Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery*, Vet. Anaesth. Analg., 2009, Vol. 36, pag. 523-531
- Aho M., Erkola O., Kallio A., Kallio A., Scheinin H., Korttila K., *Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy*, Anesth. Analg 1992;75:940-6
- Biswai A.W., Liu W.s., Stanley T.H., Bidwai V., Loeser E.A., Shaw C.L., *The effects of large doses of fentanyl and fentanyl with nitrous oxide on renal function in dog*, Can. Anaesth. Soc. J., 1976, 23(3):296-302
- Bufalari A., Maggio C., Bordoni T., Di Meo A., *Dexmedetomidine constant rate infusion during sufentanil and isoflurane anaesthesia in dogs*, Proceedings AVA Barcelona, 100, 2008
- Bufalari A., Lachin A. in *Anestesia del cane, gatto e animali non convenzionali*, Elsevier Ed, Milano, 2012, pag. 53-165
- Beker W. M, Mama K. R, Rao S, Palmer R.H, Egger E. L, *Prevalence of dysphoria after fentanyl in dogs undergoing stifle surgery*, Vet.Surg. 42, 2013, pag. 302-307
- Campoy L., Martin-Flores M., Ludders J.W., Gleed R.D., *Procedural sedation combined with locoregional anesthesia for orthopedic surgery of the pelvic limb in 10 dogs: a pilot study*, Vet. Anaesth. Analg. 2012, 39, 436-440
- Cassuto J., Wallin G., Hogstrom S., Faxen A., Rimback G., *Inhibition of postoperative pain by continuous low dose intravenous infusion of lidocaine*, Anesth.Analg 1985;64:971-4

- Congdon J., Marquez M., Nyiom S., Boscan P., *Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs*, Vet. Anaesth. Analg, 2013, 40(5):464-71
- Corletto F, *Anestesia del cane e del gatto*, Poletto Ed, 2010, pag.83
- Craven R., *Ketamine*, Anaesthesia,2007, Vol. 62, pag. 48-53
- Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M, *Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia*, Br J Anaesth 2006; 96(5): 536-545
- Della Rocca G, Bufalari A, *Conseguenze cliniche del dolore negli animali*, Animal Pain J, 2011, pag. 19-23
- Della Rocca G., Catanzaro a., *Conseguenze cliniche del dolore*, Animal Pain J., 2011, pag. 2-14
- Dobromylskyij P, Flecknell P.A, Lascelless B.D. et all (2000), *Pain assessment* in Flecknell PA, Waterman-Pearson A Ed, Pain management in animal, WB Saunders, Londra (UK), pag. 53-79
- Egger C.M., Glerum L., Haag K.M., Rohrbach B.W., *Efficacy and cost-effectiveness of transdermal fentanyl patches for the relief of post-operative pain in dogs after anterior cruciate ligament and pelvic limb repair*, Vet. Anaesth. Analg., 2007, Vol. 34, pag. 200-208
- Eveline L.A, Romberg R, Sarton E, Bovill J.G, Dahan A, *Morphine 6 Glucoronide: Morphine Successor for Postoperative Pain Relief?*, Anesth & Analg 2006; 102: 1789-97
- Fonda 2009, *Dolore e Analgesia negli animali*, Point Veterinarie Italie, Milano
- Flaherty D, *Analgesia in: Anaesthesia for Veterinary Nurses*, Wiley-Blackwell Ed, 2009, pag. 177-179
- Freise K.J., Savides M.C., Riggs K.L., Owens J.G., Newbound G.C., Clark T.P., *Pharmacokinetics and dose selection of a novel, long-*

- acting transdermal fentanyl solution in healthy laboratory Beagles*, J. Vet. Pharmacol. Therap. 2012(a), Vol. 35., pag. 21-26
- Freise K.J., Newbound G.C., Tudan C., Clark T.P., *Pharmacokinetics and the effect of application site on a novel, long-acting transdermal fentanyl solution in healthy laboratory beagles*, J. Vet. Pharmacol. Therap. 2012(b), Vol. 35., pag. 27-33
 - Freise K.J., Linton D.D., Newbound G.C., Tudan C., Clark T.P., *Population pharmacokinetics of transdermal fentanyl solution following a single dose administered prior to soft tissue and orthopedic surgery in dogs*, J. Vet. Pharmacol. Therap. 2012(c), Vol. 35., pag. 65-72
 - Fukuda K, *Opioids* in: *Miller's Anesthesia 7th edition*, Churchill Livingstone Elsevier Ed, 2010
 - Girard NM, Leece E.A, Cardwell J, Adams V.J, Brearley JC, *The sedative effects of low dose of medetomidine and butorphanol alone and in combination intravenously in dogs*, Vet. Anaesth. Analg, 2010;37:471-7
 - Gottschalk A, Durieux M.E, Nemergut E.C, *Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery*, Anesth & Analg, 2011, Vol. 112, n.1, pag. 218-223
 - Goyenechea Jaramillo L.A, Murrel J.C, Hellebrekers L.J, *Investigation of the interaction between buprenorphine and sulfentanil during anaesthesia for ovariectomy in dogs*, Vet. Anaesth. Analg 2006, 33(6): 399-407
 - Gurney M, *Pharmacological options for intra-operative and early postoperative analgesia: an update*, 2012, pag. 377-379
 - Haskins S.C., *Monitoring the anesthetized patient*, in Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. *Veterinary Anesthesia*, Lumb & Jones 3^oEdition, Baltimore, 1996, pag. 409-424

- Hfmeister E.H., Egger C.M., *Transdermal fentanyl patches in small animals*, Am. An. Hosp. Assoc., 2004, Col. 40, pag. 468-478
- Ingvad-Larson C., Holgersson A., Bondesson U., Lagersted A.S., Olsson K., *Clinical pharmacology of methadone in dogs*, Vet. Anaesth. Analg., 2010, Vol. 37., pag. 48-56
- Johnson RE, Fudala PJ, Payne R., *Buprenorphine: considerations for pain management*, J Pain and Symptom Management 29 : 297-326, 2005
- Kamata M, Nagahama S, Kakishima K, Sasaki N, Nishimura R, *Comparison of behavioral effects of morphine and fentanyl in dogs and cats*, J. Vet. Med. Sci 74(2): 231-234, 2012
- Katz J, Clarke H, Seltzer Z, *Preventive analgesia: quo vadimus?*, Anesth & Analg, 2011, vol. 113, n. 5, pag. 1242-1243
- Kissin I, *A call to reassess the clinical value of preventive (preemptive) analgesia*, 2011, vol. 113, n. 5, pag. 977
- Kehlet H, Dahl BJ (1993), *The value of “multimodal” or “balanced” analgesia in postoperative pain treatment*, Anesth. Analg. 77:1048-56
- Kokko H., Hall P.D, Afrin L.B., *Fentanyl-associated syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, Pharmacotherapy, 2002, 22(9):1188-92
- Koppert W., Zeck S., Sittl R.,Likar R., Knoll R., Schmelz M., *Low dose of lidocaina suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans*, Anesthesiology, 1998;89: 1345-53
- Kukanich B., Clark T.P., *The history and pharmacology of fentanyl: relevance to a novel, long-acting transdermal fentanyl solution newly approved for use in dogs*, J. Vet. Pharmacol. Therap., 2012, Vol. 35 (Suppl. 2), 3-19
- Kukanich B., Lascelles B.D.X., Aman A.M., Mealey K.L., Papich M.G., *The effects of inhibiting cytochrome P4503A, p-glycoprotein*

- and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs*, J. Vet. Pharmacol. Therap., Vol. 28, pag. 461-466, 2005
- Lane M.E., *The transdermal delivery of fentanyl*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 2013
 - Linton D.D., Wilson M.G., Newbound G.C., Freise K.J., Clark T.P., *The effectiveness of a long-acting transdermal fentanyl solution compared to buprenorphine for the control of postoperative pain in dogs in a randomized, multicenter clinical study*, J. Vet. Pharmacol. Therap., 2012, Vol. 35., pag. 53-64
 - Malberg AB, Yaksh TL,(1992), *Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition*, Science, 257:1276-9
 - Mathews KA, *Pain assessment and general approach to management*, Management of Pain, Veterinary Clinics of North America, Small An. Practice, vol.30, n. 4, pag. 729-755
 - Mellor DJ, Cook KJ, Stefford KJ, (2000), *Quantifying some responses to pain as a stressor*, Moberg GP, Mench JA Ed, The Biology of animal stress-basic principles and implication for animal welfare, CAB International Publishing, Wallingford (UK), pag. 171-198
 - Mills P.C., Magnusson B.M., Cross S.E., *Investigation of in vitro transdermal absorption of fentanyl placed on skin samples obtained from various anatomic regions of dogs*, AJVR, Vol. 65, n. 12, 2004
 - Moon J.M., Chun B.J., *Fentanyl intoxication caused by abuse of transdermal fentanyl*, J. Emerg. Med., Vol. 40, n. 1, pag. 37-40, 2011
 - Mrvos R., Feuchter A.C., Katz K.D., Duback-Morris L.F., Brooks D.E., Krenzlok E.P., *Whole fentanyl patch ingestion: a multicenter case series*, J. Emer. Med., Vol. 42, n. 5, pag. 549-552, 2012

- Murrell J., *Continuous rate infusion for perioperative analgesia*, Anesthesia & Pain Management, Barcelona, 2008, International Veterinary Information Service (IVIS), (www.ivis.org)
- Nolan A.M., Flecknell P., Waterman P.A., 2000, *Pharmacology of analgesic drugs*, Pain Management in Animals, W.B. Saunders Ed, pag. 21-34
- Novello L., Rabozzi R., *Sviluppo di uno schema BET modificato per l'analgesia con fentanyl nel cane*, Rimini, 2007, Italian Society of Veterinary Regional Anaesthesia and Pain medicine (www.isvra.org)
- Pasero C, *Fentanyl for acute pain management*, Journal of Peri. Anesth. Nursing, Vol.20, n. 4 (August),2005: pag. 279-284
- Ortega M., Cruz I., *Evaluation of constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dog undergoing surgery*, Can Vet J,2011;52:856-860
- Pekcan Z., Koc B., *The postoperative analgesic effect of epidurally administered morphine and transdermally fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs*, Vet. Anaesth. Analg, 2010, Vol. 37, pag. 557-565
- Perkowski SZ, Wetmore LA, *The science and art of analgesia*, in: Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: Companion Animals, Gleed RD and Ludders JW (Eds), International Veterinary Information Service (IVIS), (www.ivis.org), Ithaca, New York , 2006
- Prodduturi S., Smith J.G., Wokovich A., Doub W.H., Westenberger B.J., Buhse L., *Reservoir based fentanyl transdermal drug delivery systems: effect of patch age on drug release and skin permeation*, Pharmaceutical Research, Vol. 26, n. 6., 2009, pag. 1344-1352
- Pick CG, Peter Y, Schreiber S, Weizman R, *Pharmacological characterization of buprenorphine, a mixed agonist-antagonist with κ_3 analgesia*, Brain Research 744 (1997), pag. 41-46

- Pypendop B.H., Ilkiw J.E., *Assessment of the hemodynamic effects of lidocaine administered IV in isoflurane-anesthetized cats*, *Am J Vet*, 2005, 66(4):661-85
- Reed F., Burrow R., Poels K.L.C., Godderis L., Veulemans H.A.F., Mosing M., *Evaluation of transdermal fentanyl patch attachment in dogs and analysis of residual fentanyl content following removal*, *Vet. Anaesth. Analg.*, 2011, Vol. 38, pag. 407-412
- Robinson T.M., Kruse-Elliot K.T., Markel M.D., Pluhar G.E., Massa K., Bjorling D.E., *A comparison of transdermal fentanyl versus epidural analgesia in dogs undergoing orthopedic surgery*, *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1999, 35 (2):95-100
- Roerig D.L., Kotrly K.J., Vucinis E.J., Ahlf S.B., Dawson C.A., Kampine J.P., *First pass uptake of fentanyl, meperidine, and morphine in human lung*, *Anesthesiology*, Vol. 67, pag. 466-472
- Sano T., Nishimura R., Kanazawa H., Igarashi E., Yoshiko N., Manabu M., Nobuo S., *Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs*, *Vet. Anaesth. Analg.*, 2006, Vol. 33, pag. 266-273
- Savides M.C., Pohland R.C., Wilkie D.A., Abbott J.A., Newbound G.C., Freise K.J., Clark T.P., *The margin of safety of a single application of transdermal fentanyl solution when administered at multiples of therapeutic dose to laboratory dogs*, *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2012, Vol. 35., pag. 35-43
- Smith L.J., Shih A., Miletic G., Miletic V., *Continuous systemic infusion of lidocaine provides analgesia in animal model of neuropathic pain*, *Pain* 97(2002): 267-273
- Smith L.J., Bentley E., Shih A., Miller P.E., *Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs, a pilot study*, *Vet. Anaesth. Analg.* 2004, 31(1):53-63
- Taylor P., *Pain management in dog and cats-more causes and location to contemplate*, *Vet J*, 2003, pag. 165, pag. 186-187

- Ueyama Y, Lerche P, Eppler M Muir W. W, *Effects of intravenous administration of perzinfotel, fentanyl, and a combination of both drugs on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs*, AJVR, Vol. 70, n. 12, 2009, pag. 1459-1463
- Valtolina C., Robben J., Uilenreef J., Murrel J.C., Aspegrent J., McKusick B.C., Hellebrekers L.J., *Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for post-operative management in dogs*, Vet. Anaesth. Analg. 2009;4:369-383
- Wagner A.E., Walton J.A., Hellyer P.V., Gaynor G.S., Mama K.R., *Use of low dose of ketamine administered by constant rate infusions an adjunct for postoperative analgesia in dogs*, J An Vet, 2002, 221(1):72-5
- Wall P.D., Waxman S., Basbaum A.I., *Ongoing activity in peripheral nerve: injury discharge*, Exp. Neurol., 1974;45:576-589
- Wilson D., Pettifer G.R., Hosgood G., *Effect of transdermally administered fentanyl on minimum alveolar concentration of isoflurane on normothermic and hypothermic dogs*, JAVMA, Vol. 228, n. 7, 2006, pag. 1042-1046
- Wilson J., Doherty T.J., Egger C.M, Fidler A., Cox S., Rohrbach R., *Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on minimum alveolar concentration of sevoflurane in dog*, Vet. Anaesth. Analg., 2008, Vol. 35, pag. 289-296
- Yaksh T.L., Noueihed R.Y, Durant P.A, (1986), *Studies of the pharmacology and pathology of intratecally administered 4-anilinopiperidine analogues and morphine in rat and cat*, Anesthesiology 64, pag. 54-66

Ringraziamenti

Ed eccoci arrivati alla parte più difficile ... i ringraziamenti!

Vorrei per prima cosa ringraziare la Prof.ssa Breggi, per avermi accolta, supportata, incoraggiata e spronata quando ne ho avuto bisogno... è un po' la mamma di tutti noi, "piccoli schiavi" di anestesia.. ed è anche grazie a lei, se in questi due anni ho potuto trovare in un ambiente come quello universitario, una seconda famiglia... certo, un po' pazza, ma comunque una famiglia!

In secondo luogo vorrei ringraziare chi mi ha accompagnato in questo viaggio ed ha avuto la forza e la pazienza di trasmettermi il proprio sapere: a partire dal Dott. Portela, per arrivare alla Dott.ssa Tayari promossa da capo dei piccoli schiavi a dottoranda, alla Dott.ssa Andreoni.

A questo punto penserà che mi sia dimenticata di lei, ma ovviamente non è così! Il mio ringraziamento più caloroso va alla Dott.ssa Briganti... Angela non solo mi ha permesso di scoprire, coltivare ed appassionarmi sempre di più all'anestesiologia, ma mi ha anche aiutata ad imparare a non accontentarmi mai dei risultati raggiunti ed avere sempre nuovi interessi, ad imparare e rinnovarmi. Probabilmente, noi schiavi siamo tra coloro che più la ammirano ma credo fermamente che persone come lei possano contribuire a rendere la nostra università un posto migliore. La ringrazio per la disponibilità e l'aiuto nel portare a termine questo lavoro.

Non posso non ricordare i miei compagni schiavi, a partire da quelli che mi hanno aiutato ad ambientarmi, appena arrivata... a tutte le nuove leve, che non sono mai abbastanza! Un ringraziamento speciale va a Claudia, alla quale mi sento legata da una buona amicizia, il mitico Tazio, col quale ho iniziato questo percorso, Butor che col suo "romanaccio" mi ha sempre rallegrata, Barbara e Flavia, che mi hanno aiutata coi miei monitoraggi, Alberto grandissimo acquisto, Giulia, Tommi e infine, Marco; nell'ultimo anno

siamo diventati dei buoni amici, ed è anche per merito suo se sono riuscita a portare a termine questo lavoro nei giusti tempi. Credo che Marco sia un po' "il preferito" di ciascuno di noi, per il suo modo di fare e la sua simpatia e spero di averlo accanto anche in futuro, ovunque andremo.

Un ringraziamento particolare ai miei compagni di corso "storici": Dani, compagno di studi e paranoie; Giulia e Ale per l'affetto dimostrato in questo ultimo anno. Ultime, ma non meno importanti, Cami & Sandy... loro sono un po' le colonne portanti del mio percorso universitario; mi hanno aiutata a credere nuovamente nell'amicizia, quella vera, con la A maiuscola, quando non pensavo che ciò fosse possibile.

Un pensiero anche a tutti i miei amici e amiche extra-universitari: magari non sempre mi hanno compreso, ma mi sono comunque rimasti vicini! Grazie a Vale C., Ele, Fra, Chiara, Vale V. e Ila e tutti i ragazzi; un grazie speciale va ad Anto, Giudy e Raffa, per tutto quello che c'è stato e per tutto quello che ci sarà.

Vorrei infine ringraziare la mia famiglia: i miei genitori, per avermi trasmesso una passione fin da bambina, e avermi permesso di coltivarla una volta diventata grande; per aver sempre creduto in me, ma soprattutto per aver sopportato le mie crisi, aiutandomi a superarle. La mia zietta, per essermi sempre stata vicina e France & Lele, che ormai considero parte della famiglia.

Il mio ultimo ringraziamento va a Marco; per essere cresciuti e maturarti insieme, per aver creduto in me prima di tutti e più di ogni altra persona, per avermi amata, incoraggiata, e ascoltata; è la mia forza.