



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Tesi di specializzazione in Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva

***“Le nuove frontiere nel controllo del
dolore post-operatorio in chirurgia
ortopedica protesica”***

Candidato

Dott.ssa Sandra Angileri

Relatori

Dott.ssa Manuela Nicastro

Prof. Francesco Giunta

INDICE

INTRODUZIONE	2
CAMBIAMENTI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	11
Oppiacei deboli.....	12
Paracetamolo.....	14
Fans e coxib.....	15
CAMPO DI APPLICAZIONE DEL NOSTRO PROTOCOLLO	18
Protesi di ginocchio.....	18
Protesi d'anca.....	24
MATERIALI E METODI	30
Descrizione dello studio.....	30
FARMACI DEL PROTOCOLLO	31
Gabapentin.....	31
Oxicodone/naloxone.....	34
VALUTAZIONE DEL DOLORE POSTOPERATORIO	38
DISEGNO DEL PROTOCOLLO 1	41
DISEGNO DEL PROTOCOLLO 2	42
CRITERI GENERALI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE ...	43
OBIETTIVI DELLO STUDIO	43
RISULTATI	44
CONCLUSIONI	54
BIBLIOGRAFIA	56

INTRODUZIONE

Il dolore acuto post-operatorio è seguito da dolore persistente in una percentuale di pazienti compresa tra il 10% e il 50% a seconda della tipologia di intervento chirurgico cui vengono sottoposti. In Canada si stimano 72.000 nuovi casi di dolore cronico post-chirurgico ogni anno (1) e negli Stati Uniti l'incidenza di una sindrome dolorosa dopo un intervento di chirurgia ortopedica è tra i 74.000 e i 191.000 nuovi casi all'anno (2). In alcune casistiche lo sviluppo di dolore cronico dopo un intervento chirurgico interessa il 20% dei pazienti (3).

Uno studio condotto negli Stati Uniti su 250 pazienti ha evidenziato presenza di dolore post-operatorio nell'80% dei casi e di questi, l'86% riportava la persistenza di dolore di grado moderato-severo anche dopo la dimissione(4). A conferma di ciò, i risultati di una recente survey Italiana condotta in ambito ortopedico (Orthopedic Instant Pain Survey, POIS) ha messo in luce la diffidenza degli specialisti nei confronti dell'utilizzo di oppiacei forti, a vantaggio di farmaci quali FANS sia selettivi che non selettivi, che risultano essere i più utilizzati nonostante la loro nota tossicità cardiovascolare, renale, epatica e gastrointestinale(5-6).

Il 54,5% degli ortopedici non utilizza gli oppiacei per il dolore osteoarticolare severo, prescrivendo più frequentemente farmaci antiinfiammatori non steroidei nel 25,7% dei casi.

I principali fattori di rischio per insorgenza di dolore cronico post-operatorio comprendono il tipo di chirurgia, la ripetizione dell'intervento, la presenza di un danno ai nervi, la comparsa di dolore preoperatorio moderato severo e di dolore acuto postoperatorio, fattori psicosociali (ansia, depressione, personalità vulnerabile) o caratteristiche demografiche e antropometriche (sesso ,età, body mass index (7).

Il dolore post chirurgico cronico o persistente è un dolore di durata di almeno 2 mesi insorto dopo una procedura chirurgica in assenza di altre cause, quali patologie preesistenti o una sindrome dolorosa preesistente (8).

I fattori alla base dello sviluppo del fenomeno comprendono la stimolazione diretta dei nocicettori conseguente all'incisione chirurgica, la presenza di uno stato infiammatorio indotto dalla lesione tissutale e responsabile del rilascio dei neurotrasmettitori che riducono la soglia dell'eccitabilità dei nocicettori, nonché il danneggiamento dei nervi nella sede dell'intervento, responsabile della perdita della funzione sensoriale associata a ipersensibilità paradossa, tipica del

dolore neuropatico. Lo sviluppo e la persistenza della sintomatologia dolorosa sono il risultato di un processo di sensibilizzazione nervosa periferica e centrale: la sensibilizzazione periferica deriva dall'azione locale dei mediatori infiammatori sui terminali dei neuroni nocicettivi, che vanno incontro a riduzione della soglia e aumento dell'eccitabilità (iperalgia primaria ossia riduzione dell'intensità dello stimolo nocicettivo periferico per attivare i recettori). La sensibilizzazione periferica è caratteristica del dolore patologico, di cui quello post-chirurgico ne è un esempio. Alla base di questo fenomeno vi è un aumento di concentrazione di diverse sostanze chimiche nella zona di stimolazione nocicettiva in parte di origine tissutale (ioni potassio e idrogeno) in parte di origine cellulare (macrofagi, linfociti e piastrine) bradichinina, istamina, prostaglandine e serotonina in parte liberate grazie alla stimolazione antidromica del nocicettore che porta alla liberazione di neuropeptidi (SP, NKA, CGRP) che tramite i recettori takikininici provocano vasodilatazione, edema e iperalgia (triplice risposta di LEWIS).

La sensibilizzazione centrale deriva da un fenomeno simile che avviene a livello del midollo spinale, con amplificazione della trasmissione del segnale doloroso, dovuta all'aumento dei neurotrasmettitori eccitatori e alla riduzione di quelli inibitori, con

conseguente aumento della responsività dei neuroni (iperalgia secondaria, ossia attivazione della trasmissione del segnale doloroso da parte di stimoli normalmente innocui).

La sensibilizzazione centrale, indica una dissociazione tra attività centrale e periferica ciò implica risposte esagerate per stimoli di normale intensità, espansione dei campi recettoriali riduzione della soglia anche per stimoli non nocivi. Essa può svilupparsi sia a livello presinaptico che postsinaptico. La sensibilizzazione presinaptica consiste nell'aumento dell'aminoacido glutammato favorita dal reflusso dell'ossido nitrico dal secondo neurone. La sensibilizzazione post-sinaptica consiste nel fatto che il recettore NMDA a seguito di stimolazione intensa e ripetitiva vede abbassarsi il voltaggio del proprio cancello per cui la maggiore facilità di trasmissione porta al fenomeno del wind up. A livello del corno posteriore del midollo spinale si creano dei fenomeni di reclutamento neuronale che non solo amplificano di 20-30 volte l'ampiezza di tale risposta, ma tale risposta si prolunga nel tempo anche dopo la cessazione dello stimolo alla periferia. Gli oppioidi sono in grado di prevenire questo fenomeno se somministrati precocemente.

La componente nocicettiva e infiammatoria del dolore post-chirurgico rispondono bene alla terapia antalgica (oppiacei e Cox inibitori) e

tendono a risolversi con la guarigione della ferita. Il dolore neuropatico può persistere anche per molto tempo dopo la risoluzione del processo infiammatorio ed è spesso resistente all'uso di molti analgesici non oppiacei in uso (9).

La risposta ad uno stimolo doloroso che non provoca danno tissutale viene mediata da un amminoacido eccitatorio ovvero il glutammato, che interagisce con i recettori AMPA (alfa-amino-3-idrossimetilisoxazole propionic acid). Se invece la stimolazione è di intensità tale da produrre un danno tissutale, viene coinvolto un secondo recettore per il glutammato NMDA (N metil d aspartato) che in condizioni normali è bloccato dal magnesio. L'attivazione di questo recettore provoca un aumento dell'eccitabilità neuronale del corno dorsale posteriore (sensibilizzazione centrale), modificazione dei campi recettivi periferici, induzione della trascrizione genica. Stimoli di maggiore intensità determinano la liberazione dalle fibre C di sostanza P che agisce attraverso i recettori per la neurochinina 1 (NK1) aumentando l'attività del recettore NMDA grazie all'intervento della protein chinasi C che fosforila il recettore NMDA con un aumento del calcio intracellulare che a sua volta determina induzione genica e aumentata sintesi di NO e di prostaglandine. L'ossido nitrico determina la liberazione presinaptica di glutammato e sostanza P

facilitando la trasmissione dell'impulso con un ruolo di modulazione e amplificazione.

La sostanza P aumenta la risposta post-sinaptica oltre che l'attività dei recettori NMDA. Esistono altre sostanze della mediazione del dolore quali la neurokinina A (NKA) e il peptide calcitonina gene correlato (CGRP).

Un modello sulla trasmissione del dolore è quello di Melzak e Wall conosciuto come teoria del cancello. La teoria stabilisce che il secondo neurone del midollo spinale chiamato T riceve informazioni da due popolazioni di fibre: quelle di ampio diametro a velocità di trasmissione rapida che portano informazioni non dolorose $A\beta$, quelle di piccolo diametro a velocità di trasmissione lenta che trasmettono il dolore e indicate come fibre C. Prima di terminare a ridosso del neurone T queste fibre, inviano dei prolungamenti a interneuroni situati nella sostanza gelatinosa (lamina II) che proiettano a loro volta sulle cellule. Le fibre $A\beta$ attivano interneuroni inibitori e quindi riducono la risposta delle cellule T, al contrario le fibre C inibiscono gli interneuroni inibitori e quindi aumentano la risposta delle cellule T. Sul cancello viene infine esercitato un controllo inibitorio dai fasci discendenti sovra spinali. In definitiva l'attività delle cellule T e quindi la quantità di messaggio che supera il cancello dipende

dall'attività reciproca delle fibre A β e C e dall'entità del controllo inibitorio sopraspinale. Questa teoria dimostra in maniera elegante come la trasmissione degli impulsi dolorosi sia modulata in loco a livello midollare, a livello corticale, supracorticale e spinale. Il sistema nervoso è caratterizzato da un ampio grado di plasticità. Gli interneuroni che liberano l'acido gamma amino butirrico e la glicina sono entrambi coinvolti nel controllo inibitorio della stimolazione dolorosa. Il recettore GABA a svolge azione postsinaptica, il recettore GABA b attività presinaptica. Nel dolore neuropatico quando l'attività del secondo neurone è aumentata in assenza di un eccesso di attività delle fibre afferenti farmaci agonisti del recettore GABA sono assai efficienti. Esistono ovviamente dei sistemi inibitori discendenti tra cui quello che origina dalla sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo (la quale riceve afferenze dall'amigdala), dalla corteccia centrale e dall'ippocampo. Altre strutture sono rappresentate dal locus coeruleus, dall'ipotalamo e dal nucleo del rafe magno. Il meccanismo di azione è sia presinaptico con modulazione della liberazione del neurotrasmettitore, che postsinaptico con eccitazione degli interneuroni spinali e con le afferenze del nocicettore. I neurotrasmettitori delle vie inibitorie sono rappresentati da oppioidi, serotonina, noradrenalina e altre sostanze.

I recettori per gli oppioidi hanno una distribuzione ubiquitaria nel sistema nervoso centrale: i leganti di questi recettori naturali sono le endorfine (β -endorfina, endomorfina 1-2 che si legano al recettore μ , encefalina e dinorfina che si legano ai recettori κ e δ). Sono recettori accoppiati alla famiglia delle proteine G con inibizione dei canali di voltaggio dipendenti dal calcio, attivazione delle correnti del potassio e riduzione della concentrazione di AMP ciclico. L'effetto inibitorio sul dolore esercitato dal PAG viene inibito dal naloxone. Gli oppioidi agiscono a livello sovraspinale (nucleo del rafe mediano e della sostanza grigia periacqueduttale) ma anche a livello spinale sui recettori presinaptici del nocicettore che inibiscono la liberazione di glutammato e a livello post-sinaptico sul secondo neurone di cui inibiscono la depolarizzazione (lamina I e II del corno posteriore del midollo spinale).

Esistono diversi recettori per oppioidi: μ divisi in μ_1 e μ_2 su cui agiscono le β endorfine con effetti quali bradicardia, prurito, nausea e vomito.

Recettori κ_1 , κ_2 , κ_3 possono determinare miosi e sedazione.

Recettori δ su cui agiscono le encefaline determinando midriasi e disforia.

Recettori σ con analgesia, modesta comparsa di effetti allucinatori
tachicardia e ipertensione.

Recettori ϵ con azione non conosciuta (10).

CAMBIAMENTI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE

Lo schema di riferimento per la terapia del dolore è stato per anni quello suggerito dalle linee guida WHO del 1986 aggiornata nel 1996 che suddividono i farmaci analgesici in tre categorie (FANS/paracetamolo, oppiacei deboli, oppiacei forti) in relazione all'intensità del dolore. La scala prevede un trattamento sequenziale a tre gradini: per il dolore di lieve intensità sono indicati i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS, Coxib) e/o paracetamolo (I gradino) mentre per il dolore di intensità da lieve a moderata sono indicati gli oppiacei deboli quali tramadolo e codeina (II gradino) eventualmente associati a FANS e/o paracetamolo mentre per il dolore di intensità da moderata a severa sono raccomandati gli oppiacei forti quali morfina, ossicodone, idromorfone, fentanil, buprenorfina (III gradino) eventualmente associati a FANS o paracetamolo (11).

La scala WHO è stata recentemente affiancata da Linee guida promulgate da autorevoli società scientifiche: EAPC (European association for palliative care) AIOM (Associazione Italiana Oncologia medica) ESMO (European Society of Medical Oncology) che accanto alla raccomandazione di usare i Fans per le terapie di

breve durata hanno proposto l'eliminazione del II gradino in favore di un più precoce ed esteso impiego degli oppiacei forti, opzione terapeutica dotata di maggiore efficacia e sicurezza. La modifica della strategia a tre gradini ha aperto un nuovo scenario terapeutico che vede l'impiego degli oppiacei forti anche nel dolore da lieve a moderato.

A sostegno di un più ampio utilizzo degli oppiacei in ortopedia nel postoperatorio, vi sono evidenze nella capacità degli oppiacei di agire sull'infiammazione cronica periferica associata ad un' iperespressione dei recettori oppioidi sulle terminazioni dei neuroni sensoriali periferici: ciò supporta l'utilizzo degli analgesici oppiacei per ridurre l'ipereccitabilità neuronale in ambito ortopedico, dove dolore e infiammazione coesistono (12).

OPPIACEI DEBOLI

Recenti studi hanno evidenziato un rischio elevato di eventi avversi fatali associati all'utilizzo di oppiacei deboli quali tramadolo e codeina per il trattamento del dolore. Per il tramadolo è sotto accusa la sua azione sul sistema serotonergico :il blocco del reuptake della serotonina indotto dal farmaco può determinare in caso di concomitante somministrazione con altri farmaci agenti sullo stesso sistema, lo sviluppo di una sindrome serotonergica: condizione

caratterizzata da instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e cardiovascolari e alterazioni cognitive che potrebbe risultare fatale (13-14).

Nel caso della codeina, la cui efficacia analgesica è notoriamente legata al polimorfismo del gene CYP2D6, isoforma dell'enzima citocromo P450 responsabile della trasformazione a livello epatico del metabolita attivo morfina, recenti studi hanno dimostrato un elevato rischio di tossicità del farmaco nei cosiddetti metabolizzatori ultrarapidi, nei quali la somministrazione del farmaco deve essere evitata (15). Tale rischio è alla base della nota restrittiva dell'AIFA del 2013 che vieta l'utilizzo di codeina nei metabolizzatori ultrarapidi. Per effetto della stessa nota inoltre, sono stati ritirati dal commercio tutti i farmaci contenenti codeina ad uso esclusivamente pediatrico (pazienti pediatrici meno di 12 anni) a seguito di depressione respiratoria grave e mortale in pazienti pediatrici trattati con il farmaco. La revisione di tali segnalazioni aveva già indotto la European Medicines Agency (EMA) a emettere nello stesso anno un comunicato restrittivo sull'utilizzo di codeina, controindicato in tutti i pazienti pediatrici sottoposti a tonsillectomia o adenoidectomia per la presenza di apnee ostruttive del sonno, in quelli con difficoltà respiratorie, in pazienti di qualsiasi età noti per essere metabolizzatori

ultrarapidi CYP2D6, nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento(16-17).

PARACETAMOLO

Il paracetamolo è un farmaco ad azione antidolorifica ben documentata con azione a livello centrale dove inibisce la sintesi delle prostaglandine ed attiva le vie modulatrici serotoninergiche.

Sebbene il paracetamolo sia considerato un farmaco efficace e sicuro in realtà esso è dotato di un'azione analgesica limitata e associato sia ad eventi avversi gastrointestinali (dispepsia, diarrea, sanguinamento) sia cardiovascolari (ipertensione). In particolare, un recente studio di confronto tra paracetamolo e ibuprofene (in monoterapia e in associazione) utilizzati come analgesici in pazienti con dolore cronico al ginocchio ha evidenziato un controllo del dolore insufficiente con paracetamolo 3g/die nella maggior parte dei pazienti, un'efficacia analgesica dell'associazione paracetamolo/ibuprofene inferiore rispetto ad ibuprofene in monoterapia e una frequenza di eventi avversi (in particolare anemizzazione da sanguinamento gastrointestinale) simile per paracetamolo 3g/die e ibuprofene 1200mg/die con un effetto additivo per l'associazione (18-19).

Alla luce dei rischi correlati al paracetamolo, la Food and Drug Administration (FDA) ha emanato nel 2011 una warning sulla

sicurezza del farmaco limitandone l'utilizzo a 325 mg per unità posologica applicativa. Tale limitazione si va ad aggiungere alle già segnalate precauzioni d'uso riportate nella scheda tecnica del prodotto che evidenziano il rischio di epatopatia e alterazioni anche gravi a carico del rene e del sangue e, nel caso dell'associazione paracetamolo/codeina il rischio di aggravamento di patologie preesistenti (cerebrali, vascolari) per effetto dell'oppiaceo soprattutto in pazienti anziani (20).

FANS E COXIB

Numerosi studi hanno evidenziato il rischio di tossicità gastrointestinale, cardiaca e renale da FANS. In particolare uno studio condotto su pazienti a elevato rischio cardiovascolare per pregresso infarto miocardico ha mostrato come la maggior parte dei FANS in uso si associa ad un aumento del rischio cardiovascolare (mortalità o ricorrenza di infarto) anche in caso di trattamento di breve durata, con l'aumento più marcato in caso di utilizzo di diclofenac (21 22 23).

A conclusione di un'ampia revisione a livello Europeo sulla sicurezza cardiovascolare di diclofenac nel 2013 l'AIFA in accordo con l'EMA, ha emesso una nota informativa che ha posto nuove restrizioni sull'uso dei medicinali contenenti diclofenac derivanti dal rilevato aumento del rischio di trombosi arteriosa associato all'uso del

farmaco, simile a quello dei coxib. Diclofenac è pertanto controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia accertata (classe New York Heart Association, NYHA, II-IV), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, malattie cerebrovascolari. Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale grave con un rischio maggiore negli anziani, mentre alcuni come nimesulide, possono avere un effetto epatotossico. Al momento della loro immissione in commercio, gli inibitori selettivi delle ciclo ossigenasi 2 (COXIB) venivano indicati come antiinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà, la revisione degli studi hanno dimostrato una gastrolesività solo lievemente inferiore rispetto ai FANS non selettivi, mentre è emerso un aumento del rischio cardiovascolare dei Coxib. Questo ha significato per alcuni di essi il ritiro dal commercio (rofecoxib, valdecoxib) o la revisione del profilo di sicurezza (lumiracoxib, ritirato per epatotossicità insieme all'interruzione di importanti studi clinici in corso (celecoxib).

Nel 2008 l'AIFA ha emanato un warning su etoricoxib vietandone l'utilizzo nei pazienti con ipertensione arteriosa. Alla luce dei recenti dubbi sul profilo di sicurezza cardiovascolare i Coxib dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo se vi è un'indicazione

specifica (in caso per esempio di rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento intestinale) e comunque soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare del paziente: il loro utilizzo è infatti controindicato nei pazienti con cardiopatia ischemica, patologie arteriose periferiche e/o scompenso cardiaco moderato grave (24-25).

CAMPO DI APPLICAZIONE DEL NOSTRO

PROTOCOLLO

PROTESI DI GINOCCHIO

Epidemiologia, tipo di intervento, complicanze

La sostituzione totale protesica del ginocchio trova indicazione nelle gravi patologie degenerative di varia origine (artrosi primaria, artrosi secondaria a fratture, osteonecrosi, pregressi interventi, infezioni, artrite reumatoide, neoplasie ossee). Nel 2000 sono stati impiantati, a livello mondiale, oltre 1,6 milioni di artroprotesi di ginocchio, nella maggior parte dei casi per riparare i danni provocati dall'artrite una patologia che, secondo le stime, affligge 500 milioni di persone.

In Italia, si effettuano ogni anno oltre 163 mila interventi di artroprotesi.

Negli ultimi dieci anni le statistiche mostrano un aumento degli interventi del 150% per le sostituzioni protesiche di anca e del 250% per quelle di ginocchio (istituto superiore di sanità) ed è importante sottolineare come questi dati siano destinati a crescere.

Dal momento che il dolore articolare rappresenta una delle cause maggiori di riduzione della qualità della vita non è difficile intuire

quanto sia importante riuscire ad intervenire su di un numero sempre maggiore di pazienti (26).

Sostanzialmente si possono distinguere due tipi di protesi di ginocchio (protesi totale o parziale) con diversa indicazione in relazione all'estensione del danno artrosico a tutto il ginocchio o solo ad una metà di questo.

Protesi parziale di ginocchio o monocompartimentale: ricostruisce solo la porzione articolare danneggiata sia essa mediale o laterale.

Protesi totale di ginocchio: ricostruisce tutte le componenti articolari anche se la componente rotulea è facoltativa.

L'intervento consiste nella sostituzione dell'articolazione con una protesi che è costituita da una componente femorale, una componente tibiale ed un inserto interposto fra queste strutture. In alcuni casi può essere indicato applicare anche una componente protesica rotulea qualora la rotula risulti molto danneggiata.

Le componenti femorale e tibiale sono costituite da materiale metallico (cromo-cobalto o titanio) mentre l'inserto interposto è costituito da materiale plastico (polietilene ad alto peso molecolare): tale inserto ha lo scopo di permettere il movimento articolare di scorrimento e di rotolamento.

Quando utilizzata, la componente rotulea è di polietilene o polietilene

ancorato ad una superficie metallica.

Vari sono i modelli di protesi tra i quali il chirurgo può attuare una scelta: tale scelta è guidata soprattutto dall'esperienza del singolo chirurgo e dai buoni risultati ottenuti.

In modo sintetico le artroprotesi totali di ginocchio possono essere suddivise in quattro tipi di cui i primi due sono sicuramente i più utilizzati, come qui di seguito descritto.

Le protesi a conservazione del legamento crociato posteriore sono molto genericamente “adatte” a pazienti con danno artrosico limitato e con legamento crociato integro.

Le protesi a stabilità posteriore presentano una maggiore stabilità e possono essere usate anche in ginocchia con danno artrosico più avanzato e lesione dei legamenti crociati.

Si sottolinea che in alcuni casi il legamento crociato posteriore intatto potrebbe danneggiarsi dopo l'impianto della protesi rendendola instabile: per tale motivo alcuni chirurghi preferiscono questo secondo tipo di impianto.

Le protesi a vincolo condilare presentano una maggiore stabilità: tali protesi sono utilizzate in casi di usura importante dell'osso o in presenza di importanti lesioni legamentose. Sono spesso utilizzate anche durante reimpianto di protesi di ginocchio con danno osseo

minore. Le protesi vincolate sono usate soprattutto in caso di reimpianto o in caso di gravissima instabilità articolare. Presentano un vincolo “a cerniera” associato a steli endomidollari femorali e/o tibiali più lunghi.

Gli ultimi due modelli descritti sono spesso utilizzati in caso di reimpianto protesico per fallimento di un precedente impianto o tutte le volte che una grande perdita di sostanza ossea e/o una grande lassità legamentosa richiedono una protesi a maggior stabilità.

Inoltre i singoli modelli protesici possono riconoscere l'uso di un inserto in polietilene fisso, perfettamente congruente alle neo-superfici articolari o mobile, tale da permettere modesti movimenti di rotazione dello stesso.

Le protesi possono essere inoltre distinte in cementate e non cementate: tale cemento a rapida polimerizzazione fa da riempitivo tra osso e protesi e permette di ottenere una stabilità immediata. Al contrario la protesi non cementata, impiantata direttamente nell'osso con un inserto a pressione (pressfit), viene preferita nel paziente molto giovane prevedendo una crescita ossea attorno all'impianto.

Complicanze generali o sistemiche

Accidenti cerebrovascolari

IMA

Tromboembolia polmonare

Sindrome da embolia adiposa

Anemizzazione

Complicanze locali

Ritardo nella guarigione della ferita a causa delle secrezioni

Ematoma

Necrosi cutanea

Complicanze vascolari

Complicanze neurologiche

Paresi del nervo peroneale

Complicanze meccaniche

Instabilità in estensione, simmetrica o asimmetrica

Instabilità in flessione

Ginocchio recurvato

Mobilità inadeguata

Complicanze a carico delle componenti protesiche

Mobilizzazione

Usura

Rottura

Complicanze a carico dell'osso

Osteolisi

Fratture (intraoperatorie, postoperatorie, da stress o da fatica)

Complicanze a carico del meccanismo estensorio e della femoro-rotulea

Rottura del tendine quadricipitale o del tendine rotuleo

Avulsione della tuberosità tibiale

Complicanze rotulee

Sublussazione e lussazione

Intrappolamento di parti molli

Complicanze infettive

Acute e Croniche

PROTESI D'ANCA

Epidemiologia, tipo di intervento, complicanze

A seconda dell'indicazione chirurgica, l'intervento di sostituzione protesica dell'articolazione coxo-femorale, può riguardare la sola componente femorale (endoprotesi/protesi parziale) oppure entrambi i capi articolari (artroprotesi o protesi totale).

La minor aggressività chirurgica rispetto alla protesi totale e la riduzione dei tempi operatori fa sì che l'endoprotesi sia utilizzata per lo più nei pazienti anziani fragili o con multiple morbidità, che presentano una frattura mediale del collo del femore.

Altra indicazione alla protesi parziale è quella dei pazienti con neoplasie del femore prossimale, senza interessamento dell'acetabolo.

La protesi parziale, espone chiaramente alla possibilità di una "usura" dell'acetabolo nativo, causando infiammazione e dolore; l'introduzione della così detta endoprotesi biarticolare, presenta al posto della sola testina una coppa metallica che trova alloggio nella cavità acetabolare all'interno della quale è inserita una componente di polietilene su cui va ad articolarsi la testa femorale artificiale, creando due superfici di scorrimento e riduce l'usura acetabolare (27).

Le endoprotesi, che corrispondono storicamente ai primi approcci alla chirurgia protesica da parte di Moore e altri, trovano ancora largo impiego nella traumatologia dell'anziano.

La protesi totale è formata da due componenti fondamentali: lo stelo con la sua testa e la coppa acetabolare. Sir Charnley infatti, evidenziò come la sostituzione di entrambe le componenti articolari permetteva di ottenere una stabilità articolare tale da ridurre al minimo i micromovimenti ed evitare l'eccessiva pressione su certe zone rispetto ad altre, minimizzando quindi il riassorbimento osseo (28).

Nel tentativo di creare un impianto con un modulo di elasticità simile a quella dell'osso, si è cercato di costruire un'intera articolazione utilizzando componenti di natura diversa, come polimeri di metallo, ceramica o carbonio che possono essere resi resistenti pur essendo relativamente flessibili.

La componente acetabolare (cotile o coppa acetabolare o acetabolo protesico) è la parte che viene fissata al bacino mediante viti, cemento, avvvitamento o forzamento meccanico (pressfit). Può essere filettato, poroso, rivestito poroso o bioattivo (al fine di aumentare l'ancoraggio biologico). Prima dell'avvento della protesi di Charnley (1960), le coppe protesiche acetabolari di metallo si articolavano direttamente con la testa metallica della componente femorale. Questo tipo di

interfaccia era però gravato da un alto attrito con conseguente usura della protesi.

L'uso del polietilene ad alta densità da parte di Charnley ha ridotto questi problemi.

Dobbiamo infatti distinguere due differenti porzioni della componente acetabolare.

Quella che “guarda” verso il bacino, e che quindi sarà ancorata all'osso e quella che “guarda” verso il femore e che quindi rappresenta la superficie di scorrimento per la testa protesica. La superficie di scorrimento può essere un inserto in polietilene ad altissimo peso molecolare, in materiale ceramico e sempre meno frequentemente in metallo (29).

La componente femorale è formata da una testa (o epifisi protesica) e da uno stelo.

La testa ha forma sferica ed è la parte più prossimale della componente femorale e si articola con la parte interna della coppa acetabolare per formare l'articolazione protesica. Può essere di varie dimensioni, tenendo in considerazione che maggiore è il diametro maggiore è la stabilità, ma maggiore è anche il momento d'attrito e quindi l'usura, mentre una testa piccola è meno soggetta alle forze di attrito ma anche più soggetta a lussazioni, per cui si considera ottimale

una testa di dimensioni intermedie. Per quanto riguarda i materiali esiste una certa variabilità, in quanto può essere in metallo (cromo-cobalto) o in ceramica (alluminio o ossido di zirconio).

A seconda della scelta dei materiali della testa e della coppa, sono possibili le seguenti combinazioni: metallo-polietilene (testa in metallo e coppa in polietilene, la più frequente), metallo-metallo, ceramica-polietilene, ceramica-ceramica.

La testa prosegue con un collo che può essere un tutt'uno con lo stelo (vecchi impianti, ormai non più utilizzati) oppure può essere modulare, cioè separato dallo stelo femorale e fissato durante l'intervento.

Il corpo dello stelo è la parte che va ad inserirsi nella cavità femorale ed il suo scopo principale è quello di assicurare una biocompatibilità a lungo termine e un'alta resistenza ai carichi ciclici a cui andrà incontro l'articolazione protesica. I metalli più comunemente utilizzati per la componente femorale sono leghe di acciaio inossidabile, leghe di titanio e leghe cromo-cobalto. L'interazione dell'impianto con l'ospite è di tipo sia biomeccanico che fisiologico; da un punto di vista istologico invece, le reazioni dell'ospite all'impianto possono essere reattive, inerti o bioattive. Ad esempio il cemento osseo e le leghe cromo-cobalto stimolano la formazione di un rivestimento fibroso

attorno all'impianto in risposta alla diffusione degli ioni, mentre le leghe in titanio non stimolano alcuna reazione fibrosa ma grazie alla minore elasticità del titanio rispetto agli altri materiali (maggiore comunque di quella dell'osso) sono meno coinvolte nell'allentamento asettico; i materiali bioattivi come l'idrossiapatite, sono invece in grado di stimolare attivamente la crescita dell'osso con invasione di osteoblasti e proliferazione di tessuto osseo. Il cemento invece, commercializzato in forma di polvere da miscelare al momento dell'uso con metacrilato di metile (MMA) liquido per formare una pasta che indurisce gradualmente, ha proprietà leganti dovute alla capacità di penetrazione del polimetilmetacrilato negli interstizi dell'osso spugnoso formando microconnessioni; questo materiale, pur essendo biocompatibile, risulta irritante e può essere responsabile di osteolisi secondaria al logorio del polietilene e alla tossicità dello ione metallico.

Gli approcci chirurgici all'articolazione dell'anca vengono divisi in:

Anteriori

Antero-laterali

Laterali

Posteriori

Postero-laterali

Mediali

Altri

In generale si possono distinguere complicanze locali e complicanze generali. Tra le locali esistono poi delle complicanze che possono essere precoci o che possono insorgere da mesi ad anni dopo l'impianto protesico (30).

Complicanze generali

Perdita ematica

Trombo embolia polmonare

Complicanze locali precoci

Lesioni nervose

Dismetria residua

Lussazione

Frattura periprotetica

Infezione periprotetica

Complicanze locali tardive

Mobilizzazione asettica

Ossificazione eterotopica

Cicatrice

Sintomatologia dolorosa post operatoria

MATERIALI E METODI

DESCRIZIONE DELLO STUDIO

Da Febbraio 2015 ad Aprile 2015 sono stati arruolati 38 pazienti ospedalizzati per essere sottoposti ad impianto primario di protesi d'anca o di ginocchio presso l'U.O di Ortopedia e Traumatologia I del prof. Lisanti dell'Ospedale Cisanello.

Inizialmente i pazienti sono stati assegnati a due protocolli in maniera casuale in base ai due tipi di farmaci oggetto del nostro studio, in base a ricerche effettuate in letteratura. I pazienti sono stati sottoposti ad anestesia locoregionale subaracnoidea con chirocaina 0,5% 15-20mg ed infiltrazione locale con chirocaina 100mg miscelata con adrenalina 0,5mg e soluzione fisiologica per arrivare ad un volume totale di 40ml, effettuata prima dell'incisione chirurgica. Sono state prese in considerazione il numero delle somministrazioni di farmaci rescue, il numero degli effetti collaterali, il dolore dei pazienti rilevato il giorno dell'intervento, il primo, secondo e terzo giorno post-operatorio, la differenza in termini di percezione di dolore nei due diversi tipi di interventi.

FARMACI INDIVIDUATI PER I

PROTOCOLLI

GABAPENTIN

Il gabapentin (1-amino-methyl-cyclohexane acetic acid) è un analogo mimetico dell'acido gamma amino butirrico (GABA), antiepilettico con efficacia testata nell'iperalgisia e nell'allodinia, con indicazione registrata nel trattamento del dolore neuropatico degli adulti dal 2001. E' in commercio dal 1993 mentre il pregabalin dal 2004 quando è scaduto il brevetto del gabapentin. Il pregabalin (3 isobutil GABA) è un analogo strutturale del neurotrasmettitore GABA con un profilo farmacologico simile ma non identico a quello del gabapentin. Possiede attività anticonvulsivante ed ansiolitica. Non agisce con i recettori del GABA né influenza l'uptake del neurotrasmettitore, né agisce direttamente sui canali del sodio. Tuttavia è stato utilizzato in molti case report e studi clinici oltre che sul dolore neuropatico in altri tipi di dolore quali neuropatia diabetica, nevralgia post-herpetica, nevralgia del trigemino, neuropatia HIV correlata, cancro e altre sindromi dolorose complesse. Tali studi hanno evidenziato che il dolore post-operatorio può essere associato ad un transitorio

reversibile tipo di dolore neuropatico; interagendo negli animali da esperimento con il dolore viscerale (31) (32). Il suo meccanismo d'azione non è chiaro ma sembra che inibisca i canali del calcio voltaggio dipendenti e sopprima il rilascio di neurotrasmettitori. Esso riesce a inibire il meccanismo di sensibilizzazione centrale che è il più grosso meccanismo in grado di mediare il passaggio da dolore acuto a dolore cronico dopo la chirurgia tramite l'effetto sulle sub unità $\alpha 2\delta$ dei canali voltaggio dipendenti del calcio che controllano il rilascio degli amminoacidi eccitatori a livello del corno dorsale posteriore. Il gabapentin agisce a livello sovra spinale e attiva nei topi le formazioni bulbo spinali discendenti noradrenergiche inibitorie che si trovano nel locus ceruleo e il rilascio di glutammato nel tessuto corticale che sopprimono appunto l'attivazione dei neuroni nocicettivi spinali nei pazienti con insulto nervoso periferico; quindi esercitando un ruolo anche nel dolore post-operatorio. Differenti studi hanno messo in evidenza come il gabapentin possa ridurre l'uso di oppioidi se somministrato a partire dal preoperatorio. I risultati degli studi sono stati contrastanti(33). Lo studio di Pandey, lo studio cardine nell'utilizzo del gabapentin nel dolore chirurgico riporta che, somministrare gabapentin preoperatoriamente nelle discectomie (300mg) decrementa il dolore postoperatorio e la richiesta di oppioidi

nelle prime 24h post-operatorie (34). In un altro studio randomizzato controllato il gabapentin (800mg) somministrato nel preoperatorio nelle laminectomie lombari elettive e discectomie fallisce nel ridurre la richiesta di morfina e nel controllo efficace del dolore (35). Dallo studio di Turan gabapentin (1200 mg) 1h prima dell'intervento nelle discectomie lombari in elezione, si evince come si sia avuto un significativo effetto analgesico ad 1,2 e 4h dalla chirurgia con riduzione dell'utilizzo di morfina, riduzione dell'incidenza di vomito e di ritenzione urinaria. Somministrare il gabapentin almeno due ore prima della chirurgia fa ottenere il massimo effetto plasmatico al momento dell'incisione chirurgica. Probabilmente il gabapentin ha un effetto dose dipendente negativo nel senso che una dose bassa ha un effetto positivo, incrementare il dosaggio non decresce il dolore ma aumenta gli effetti collaterali (36). Uno gruppo iraniano ha addirittura avviato uno studio con somministrazione preoperatoria di 150 mg di pregabalin concludendo che è sufficiente tale dosaggio per ridurre il dolore post operatorio nei pazienti che vanno incontro a chirurgia ortopedica (37).

In uno studio del 2012 sempre iraniano, gli autori hanno dimostrato che somministrare una singola dose postoperatoria in recovery room

di 300mg di pregabalin nei soggetti sottoposti a riparazione della tibia non arreca alcun tipo di beneficio (38).

Sempre nel 2012, uno studio multicentrico cinese ha arruolato 300 pazienti con nevralgia neuroerpetica e li ha suddivisi in due gruppi :gruppo A cui veniva somministrato ossicodone e gruppo B cui veniva somministrato pregabalin e ossicodone. I risultati hanno messo in evidenza come entrambe le terapie per la nevralgia neuro erpetica siano valide ma, la doppia associazione è sicuramente vantaggiosa e superiore alla monosomministrazione di ossicodone (39).

Anche il recente studio italiano del gruppo di Lazzeri ha messo in evidenza come l'utilizzo dell'ossicodone/naloxone a basso dosaggio in associazione ai GABAergici si sia dimostrato efficace nei pazienti con dolore moderato severo, con una netta riduzione della componente neuropatica e con un ottimo profilo di tollerabilità che ha migliorato la qualità di vita dei pazienti (40).

OXICODONE/NALOXONE

La formulazione orale ossicodone/naloxone a dose fissa in rapporto 2:1 possiede proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche uniche grazie alla tecnologia acrocontinica consentendo il rilascio graduale

dei farmaci con effetto analgesico rapido e costante. Entrambe le molecole hanno affinità per i recettori oppioidi mu, kappa e delta dell'encefalo, del midollo spinale e dei vari organi periferici. Ossicodone è un'agonista dei recettori oppioidi con elevata affinità per i recettori localizzati a livello del sistema nervoso centrale. Possiede potenza analgesica superiore di un terzo alla morfina. Per ottenere la dose equianalgesica orale dell'oxicodone è sufficiente dimezzare la dose orale della morfina. Naloxone è un antagonista puro che agisce su tutti i tipi di recettori oppioidi. La sua azione a livello intestinale previene i disturbi della funzione intestinale tipici del trattamento con oppiacei (41). L'inizio dell'effetto analgesico avviene entro un'ora dall'assunzione mantenendosi costante per 12h e lo steady state a livello plasmatico è raggiunto in 24h. A causa del marcato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità del naloxone con la somministrazione orale è meno del 3% quindi un effetto sistemicamente rilevante è improbabile. Il naloxone antagonizza l'effetto dell'ossicodone sul recettore oppioide μ del tratto gastrointestinale mioenterico e submucosale riducendo i disturbi della funzionalità intestinale tipica degli oppioidi che determinano ipertono della muscolatura liscia, blocco della peristalsi e maggiore riassorbimento di liquidi dal lume intestinale. Un aspetto interessante

è quello formulato dagli studi di Wang e Crain in base ai quali dosi minime di antagonista possono migliorare la performance di un agonista somministrato contemporaneamente riducendone le dosi necessarie. Il meccanismo sembrerebbe legato ad una diversa regolazione della proteina G legata al recettore μ degli oppioidi. Il naloxone passando in minima parte la barriera ematoencefalica potrebbe raggiungere i recettori ed esercitare tale azione (42).

Nel 2012 lo studio del gruppo finlandese di Kuusniemi ha valutato l'utilizzo della formulazione a rilascio prolungato oxycodone/naloxone con la sola formulazione oxycodone nel dolore post operatorio nei pazienti sottoposti ad artroplastica di ginocchio nell'immediato periodo post-operatorio. L'effetto è stato simile, ma sicuramente nel gruppo di pazienti che assumevano oxycodone/naloxone si è verificata una migliore funzione intestinale e non è stata notata ritenzione urinaria. La comparazione oxycodone /naloxone rispetto agli altri oppioidi nella riabilitazione post-operatoria ha mostrato un miglioramento del setting del primo gruppo di pazienti (43).

Lo studio di Cloutier sul trattamento della lombalgia cronica e quello di Schutter sul dolore cronico più in generale, hanno messo in evidenza l'efficacia del trattamento di naloxone/oxycodone e la

riduzione della costipazione associata all'utilizzo di oppioidi(44-45). Altro studio del 2013 invece condotto a Zurigo ha comparato due gruppi di pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici che andavano quindi incontro a sternotomia. Un gruppo riceveva analgesia endovenosa con morfina e l'altro oxycodone/naloxone per os. Ebbene, l'efficacia analgesica tra i due gruppi è stata equiparabile, dimostrando che il dolore postoperatorio può essere gestito con gli oppioidi per os. Sicuramente questo tipo di approccio otterrebbe più successo in altri tipi di chirurgia in cui l'oxycodone potrebbe essere somministrato già nel preoperatorio, con una più breve ospedalizzazione e un minor consumo di oppioidi (46).

VALUTAZIONE E MISURAZIONE DEL DOLORE POSTOPERATORIO

Il dolore è uno dei parametri vitali e come tale deve essere considerato, al pari di frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura e diuresi. Quindi deve essere periodicamente misurato e trascritto in diaria.

È previsto, da indicazioni del Piano Sanitario della Regione Toscana, nel progetto speciale “Il controllo del dolore diritto del cittadino”, che in tutti gli ospedali della Regione Toscana, l'intensità del dolore venga valutata dagli infermieri dei reparti almeno tre volte al giorno. Il periodo postoperatorio può prevedere la necessità di valutazioni più ristrette nel tempo, infatti nei pazienti ricoverati nei reparti chirurgici e traumatologici, il dolore deve essere misurato frequentemente per ottimizzare il trattamento.

È consigliato utilizzare scale specifiche, semplici ed unidimensionali: Visual Analogical Scale (**VAS**), Scala Numerica (**NRS**), Scala Verbale (**VRS**). Appositi strumenti (righello specifico) ed istruzioni operative sono stati forniti attraverso i “Comitati Ospedale senza dolore” in tutti gli ospedali della regione.

- **VAS:** Visual Analogical Scale (Scott & Huskisson 1976) consiste in una linea non graduata della lunghezza di 100 millimetri le cui estremità raffigurano il dolore assente ed il dolore massimo immaginabile. Il paziente indica sulla riga il punto che raffigura l'intensità del suo dolore in quel momento, l'esaminatore realizza il punteggio mediante una scala graduata posta sulla faccia posteriore del righello.

- **Scala Numerica:** Numerical Rating Scale (**NRS**) (Downie 1978) prevede l'utilizzo di un apposito regolo composto da una serie crescente di numeri compresi tra 0 e 10 in cui il paziente indica il numero che rappresenta l'intensità del dolore percepito sapendo che 0 corrisponde a dolore assente e 10 corrisponde al peggiore dolore immaginato.

La NRS ha un'alta correlazione con la VAS. In alternativa viene richiesto al paziente di indicare verbalmente un numero da 0 a 10 che corrisponda quanto più possibile al livello del dolore percepito.

- **Scala verbale:** Verbal Rating Scale (**VRS**) (Keele 1948) si avvale di 5 livelli ai quali è associata la descrizione dell'intensità del dolore come segue: 0 – Dolore assente, 1 – dolore lieve, 2 – dolore moderato, 3 – dolore forte, 4 – dolore atroce. Il paziente definisce il

dolore verbalmente utilizzando l'aggettivo che ritiene più appropriato su una serie proposta.

Questa scala è spesso utilizzata nei pazienti anziani o con deficit cognitivo ed al pronto soccorso.

I dati numerici così ottenuti dovranno essere riportati in un apposito spazio sulla cartella clinica.

Obiettivo della terapia antalgica postoperatoria è mantenere costantemente un valore VAS o analogo sottosoglia, si consiglia come target ottimale il mantenimento del dolore postoperatorio almeno entro il limite di VAS 3-4, misura oltre la quale è necessario assicurare il trattamento. L'infermiere dovrà informare il medico perché vengano adottati opportuni provvedimenti terapeutici o si somministrino rescue therapy, nel caso in cui il punteggio VAS sia superiore al valore soglia (VAS a riposo >3).

Oggi che l'obiettivo è la ripresa del paziente, la valutazione deve comprendere non solo il dolore a riposo, ma anche e soprattutto il dolore "incident" (dolore evocato dal movimento a livello della sede chirurgica, ad esempio il dolore evocato con i colpi di tosse in chirurgia toraco-addominale) il cui target ottimale è definito da un valore di VAS incident "incident" $\leq 40\text{mm}$ (NRS ≤ 4 ,) (47).

DISEGNO DEL PROTOCOLLO N. 1

SERA PRIMA DELL'INTERVENTO

GABAPENTIN 300 mg ore 19

GIORNO DELL'INTERVENTO

OXICODONE /NALOXONE 5/2,5 MG OS ore 7 - 19

GABAPENTIN 300 mg ore 7 - 19

PERFALGAN 1g E.V ore 7 – 15 – 23

rescue dose DICLOFENAC 75mg I.M max 1/die

1°-3° GIORNATA P.O

OXICODONE/NALOXONE 5/2,5 MG OS ore 8- 20

GABAPENTIN 150 mg ore 8- 20

PERFALGAN 1g E.V ore 8 -16 -24

rescue dose DICLOFENAC 75 mg I.M max 1/die

DISEGNO DEL PROTOCOLLO N. 2

GIORNO DELL'INTERVENTO

OXICODONE/NALOXONE 10/5MG OS ore 7- 19

PERFALGAN 1g E.V ore 7 – 15 – 23

rescue dose DICLOFENAC 75mg I.M max 1/die

1°-3° GIORNATA P.O

OXICODONE/NALOXONE 10/5MG OS ore 8 -20

PERFALGAN 1g E.V ore 8 -16 -24

rescue dose DICLOFENAC 75 mg I.M max 1/die

CRITERI GENERALI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

CRITERI GENERALI DI INCLUSIONE

Uomo o donna di età inferiore o uguale a 85 anni ospedalizzato per intervento in elezione di protesi d'anca e protesi di ginocchio

CRITERI DI ESCLUSIONE

Pazienti con età superiore a 85 anni

Pazienti cardiopatici (classe NYHA II-IV)

Pazienti con malattie neurodegenerative

Pazienti con allergie a farmaci del protocollo

Pazienti con insufficienza renale

Pazienti con insufficienza epatica

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Creazione di un protocollo di facile somministrazione, facilmente attuabile, scevro da significativi effetti collaterali, gradito dai sanitari e dai pazienti.

RISULTATI

Da Febbraio 2015 ad Aprile 2015 sono stati arruolati 38 pazienti. Il gruppo afferente al protocollo 1 (8 pazienti) 6 donne e 2 uomini con età media di $68 \pm 7,5$ in un range compreso tra 54 e 79 anni. Le donne con età media di $70 \pm 5,8$, gli uomini con età media di $62 \pm 11,3$.

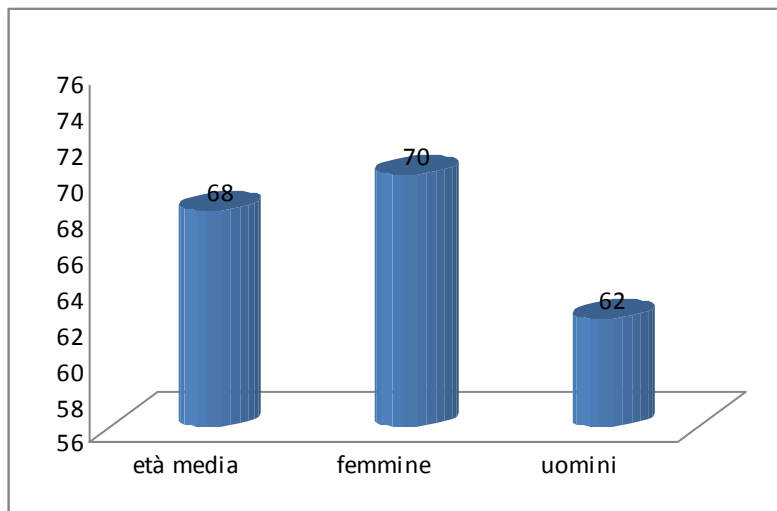


GRAFICO 1. ETA' MEDIA GRUPPO 1

Il gruppo afferente al protocollo 2 (30 pazienti) 15 donne e 15 uomini con età media $68,8 \pm 12,3$ in un range tra 38 e 85 anni. Le donne con età media $74,3 \pm 8,2$, gli uomini con età media $63,3 \pm 13,5$.

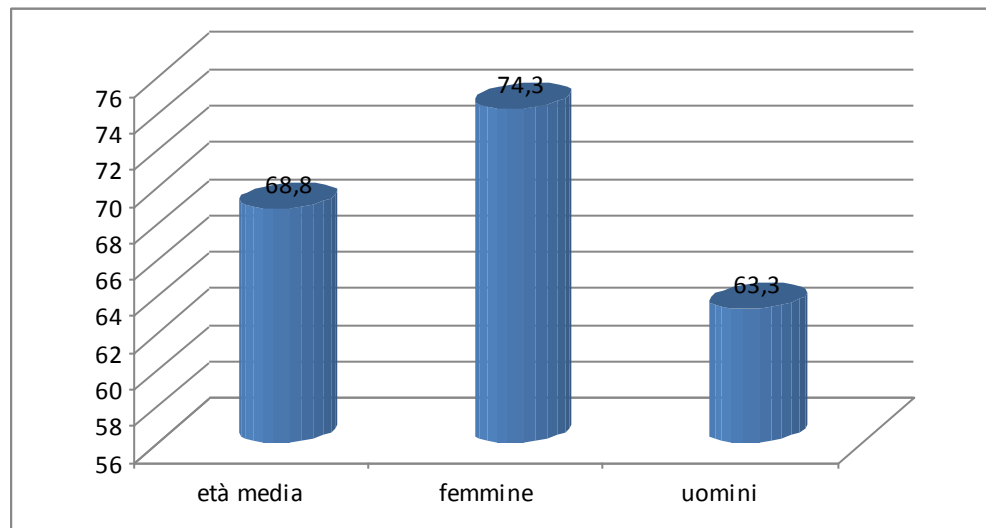


GRAFICO 2. ETA' MEDIA GRUPPO 2

Nel gruppo 1 risultati in termini di rilevazione del dolore post-operatorio sono stati i seguenti: il dolore invece di diminuire, paradossalmente aumentava in terza giornata post-operatoria con NRS a T0 2,3; T1 3,4; T2 3; T3 3,5

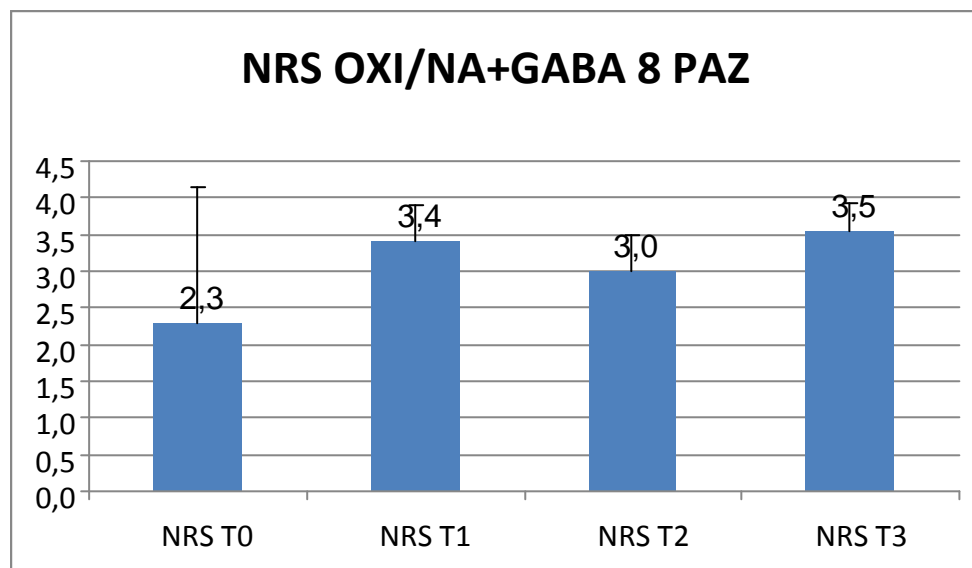


GRAFICO 3. NRS GRUPPO 1

Tra l'altro, il trattamento non è stato scevro da effetti collaterali: quasi tutti i pazienti hanno presentato effetti collaterali: 4 pazienti sonnolenza, 2 pazienti confusione e 1 paziente nausea.

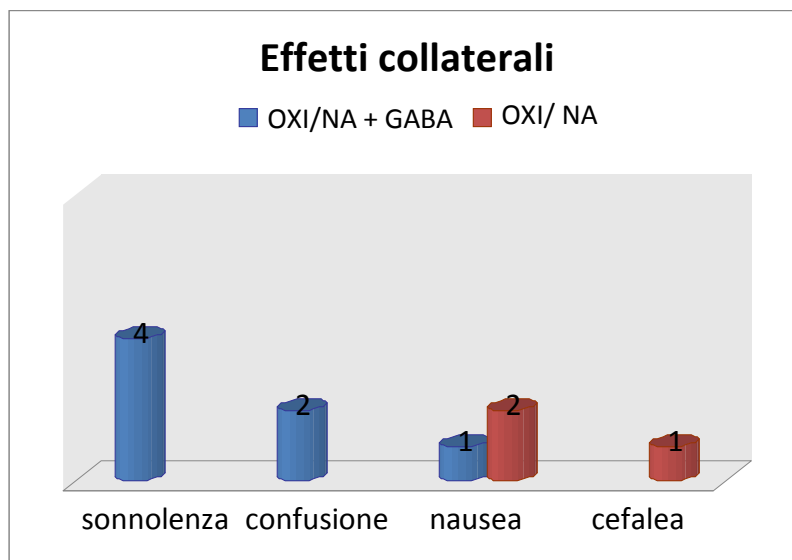


GRAFICO 4. EFFETTI COLLATERALI GRUPPO 1 E 2

Inoltre, il numero delle somministrazioni rescue di diclofenac non è stato indifferente tutti i pazienti hanno avuto almeno due somministrazioni rescue: 2 pazienti 4 somministrazioni; 4 pazienti 3 somministrazioni; 2 pazienti 2 somministrazioni.

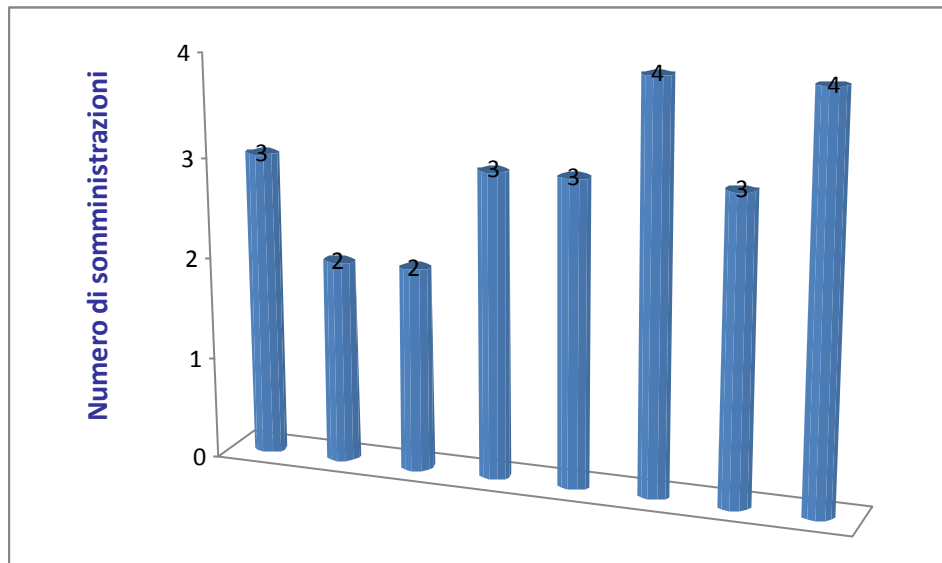


GRAFICO 5. SOMMINISTRAZIONI RESCUE GRUPPO 1

Alla luce di questi dati, abbiamo deciso di interrompere il trattamento e di proseguire soltanto con il gruppo 2 che sin dall'inizio mostrava primi dati incoraggianti.

L'andamento del gruppo 2 è stato ben diverso il dolore rilevato dai pazienti diminuisce notevolmente al tempo 3.

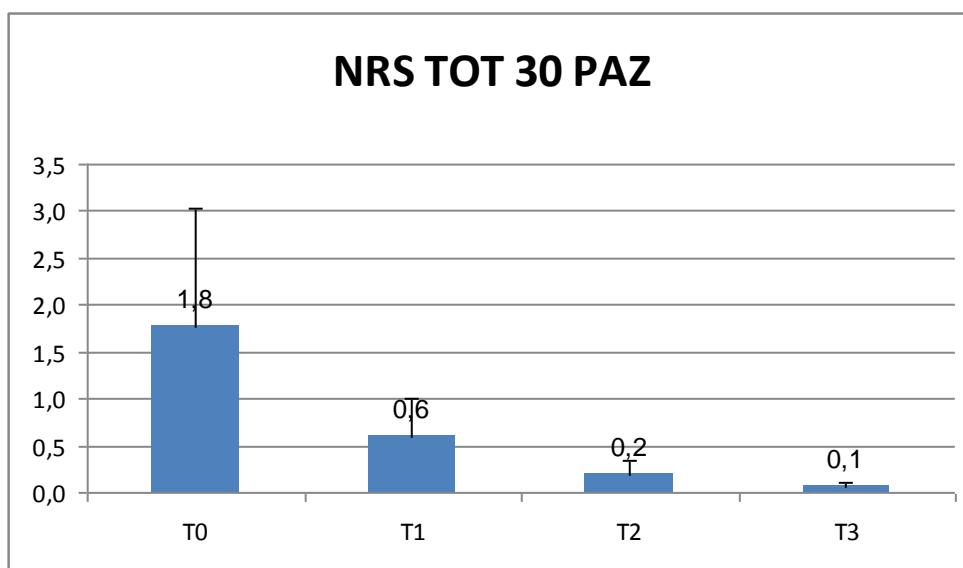


GRAFICO 7.NRS GRUPPO 2

Il dolore rilevato con la scala NRS si riduce drasticamente con NRS 1,8 a T0, 0,6 a T1, 0,2 a T2 e 0,1 a T3.

Anche nell'analisi dei dati divisa per intervento i risultati sono ottimi.

Nelle protesi d'anca il dolore si riduce da T0 a T3 con valori di NRS

che vanno da 2,1 a 0,1.

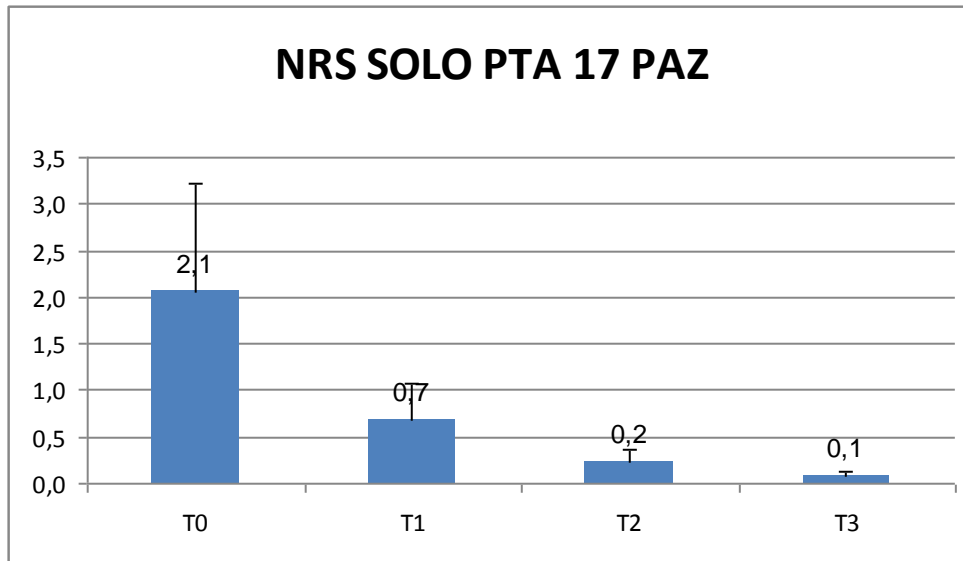


GRAFICO 8.NRS GRUPPO 2 PTA

Nelle protesi di ginocchio si può notare una netta riduzione del dolore da t0 a t3 con NRS 1,4 a T0, 0,5 a T1, 0,2 a T2 e 0,1 a T3. Questo dato è abbastanza rilevante e paradossale nello stesso tempo, in quanto i nostri pazienti sono pazienti naive che non hanno ricevuto né un blocco del n.femorale single shot, né il posizionamento del cateterino perineurale.

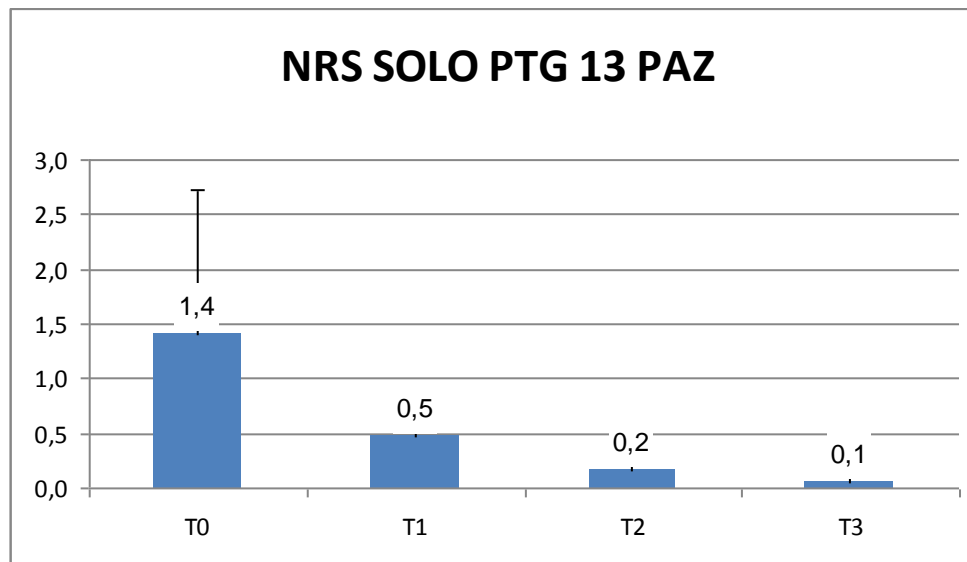


GRAFICO 9.NRS GRUPPO 2 PTG

Analizzando i due gruppi abbiamo voluto verificare se ci fossero delle differenze significative tra i diversi sottogruppi protesi d'anca e di ginocchio. Tramite analisi statistica mediante test di Student non si è evidenziata alcuna differenza significativa tra i due gruppi, motivo per

cui inaspettatamente i due gruppi sono equiparabili in termini di efficacia della terapia.

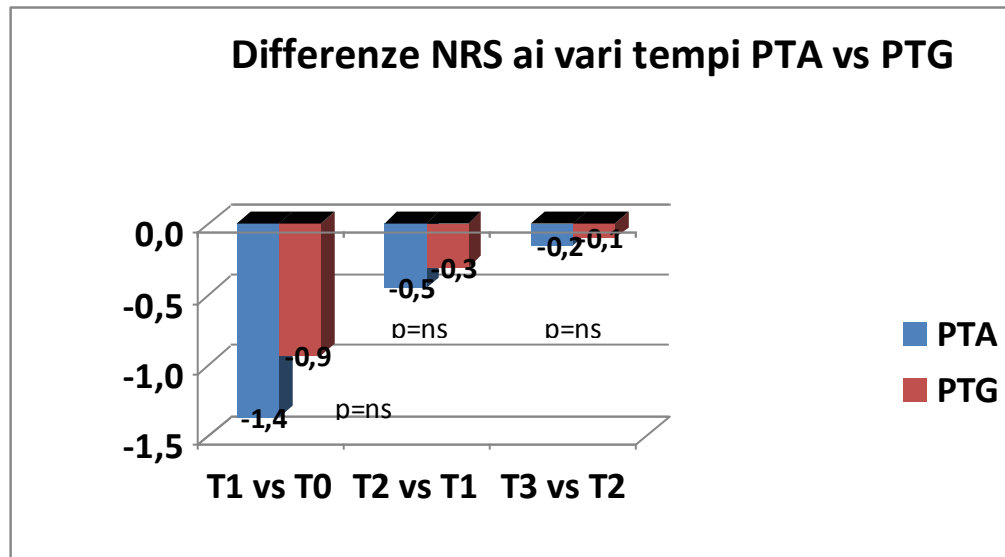


GRAFICO 10.DIFFERENZE PTA PTG

Per quanto invece riguarda le somministrazioni rescue in totale 11 pz non hanno avuto necessità di somministrazioni rescue, 7 pazienti hanno avuto bisogno di una somministrazione rescue, 7 pazienti 2 e 5 pazienti 3. La media delle somministrazioni è stata di 1,2 fiale di diclofenac.

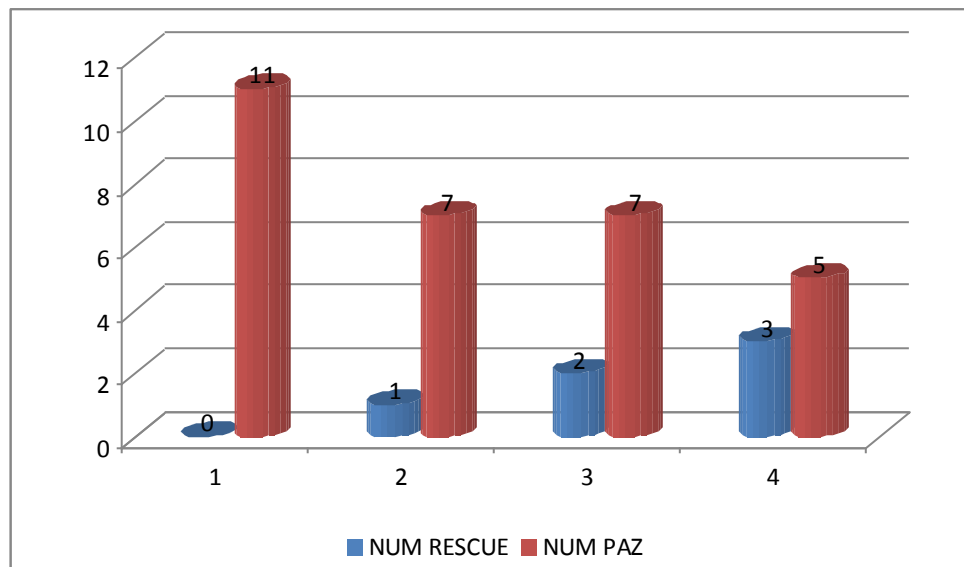


GRAFICO 11.SOMMINISTRAZIONI RESCUE GRUPPO 2

Gli eventi avversi sono stati irrilevanti: 2 pazienti hanno presentato nausea e 1 cefalea (grafico n.4)

CONCLUSIONI

A conclusione dell'attività di ricerca ed analisi sperimentale svolta nell'U.O di Ortopedia e Traumatologia I° del Prof. Lisanti dell'Ospedale di Cisanello su un campione di 38 soggetti sottoposti ad intervento di impianto primario di protesi di ginocchio e di anca è emersa la possibilità di effettuare un nuovo protocollo di analgesia pratico, somministrato per via orale, iniziato nel pre-operatorio, gradito dai pazienti e dal personale. Conseguenza diretta potrebbe essere inoltre la mobilizzazione precoce e una migliore compliance da parte paziente. E' apparso interessante il dato della somministrazione media di farmaci rescue abbastanza basso: ben 11 pazienti non hanno avuto necessità di farmaci aggiuntivi, la riduzione notevole del dolore in terza giornata operatoria, il fatto che non vi siano state differenze significative tra i due gruppi protesi d'anca e di ginocchio alla luce delle premesse suddette.

Un'opportuna gestione del dolore implica una serie precisa di vantaggi e benefici; in particolare ne derivano un'ottimizzazione sia delle risorse umane e strutturali ospedaliere con risvolti economici rilevanti.

Una riduzione importante dei costi a seguito di una precoce dimissione di un maggior numero di pazienti porterebbe al dimezzamento dei costi derivati dal prolungamento della degenza.

Costi medi valutati per reparti che si occupano di disturbi dell'apparato muscolo scheletrico, rivelano un valore che si aggira intorno alle 250 euro per giorno di degenza, valore dal quale sono state escluse tutte le attività assistenziali.

Ridurre la durata dei ricoveri, mantenendo come primo obiettivo la sicurezza del paziente, si traduce non solo in una riduzione dei costi, ma anche nella possibilità di effettuare un numero sempre maggiore di interventi potendo così sopperire alla crescente richiesta. Il contesto della chirurgia ortopedica prevede una spesa importante per l'azienda sanitaria gravata dai costi dei materiali utilizzati, quanto da quello delle figure professionali interessate. Ridurre tra i costi variabili i più rilevanti quali la somministrazione dei farmaci, coinvolge l'operatore sanitario nella politica di ottimizzazione delle risorse.

Bibliografia

1. VanDenKerkhof EG, Goldstein DH. The prevalence of chronic post surgical pain in Canada. *Can J Anaesth* 2004;51:A20
2. Gottschalk A, Raja SN. Severing the link between acute and chronic pain. The anaesthesiologist's role in preventive medicine. *Anesthesiology* 2004; 101:1063-5
3. Davies HTO, Crombie IK, Macrae WA, Rogers KM. Pain clinic patients in Northern Britain. *Pain clin* 1992;5:129-35
4. Apfelbaum JL, Chen C, metha SS, Gan TJ. Postoperative pain experience:results from a national survey suggest post-operative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97:534-40
5. Wu CL,Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 2011;377:2215-25
6. Fanelli G, Cherubino P, Compagnone C. Opioid use for chronic pain management in Italy:results from the Orthopedic Instant Pain survey Project. *Orthop Rev* 2014;6:5309
7. Perkins FM, Kehelet H, Dahl J. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia of postoperative pain relief. The role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;96:725-41
8. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J anaesth* 2001;87:88-89
9. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25
10. Ezio Romano .Anestesia generale e clinica ed UTET 2004
11. World health organization . Cancer pain relief 2nd ed. Geneva :World health Organization,1996

12. Sehgal N, Smith HS, Manchikanti L., peripherally acting opioids and clinical implications for pain control. *Pain Physician* 2011;14:249-58
13. Boyer EW, Shannon M.. the serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(11):1112-20
14. Pilgrim JL, Gerostamoulos D, Drummer OH, Deaths involving contraindicated and inappropriate combinations of serotonergic drugs. *Int J Legal Med* 2011;125:803-15
15. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberg HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:321-6
16. AIFA. Comunicazione relativa al divieto di utilizzo al di sotto di 12 anni di età per i medicinali antidolorifici contenenti codeina e ritiro delle confezioni ad esclusivo uso in bambini al di sotto di 12 anni; AIFA/PQ/81123. www.agenziafarmaco.gov.it
17. EMA Restrictions of use of codeine for pain relief in children –CMDh endorses PRAC recommendation 2013; EMA/385716/2013
18. Brune K, Hinz B. Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drugs against knee pain :an excellent new randomised clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendation. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1521-2
19. Doerthy M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1534-41
20. FDA . FDA Drug Safety communication :prescription acetaminophen products to be limited to 325mg per dosage unit;boxed warning will highlight potential for severe liver failure.2011

21. Mc Gattigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and non selective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44
22. Fosbol E, Folke F, Jacobsen S, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with non steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:395-405
23. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011;123:2226-35
24. AIFA. Nota 66: la prescrizione dei farmaci antiinfiammatori non steroidei. 2012 www.agenziadelfarmaco.gov.it
25. AIFA. Nota informativa importante su etoricoxib 2008. www.agenziadelfarmaco.gov.it
26. Specht SC, Conway JD, Issa K, Mont MA, Herzenberg JE; Limblength Discrepancy after total hip arthroplasty: novel treatment and proposed algorithm for care; *Orthopedics*. 2014 Feb;37(2):101-6
27. Bjorgul K, Novicoff WM, Saleh KJ. Evaluating comorbidities in total hip and knee arthroplasty: available instruments. *J Orthop Traumatol*. 2010 Dec;11(4):203-9
28. Dabboussi N, Sakr M, Girard J, Fakhri R. Minimally invasive total knee arthroplasty: a comparative study to the standard approach. *N Am J Med Sci*. 2012 Feb;4(2):81-5
29. Charnley J.; "Low friction arthroplasty of the hip: Theory and Practice"; Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, New York (1979).
30. Craig EV. *Ortopedia clinica*. Roma: Antonio Delfino; 2006.

31. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1130-6
32. Feng Y, Cui M, Willis WD. Gabapentin markedly reduces acetic acid-induced visceral nociception. *Anesthesiology* 2003;98:729-33
33. Melemani A, Staikou C, Fassoulaki A. Gabapentin for acute and chronic post-surgical pain. *Signa Vitae* 2007; 2 Suppl 1:S42-51
34. Pandey CK et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized double-blind, placebo controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:65-68
35. Radhakrishnan et al. Effect of preemptive gabapentin on postoperative pain relief and morphine consumption following lumbar laminectomy and discectomy: a randomized double blinded, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:65-68
36. Turan et al. Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. *Anesthesiology* 2004;100:935-938
37. Akhavanakbari et al. The effects of oral pregabalin on post-operative pain of lower limb orthopaedic surgery. A double-blind, placebo controlled trial
38. Mahdi Panah Khahi et al. Postoperative gabapentin to prevent postoperative pain: A randomized Clinical trial. *Anesth Pain*. 2012; 2 (2):77-80.
39. Lishuang Liang MS et al. Pregabalin in the treatment of Herpetic Neuralgia: Results of a Multicenter Chinese Study. *Pain Medicine* 2015; 16: 160-167

40. Lazzari, Sabato, Caldarulo, Casali, Gafforio. Effectiveness and tolerability of low-dose oral oxycodone/naloxone added to anticonvulsant therapy for noncancer neuropathic pain. An observational analysis
41. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S., et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:e58-68
42. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J pain*.2008; 9: 1144-54
43. Kuusniemi et al. Prolonged-release Oxycodone /naloxone in postoperative pain management: from a randomized Clinical trial to usual Clinical practice. *The Journal of International of International Medical Research* 2012; 40 (5)8
44. Schutter, Grunert, Meyer, Schmidt, Nolte. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Current medical Research and Opinion* Vol 26, No 6,2010, 1377-1387
45. Cloutier et al. Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain . A placebo-controlled, randomized study. *Pain Res Manag* Vol 18 N.2 march/April 2013
46. Ruetzler et al. A randomised trial of oral versus intravenous opioids for treatment of pain after cardiac surgery *J Anesth* 28 dec 2013
47. Cotugno G, Lumini E, Paolicchi A, Rutili A. “Il trattamento del dolore acuto post-operatorio in chirurgia” *Toscana Medica* 2008