

Dolore cronico: effetti del trasporto transdermico mediante idroelettroforesi

V. IORNO¹, M. T. SARTORI², A. D'AFRICA³, G. DONARINI⁴

Introduzione

Da quando esiste l'uomo esiste il dolore. Tale sensazione accompagna da sempre l'umanità e, da sempre, l'uomo ha cercato il mezzo più idoneo ed efficace per combatterla.

Dalle primitive pozioni, dall'applicazione di "torpedini", dagli aghi infissi secondo i criteri della Medicina tradizionale cinese¹, si è passati all'uso dei "semplici", ai derivati fitologici, ai farmaci, alla TENS² e a diverse altre tecniche e metodiche sempre più complesse, sia cruenta sia incruenta (si pensi ai blocchi anestetici di modulazione che neurolesivi), fino all'*up to date* odierno costituito da sistemi impiantabili (cateteri elettroneuromodulatorie pompe infusionali subaracnoidee).

Da sempre il compito precipuo dell'alologo è cercare di combattere il dolore ottenendo un risultato terapeutico caratterizzato da massima efficacia, minimi o assenti effetti collaterali, nel modo migliore possibile, nella maniera più incruenta disponibile. Ciò è tanto più vero quando si tratti di dolore cronico benigno che, per le sue caratteristiche, può giungere a costituire il problema principale della vita del singolo paziente.

Si pensi alla nevralgia post-herpetica, trigeminale, facciale atipica piuttosto che a un'algodistrofia o a lesioni di tipo reumatico infiammatorio e/o degenerativo (artrite reumatoide, grave coxartrosi eccetera).

Tuttavia, la pratica clinica ci insegna che anche la terapia più banale non è scevra da effetti collaterali. La farmacopea fornisce oggi numerose molecole utili in campo antalgico, ma nessuna è priva di *side effects*. Il fatto di dover assumere le sostanze attive per via sistemica (os, sottocute, intramuscolo, endovena) fa sì che l'azione si estenda a tutto l'organismo e non solamente dove sarebbe necessario.

La somministrazione di FANS induce diminuzione del dolore di origine infiammatoria, ma provoca a volte nausea, gastralgia fino al sanguinamento gastrico per lesione mucosale, ridotta adesività piastrinica, effetti negativi su fegato e rene secondo le molecole³. L'assunzione di oppiacei lenisce in modo formidabile il dolore, ma provoca stipsi, ritenzione urinaria, sopore, bradipnea, fino al coma⁴. Le tecniche antalgiche a base di blocchi anestetici, oltre a essere dolorose per la necessità di uso di aghi, possono avere

¹Centro di Terapia del dolore Istituti Clinici di Perfezionamento Milano

²Medico chirurgo Milano

³Medico chirurgo Reggio Calabria

⁴Medico chirurgo Crema

effetti collaterali legati sia alla sede anatomica di intervento (lesione di un nervo e/o di strutture adiacenti) sia all'azione del farmaco stesso (ipotensione, reazione allergica eccetera)⁵.

Se tali conseguenze possono, al limite e per assurdo, essere accettate nel dolore acuto in quanto limitate nel tempo, ciò non è assolutamente il caso nel dolore cronico.

Laddove esista la necessità di una terapia per il dolore cronico, più che mai mandatario che sia la meno invasiva possibile attraverso l'osservanza di alcune regole (tabella 1):

- somministrazione della minor quantità di principio attivo necessario;
- rendere disponibile il principio attivo in maggior quantità possibile dove è strettamente necessario;
- portare il principio attivo solamente nel sito dove deve agire;
- operare nel modo più indolore possibile.

Desiderio di qualunque terapeuta è quello di poter concentrare l'azione farmacologica là dove serve e solamente in quel punto, così da ottenere il massimo dei risultati locali con il minimo degli effetti sistemici. Il trasporto transdermico mediante idroelettroforesi assolve a questi criteri⁶.

Materiali e metodi

In un veicolo costituito da gel di agarosio, sono stati sciolti in soluzione i principi attivi. Nel composto così ottenuto, è stato fatto

Tabella 1 Regole base per la terapia del dolore cronico

- ✓ Somministrare la minor quantità di principio attivo necessario
- ✓ Rendere disponibile il principio attivo in maggior quantità possibile dove è strettamente necessario
- ✓ Portare il principio attivo solamente nel sito dove deve agire
- ✓ Operare nel modo più indolore possibile

Tabella 2 Principali patologie dei pazienti analizzati

PATOLOGIA	PAZIENTI (n.)
Capsulite adesiva della spalla	13
Cervicoartrosi, lomboartrosi	16
Lombosciatalgia	11
Nevralgia post-herperica	4
Nevralgia del nervo trigemino	2
Fibromialgia	5

Tabella 3 Farmaci e relativi dosaggi

FARMACO	DOSAGGIO
Salicilato di lisina	1 gr
Betametasona	4 mg
Cidodestrina	1 gr
Complesso polivitaminico B	
Bupivacaina 0,5%	5 ml

passare un treno di impulsi separati da intervallo di un secondo a frequenza modulata.

Ciò ha permesso alle molecole disciolte nel gel conduttore di penetrare la barriera cutanea con un contemporaneo controbilanciamento ionico (per esempio Cl e Na⁺), come avviene nella iontoforesi⁷⁻⁸.

Lo strumento utilizzato consta di due principali elementi: una fonte di energia elettrica controllata da un microprocessore che regola le variazioni e un elettrodo attivo (elettrodo dispenser) che polarizza le molecole nella soluzione gel contenuta nel dispenser. Gli altri accessori sono un elettrodo passivo, costituito da una piastra rettangolare di gomma siliconata larga 15,5 x 11 cm. e due connettori.

L'elettrodo attivo è posto perpendicolarmente alla superficie cutanea che copre l'area da trattare (figura 1).

Variando le frequenze secondo un precisa equazione d'onda

$$Y = X - 180 + 2000$$

dove Y è la frequenza in Hertz e X la profondità in cm. è possibile agire sui tessuti a differenti profondità senza interferire con i tessuti circostanti.

Casistica

Lo studio che abbiamo eseguito è stato svolto presso il Centro di Terapia del Dolore degli Istituti Clinici di Perfezionamento di Milano. Ha riguardato 51 pazienti, di cui 26 donne e 25 uomini, affetti da dolore cronico intrattabile e non risolvibile con le terapie normalmente utilizzate. L'età media dei pazienti era di 57 anni, l'anzianità di patologia era superiore ai 6 anni. Nella tabella 2 sono riassunte le principali patologie di cui i pazienti

erano affetti, mentre la tabella 3 riepiloga i farmaci utilizzati con i relativi dosaggi.

Ogni gruppo di pazienti è stato sottoposto a due sedute settimanali di somministrazione di farmaci mediante idroelettroforesi. Le sedute si sono susseguite per sei settimane consecutive.

Nel caso specifico dell'*herpes zoster*, della lombosciatalgia e della nevralgia del nervo trigemino, al cocktail di base è stata aggiunta gabapentina (1200 mg) mentre per la capsulite adesiva della spalla su base calcifica è stato aggiunto 1 gr di acido etilendiaminotetraacetico sale bisodico (EDTA). La tabella 4 illustra il razionale d'uso dei singoli farmaci.

Lo studio è stato condotto, in modo aperto, dal dicembre 2000 al dicembre 2001 secondo le modalità precedentemente descritte.

I pazienti arruolati erano *non responsive* alla terapia somministrata. Il *pain score* è stato ottenuto mediante somministrazione della VAS all'inizio prima della terapia, a medio termine, alla fine del trattamento e a tre mesi di distanza.

Risultati

La tabella 5 illustra i risultati ottenuti mettendo a confronto i valori medi per singola patologia ottenuti con la somministrazione della scala VAS iniziale con quelli riscontrati a medio termine, alla fine del trattamento e a tre mesi di distanza.

Discussione

I risultati ottenuti sono stati analizzati statisticamente con *t test* a due campioni accoppiati per medie. Si è riscontrata una diminuzione statisticamente significativa del grado di intensità del dolore avvertito dai pazienti riguardo al risultato globale, cioè a tutte le

Tabella 4 Razionale d'uso dei singoli farmaci

FARMACO	AZIONE PRINCIPALE
Salicilato di lisina	Antalgica e antinfiammatoria
Betametasona	Antinfiammatoria
Ciclodestrina	Facilitante il veicolo degli altri farmaci
Complesso vitaminico B	Antinevritica
Bupivacaina	Anestetica
Gabapentina	Anticonvulsiva
EDTA	Chelante

patologie trattate. La significatività maggiore si è ottenuta rispetto ai valori associati al risultato finale della terapia ($p = 0,001$). Analizzando invece singolarmente le singole patologie, i risultati emersi sono estremamente variabili. I pazienti affetti da capsulite adesiva su base calcifica hanno dichiarato alla VAS una risposta migliore perché la presenza del chelante, in molti casi, ha ridotto le calcificazioni diagnosticate mediante ecografia. In questi casi è stata riscontrata una riduzione del 100% del dolore a fine trattamento, pari alla totale assenza del dolore.

Tale *pain relief* permaneva nel *follow up*. Completamente agli antipodi il comportamento nei casi di fibromialgia, che a fronte di una riduzione modesta e di breve durata del dolore, al *follow up* manifestava un leggero incremento della media alla VAS (4,8%).

Un buon risultato è invece emerso dal trattamento della cervicoartrosi e della lomboartrosi, con una diminuzione del 64%, che si conferma a tre mesi dal termine del trattamento.

Interessante anche la risposta ottenuta nel gruppo di patologie sostenute da lesioni a carico del sistema nervoso periferico e/o centrale, dove è possibile ipotizzare un'azione della gabapentina per suo trasporto attivo per via assonale. Sono allo studio accertamenti per confermare o meno tale ipotesi.

Una riduzione del dolore nel 52% dei pazienti affetti da lombosciatalgie, per lo più rispettata a tre mesi di distanza, conforta nella validità della tecnica. Ciò vale anche per la nevralgia del nervo trigemino, dove sono state ottenute riduzioni del 74%, mentre la nevralgia post-herpetica si è confermata, anche con questa metodica, ostica da trattare per l'imponenza della patologia; i risultati sono stati per lo più modesti (riduzione del 34% a termine del trattamento) e non confermati a distanza.

Esiti promettenti

La tecnica di trasporto biomolecolare mediante idroelettroforesi su alcuni tipi di patologia si è confermata efficace nella diminuzione del dolore e statisticamente significativa ($P = 0,001$) se si considera il risultato globale al termine della terapia.

Tabella 5 VAS: valori medi per gruppo di patologia

PATOLOGIA	FASE INIZIALE	MEDIO TERMINE	FASE FINALE	A 3 MESI
Capsulite adesiva	6,7	4,2	0	0
Cervicoartrosi e lomboartrosi	8,7	5,3	3,1	3,3
Lombosciatalgia	7,9	6,1	3,9	3,2
Nevralgia post -herpetica	9,2	7,5	6	6,9
Nevralgia del nervo trigemino	8,9	5,0	2,3	2,3
Fibromialgia	6,2	5,1	5,1	6,5

I risultati sono promettenti e hanno evidenziato un netto miglioramento della sintomatologia nella maggior parte delle patologie trattate. Saranno necessari ulteriori approfondimenti per stabilire i criteri di inclusione nella terapia, i dosaggi dei farmaci e le associazioni dei principi attivi al fine di ottenere la più alta riduzione percentuale possibile del dolore.

Figura 1
Nell'immagine viene evidenziata la modalità di azione dello strumento: l'elettrodo attivo polarizza le molecole nella soluzione gel.

