

# STUDIO SU PASCONEURAL N-INJEKTOPAS®

Prof. F. H. Herget

## RIASSUNTO

In un nostro studio sono state documentate l'efficacia e la tollerabilità della terapia con Pasconeural N-Injektopas® in pazienti con sindromi dolorose acute e croniche nell'ambito dell'anestesia locale terapeutica, Neuralterapia, terapia segmentale, blocco gangliare, anestesia di conduzione, anestesia del plesso, per nevralgie, nevriti, polinevriti e disturbi dell'irrorazione sanguigna.

Nella documentazione sono stati inclusi tutti i pazienti (N=55) trattati con Pasconeural N-Injektopas® nel primo semestre del 1990 presso l'ambulatorio del centro di chirurgia, anesthesiologia ed urologia dell'Università Justus-Liebig di Giessen.

Per la valutazione sono stati considerati i parametri clinici, del giudizio del medico e del paziente. La tollerabilità è stata rilevata tramite gli effetti collaterali, le variazioni nel dosaggio, l'interruzione dello studio ed il referto generale.

Nel corso dello studio si è arrivati ad un miglioramento sostanziale dei disturbi in 4 pazienti durante il trattamento con Pasconeural N-Injektopas®. In 43 pazienti si è avuto un miglioramento parziale ed in 7 pazienti la situazione è rimasta invariata. Nel paziente nr. 8 non si sono avute indicazioni circa il cambiamento del quadro clinico.

Nel giudizio finale la terapia con Pasconeural N-Injektopas® è stata valutata, rispetto ai parametri di vantaggio/rischio, con un valore medio di 2,5 (SD 0,74), cioè da buona a soddisfacente.

Pasconeural N-Injektopas® è stato ben tollerato da tutti i pazienti. Non si sono osservati effetti collaterali.

## PAROLE CHIAVE

Sindromi dolorose, Neuralterapia.

Si è soliti pensare che gli anestetici locali possano essere utilizzati solo in odontoiatria e nella piccola chirurgia per eliminare il dolore, con effetto di brevissima durata, nell'area interessata dall'intervento. Pensando poi alla possibilità di un loro *uso terapeutico*, si fa riferimento ad una forma di *terapia del dolore* di breve durata nel suo effetto.

L'esperienza medica internazionale di questo secolo ha invece documentato la possibilità di impiegare gli anestetici locali con finalità propriamente terapeutiche e non soltanto per la terapia del dolore. Tra coloro che hanno contribuito allo sviluppo di questo ramo della medicina dobbiamo citare i fratelli Huneke che proposero la Neuralterapia, denominazione che indica il *sistema nervoso* quale principale bersaglio di questa modalità di intervento terapeutico.

In rapporto alla complessità dei casi clinici completi vennero infatti sperimentate infiltrazioni di anestetici locali su gangli, tronchi e plessi pertinenti al sistema nervoso. Anche la più estrema periferia del sistema nervoso poteva essere trattata.

Si constatò che era possibile fronteggiare una patologia cronica intervenendo su una cicatrice o su un focolaio di infiammazione anche assai distante dal distretto somatico sofferente.

La metodica si dimostrò ben presto capace di combattere efficacemente e con effetti duraturi un gran numero di forme morbose differenti fra loro per competenza specialistica (cardiovascolare, broncopneumologica, reumatologica, ortopedica, neurologica, ecc.) e meccanismo patogenetico (infiammazioni da infezioni o da disordini immunitari, traumi, disordini vascolari, ecc.).

Pasconeural N-Injektopas® è un anestetico locale di tipo estere. Una fiala da 2 ml contiene 40 mg di cloridrato di procaina. Il suo campo di applicazione è l'anestesia locale terapeutica: Neuralterapia, terapia segmentale, anestesia curativa. Per la Neuralterapia o segmentale vengono utilizzati ca. 0,5-1 ml pro iniezione osservando la dose massimale, per i blocchi gangliari 2-4 ml.

La procaina è un anestetico locale con un buon effetto antidolorifico. Gli anestetici locali ostacolano lo scambio degli ioni di sodio e di potassio sulle membrane nervose bloccando reversibilmente i canali di sodio e portando così all'interruzione della conduttività nervosa quale conseguenza della stabilizzazione di membrana. Questo effetto stabilizzante della membrana non è limitato solo alla membrana della cellula nervosa, ma anche a tutte le cellule del corpo stimolabili elettricamente, quindi ad es. al sistema nervoso centrale e a quello cardiocircolatorio. Ciò significa che quando si superano determinati livelli si può avere un effetto indesiderato.

Gli anestetici locali che vengono applicati miratamente sui tessuti danneggiati, come ad es. segmenti o cicatrici - ed in questo caso interrompono le vie di riflesso patogene nell'ambito della pelle, del tessuto connettivo, della muscolatura, del periostio, del peritoneo, dei vasi e dei nervi - normalizzano le funzioni vegetative attraverso la ripolarizzazione dei potenziali di membrana cellulare danneggiati.

Pasconeural N-Injektapas® si è dimostrato valido come farmaco di base nell'anestesia locale terapeutica da diversi anni, soprattutto nella terapia ambulatoriale del dolore dato che viene metabolizzato quasi esclusivamente nel plasma.

## **1. OBIETTIVO DELLO STUDIO**

L'efficacia e la tollerabilità della terapia con Pasconeural N-Injektapas® è stata sperimentata su pazienti dell'ambulatorio del centro di chirurgia, anesthesiologia ed urologia dell'Università Justus-Liebig di Giessen.

## **2. GRUPPO DI PAZIENTI E METODOLOGIA**

### **2.1. Soggetti dello studio**

Nella documentazione sono stati inclusi tutti i pazienti trattati con Pasconeural N-Injektapas® nel primo semestre del 1990 presso l'ambulatorio del centro di chirurgia, anesthesiologia ed urologia dell'Università Justus-Liebig di Giessen.

Indicazioni per l'inclusione nella documentazione:

1. Neuralterapia (anestesia locale terapeutica) in caso di sindromi dolorose acute e croniche.
2. Terapia segmentale, blocco gangliare.
3. Anestesia di conduzione, anestesia del plesso.
4. Nevralgie.
5. Nevriti, polinevriti.
6. Disturbi dell'irrorazione sanguigna.

In queste indicazioni è stata anche registrata la localizzazione dei disturbi. Nelle indicazioni 1, 2, 5 e 6 si trattava di testa (1.2), collo (1.2), spalla-braccio (1.3), tronco (1.4) ed estremità inferiori (1.5). Le indicazioni per il punto 4 potevano essere nevralgia del trigemino (4.1), nevralgia spalla-braccio (4.2), nevralgia intercostale (4.3), nevralgia post-Herpes Zoster (4.4) ed ischialgia (4.5).

I pazienti che rispondevano invece ad uno dei seguenti criteri non venivano inclusi nello studio:

1. Pazienti con una causa organica clinicamente determinata dei loro disturbi.
2. Pazienti con allergia alla procaina.
3. Pazienti con malattie da assuefazione ed ogni tendenza all'abuso di farmaci, droghe o alcool.
4. Pazienti gravide o in allattamento.
5. Pazienti non idonei secondo il giudizio del medico.

### **2.2 Programma di ricerca**

Si è trattato di uno studio particolare sull'efficacia e tollerabilità della cura con Pasconeural N-Injektapas® nella fase clinica di fase IV come osservazione di applicazione, in cui i pazienti sono stati trattati con il farmaco. Lo studio è stato effettuato a livello monocentrico.

### **2.3 Variabili controllate**

Le variabili controllate selezionate per l'analisi statistica sono state l'efficacia e la tollerabilità del farmaco sperimentato, rilevate attraverso il quadro clinico e il parere del medico e del paziente nel giudizio globale conclusivo.

La valutazione dell'efficacia del preparato da parte dei pazienti nel senso di un miglioramento dei disturbi dopo il trattamento è avvenuto, con tre livelli di punteggio, da assenza di disturbi (1) a situazione invariata (3). In modo corrispondente si è svolta la valutazione globale dell'efficacia e della tollerabilità del farmaco da parte del medico, con i punteggi da 1 (ottimo) a 4 (pessimo).

La tollerabilità del farmaco è stata valutata tramite gli effetti collaterali, le variazioni nel dosaggio, l'interruzione dello studio, i parametri biologici riscontrati e il giudizio del paziente.

Per l'analisi esplorativa sono state previste come ulteriori variabili eventuali terapie collaterali.

### **2.4 Analisi**

I dati dei risultati delle valutazioni sono stati elaborati due volte, indipendentemente tra loro, nel sistema EDP. Sono state quindi ricercate le divergenze corrette in base ai dati inseriti nelle cartelle. Solo i dati convalidati sono stati quindi registrati nella banca dati.

L'elaborazione statistica del materiale è avvenuta in modo descrittivo. La suddivisione dei valori ricercati è stata descritta attraverso la frequenza assoluta, dato che le variabili mirate per l'efficacia e la tollerabilità erano incluse attraverso delle scale di valutazione.

### **3. RISULTATI**

I risultati della terapia vengono qui di seguito descritti:

#### **3.1. Dati demografici e diagnostici**

Nello studio sono state documentate l'esperienze terapeutiche su 55 pazienti, 27 uomini e 28 donne, trattati con Pasconeural N-Injektapas® nel primo semestre del 1990 presso l'ambulatorio del centro di chirurgia, anesthesiologia ed urologia dell'Università Justus-Liebig di Giessen. L'età dei pazienti variava da 20 a 76 anni ed era in media 50,16 anni (SD 14,392). L'età media dei pazienti maschi era di 51,52 anni (SD 15,678, range da 20 a 76), mentre quella delle donne corrispondeva in media a 48,86 (SD 13,19, range da 24 a 71).

La durata della malattia variava tra 0,17 e 59,0 anni e corrispondeva in media a 5,339 anni (SD 8,9898). La durata era maggiore negli uomini, con 6,191 anni (SD 11,6156, range da 0,17 a 59), rispetto alle donne in cui era di 4,518 (SD 5,4696, range da 1 a 21).

Nel paziente nr. 51 viene indicata come malattia base un'emicrania resistente ad ogni terapia. Nei pazienti 30 e 38 erano indicate malattie sistemiche. Nel primo caso si tratta di carcinoma con metastasi multiple, mentre nel secondo di leucemia.

Con l'anestesia locale terapeutica nelle sindromi dolorose acute e croniche come prima diagnosi, sono stati trattati 31 pazienti. In 14 pazienti l'applicazione del farmaco è avvenuta nella testa, 2 volte nella regione del collo, 1 volta nella zona spalla-braccio, 7 volte sul tronco e 7 volte sulle estremità inferiori.

La terapia segmentale ed il blocco gangliare è stata praticata in 14 pazienti. 2 pazienti hanno effettuato il trattamento nella testa, 4 pazienti nel collo, 2 pazienti nella zona spalla-braccio. La terapia segmentale sul tronco è stata effettuata su 3 pazienti e quella sulle estremità inferiori su 3 pazienti; 10 pazienti sono stati trattati con anestesia di conduzione e anestesia del plesso, di cui 4 nella zona della testa, 1 nella zona spalla-braccio, 2 sul tronco e 3 sulle estremità inferiori.

Dalle prime diagnosi si sono rilevate: nevralgie, nevriti, polinevriti e disturbi di irrorazione sanguigna; 16 pazienti sono stati trattati anche dopo una seconda diagnosi e quindi 8 volte con Neuralterapia, 6 volte con terapia segmentale e 2 volte con anestesia di conduzione.

#### **3.2 Dati circa la terapia con Pasconeural N-Injektapas®**

I pazienti sono stati trattati con un solo ciclo di terapia. La durata massima è stata di 72 settimane, in media 4,8 settimane (SD 12,49). Il numero di trattamenti/sedute è oscillato tra l'applicazione unica ed un massimo di 18 sedute. Il valore medio è stato di 3,3 (SD 3,61). La dose applicata corrispondeva ad un minimo di 10 mg e ad un massimo di 150 mg, con una media di 69,1 mg (SD 32,77).

#### **3.3 Dati relativi all'efficacia di Pasconeural N-Injektapas®**

I disturbi che hanno portato al trattamento con Pasconeural N-Injektapas® sono stati completamente eliminati dopo il trattamento in 4 pazienti; in 43 pazienti sono notevolmente diminuiti e in 7 pazienti sono rimasti invariati. Nel paziente nr. 8 non si sono avute indicazioni circa il cambiamento del quadro clinico.

#### **3.4 Dati sulla tollerabilità di Pasconeural N-Injektapas®**

Pasconeural N-Injektapas® è stato ben tollerato da tutti i pazienti. Non sono stati osservati effetti collaterali o altre manifestazioni collaterali della terapia.

#### **3.5 Dati relativi a terapie collaterali nella terapia con Pasconeural N-Injektapas®**

In due casi è stata somministrata una terapia collaterale. Si è trattato in entrambi i casi dell'applicazione di Lyndiaral pomata (Pascoe).

#### **3.6 Valutazione medica circa l'efficacia e la tollerabilità di Pasconeural N-Injektapas®**

Nella valutazione medica conclusiva la terapia con Pasconeural N-Injektapas®, rispetto ai fattori vantaggio/rischio, è stata valutata con il punteggio di 2,5 (SD 0,74), cioè da buono a soddisfacente. 2 volte è stato indicato il punteggio 1, 29 volte il punteggio 2, 18 volte il punteggio 3 e 6 volte il punteggio 4.

### **4. DISCUSSIONE**

L'efficacia e la tollerabilità di Pasconeural N-Injektapas® hanno ottenuto in media un valore di 2,5, corrispon-

dente a buono-soddisfacente, riferito a 55 pazienti trattati con il farmaco. In questa valutazione globale che inizialmente non sembra così positiva, si deve tenere conto che si trattava esclusivamente di pazienti fino ad allora trattati con altri metodi, in cui l'anestesia locale terapeutica e la Neuralterapia sono state applicate quasi come ultima ratio.

Sotto questo aspetto il risultato finale risulta quindi positivo.

Se si considerano le dosi, in media di 70 mg/paziente, ben tollerate da tutti i pazienti rispetto al fattore di vantaggio/rischio (non sono stati osservati effetti collaterali), la Neuralterapia con Pasconeural N-Injektapas® risulta essere adatta per le malattie dolorose croniche.

PROF. F.H. HERGET

*Terapia del dolore*

*Centro di chirurgia, anesthesiologia ed urologia*

*Università Justus-Liebig*

# STUDIO RETROSPETTIVO: LA PROCAINA ED I SUOI EFFETTI SECONDARI

Prof. F. H. Herget

Per l'anestesia terapeutica locale vengono utilizzati anestetici locali che, in base alla loro struttura molecolare, sono suddivisi in due gruppi:

1. Aminoesteri (Tipo estere)
2. Amminoammidi (Tipo ammidide)

- 1) La maggior parte degli aminoesteri discendono dall'acido paraamminobenzoico, una sostanza che può essere attiva a livello di allergene. Il rappresentante principale di questo gruppo è la procaina che viene scissa in senso idrolitico dalla pseudocolinesterasi nel sangue. Spesso per l'anestesia terapeutica locale vengono utilizzati anche cocktails con procaina, vitamine e/o sostanze omeopatiche.
- 2) Le amminoammidi sono sostanze in cui la parte aromatica molecolare è associata al amminogruppo tramite un legame ammidico. Questo legame è molto più stabile di fronte ad una scissione idrolitica rispetto a quella degli esteri. La scomposizione delle amminoammidi avviene nel fegato. In questa modalità non viene prodotto l'acido paraamminobenzoico e rare sono le reazioni allergiche. Tuttavia alcuni anestetici locali-amminoammidi contengono il conservante Methylparaben. (metil-4-idrossibenzoato) che, a causa del paragrappo contenuto nella molecola, come l'acido paraamminobenzoico, può portare a reazioni allergiche. Rappresentanti principali delle amminoammidi sono fra l'altro la lidocaina, la prilocaina e la mepivacaina.

Nel settore della Terapia del Dolore del Reparto di Anestesiologia e di Medicina Intensiva Operativa del Centro di Chirurgia, Anestesiologia ed Urologia della Clinica dell'Università Justus-Liebig di Giessen, da anni vengono impiegati preparati a contenuto di procaina e altri che contengono conservanti come il Metilparaben (metil-4-idrobenzoato) e che possono causare reazioni anafilattiche.

Lo scopo del presente studio è stato di mostrare che nel caso dei pazienti finora trattati con un adeguato impiego dei preparati a base di procaina si sono presentati talora pochi effetti secondari ed in nessun caso nocivi per la salute e si sono potuti ottenere buoni risultati terapeutici.

Le analisi di questo lavoro si riferiscono al periodo dal 1975 al 1987 e a 865 pazienti trattati ambulatorialmente con preparati a base di procaina e Metilparaben.

Nel periodo di tempo sopra citato sono stati impiegati i seguenti preparati:

Pasconeural-Injektapas®	46,0%
Allya®	28,7%
Carbostesin	7,2%
Redox-Injektapas	5,5%
Formicain	5,5%
Xyloneural con Xylocain	4,3%
altri	2,8%
<i>(ad es. Gnaphalium-Injektapas®, Impletol®, Lyndiaral®)</i>	

Alla base del trattamento con anestesia locale terapeutica sono state effettuate le seguenti diagnosi:

- Sindrome cervicale
- Sindrome paravertebrale
- Sindrome spalla-braccio
- Nevralgie, ischialgie, neuropatie
- Mal di testa (emicrania, mal di testa vasomotorio, ecc.)
- Nevralgie del trigemino,
- Osteocondrosi,
- Sindrome dolorosa postoperatoria e dolore da cicatrice,
- Dolore da carcinoma,
- Dolore fantasma,
- Nevralgia post-zoster
- Herpes zoster acuto

Il periodo del trattamento 1986/87 è stato rielaborato separatamente da un punto di vista statistico. Pazienti trattati con anestesia locale terapeutica dal 1986 al 1987: n= 356, di cui 144 maschi (=40,4%) e 212 donne (= 59,6%). L'età media era di 52,9 anni.

Il gruppo di età compresa fra i 51 ed i 60 era quello maggiormente rappresentato (23,8%). Sorprendentemente elevato era anche il numero dei pazienti oltre gli 80 anni (16 = 4,4%).

Nel periodo 1986/87 alla base del trattamento sono state effettuate le seguenti diagnosi:

Mal di testa	15,9%
Sindrome cervicale	11,2%
Dolori cicatriziali	0,8%
Sindrome paravertebrale	9,5%
Nevralgie	8,8%
Nevralgie del trigemino	8,0%
Dolori post-operatori	5,6%
Dolori da artriti-artrosi	4,4%
Dolori da carcinoma	2,2%
Nevralgie post-zoster	3,4%
Dolore acuto da Herpes-zoster	3,4%
Sindrome spalla-braccio	3,1%
Ischialgia	2,9%
Dolori per osteocondrosi	2,0%
Disturbi intervertebrali	2,0%
Dolore fantasma	2,7%
Altri dolori	3,1%

#### **EFFETTI SECONDARI IN 865 PAZIENTI:**

In 13 casi, prima dell'introduzione del trattamento con anestesia locale terapeutica, è stato possibile rilevare, sia da parte del paziente che da un punto di vista anamnestico, reazioni allergiche come raffreddore da fieno, asma bronchiale, allergia alimentare, ecc. In seguito ad un pre-test del preparato da impiegare, questi 13 pazienti sono stati trattati con la relativa cautela.

In questi 13 pazienti non sono state osservate reazioni allergiche alle sostanze del tipo paraaminobenzoico.

In 8 pazienti si sono presentati disturbi circolatori come irrequietezza, vertigini ed in 2 casi collasso, quindi i cosiddetti effetti secondari indotti dalla sostanza che, con appropriate contromisure, sono tornati alla restitutio ad integrum.

In 6 casi si è constatato un cosiddetto primo peggioramento, ossia immediatamente dopo l'iniezione i dolori lamentati si sono presentati più intensi; in un caso si è dovuta interrompere la terapia.

In tutti gli 865 pazienti non si sono rilevate reazioni anafilattiche e/o anafilattoidi.