

Utilizzo del Gabapentin nell'analgesia preventiva nel cane

Vullo C.¹ DVM, PhD, **Ragni F.**² DVM, **Meligrana M.**² DVM

¹Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Università di Camerino

²Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria, Università di Camerino

Corresponding author: Cecilia Vullo, Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Università di Camerino, Via Madonna delle Carceri, 9 - 62032 Camerino (MC). cecilia.vullo@unicam.it

SUMMARY

Use of Gabapentin for preemptive analgesia in dogs

Several studies have been carried out to develop preemptive analgesic protocols able to control or cancel peri-operative pain in dogs. The aim of this study was to evaluate the analgesic effects of gabapentin in the treatment of postoperative pain in dogs, using two different pain scales. Sixteen animals were selected and divided into two groups: Group G (gabapentin group) and Group C (control group). Group G received 10 mg/kg of gabapentin orally 2 hours before surgery. All the patients were premedicated with 20 µg/kg of acepromazine and 0.2 mg/kg of methadone intravenously and were induced with 2 mg/kg intravenously of propofol to effect. Five minutes before surgery, 4 mg/kg of carprofen were administered intravenously. At different intervals of time and for 24 hours post-extubation, the degree of analgesia for each patient in both groups was monitored utilizing two pain scales: the Short Form of the Glasgow Composite Pain Scale and the Visual Analog Scale.

The results demonstrated that preoperative preventive use of gabapentin significantly reduced the postoperative pain scores assigned with the two scales and, consequently, the need for the administration of additional analgesic drugs.

KEY WORDS

Dog, preemptive analgesia, gabapentin, postoperative pain, pain scales.

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, il rinnovato interesse dei Medici Veterinari nei confronti della gestione del dolore dei propri pazienti ha messo in evidenza la necessità di definire strategie terapeutiche sempre più avanzate, il cui scopo è quello di riuscire ad annullare o a limitare la sensazione dolorifica.

Il trattamento del dolore, attuato solo dopo la comparsa dello stimolo algico, è stato sostituito da un approccio preventivo che mira a ridurre o, addirittura, bloccare la trasmissione dello stimolo dolorifico prima, durante e dopo l'insulto tissutale. Attraverso l'interruzione della trasmissione dello stimolo dolorifico (dalla periferia al midollo) si può prevenire la sensibilizzazione centrale riducendo, così, la richiesta analgesica nel periodo perioperatorio (8, 9, 11).

Attualmente, esistono molte strategie per attenuare il dolore perioperatorio che prevedono l'utilizzo di diverse classi di farmaci come gli alfa₂ agonisti, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), gli anestetici locali, i corticosteroidi, gli antagonisti del recettore NMDA (ketamina), gli antiepilettici e gli oppioidi che, ad oggi, rappresentano la categoria farmacologica più impiegata negli animali da compagnia. Negli ultimi anni, un nuovo farmaco adiuvante si è manifestato efficace nell'uomo, non solo per il suo potere anticonvulsivante e antiepilettico, ma anche per la sua attività antinocicettiva sia centrale che periferica: il gabapentin. In particolare, il gabapentin ha dimostrato attività analgesica in diversi stati dolorosi incluse l'iperalgia infiammatoria e l'allodinia, che si sviluppano prevalentemente dopo le procedure chirurgiche. È stato inoltre documentato come questo farmaco risulti

efficace anche nel trattamento di disturbi psichiatrici e di movimento e in una grande varietà di condizioni dolorose croniche, tra cui le nevralgie post-erpetiche, la neuropatia diabetica, la sindrome del dolore regionale, il dolore infiammatorio, il dolore centrale, il dolore oncologico, la nevralgia del trigemino, neuropatie HIV-correlate e il mal di testa cronico (3, 5, 7).

Anche nel cane diversi studi hanno valutato l'efficacia del gabapentin come analgesico aggiuntivo dopo alcune procedure chirurgiche come amputazioni, mastectomie e emilaminectomie, ottenendo risultati contrastanti, probabilmente legati ai differenti intervalli di somministrazione (1, 4, 15), visto che gli studi di farmacocinetica hanno suggerito che il dosaggio appropriato del gabapentin nel cane è 10-20 mg/kg da somministrare ogni 8 ore (12).

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'efficacia analgesica del gabapentin nel periodo postoperatorio, somministrato preventivamente per via orale al dosaggio di 10 mg/kg in pazienti sottoposti a interventi chirurgici di varia natura e di stabilire se questa molecola, diminuendo l'algia postoperatoria, è in grado di limitare, nel contempo, l'eventuale somministrazione di farmaci analgesici.

MATERIALI E METODI

Per la realizzazione di questo studio sono stati reclutati 16 cani, di età compresa tra 1 e 12 anni ($4,75 \pm 3,3$) e peso compreso tra 7 e 42 kg ($17,8 \pm 10$), tutti classificati, secon-

	GRUPPO G (N=8)		GRUPPO C (N=8)		t	p
	mean	ds	mean	ds		
VAS score 0	24,3	5,6	32,5	8,0	2,345	0,017
VAS score 0,5	23,1	4,5	30	7,5	2,2	0,022
VAS score 1	19,3	6,2	26,8	7,0	2,256	0,020
VAS score 2	17,5	5,9	22,5	8,0	1,414	0,039
VAS score 4	13,1	5,3	21,2	7,4	2,515	0,012
VAS score 8	10,6	4,1	16,8	7,5	2,053	0,029
VAS score 18	7,5	3,7	14,3	8,2	2,151	0,024
VAS score 24	2,5	3,7	11,8	7,0	3,318	0,002

Tab. 1. Confronto dei risultati della VAS, analizzati con il t test a diversi periodi di tempo, in entrambi i gruppi.

do l'American Society of Anaesthesiologists, come ASA 1 - ASA 2. Gli animali sono stati condotti presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico della Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria dell'Università degli Studi di Camerino per essere sottoposti a diverse tipologie di intervento chirurgico (n.6 sterilizzazioni, n.3 mastectomie, n. 5 osteotomie di livellamento del piatto tibiale e n.2 asportazioni di masse tumorali cutanee). I pazienti sono stati suddivisi in maniera casuale in due gruppi di 8 animali ciascuno: gruppo gabapentin (gruppo G) e gruppo controllo (gruppo C). Solamente gli animali appartenenti al gruppo G hanno ricevuto una dose di 10 mg/kg di gabapentin (Gabapentin®, Teva) per via orale due ore prima dell'inizio della chirurgia. Tutti i soggetti sono stati quindi premedicati con una miscela di acepromazina (Prequillan®, Fatro) al dosaggio di 0,02 mg/kg e metadone (Semfortan®, Animal Health) al dosaggio di 0,2 mg/kg per via endovenosa. L'anestesia è stata indotta con propofol (Propofol®, Merial) ad effetto per via endovenosa, partendo da una dose di 2 mg/kg, fino alla perdita del riflesso laringeo che permetteva la corretta intubazione orotracheale. Tutti i soggetti hanno ricevuto una dose di 4 mg/kg di carprofene (Rimadyl®, Zoetis) per via endovenosa cinque minuti prima dell'inizio della procedura chirurgica. Il mantenimento dell'anestesia è stato garantito con una miscela di isoflurano (Isoflurane Vet®, Merial) in ossigeno utilizzando un sistema respiratorio adeguato alla taglia dell'animale. Durante tutta la durata dell'anestesia la frequenza cardiaca, il tracciato elettrocardiografico, la frequenza respiratoria, la temperatura, la saturazione dell'ossigeno, la pressione arteriosa, la concentrazione di fine espirazione di anidride carbonica e alogenato sono stati rilevati attraverso un monitor multiparametrico (BeneView T8). Al termine della chirurgia, gli animali sono stati trasferiti nei locali di risveglio e, alla comparsa del riflesso di deglutizione, sono stati estubati. Il momento dell'estubazione è stato identificato con il termine T0, che corrispondeva al tempo in cui è stata effettuata la prima valutazione del dolore e del grado di analgesia, mentre T0,5, T1h, T2h, T4h, T8h, T18h e T24h corrispondevano ai tempi di monitoraggio rispetto a T0. Il punteggio del dolore è stato assegnato attraverso l'utilizzo di due diverse scale: una scala multiparametrica, la Short Form of the Glasgow Composite Pain Scale (SF-GCPS) e la Scala Analogica Visiva (VAS). La SF-GCPS è una scala per la valutazione del dolore costituita da 30 termini, raggruppati in sei categorie comportamentali, ad ognuno dei quali corrisponde un punteggio. Il punteggio massimo è 24 o 20 nel caso in cui non è possibile valutare la mobilità (chirurgie ortopediche per esempio). Se la somma totale supera i 6/24 è fortemente raccomandata la somministra-

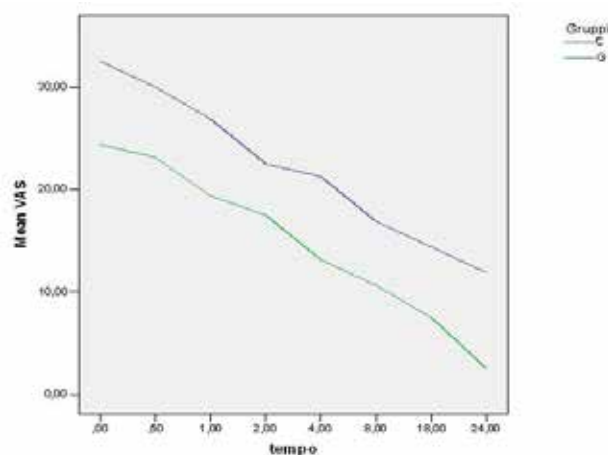


Fig. 1. Il grafico mette in relazione i due gruppi (gruppo C e gruppo G) e mostra che la media dei punteggi del dolore, ottenuti con la VAS, rimane costantemente superiore nel gruppo C rispetto al gruppo G, nelle 24 ore postoperatorie. I punteggi acquisiti con la SF-GCPS sono stati valutati mediante l'utilizzo del test di Friedman e i valori ottenuti hanno mostrato come al tempo 0, 0,5, 1 e 24 le differenze tra i due gruppi non siano risultate essere statisticamente significative. Al contrario, a 2, 4, 8 e 18 ore i valori sono risultati statisticamente inferiori nel gruppo G rispetto al gruppo C (Tab. 2. e Fig. 2.).

zione di analgesici (13). La VAS, invece, permette di valutare il grado di sedazione con un punteggio da 1 a 5, in cui 1 corrisponde ad una sedazione ottima, 2 buona, 3 discreta, 4 sufficiente e 5 insufficiente. In questo studio l'analgesia supplementare veniva garantita con la somministrazione endovenosa di metadone al dosaggio di 0,3 mg/kg. Affinché si potessero analizzare le differenze tra i punteggi del dolore registrati e tra i gradi di sedazione nei due gruppi, abbiamo utilizzato il test statistico di Friedman ed il t test usufruendo del Software SPSS. I dati sono riportati come media e deviazione standard. Il valore di $p < 0,05$ veniva considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Tutti gli interventi sono stati portati a termine senza effetti collaterali di tipo anestetico o chirurgico. Il tempo di estubazione è risultato variabile tra 6 e 16 minuti ($9,6 \pm 3,2$). Per quanto riguarda i soggetti del gruppo G, i punteggi del dolore, misurati mediante VAS nelle 24 ore postoperatorie e analizzati mediante l'esecuzione del t test, hanno mostrato valori significativamente più bassi a 0; 0,5; 1; 2; 4; 8; 18 e 24 ore successive alla chirurgia rispetto al gruppo C (Tab. 1. e Fig. 1.).

DISCUSSIONE

In medicina veterinaria l'importanza di una valutazione costante e regolare dei pazienti, in particolare nel periodo postoperatorio, è motivata dalle difficoltà che si incontrano nell'interpretare segnali da parte di soggetti non verbalizzanti. Già diversi anni fa, è stato provato come l'utilizzo di semplici scale di valutazione del dolore siano in grado di fornire informazioni relative all'intensità e alla localizzazione del dolore negli animali (6, 14). La rilevazione del dolore grazie all'utilizzo di strumenti validati permette infatti di somministrare in maniera adeguata gli analgesici, riducendo la sensazione di algia provata dal paziente, migliorando gli esiti terapeutici e limitando le ripercussioni conseguenti ad un mancato controllo del dolore che potrebbero perfino condurre il paziente alla morte (10). La prevenzione e la gestione del dolore sono inoltre in grado di impedire l'evo-

Time	SF-GCPS (Mean Rank)		Chi-Square	Asymp. Sig.
	Gruppo G (N=8)	Gruppo C (N=8)		
T0	1,25	1,75	2,667	0,102
T0,5	1,19	1,81	3,571	0,059
T1	1,25	1,75	2,000	0,157
T2	1,13	1,88	4,500	0,034
T4	1,06	1,94	7,000	0,008
T8	1,19	1,81	5,000	0,025
T18	1,06	1,94	7,000	0,008
T24	1,25	1,75	2,667	0,102

Tab. 2. Media dei punteggi del dolore misurati nel periodo postoperatorio a 0; 0,5; 1; 2; 4; 8; 18 e 24 ore dopo l'estubazione tracheale di soggetti sottoposti a chirurgia, trattati con il gabapentin nel preoperatorio (gruppo G) e senza trattamento (gruppo C).

luzione del dolore da acuto in cronico, il cui controllo risulta essere maggiormente complesso (16).

La comune pratica di trattare il dolore solo dopo la sua percezione è stata lentamente sostituita da un approccio preventivo, definito con il termine di "preemptive analgesia", che prevede che tutti i farmaci con azione analgesica vengano somministrati prima della chirurgia (9). Gli ultimi studi intrapresi sulla ricerca del dolore acuto si basano sulla sperimentazione di nuove molecole con funzione analgesica per valutare se la necessità di oppioidi, nel periodo postoperatorio, può essere ridotta. Il gabapentin, molecola di recente utilizzo anche in campo veterinario, è un farmaco che migliora significativamente la qualità dell'analgesia e riduce, o addirittura annulla, la necessità dell'utilizzo di oppioidi e

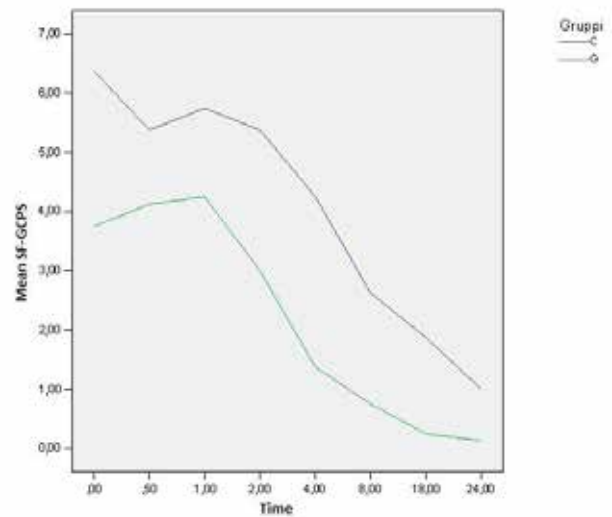


Fig. 2. Questo grafico mette in relazione la media dei punteggi del dolore, ottenuti grazie all'utilizzo della SF-GCPS, con le diverse tempistiche in cui sono stati effettuati i monitoraggi.

FANS, senza peraltro mostrare gli effetti collaterali tipici di quest'ultimi (2). Questa molecola ha mostrato proprietà anti-iperalgiche, riducendo la sensibilizzazione centrale che risulta essere fondamentale nello sviluppo dell'iperalgia postoperatoria.

In questo lavoro, monitorando nelle 24 ore post-operatorie le condizioni cliniche dei pazienti attraverso specifiche scale del dolore, è stato dimostrato che una dose di 10 mg/kg di gabapentin, somministrata 2 ore prima dell'intervento chirurgico è in grado di ridurre il dolore e il fabbisogno di ulteriori analgesici nel postoperatorio, in particolare di metadone.

BIBLIOGRAFIA

- Aghighi S.A., Tipold A., Piechotta M., Lewczuk P., Kastner S.B.: Assessment of the effects of adjunctive gabapentin on postoperative pain after intervertebral disc surgery in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2012, 39, 636-646.
- Arumugam S., Lau C.S., Chamberlain R.S.: Use of pre-operative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: a meta-analysis. *Journal of Pain Research*, 2016, 12, 631-640.
- Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R.: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 280, 1831-1836.
- Crocioli G.C., Cassu R.N., Barbero R.C., Rocha T.L., Gomes D.R., Nicacio G.M.: Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2015, 77, 1011-1015.
- Donovan-Rodriguez T., Dickenson A.H., Urch C.E.: Gabapentin normalizes spinal neuronal responses that correlate with behavior in a rat model of cancer-induced bone pain. *Anesthesiology*, 2005, 102, 132-140.
- Fanurik D., Koh J.L., Harrison R.D., Conrad T.M., Tomerlin C.: Pain assessment in children with cognitive impairment. An exploration of self-report skills. *Clinical Nursing Research*, 1998, 7, 103-119.
- Gottrup H., Juhl G., Kristensen A.D., Lai R., Chizh B.A., Brown J., Bach F.W., Jensen T.S.: Chronic oral gabapentin reduces elements of central sensitization in human experimental hyperalgesia. *Anesthesiology*, 2004, 101, 1400-1408.
- Katz J.: Pre-emptive analgesia: evidence, current status and future directions. *European Journal of Anaesthesiology Supplement*, 1995, 10, 8-13.
- Katz J.: Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2001, 48, 105-114.
- Kehlet H., Dahl J.B.: Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*, 2003, 362, 1921-1928.
- Kissin I.: Preemptive analgesia. *Anesthesiology*, 2000, 93, 1138-1143.
- Kukanich B., Cohen R.L.: Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. *Veterinary Journal*, 2011, 187, 133-135.
- Morton C.M., Reid J., Scott E.M., Holton L.L., Nolan A.M.: Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 2005, 66, 2154-2166.
- Spagrud L.J., Piira T., Von Baeyer C.L.: Children's self-report of pain intensity. *American Journal of Nursing*, 2003, 103: 62-64.
- Wagner A.E., Mich P.M., Uhrig S.R., Hellyer P.W.: Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2010, 236, 751-756.
- Witte W.: Pain and anaesthesiology: Aspects of the development of modern pain therapy in the twentieth century. *Anaesthesist*, 2011, 60, 555-566.