

**ALLEGATO A**

**DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA  
RELATIVA AL POSSESSO DEI REQUISITI SPECIFICI DI AMMISSIONE  
( DPR n° 445/2000)**

Ai sensi degli artt. 46 e 47, D.P.R. n. 445 del 28.12.2000 e succ. mod. ed int.

La sottoscritta Dr.ssa De Muro M. Dolores nata a Orroli, (Prov. Ca), il 30 marzo 1956, residente in [REDACTED] [REDACTED] consapevole delle sanzioni penali cui può andare incontro, nel caso di dichiarazioni mendaci, di formazione o uso di atti falsi, richiamate dall'art. 76 del D.P.R. n° 445/2000

**D I C H I A R A**

☒ di essere attualmente e con decorrenza dal 06 Luglio 1987 in servizio presso l'ASL n° 8, in forza di contratto di lavoro subordinato a tempo indeterminato, nel profilo professionale di Dirigente Sanitario Farmacista, nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera, con rapporto esclusivo presso la struttura operativa denominata U. O. S. Farmacia Ospedaliera P. O. Marino e che la prestazione è stata ed è svolta a tempo pieno;

☒ di essere in possesso di un' anzianità di servizio nel profilo di di Dirigente Sanitario Farmacista, di n° 5 anni, maturata come di seguito indicato:

1. dal 06.07.1987 al 28.12.1987 nella posizione di Farmacista Collaboratore nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera presso la ex U.S.L. N.20 di Cagliari presso la struttura operativa denominata Servizio Farmacia P.O. Marino con rapporto di lavoro fuori ruolo e che la prestazione è stata svolta a tempo pieno;
2. dal 29.12.1987 al 31.12.1992 nella posizione di Farmacista Collaboratore nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera presso la ex U.S.L. N.20 di Cagliari presso la struttura operativa denominata Servizio Farmacia P.O. Marino con rapporto di lavoro di ruolo a tempo indeterminato e che la prestazione è stata svolta a tempo pieno;
3. dal 01.01.1993 al 30.09.1995 nella posizione di Dirigente Sanitario Farmacista I° livello nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera presso l' Azienda U.S.L. N.8 di Cagliari

- presso la struttura operativa denominata Servizio Farmacia P.O. Marino con rapporto di lavoro di ruolo a tempo indeterminato e che la prestazione è stata svolta a tempo pieno;
4. dal 01.10.1995 al 30.07.1999 nella posizione di Dirigente Sanitario Farmacista di I° livello nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera presso l' Azienda U.S.L. N.8 di Cagliari presso la struttura operativa denominata Farmacia P.O. Marino con rapporto di lavoro di ruolo a tempo indeterminato e che la prestazione è stata svolta a tempo pieno;
5. dal 31.07.1999 a tutt'oggi nella posizione di Dirigente Sanitario Farmacista nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera presso l' Azienda U.S.L. N.8 di Cagliari presso la struttura operativa denominata U. O. S. Farmacia P.O. Marino con rapporto di lavoro di ruolo a tempo indeterminato e che la prestazione è stata svolta a tempo pieno;
- dal 01.10.2004 a tutt'oggi la prestazione è stata svolta a tempo pieno e con il Conferimento di incarico dirigenziale per funzioni operative professionali "Gestione del materiale protesico, diagnostico e di alta specializzazione" con competenze specialistiche di rilevante livello ai sensi della lettera C1, art.27, comma 1, gruppo C, CCNL 1998-2001

➤ con riguardo ai soli periodi di servizio in ruolo/ a tempo indeterminato sopradichiarati, che non è mai stato collocato in aspettativa senza assegni e senza decorrenza dell'anzianità di servizio.

☒ che nei suddetti rapporti con Aziende/Enti del SSN non vi è stato recesso per giusta causa a termini del CCNL vigente

☒ che nei suddetti rapporti con Aziende/Enti del SSN non è stato destituito o dispensato dall'impiego

Di essere, pertanto, in possesso dell'anzianità di servizio richiesta per la partecipazione alla selezione pari a **n° 25 anni, 4 mesi e 16 giorni**

La sottoscritta dichiara di essere a conoscenza dell'art. 75 del d.p.r. 445/00, relativo alla decadenza dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato qualora l'Asl n. 8, a seguito di controllo, verifichi la non veridicità del contenuto della presente dichiarazione.

La sottoscritta, ai sensi del D.Lgs 196/03 accorda il consenso affinché i propri dati possano essere trattati ed essere oggetto di comunicazione a terzi al fine di provvedere agli adempimenti di obblighi di legge.

Cagliari, 22 novembre 2012

Il Dichiarante

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Allevy' or similar, written in a cursive style.

**Si allega alla dichiarazione fotocopia di un documento di riconoscimento in corso di validità.**

**ALLEGATO B**

**DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA RELATIVA ALLE CERTIFICAZIONI DI SERVIZIO PRESSO  
AZIENDE/ ENTI DEL SSN.**

**( DPR n° 445/2000)**

Ai sensi degli artt. 46 e 47, D.P.R. n. 445 del 28.12.2000 e succ. mod. ed int.

La sottoscritta Dr.ssa De Muro Maria Dolores, nata a Orroli (Prov.Ca) il 30.03.1956, residente in

[REDACTED] per la procedura selettiva [REDACTED]  
[REDACTED]

A tal fine, sotto la propria responsabilità, consapevole delle sanzioni penali in cui s'incorre in caso di dichiarazioni mendaci ai sensi di quanto disposto dall'art. 76 del d.p.r. 445/00,

**DICHIARA**

➤ di aver maturato ulteriore un' anzianità di servizio **rispetto ai 5 anni richiesti quale requisito di ammissione:**

1. dal 07.07.1992 a tutt'oggi nel profilo di Dirigente Sanitario Farmacista nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera presso la ex U.S.L. N.20 / Azienda U.S.L. N.8 di Cagliari presso la struttura operativa denominata Servizio Farmacia P.O. Marino con rapporto di lavoro di ruolo a tempo indeterminato e che la prestazione è stata svolta a tempo pieno;
1. dal 01.01.1993 al 30.09.1995 nella posizione di Dirigente Sanitario Farmacista I° livello nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera presso l' Azienda U.S.L. N.8 di Cagliari presso la struttura operativa denominata Servizio Farmacia P.O. Marino con rapporto di lavoro di ruolo a tempo indeterminato e che la prestazione è stata svolta a tempo pieno;
2. dal 01.10.1995 al 30.07.1999 nella posizione di Dirigente Sanitario Farmacista di I° livello nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera presso l' Azienda U.S.L. N.8 di Cagliari presso la struttura operativa denominata Farmacia P.O. Marino con rapporto di lavoro di ruolo a tempo indeterminato e che la prestazione è stata svolta a tempo pieno;

3. dal 31.07.1999 a tutt'oggi nella posizione di Dirigente Sanitario Farmacista nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera presso l' Azienda U.S.L. N.8 di Cagliari presso la struttura operativa denominata U. O. S. Farmacia P.O. Marino con rapporto di lavoro di ruolo a tempo indeterminato e che la prestazione è stata svolta a tempo pieno;

- dal 01.10.2004 a tutt'oggi la prestazione è stata svolta a tempo pieno e con il Conferimento di incarico dirigenziale per funzioni operative professionali "Gestione del materiale protesico, diagnostico e di alta specializzazione" con competenze specialistiche di rilevante livello ai sensi della lettera C1, art.27, comma 1, gruppo C, CCNL 1998-2001

- con riguardo ai soli periodi di servizio in ruolo/ a tempo indeterminato sopradichiarati, che non ha fruito di periodi di aspettativa senza assegni e senza decorrenza dell'anzianità di servizio;
- ☑ che nei suddetti rapporti con Aziende/Enti del SSN non vi è stato recesso per giusta causa a termini del CCNL vigente
- ☑ che nei suddetti rapporti con Aziende/Enti del SSN non è stato destituito o dispensato dall'impiego.

La sottoscritta dichiara di essere a conoscenza dell'art. 75 del d.p.r. 445/00, relativo alla decadenza dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato qualora l'Asl n. 8, a seguito di controllo, verifici la non veridicità del contenuto della presente dichiarazione.

La sottoscritta, ai sensi del D.Lgs 196/03 accorda il consenso affinché i propri dati possano essere trattati ed essere oggetto di comunicazione a terzi al fine di provvedere agli adempimenti di obblighi di legge.

Cagliari, 22 novembre 2012

Il Dichiarante



**Si allega alla dichiarazione fotocopia di un documento di riconoscimento in corso di validità.**

**ALLEGATO D**

**DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA  
RELATIVA ALLA TITOLARITÀ DI INCARICHI IN AZIENDE/ENTI DEL SSN  
( DPR n° 445/2000)**

Ai sensi dell'art. 47, D.P.R. n. 445 del 28.12.2000 e succ. mod. ed int.

La sottoscritta Dr.ssa De Muro Maria Dolores, nata a Orroli (Prov.Ca) il 30.03.1956, residente in

[REDACTED] per la procedura selettiva [REDACTED]  
[REDACTED]

consapevole delle sanzioni penali cui può andare incontro, nel caso di dichiarazioni mendaci, di  
formazione o uso di atti falsi, richiamate dall'art. 76 del D.P.R. n° 445/2000

**D I C H I A R A**

☒ di essere titolare del seguente incarico a tempo determinato incarico di alta professionalità,  
denominato "Gestione del materiale protesico, diagnostico e di alta specializzazione" con  
competenze specialistiche di rilevante livello ai sensi della lettera C1, art.27, comma 1, gruppo C,  
CCNL 1998-2001, con decorrenza dal 01.10.2004 a tutt'oggi nella posizione di Dirigente Sanitario  
Farmacista nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera presso l' Azienda U.S.L. N.8 di Cagliari  
presso la struttura operativa denominata U. O. S. Farmacia P.O. Marino e che ha conseguito  
valutazione positiva di prima istanza nei periodi valutati: anni 2008, 2009, 2011;

☒ di essere titolare del seguente incarico a tempo determinato denominato Farmacista Facilitatore  
per il Risk Managment - quale Farmacista Referente per il P.O. - con decorrenza dal 07.07.2011  
nella posizione di Dirigente Sanitario Farmacista nella disciplina di Farmaceutica Ospedaliera  
presso la Azienda U.S.L. N.8 di Cagliari presso la struttura operativa denominata U. O. S.  
Farmacia P.O. Marino.

La sottoscritta dichiara di essere a conoscenza dell'art. 75 del d.p.r. 445/00, relativo alla  
decadenza dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato qualora l'Asl n. 8, a  
seguito di controllo, verifichi la non veridicità del contenuto della presente dichiarazione.

La sottoscritta, ai sensi del D.Lgs 196/03 accorda il consenso affinché i propri dati possano essere trattati ed essere oggetto di comunicazione a terzi al fine di provvedere agli adempimenti di obblighi di legge.

Cagliari, 22 novembre 2012

Il Dichiarante

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Ollivero', written over the printed text 'Il Dichiarante'.

**Si allega alla dichiarazione fotocopia di un documento di riconoscimento in corso di validità.**

ALLEGATO E

**DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA  
RELATIVA ALLA CONFORMITA' ALL'ORIGINALE DELLE PUBBLICAZIONI e della  
PRODUZIONE SCIENTIFICA ALLEGATE  
( DPR n° 445/2000)**

Ai sensi dell' art. 47, D.P.R. n. 445 del 28.12.2000 e succ. mod. ed int.

La sottoscritta Dr.ssa De Muro M. Dolores nata a Orroli, (Prov. Ca), il 30.03.1956 residente in [REDACTED], consapevole delle sanzioni penali cui può andare incontro, nel caso di dichiarazioni mendaci, di formazione o uso di atti falsi, richiamate dall'art. 76 del D.P.R. n° 445/2000

**D I C H I A R A**

- che la fotocopia della pubblicazione **"Ossigeno terapia adiuvante nella fascite necrotizzante estesa: caso clinico"** di cui all'allegato elenco è conforme all'originale di cui è in possesso il soggetto indicato a margine.
- che la fotocopia della Tesi di Specializzazione in Tossicologia: **"Interazione tra Dopamina e Altri Neurotrasmettitori in un Modello di Morbo di Parkinson"**, è conforme all'originale di cui è in possesso la sottoscritta.
- che la fotocopia della Tesi di Diploma Master Universitario di II Livello Manager di Dipartimenti Farmaceutici: **"Eparine a Basso Peso Molecolare e Distribuzione Diretta in Ortopedia"**, è conforme all'originale di cui è in possesso la sottoscritta.

La sottoscritta dichiara di essere a conoscenza dell'art. 75 del d.p.r. 445/00, relativo alla decadenza dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato qualora l'Asl n. 8, a seguito di controllo, verifici la non veridicità del contenuto della presente dichiarazione.

La sottoscritta, ai sensi del D.Lgs 196/03 accorda il consenso affinché i propri dati possano essere trattati ed essere oggetto di comunicazione a terzi al fine di provvedere agli adempimenti di obblighi di legge.

Cagliari, 22 novembre 2012

Il Dichiarante



**Si allega alla dichiarazione fotocopia di un documento di riconoscimento in corso di validità.**

**ALLEGATO F**

ELENCO delle PUBBLICAZIONI e PRODUZIONE SCIENTIFICA ALLEGATE in COPIA

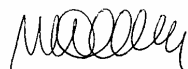
N.	TITOLO	AUTORE / AUTORI	ESTREMI DELLA PUBBLICAZIONE	ORIGINALE IN POSSESSO DI
1	Ossigeno terapia adiuvante nella fascite necrotizzante estesa: caso clinico	A.M. Scarpa, Dr. A. Garau, Dr.ssa E. Puddu, Dr.ssa M.D. De Muro, Dr. C. Iesu, Dr. P. Castaldi	SIMSI Medicina Subacquea e Iperbarica Anno XXXI N.3 Settembre 2009	M. D. De Muro

N.	TITOLO	AUTORE/ AUTORI	ESTREMI DELLA TESI	ORIGINALE IN POSSESSO DI
1	Interazione tra Dopamina e Altri Neurotrasmettitori in un Modello di Morbo di Parkinson	Dr.ssa M.D. De Muro	Tesi di Specializzazione in Tossicologia  Anno Accademico 1994-1995 Università degli Studi di Cagliari	M. D. De Muro
2	Eparine a Basso Peso Molecolare e Distribuzione Diretta in Ortopedia	Dr.ssa M.D. De Muro	Tesi di Diploma Master Universitario di II Livello Manager di Dipartimenti Farmaceutici  Anno Accademico 2003-2004 Università degli Studi di Camerino – Facoltà di Farmacia – Dipartimento di Medicina Sperimentale e Salute Pubblica	M. D. De Muro

Cagliari, 22 novembre 2012

Il Dichiarante



SIMS

ANNO XXXI  
N. 3 ► Settembre 2009  
Periodico Trimestrale - € 5.00

## MEDICINA SUBACQUEA E IPERBARICA

### In questo numero

Editoriale..... 6

Ossigenoterapia iperbarica adiuvante  
nella fascite necrotizzante estesa: caso clinico..... 7

Safe and effective use of Hyperbaric Oxygen  
Therapy for late hepatic artery thrombosis  
after liver transplantation: a case report..... 14

The use of hyperbaric oxygen in the treatment of  
limb ischaemia: a review of the literature..... 21

Outcomes of hyperbaric oxygen therapy in  
the treatment of necrotizing fasciitis: a case report  
and a review of the literature..... 28

The use of hyperbaric oxygen in the treatment of  
limb ischaemia: a review of the literature..... 35

Clinical study of hyperbaric oxygen therapy in  
the treatment of necrotizing fasciitis: a case report  
and a review of the literature..... 42

ISSN 2035-8911

## Ossigenoterapia iperbarica adiuvante nella fascite necrotizzante estesa: caso clinico

Andrea Maria Scarpa\*, dr Alessandro Garau\*\*, dr.ssa Enrica Puddu\*\*\*,  
dr.ssa M.D. Demuro°, dr Cesare Iesu°, dr Paolo Castaldi°°°

\* Università degli Studi di Cagliari \*\* Direttore Chirurgia d'Urgenza P.O. Marino Cagliari

\*\*\* Dirigente medico Rianimazione Lanusei, ° Farmacista P.O. Marino Cagliari

°° Dirigente medico responsabile del Centro di Medicina Iperbarica

"G. Boero" P.O. Marino ASL8 Cagliari

°°° Direttore Rianimazione e Medicina Iperbarica "G. Boero" P.O. Marino ASL8 Cagliari

### Summary

Necrotising fasciitis is an uncommon, life-threatening infection, normally provoked by anaerobic bacteria. It is characterised by deep destructive necrosis of skin, subcutaneous tissues and fasciae.

We report our findings and results on treating an Intensive Care Unit patient with extended necrotizing gangrene by multimodal approach: intensive medical care (aggressive resuscitation, ventilation support, CRRT, nutritional support, broad-spectrum antibiotics), prompt and repeated surgical debridement and HBO therapy.

A 42-year-old woman, obese, fatty liver disease, uterine multiple myomas, anxiety and depression, treated by metionin sulphate.

She was admitted with epidermolysis and subcutaneous fat necrosis, extended between right hipocondrium and ipsilateral leg, complicated by severe sepsis.

The therapeutic tissue excision totaled 25% of body surface.

SAPSII total score was 60, and SOFA 11.

A multidisciplinary approach was planned with cooperation of surgeon and microbiologist.

An aggressive treatment was instituted with careful check of cardiorespiratory function, renal function, artificial nutrition, haemofiltration and targeted antibiotics.

In seventy days the patient had a complete recovery. Multidisciplinary approach in intensive care service to-

gether with HBO have played a cornerstone role in permitting the rescue of a such life threatening and challenging case.

**Key words:** Necrotising fasciitis, HBO therapy, multidisciplinary approach.

### Introduzione

Le infezioni necrotizzanti sono caratteristicamente sostenute da batteri anaerobi quali i Clostridi e i Bacteroides. Esse hanno la tendenza a diffondere nei tessuti molli, scollando i piani anatomici lungo le linee di separazione connettivali e fasciali, causando tipicamente necrosi tissutale, trombosi vasale, aree di ischemia, che a loro volta costituiscono terreno favorevole alla diffusione dell'infezione. L'esempio più tipico è quello della fascite necrotizzante, cioè l'infezione dei tessuti muscoloaponeurotici e sottocutanei (1).

L'agente patogeno può raggiungere la sede di infezione dall'esterno, come accade nelle ferite sia chirurgiche che lacerate contuse, o per traslocazione come accade invece nelle lesioni delle mucose intestinali e genitali in cui l'infezione è spesso polimicrobica per la presenza della flora commensale (enterobatteri, clostridi, bacteroides). I germi patogeni colonizzano il tessuto adiposo attraverso minime lesioni sottocutanee spesso invisibili. I vasi del sottocute vanno incontro a trombosi, con conseguente gangrena umida. La combinazione di edema, ischemia e infiammazione del tessuto sottocutaneo provoca un'ipossia tissutale. Questo microclima favorisce la crescita di anaerobi obbligati come i Clostridi e anaerobi facoltativi come *E. coli*. L'idrogeno e azoto prodotti dal metabolismo anaerobio, sostengono la formazione di sacche di gas sottocutanee obiettivamente con il caratteristico crepitio alla palpazione e visibili mediante esame radiologico. La cute diventa ipoestetica ed assume un aspetto nerastro e quando

*Indirizzo per la richiesta di estratti:*

Paolo Castaldi

U.O. Anestesia, Rianimazione, Terapia iperbarica

I.O. Marino - ASL 8

Via Einaudi, 40 - 09127 Cagliari

cede lo strato dermo-epidermico lascia fuoriuscire un'abbondante quantità di materiale bruno e fetido originato dalla necrosi colliquativa in ambiente anaerobio. La terapia si avvantaggia di un approccio multidisciplinare e consiste in un precoce intervento chirurgico di necrosectomia ed ampia toilette tissutale, mirata alla riduzione per asportazione della carica batterica e all'esposizione all'aria dell'ambiente anaerobio. Di concerto alla terapia chirurgica si somministra terapia antibiotica ad ampio spettro dapprima empirica poi mirata sull'antibiogramma. Inoltre in occasione della 7ª Consensus Conference Europea nella Medicina Iperbarica tenutasi a Lille nel dicembre 2004, il Collegio Giudicante ha classificato il trattamento iperbarico delle infezioni gravi dei tessuti molli, con indicazione di Tipo I (indicazione fortemente raccomandata che ha un ruolo di rilevanza maggiore per l'evoluzione del paziente) livello C (consenso di opinione di esperti).

### ■ Caso clinico

Si tratta di una donna di 42 anni, obesa (BMI:31,25), affetta da steatosi epatica, fibromatosi uterina e sindrome ansioso depressiva trattata con adenometionina solfato per via parenterale che viene ricoverata in ospedale per una sepsi grave con epidemiosi e liponecrosi.

La storia clinica esordisce con una sindrome gastroenterica, caratterizzata da malessere generale, diarrea e febbre elevata (39 °C). Per la marcata astenia, la paziente subisce una caduta accidentale e si procura una lesione contusiva all'anca dx che alla prima visita appare come un'area ecchimotica ed abrasa. Uno stato di disidratazione progressiva, febbre continua, cianosi labiale e rallentamento del sensorio ne giustificano il ricovero in un reparto ospedaliero di medicina. In seconda giornata, per il peggioramento delle condizioni e per la comparsa di un quadro settico la paziente viene trasferita nel reparto di Terapia Intensiva dello stesso ospedale.

All'esame obiettivo l'addome è dolente ed una vasta area ipoestetica e necrotica si estende dall'ipocondrio destro, alla fossa iliaca fino al 3° medio della coscia omolaterale. Viene posta diagnosi di "Flemmone gangrenoso" e si procede all'escissione chirurgica della cellulite necrotizzante con ampia rimozione di tessuto fino al 25% della superficie corporea (vedi foto 1, 2). Gli esami emoculturali risultano positivi per *Str. Pvdogenes* di gruppo A sensibile alla piperacillina/tazobactam che viene associata in terapia a clindamicina e metronidazolo.

La paziente presenta un progressivo peggioramento clinico fino allo stato di shock settico in un quadro di sospetta fascite necrotizzante e disfunzione multiorgano (insufficienza epato renale, discoagulopatia, insufficienza cardiocircolatoria e respiratoria). Viene trasferita presso la UTI dell'ospedale Marino di Cagliari essendovi l'indicazione all'Ossigeno Terapia Iperbarica.

Esami ematochimici 4 aprile			
W.B. / mm <sup>3</sup>	5,7 x 10 <sup>3</sup>	Lac. mmol/l	1,9
Neu %	81,5	Bil. tot mg/dl	3,92
Linfo %	11,2	Bil. dir. mg/dl	3,64
Linfo / mm <sup>3</sup>	1,0 x 10 <sup>3</sup>	FG	22,9 ml/min
Hb g/dl	8,3	BUN mg/dl	79
R. G. / mm <sup>3</sup>	2,740 x 10 <sup>3</sup>	Crs. mg/dl	2,1
DD (≤0,5 µg/ml)	1,1	ScVO <sub>2</sub>	60%
AT III %	62,6	T C ≥	39 °C
ChPC (70%)	59%	SOFA	11

Esami ematochimici 29 marzo			
W.B. / mm <sup>3</sup>	1.290	DD (≤0,5 µg/ml)	1,86
Neu %	76	AT III (80-100%)	43
Neu / mm <sup>3</sup>	980	ChPC (70%)	43
Fos %	7	Gl (110 mg/dl)	128
Fos / mm <sup>3</sup>	90	Crs. mg/dl	1,5
Mono %	10	EGA: acidosi lattica	
Mono / mm <sup>3</sup>	129	pH	7,22
PLT / mm <sup>3</sup>	136 x 10 <sup>3</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mmol/l	13
PTT sec	≥ 120	Lac. mmol/l	7,6

Al momento del ricovero nell'UTI dell'Ospedale Marino lo stato di shock settico generalizzato fa sì che le condizioni generali ed emodinamiche siano talmente compromesse da enumerare 60 punti al SAPSII e 11 al SOFA. Nonostante le gravi condizioni si decide di iniziare immediato trattamento OTI, poche ore dopo il ricovero all'Ospedale Marino. Nella tabella 1 sono elencati i 17 trattamenti somministrati alla paziente.

Si operò quindi al fine di ristabilire il quadro emodinamico, respiratorio e renale con emofiltrazione continua (CRRT), interrotta soltanto per il tempo necessario alla somministrazione dell'OTI. Ad un primo miglioramento delle condizioni generali successivo all'OTI, seguono durante la degenza in UTI reiterati episodi di recrudescenza della sepsi e dello shock settico, aggravati dall'insorgenza di una grave candidiasi sistemica trattata con antimicotici (echinocandine, azoli). Fin dall'inizio e per tutta la durata della degenza in UTI il sostegno cardiorespiratorio viene affiancato ad quotidiano curettage dell'estesa ferita, e da sbrigliamento chirurgico. L'OTI in queste circostanze denarca prontamente le vaste zone necrotiche rendendo più efficace il lavoro del chirurgo. Al periodico sbrigliamento si aggiungono i seguenti interventi chirurgici: 10ª Giornata: avvicinamento dei margini mediante trazione dei lembi con filo di sutura che verranno revisionati continuamente (vedi foto 3); 40ª Giornata: creazione di un lembo pedunculato e suo impianto (vedi foto 4, 5, 6, 7).

Al 63º giorno di degenza la micosi non è eradicata, ma ben controllata, la paziente recupera una discreta omeostasi generale ed un equilibrio metabolico che ne consentono la dimissione dalla UTI e il trasferimento in un reparto di chirurgia dello stesso Ospedale Marino per ultimare il trattamento chirurgico delle restanti lesioni.

Viene dimessa dal reparto di chirurgia con una piccola ul-

cera di ca. 4 cm in regione sacrale lungo la linea interglutea, si presenta a visita di controllo il 5 novembre pienamente guarita (vedi foro 8) ed attualmente è in stato di benessere.

## ■ Discussione

Lo stato di sepsi severa ha richiesto un'intensità di cure per il sostegno delle funzioni vitali e contemporaneamente per il controllo dell'infezione batterica e infine per la ricostruzione dei tessuti lesi.

Si è pianificato un approccio multidisciplinare che ha visto l'intervento precoce e ripetuto del chirurgo, del microbiologo, del rianimatore. Il chirurgo ha operato nella prima fase dell'asportazione del tessuto necrotico, del curettage e dello sbrigliamento sino alla fase della ricostruzione. È stato necessario un trattamento aggressivo ed intensivo della sepsi in rianimazione con controllo della funzione cardiorespiratoria e renale, con ventilazione meccanica, sostegno inotropo e volêmico, emofiltrazione continua, controllo della discoagulopatia, nutrizione artificiale, controlli ripetuti microbiologici e antibiotico terapia mirata. Il trattamento precoce e ripetuto di ossigenoterapia iperbarica ha prima interrotto la rapida progressione della

Data	Ora	ATA	Terapia
04/04/2007	20:37	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
05/04/2007	9:51	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
05/04/2007	19:35	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
06/04/2007	19:40	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
06/04/2007	9:48	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
07/04/2007	10:13	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
07/04/2007	18:19	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
08/04/2007	10:02	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
09/04/2007	19:20	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
10/04/2007	19:37	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
11/04/2007	19:32	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
14/04/2007	9:52	2,8	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
06/06/2007	18:00	2,4	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
07/06/2007	9:40	2,5	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
07/06/2007	18:00	2,4	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria
08/06/2007	9:40	2,5	30' O <sub>2</sub> × 2 + 5' Aria

Tabella 1. Elenco e modalità dei trattamenti OTI somministrati alla paziente.

	04/04	05/04	06/04	07/04	08/04	09/04	11/04	12/04	13/04	14/04
pH	7,45	7,51	7,42	7,40	7,42	7,42	7,45	7,43	7,45	7,44
pCO <sub>2</sub>	48,6	40	43,5	40,9	40	40,9	38,4	39,9	36,2	35,4
pO <sub>2</sub>	124	123	187	176	153	177	151	186	183	186
%shunt	8,9	8,7	10,2	6,3	7,8	7,3	8,2	6,7	2,8	2,7
FiO <sub>2</sub> %	50	60	60	50	50	50	50	50	40	40
P/F	248	264	374	352	302	354	302	372	457	465
HCO <sub>3</sub>	33,2	32	27,9	25	26,4	26	26,4	26,3	25,3	23,8
BE	8,3	8,6	3,6	0,8	2,3	2,0	2,9	2,5	1,9	0,4
Na	143	145	143	139	138	138	137	136	139	138
K	2,8	3,0	3,3	3,6	3,5	3,4	4,2	3,7	3,3	3,2
Cl	102	104	105	103	98	98	99	100	100	100
Lac	1,9	1,6	1,3	2,1	2,1	2,1	1,8	1,4	1,1	1,3
Bil	1,9	2,5	4,3	5,9	7,1	5,0	3,0	1,8	1,6	1,5

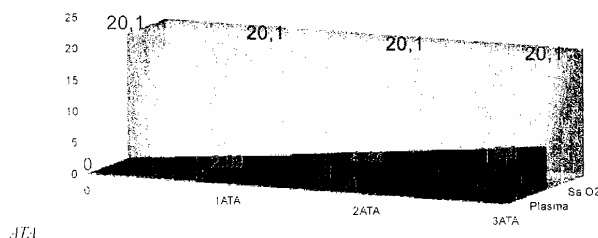


Grafico 1. Confronto fra il volume di ossigeno disciolto nel plasma e quello legato all'emoglobina alla pressione di 1, 2, 3.

Ossigenoterapia iperbarica adiuvante nella fascite necrotizzante estesa: caso clinico

Autori vari



Foto 1.



Foto 2.



Foto 3.



Foto 4.



Foto 5.



Foto 6.

necrosi, successivamente ha demarcato le zone sofferenti dal tessuto sano, infine ha facilitato la fase di rigenerazione e ricostruzione dei tessuti lesionati.

I protocolli di terapia iperbarica in caso di lesione necrotizzante dei tessuti molli prevedono trattamenti a 2,8 / 2,5 ATA della durata minima di 60 minuti, il primo giorno sono consigliate 3 sedute consecutive (8 ore, una se-

conduta a 2,8 ATA nel secondo e nel settimo giorno e una ogni 24 ore nel terzo e quarto settimana). Senza particolari in base alle condizioni locali e generali d'andamento clinico, usualmente si ritengono utili al massimo 10 sedute.

Il risalto nel trattamento di questo tipo di lesioni con OTI si estrinseca nel concomitante effetto, dei meccanismi fondamentali di azione dell'O<sub>2</sub> genero iperbarico:

Ossigenoterapia iperbarica adiuvante nella fascite necrotizzante: caso clinico

Autori vari



Foto 7.



Foto 8.

#### a) Meccanismo barometrico

La legge di Boyle e Mariotte recita che in condizioni di temperatura costante la pressione di un gas è inversamente proporzionale al suo volume, ovvero che il prodotto della pressione del gas per il volume da esso occupato è costante. Quindi raddoppiando la pressione da 1 ATA a 2 ATA dimezzerebbe il volume del gas. Così, nel caso della gangrena gassosa, l'aumento della pressione da 1 a 3 volume della raccolta saccata di gas e contemporaneamente la pressione che questo esercita sui tessuti è costante, riducendo quindi seppur in modo sensibile il quadro ischemico. L'utilità di tale effetto risulta evidente solo in quei casi in cui piccole raccolte di gas siano state e al momento chirurgico, per le quali non ancora evidente il successo del trattamento chirurgico, o in quei casi in cui l'accesso chirurgico alla raccolta/sacca gassosa fosse impossibile o sconsigliato.

#### b) Meccanismi reologici

L'ossigeno è diffuso nell'organismo mediante il sangue, un sistema bifasico, costituito appunto da una fase liquida, il plasma, e da una fase corpuscolata che contiene i globuli rossi. La quantità di ossigeno disciolta nel plasma in ambiente normobarico è pressoché trascurabile (0,285 ml in 100 ml di sangue) mentre è rilevante l'ossigeno legato all'emoglobina contenuta nei globuli rossi. In ossigenoterapia iperbarica si incrementa la fase disciolta nel plasma. I globuli rossi, in condizioni fisiologiche, hanno una superficie caricata negativamente grazie alla quale si respingono e restano separati. In condizioni di acidosi però, la presenza di ioni (generati anche dal metabolismo anaerobio dei batteri, soprattutto) tende a neutralizzare le cariche superficiali degli eritrociti, riducendo in questo modo le forze di repulsione e favorendo il fenomeno dell'aggregazione (rouleaux) innescando così un meccanismo a catena: acidosi, trombosi, ischemia che sostiene il microclima ideale per la replicazione batterica che a sua volta sostiene l'acidosi; l'aumentata pressione parziale arteriosa di ossigeno tende a ripristinare il pH fisiologico, riequilibrando le normali forze repulsive fra i globuli rossi, riducendo così le trombosi e conseguentemente l'ischemia.

#### c) Meccanismo batteriostatico

L'ossigeno iperbarico agisce sul germe prima come batteriostatico poi come battericida (6). Tali effetti sono giustificabili in prima battuta con la tossicità diretta dell'ossigeno sui batteri, specie gli anaerobi, il clostridium perfringens per esempio cresce rapidamente in presenza di tensione di ossigeno inferiore ai 300 mmHg (7). In secondo luogo l'aumento della pressione parziale d'ossigeno migliora la risposta immunitaria e potenzia la capacità di fagocitosi.

Per semplicità possiamo suddividere le popolazioni batteriche responsive all'OTI in due grandi famiglie, la prima detta EOS (extremely oxygen sensitive) di cui fanno parte i batteri perlopiù anaerobi caratterizzati dall'assenza di meccanismi di difesa contro i radicali liberi, estremamente sensibili per questo motivo alla perossidazione dei lipidi di membrana (9); al secondo gruppo appartengono invece tutti i batteri aerobi, in cui non abbiamo una tossicità diretta dell'ossigeno, ma in cui l'ossigeno migliora l'efficacia dei leucociti, e sostiene l'aumentato fabbisogno di ossigeno dei fagociti (burst oxydation), due meccanismi di difesa, questi, che sono gravemente compromessi nei distretti ipossici.

#### d) stimola i processi riparativi

Promuove i processi riparativi con l'aumento del metabolismo cellulare, la riattivazione di fibroblasti, osteoblasti, della collagenosintesi, incrementa la sintesi di matrice extracellulare, ha un effetto di stimolo sulla neoformazione vascolare.

Il nostro programma di ossigenoterapia iperbarica è stato fortemente condizionato dalla gravità dello stato clinico.

Ossigenoterapia iperbarica avanzata nella fase di organizzazione estesa caso clinico

Autori vari

Infine particolare attenzione è stata messa nelle medicazioni continue e ripetute, con materiali avanzati, con idrofiore e ioni argento, sfruttando così sia la capacità assorbente e gelificante della medicazione che le proprietà antimicrobiche.

## ■ Conclusioni

L'approccio multidisciplinare, l'intensità di cure, l'ossigenoterapia iperbarica ha permesso la risoluzione di un quadro complesso di fascite necrotizzante e sepsi, nel quale era atteso un esito infausto anche in relazione all'elevata mortalità che si associa a queste infezioni. Il core-tage ripetuto e attento, il trattamento antibiotico mirato, le medicazioni avanzate, l'ossigenoterapia iperbarica, il sostegno delle funzioni vitali ed il trattamento della sepsi sono stati gli elementi che hanno costituito i cardini del trattamento terapeutico. L'OTI, anche in situazioni estreme, può essere una terapia adiuvante nel trattamento delle infezioni dei tessuti molli, ma rappresenta a parere di chi scrive un sostegno indispensabile in quei pazienti in cui la gravità delle lesioni, e la compromissione sistemica possono minare la sopravvivenza del paziente. Il caso descritto appare come un interessante esemplificazione dei concetti esposti sopra e degli effetti dell'OTI.

## ■ Riassunto

La fascite necrotizzante è un'infezione rara e potenzialmente mortale, normalmente sostenuta da anaerobi. Caratterizzata da una profonda e importante necrosi che colpisce la pelle, il sottocute fino ad arrivare alla fascia.

Vi riportiamo la nostra esperienza nell'approccio multidisciplinare (trattamento rianimatorio aggressivo, supporto cardiopolmonare, renale e antibiotico terapia ad ampio spettro) con sbrigliamento chirurgico continuo e OTI in una paziente di Terapia Intensiva con un'estesa necrosi gangrenosa.

Si tratta di una donna di 42 anni, obesa (BMI:31,25), affetta da steatosi epatica, fibromatosi uterina e sindrome ansiosa depressiva trattata con ademetionina solfato per via parenterale che viene ricoverata in ospedale per una sepsi grave con epidermolisi e liponecrosi che si estende dall'ipocondrio destro alla fossa iliaca fino al 3° medio della coscia omolaterale.

Al termine dell'escissione chirurgica della cellulite necrotizzante è rimasta una superficie di tessuto pari al 25% dell'intera superficie corporea. Il SAPSH è 50, il SO<sub>2</sub>A 11. Si è pianificato un approccio multidisciplinare: che ha visto l'intervento precoce e ripetuto del chirurgo, del microbiologo, del rianimatore.

L'approccio multidisciplinare, l'intensità di cure, l'ossigenoterapia iperbarica ha permesso la risoluzione di un quadro complesso di fascite necrotizzante e sepsi, nel quale era atteso un esito infausto anche in relazione all'elevata mortalità che si associa a queste infezioni.

In circa 70 giorni la paziente ha avuto una completa guarigione.

Parola chiave: Fascite necrotizzante, ossigenoterapia iperbarica, approccio multidisciplinare.

## ■ Bibliografia

- 1) Dionigi R. Chirurgia 4ª edizione Elsevier 2006 Edizione in Cd-rom. Sezione I Capitolo 13 paragrafo 5.
- 2) Aubover C, Charier D, Jospe R, Mahul P, Molliex S. Celluliti, fasciti, miositi, gangrena gassosa. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tutti i diritti riservati). Anestesia-Rianimazione. 36-983-H-10. 2001. 11 p.
- 3) Dahl PR, Pernicaro C, Holmkvist KA, O'Connor MI and Gibson LE. Rochester, Minnesota, and Jacksonville, Florida Fulminant group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical and pathologic findings in 7 patients. J Am Acad Dermatol 2002;47:489-92.
- 4) Derancourt C. Quelle prise en charge pour les cellulites et fasciites necrosantes. Méd Mal Infect 2000; 30 Suppl 5: 420-6 © 2000 Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- 5) Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp Wh, Bouma S, Mensch MH, Kamerling F, et al. Life without blood. Ned Tijdschr Geneesk 1960;104:949-54.
- 6) Pallotta R. La medicina subacquea ed iperbarica. Rocco Curto Editore. Vol. 2:678.
- 7) Pallotta R. La medicina subacquea ed iperbarica. Rocco Curto Editore. Vol. 2:698.
- 8) ECHM. 7<sup>th</sup> European Consensus Conference Lille 3-4 December 2004.
- 9) Park KM. Effects of hyperbaric oxygen in infectious disease: Basic mechanism. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. Hyperbaric medicine practice. Flagstaff AZ: Best Publishing Company; 1999:205-44.
- 10) Borne M, Vincenti-Roquette I, Saby C, Raynaud L, Brinquin L. Ossigenoterapia iperbarica. Principi e indicazioni. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tutti i diritti riservati). Anestesia Rianimazione. 36-940-A-10.2009.
- 11) Young MH, Aronoff DM, Engleberg NC. Necrotizing fasciitis: pathogenesis and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther. 2005 Apr;3(2):279-94. Review.



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CAMERINO  
Facoltà di Farmacia  
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Sanità  
Pubblica

---

**MASTER UNIVERSITARIO DI II LIVELLO**  
**MANAGER DI DIPARTIMENTI**  
**FARMACEUTICI**

*III Edizione*

***EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE E***  
***DISTRIBUZIONE DIRETTA IN ORTOPEDIA***

***Dr.ssa De Muro Maria Dolores***

---

Anno Accademico 2003/2004

## **INTRODUZIONE**

La legge 405, approvata dal Parlamento e promulgata dal Presidente della Repubblica il 16 novembre 2001, introduce novità sostanziali in materia di farmaci e di spesa farmaceutica; in particolare l'articolo 8 prevede l'incremento delle forme di distribuzione diretta ai pazienti in dimissione da parte degli Ospedali, o alla visita specialistica o ai residenti in strutture protette per anziani.

E' comunque affidata ad ogni singola Regione, la decisione di definire quali siano i farmaci che richiedono un controllo ricorrente, le modalità distributive (quali l'acquisto attraverso le ASL e distribuzione dalle Farmacie convenzionate oppure l'acquisto e distribuzione diretta dalle ASL) il significato e la durata del ciclo terapeutico completo al momento della dimissione e dopo la visita specialistica ambulatoriale.

La legge si presta ad essere interpretata ed applicata secondo due modalità assolutamente diverse: un'applicazione intelligente e strategica, che consente di istituire una rete permanente di distribuzione da parte delle strutture aziendali, con il compito primario di monitorare alcuni farmaci e pazienti allo scopo di sorvegliare e registrare la tollerabilità, gli esiti, nonché la compliance alle terapie e garantire la continuità assistenziale tra Ospedale e Territorio; accanto a questo obiettivo principale, esiste una seconda modalità, mirante al risparmio, che dovrebbe assumere una valenza secondaria.

La massima continuità terapeutica Ospedale-Territorio é affidata, in base al recepimento della legge da parte della Regione Sardegna, ai

Farmacisti degli Ospedali e delle ASL, con un notevole impegno in assenza di risorse umane aggiuntive e di spazi destinati a tale scopo.

Questo progetto di distribuzione garantisce, comunque, maggiori informazioni sul corretto utilizzo dei farmaci al paziente che necessita di un controllo ricorrente, e la raccolta di informazioni per il Servizio Sanitario Nazionale (numero di pazienti trattati, indicazioni, dosaggi, durata del trattamento, interruzioni, reazioni avverse). Inoltre, ai pazienti in dimissione o con prescrizione specialistica, viene offerta la possibilità di approvvigionarsi dei farmaci necessari per continuare il trattamento già avviato in Ospedale, per il periodo che intercorre tra la dimissione o la visita di controllo, prima del passaggio in cura ai Medici di Medicina Generale.

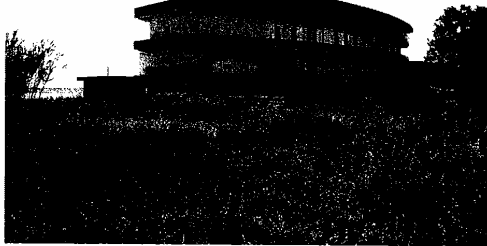
Il Farmacista quale unico professionista preposto alla distribuzione e controllo del farmaco, fornisce al paziente tutte le informazioni necessarie per utilizzare correttamente il farmaco e poiché gli Specialisti Ospedalieri si attengono scarsamente alle indicazioni ministeriali (Il Sole 24 Ore Sanità gennaio 2002), la distribuzione diretta diventa un momento di verifica della correttezza della prescrizione specialistica.

Con la legge 405 abbiamo quindi un'ulteriore opportunità per rafforzare un dialogo già esistente tra Ospedale e Territorio, ma anche tra Servizio di Farmacia, Reparti e Paziente, il quale poiché Cliente, deve sentirsi pienamente soddisfatto e agevolato anche al momento della dimissione.

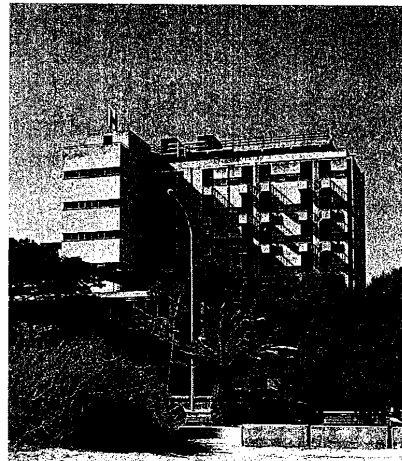
Nonostante le linee guida della Società Italiana Farmacisti Ospedalieri per la corretta distribuzione dei farmaci, nel nostro Servizio di Farmacia Ospedaliera non abbiamo potuto istituire l'Unità di Distribuzione Farmaceutica; dal 16 agosto 2004 abbiamo di conseguenza attivato la

distribuzione diretta delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) ai pazienti in dimissione, in due Reparti del nostro Presidio Ospedaliero, Clinica e Divisione Ortopedica, pur non possedendo uno spazio riservato all'accoglienza e all'informazione per i pazienti, durante l'orario di Servizio e avvalendoci delle stesse risorse umane.

### **PRESIDIO OSPEDALE MARINO (1)**



Ospedale Marino vecchio



Ospedale Marino nuovo

L'Ospedale Marino, ubicato sul Lungomare Poetto, nasce inizialmente con indirizzo di ricovero e cura di pazienti affetti da malattie tubercolari extra polmonari, per usufruire delle cure elio-talassoterapeutiche.

Con l'avvento della motorizzazione fu istituita e potenziata la traumatologia e l'ortopedia.

Nel 1971, all'atto dell'istituzione dell'Ente Ospedaliero, furono realizzati i vari servizi di diagnostica e generali previsti dalla legge, nonché una divisione di Chirurgia d'Urgenza.

Come completamento del suo indirizzo, fu istituito il Centro di Medicina Iperbarica, prima struttura realizzata nella Sardegna meridionale.



Centro di Medicina Iperbarica – veduta dall’alto

Con la realizzazione della struttura destinata ad ospitarla, si è istituita l’Unità Spinale con 15 posti letto e una dotazione organica dedicata, approvata con delibera n°4144 del 04.08.99.

L’esigenza della realizzazione di un Centro specifico per il trattamento del motuoloso é dovuta alla mancanza, nella Regione Sardegna, dell’Unità Spinale; tale situazione comportava la necessità di trasferimento dei traumatizzati midollari nei centri della Penisola e anche all’estero (10 pazienti nel 1999) per la necessaria riabilitazione e il recupero funzionale, con ingenti spese a carico del bilancio Regionale e delle quote del fondo sanitario assegnato allo stesso, sia per le cure, sia per il trasferimento dei pazienti che degli accompagnatori.

Da dati epidemiologici Regionali si evidenzia che in Sardegna esistevano già circa 950 persone affette da para e tetraplegia considerando che l’incidenza attuale della patologia è da stimare in 15-20 nuovi casi annui per milione di abitanti.

La scelta del Presidio Ospedaliero Ospedale Marino, già a suo tempo indicato dal Ministero della Salute quale Centro di Riferimento per la cura del Motuoleso e Mieloleso, deriva dalla presenza in esso di strutture specializzate nella traumatologia.



Ingresso al Pronto Soccorso

In quanto attività medica multidisciplinare, nel centro oggi operano in collaborazione con il personale addetto, anche gli specialisti Ortopedici, Neurochirurgici, Anestesisti, Rianimatori e gli specialisti d'altre branche che si dovessero rendere necessari.

Attualmente risultano operativi nell'Ospedale Marino 164 posti letto ordinari e 5 di Day Hospital, il Presidio Ospedaliero è articolato come segue:

a) **REPARTI**

Chirurgia d'Urgenza con Endoscopia e Bariatria

Chirurgia della Mano

Clinica Ortopedica Universitaria

Divisione di Ortopedia

Neurochirurgia Universitaria e Traumatologia della Strada

Unità Spinale

b) **SERVIZI**

Blocco Operatorio con 5 Sale

Servizio di Anestesia e Rianimazione (6 posti letto) con Centro di Medicina

Iperbarica

Servizio di Cardiologia

Servizio di Farmacia

Servizio di Laboratorio Analisi Chimico, Cliniche e Microbiologiche

Servizio di Radiodiagnostica con Risonanza Magnetica e TAC

Servizio di Recupero e Rieducazione Funzionale

Servizio di Pronto Soccorso

Fanno capo al Presidio anche tre postazioni 118, rispettivamente di Quartu S. Elena, Sarroch e Osp. Marino

L'Ospedale Marino negli ultimi anni ha subito, quindi, un'importante trasformazione strutturale e di impostazione professionale, sia per quanto riguarda i Reparti e i Servizi con l'ampliamento dell'attività Ambulatoriale, sia per quanto riguarda l'attività di Pronto Soccorso Chirurgico e Ortopedico - Traumatologico, tanto che è attualmente ai primi posti in Sardegna per l'assistenza che eroga.

Infatti, con la sola eccezione dell' Iglesiente, autonomo dal punto di vista ortopedico, alle strutture ortopediche di Cagliari (Marino, SS. Trinità e Azienda Ospedaliera Brotzu) fanno capo circa 700.000 abitanti, compresa l'Ogliastra); questo perchè le strutture intermedie (Muravera, Isili, Lanusei,

S. Gavino) per l'Ortopedia e per la Traumatologia di certa rilevanza, trasferiscono i loro pazienti a Cagliari.

In sintesi l'Ospedale Marino rappresenta un polo di Emergenza e Urgenza Chirurgico – Rianimatoria - Cardiologica e Traumatologica di Cagliari oltre che per le professionalità presenti, anche per la sede e per la vocazione storica.

## INDAGINE RETROSPETTIVA DEGENZE ORDINARIE PRESSO

### L'OSPEDALE MARINO (2)

Nella tabella 1 si riassumono le dimissioni e i DRG chirurgici relativi agli ultimi 3 anni.

Con questi dati si evidenzia che i reparti di Divisione e Clinica Ortopedica, dotati ciascuno di n°44 posti letto (insieme circa il 53,65% del Presidio), negli ultimi 3 anni concorrono in media al 42,37% delle dimissioni e al 48,5% dei DRG chirurgici, sebbene nel corso degli anni sia avvenuta una leggera contrazione.

**Tab. 1**

<b>Posti letto</b>	<b>DH</b>	<b>Ordinari</b>	
Chirurgia Mano	1	14	
Clinica Ortopedica	1	44	
Divisione Ortopedia	1	44	
Traumatologia Strada	0	15	
Chirurgia d'Urgenza	1	29	
Rianimazione	0	4	
Unità Spinale	1	14	
Totali presidio	5	164	

<b>Dimissioni</b>			
	<b>ANNO</b>		
	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
Presidio tutto	4977	5039	5204
Clinica Ortopedica	1124	1163	1022
Divisione Ortopedia	1072	1056	1005

<b>DRG chirurgici</b>			
	<b>ANNO</b>		
	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
Chirurgia Mano	1105	1101	1127
Clinica Ortopedica	864	885	870
Divisione Ortopedia	937	823	807
Traumatologia Strada	244	254	254
Chirurgia d'Urgenza	488	479	484
<i>Presidio</i>	<i>3638</i>	<i>3542</i>	<i>3542</i>

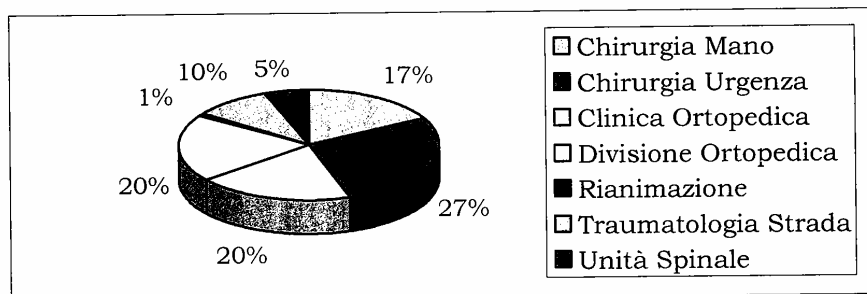
Inoltre, come evidenziato dalla tabella 2, risulta che nel 2004, Divisione e Clinica Ortopedica incidono insieme in misura del 40% sui ricoveri in regime di degenza ordinaria, con il 48,47% di Maschi e 51,53% di Femmine, in linea quindi con il rapporto Maschi/Femmine in Sardegna e nella ASL 8, che sulla base dei dati forniti dai comuni, ha avuto nel 1998 una popolazione di 485.974 abitanti pari a circa il 29% di tutti gli abitanti della Sardegna (1.660.975), il rapporto Maschi/Femmine è a vantaggio del sesso Femminile con il 50,7% di Femmine contro il 49,3% di Maschi, dati che si allineano quasi perfettamente con il valore nella ASL 8 di 51,1% Femmine contro il 48,9% di Maschi.

**Tab. 2 Pazienti per reparto in regime di ricovero degenza ordinaria**

	<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>	<b>Totali</b>
Chirurgia Mano	581	312	893
Chirurgia Urgenza	718	716	1434
Clinica Ortopedica	469	549	1018
Divisione Ortopedica	517	499	1016
Rianimazione	27	14	41
Traumatologia Strada	292	206	498
Unità Spinale	258	27	285
<b>Totale</b>	<b>2862</b>	<b>2323</b>	<b>5185</b>

*periodo di riferimento dal 01.01.2004 al 31.12.2004*

**Valori percentuali riferiti ai totali dei vari reparti**



Dei 2034 ricoveri in regime di degenza ordinaria, si evidenziano nella tabella 3, gli 846 DRG chirurgici (41,59%) relativi a protesi d'anca, ginocchio e spalla, fratture di omero, di tibia e perone, fratture di femore, interventi su spalla, gomito o avambraccio, interventi sul ginocchio.

E' da segnalare l'elevata incidenza di casi urgenti, rappresentativi per il 63,57% e il lieve scostamento dei valori di degenza media da quanto riportato in letteratura nazionale.

**Tab. 3 - Frequenza dei DRG chirurgici selezionati - Regime Ordinario**

DRG	Descrizione casi chirurgici	Casi/Casi Urgenti		gg Degenza Dimessi		Degenza Media		
		Clinica	Divisione	Clinica	Divisione	Clinica	Divisione	Nazionale
209	interventi su articolazioni maggiori e reimpianti di arti inferiori	186/45	135/58	3.278	2.226	17,62	16,49	15,00
219	interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore età > 17 anni senza cc	96 /79	120/97	808	1.507	8,42	12,56	9,00
210	interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori età > 17 anni con cc	84/82	79/75	1.469	1.317	17,49	16,67	19,00
211	interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori età > 17 anni senza cc	54/52	43/39	834	707	15,44	16,44	15,00
224	interventi su spalla, gomito o avambraccio eccetto interventi maggiori su articolazioni senza cc		25/7		257		10,28	5,00
222	interventi sul ginocchio senza cc		24/4		147		6,13	3,00
	<b>Totali</b>	<b>420/258</b>	<b>426/280</b>	<b>6.389</b>	<b>6.161</b>	<b>14,74</b>	<b>13,09</b>	<b>11</b>
Totale casi/casi urgenti DRG medici e chirurgici in regime ordinario		1.022/633	1.005/703	Totali		2.027/1.336		
Totale casi/casi urgenti DRG chirurgici selezionati in regime ordinario		420/258	426/280	Totali		846/538		

Gli stessi DRG della Divisione e Clinica Ortopedica sono riportati nella tabella 4 e 5 suddivisi rispettivamente, nei periodi da gennaio a luglio e da agosto a dicembre, evidenziando una leggera contrazione del 4,12% di tutti i DRG medici e chirurgici, avvenuta nel secondo periodo 2004, senza particolare incidenza su quelli chirurgici selezionati (1,01%).

**Tab. 4 - Frequenza dei DRG chirurgici selezionati - Regime Ordinario**

DRG	Descrizione casi chirurgici	Casi/Casi Urgenti		gg Degenza Dimessi		Degenza Media		
		Clinica	Divisione	Clinica	Divisione	Clinica	Divisione	Nazionale
209	interventi su articolazioni maggiori e reimpianti di arti inferiori	108/20	84/39	1.921	1.402	17,79	16,69	15,00
219	interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore età > 17 anni senza cc	49/42	82/65	424	1.066	8,65	13	9,00
210	interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori età > 17 anni con cc	57/55	45/44	1.054	788	18,49	17,51	19,00
211	interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori età > 17 anni senza cc	30/28	25/23	448	432	14,93	17,28	15,00
224	interventi su spalla, gomito o avambraccio eccetto interventi maggiori su articolazioni senza cc							
222	interventi sul ginocchio senza cc		13/3		92		7,08	3,00
	<b>totale</b>	<b>244/145</b>	<b>249/174</b>	<b>3.847</b>	<b>3.780</b>	<b>14,96</b>	<b>14,31</b>	<b>12,20</b>
Totale casi/casi urgenti DRG medici e chirurgici in regime ordinario		604/360	609/428	Totali		1.213/788		
Totale casi/casi urgenti DRG chirurgici selezionati in regime ordinario		244/145	249/174	Totali		493/319		

**periodo di riferimento dal 01.01.2004 al 31.07.2004**

**Tab. 5 - Frequenza dei DRG chirurgici selezionati - Regime Ordinario**

DRG	Descrizione casi chirurgici	Casi/Casi Urgenti		gg Degenza Dimessi		Degenza Media		
		Clinica	Divisione	Clinica	Divisione	Clinica	Divisione	Nazionale
209	interventi su articolazioni maggiori e reimpianti di arti inferiori	78/25	51/19	1.357	824	17,4	16,16	15,00
219	interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore età > 17 anni senza cc	47/37	38/32	384	441	8,17	11,61	9,00
210	interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori età > 17 anni con cc	27 / 27	34/31	415	529	15,37	15,56	19,00
211	interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori età > 17 anni senza cc	24 / 24	18/16	386	275	16,08	15,28	15,00
224	interventi su spalla, gomito o avambraccio eccetto interventi maggiori su articolazioni senza cc		17/4		168		9,88	5,00
222	interventi sul ginocchio senza cc		11/1		55		5,00	3,00
	<b>totale</b>	<b>176 / 113</b>	<b>169 / 103</b>	<b>2.542</b>	<b>2.292</b>	<b>14,25</b>	<b>12,24</b>	<b>12,20</b>
Totale casi/casi urgenti DRG medici e chirurgici in regime ordinario		418/273	396/275	Totali		814/548		
Totale casi/casi urgenti DRG chirurgici selezionati in regime ordinario		176/113	169/103	Totali		345/216		

**periodo di riferimento dal 01.08.2004 al 31.12.2004**

L'incidenza dei DRG è rappresentata invece nelle tabelle 6 ed 7 dove risulta percentualmente a favore di interventi relativi a protesi d'anca e ginocchio, interventi su anca e femore, interventi su omero, tibia e perone in pazienti di età superiore ai 17 anni. In queste tabelle riassuntive sono evidenziati anche i giorni di prestazioni totali, le percentuali delle prestazioni mediche pre e post operatorie, nonché i decessi avvenuti nei due diversi periodi; da notare per quest'ultimo aspetto la rilevante differenza tra i due reparti Clinica e Divisione (in totale 12 su 2), con 3 casi di embolia polmonare fatale e 2 casi di arresto cardiaco senza causa apparente.

**Tab. 6 INCIDENZA dei DRG selezionati - Regime Ordinario**

DRG	tipo	Descrizione	incidenza %		casi		gg di P.T.		gg di P.M.		gg P.M. pre-oper.		gg P.M. post-oper.		deceduti	
			Clin	Div	Clin	Div	Clin	Div	Clin	Div	Clin	Div	Clin	Div	Clin	Div
78	m	embolia polmonare	0,2		1		2		2,0		0		0			
209	c	interventi su articolazioni maggiori e reimpianti di arti inferiori	17,9	13,8	108	84	1921	1402	17,8	16,7	3,7	7,3	14	9,4		
210	c	interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori, età > 17 anni con cc	9,4	7,4	57	45	1054	788	18,5	17,5	5,5	9,4	13,0	8,1		
211	c	interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori età > 17 anni senza cc	5,0	4,1	30	25	448	432	14,9	17,3	4,0	8,7	10,9	8,8		
212	c	interventi su anca e su femore eccetto articolazioni maggiori, età < 18 anni	0,3	0,7	2	4	33	74	16,5	18,5	5,0	10,0	11,5	8,5		
218	c	interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età > 17 anni con cc	0,3	1,1	2	7	23	129	11,5	18,4	3,5	6,9	8,0	11,9		
219	c	interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore età > 17 anni senza cc	8,1	13,5	49	82	424	1066	8,70	13,0	4,3	8,1	4,4	4,9		
220	c	interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età < 18 anni	1,2	1,6	7	10	48	125	6,9	12,5	3,9	6,0	3,1	6,8		
221	c	interventi sul ginocchio con cc		0,5		3		31		10,3		7,0		3,3		
222	c	interventi sul ginocchio senza cc	2,8	2,1	17	13	69	92	4,1	7,1	1,3	3,2	2,9	3,8		

223	c	interventi maggiori su spalla e gomito o altri interventi su arto superiore con cc	0,5	0,8	3	5	22	42	7,3	8,4	1,3	4,6	6	3,8		
224	c	interventi su spalla, gomito o avambraccio eccetto interventi maggiori su articolazioni senza cc	1,7	1,3	10	8	55	89	5,5	11,1	2,5	6,3	3	4,9		
471	c	interventi maggiori bilaterali o multipli sulle articolazioni degli arti inferiori		0,3		2		91		45,5		4		41,5		
485	c	reimpianto di arti, interventi su anca e femore per traumatismi multipli rilevanti	0,8	0,7	5	4	85	91	17	22,8	4,0	11,0	13,2	11,8		
486	c	altri interventi chirurgici per traumatismi multipli rilevanti		0,2		1		15		15,0		10,0		5,0		
491	c	interventi su articolazioni maggiori e reimpianti di arti superiori		0,8		5		64		12,8		6,4		6,4		
Totali															6	1
totale chirurgici selezionati casi/giorni P.T.					290	298	4182	4531								
totale generale casi/giorni P.T.					604	609	5971	6873								

**periodo di riferimento dal 01.01.2004 al 31.07.2004**

**Tab. 7 INCIDENZA dei DRG selezionati - Regime Ordinario**

DRG	tipo	Descrizione	incidenza %		casi		gg di P.T.		gg di P.M.		gg P.M. pre-oper.		gg P.M. post-oper		deceduti	
			Clin	Div	Clin	Div	Clin	Div	Clin	Div	Clin	Div	Clin	Div	Clin	Div
78	m	embolia polmonare	0,5		2		4		2,0		0		0			
129	m	arresto cardiaco senza causa apparente	0,5		2		6		3,0		0		0			
209	c	interventi su articolazioni maggiori e reimplanti di arti inferiori	18,7	12,9	78	51	1375	824	17,4	16,2	3,7	6	13,8	10,2		
210	c	interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori, età > 17 anni con cc	6,5	8,6	27	34	415	529	15,4	15,6	5	6,7	10,5	8,8		
211	c	interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori età > 17 anni senza cc	5,7	4,5	24	18	386	275	16,1	15,3	6,0	6,9	10,2	8,4		
212	c	interventi su anca e su femore eccetto articolazioni maggiori, età < 18 anni	0,5	0,3	2	1	15	16	7,5	16,0	4,0	7,0	3,5	9,0		
218	c	interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età > 17 anni con cc	1,0	2,0	4	8	49	105	12,3	13,1	3	5,3	9,5	8,0		
219	c	interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore età > 17 anni senza cc	11	9,6	47	38	384	441	8,2	11,6	3,9	6,5	4,4	5,2		
220	c	interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età < 18 anni	1,4	1,5	6	6	43	66	7,2	11,0	3,2	4,3	4,0	6,8		
221	c	interventi sul ginocchio con cc														

222	c	interventi sul ginocchio senza cc	1,0	2,8	4	11	16	55	4,0	5,0	1,0	2,6	3,0	2,8		
223	c	interventi maggiori su spalla e gomito o altri interventi su arto superiore con cc	0,5	0,5	2	2	7	25	3,5	12,5	1,0	9,0	2,5	3,5		
224	c	interventi su spalla, gomito o avambraccio eccetto interventi maggiori su articolazioni senza cc	1,4	4,3	6	17	27	168	4,5	0,4	2,0	4,5	2,5	5,4		
471	c	interventi maggiori bilaterali o multipli sulle articolazioni degli arti inferiori	0,2		1		50		50,0		8,0		42,0			
485	c	reimpianto di arti, interventi su anca e femore per traumatismi multipli rilevanti		0,5		2		35		17,5		8,0		9,5		
486	c	altri interventi chirurgici per traumatismi multipli rilevanti														
491	c	interventi su articolazioni maggiori e reimpianti di arti superiori		0,5		2		29		14,5		5,0		9,5		
Totali															6	1
totale chirurgici selezionati casi/giorni P.T.													201			
totale generale casi/giorni P.T.													418			

**periodo di riferimento dal 01.08.2004 al 31.12.2004**

### **ALCUNI DATI SUL CAMPIONE: PAZIENTI IN DIMISSIONE (3)**

Nella tabella 8 si riassumono i dati dei pazienti dimessi con modalità di distribuzione diretta dall'agosto al dicembre 2004.

Il campione è abbastanza esiguo, soprattutto se si tiene conto delle dimissioni e dei DRG in regime di ricovero ordinario della Clinica e Divisione Ortopedica. Ciò è da attribuire sicuramente a carenze di recepimento, da parte dei due reparti, della procedura adottata per la distribuzione diretta del I° ciclo di terapia. Infatti, in ottemperanza all'art. 8 della legge 405/01, attivata abbastanza recentemente nel nostro Presidio, appunto dal 16 agosto dello scorso anno, abbiamo dispensato EBPM in 223 dimissioni di cui il 55,15% è di sesso Femminile e circa l'80% è rappresentato da pazienti della Divisione.

L'età media delle Femmine (71 anni) nel campione considerato è nettamente superiore, con età tra i 16 e 105 anni, mentre per i Maschi (età media 45) è compresa tra i 10 e 90 anni.

La popolazione è stata differenziata anche per fasce di età: i Maschi sono più rappresentativi in quelle inferiori, mentre il 34,52% è costituito dal sesso Femminile con età superiore ai 65 anni. Dall'analisi dei dati ricavati dalle schede di distribuzione risulta che le pazienti della Clinica, hanno un'età media di 75 anni (47-105 anni), ciò può motivare l'alta mortalità in questo reparto, dovuta sicuramente alle frequenti complicanze cui vanno incontro i pazienti chirurgici così anziani.

Si evidenzia che, per quanto riguarda la provenienza, lo 85% dei pazienti appartiene alla ASL 8 (78 sono residenti a Cagliari, 55 appartengono all'area sub - urbana e 57 ad altri insediamenti rurali),

mentre il 15% è rappresentato, solo per la Divisione, da altre cinque ASL, con eccezione delle ASL 1 e ASL 2.

Dalle variazioni di popolazione tra il 1991 e il 1997 risulta che, la popolazione di Cagliari incide per il 42,6% sulla popolazione totale della ASL 8 con una bassa incidenza nelle fasce di età da 0 a 14 e la più alta, rispetto alle medie dell' hinterland , nella fascia oltre i 66; i dati relativi ai comuni della zona sub – urbana evidenziano la tendenza all'insediamento dei giovani (1) compatibilmente con i dati del campione considerato.

**Tab. 8 Dati campione pazienti dimessi dal 16/08 al 31/12/2004**

	Clinica		Divisione		Totali	
<b>Dimessi</b>	43		180		223	
	25	18	98	82	123	100
<b>Età media</b>	75	48	67	42	71	45
<b>Range età</b>	47-105	14-76	16-101	10-90	16-105	10-90
<b>Età 0-14 anni</b>	0	1	0	5	0	6
<b>Età 15-40</b>	0	7	11	35	11	42
<b>Età 41-65</b>	8	4	27	31	35	35
<b>Età &gt; 66</b>	17	6	60	11	77	17
	<b>Femmine</b>	<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>	<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>	<b>Maschi</b>

**Provenienza campione pazienti dimessi dal 16/08 al 31/12/2004**

	<b>Località</b>	<b>Clinica</b>	<b>Divisione</b>	<b>Totali</b>
<b>ASL 8</b>	Cagliari	19	59	78
	Quartu S. Elena	6	32	38
	Selargius	4	5	9
	Quartucciu	-	4	4
	Mon serrato	-	4	4
	Altre	14	43	57
				<b>190</b>
<b>Altre ASL</b>	ASL 7	-	3	3
	ASL 6	-	12	12
	ASL 5	-	6	6
	ASL 4	-	4	4
	ASL 3	-	8	8
				<b>33</b>
	<b>Totali</b>	<b>43</b>	<b>180</b>	<b>223</b>

## **TIPOLOGIA DELLA PROFILASSI**

La tabella 9 illustra gli antitrombotici utilizzati in tutto il Presidio per l'anno 2003, si evidenziano i consumi dei reparti Clinica e Divisione, che insieme incidono in misura del 75% sul consumo totale di EBPM.

Nella tabella 10 invece, sono comparati i consumi nei suddetti reparti negli anni 2003 e 2004, suddivisi però in due periodi diversi: da gennaio a luglio e da agosto a dicembre.

Si evidenzia una contrazione dei consumi da un anno all'altro (circa il 20% in meno), un aumento del 9% da un periodo all'altro nel 2003, mentre i consumi nel 2004 risultano invariati (circa 1479 dosi mensili). Questa contrazione dei consumi è avvenuta probabilmente in seguito al controllo e alla verifica delle modalità di profilassi nella pratica clinica quotidiana per il recepimento delle raccomandazioni riportate in letteratura, considerato che tutti i DRG, medici e chirurgici (contrazione del 4,12%) e i DRG chirurgici selezionati (1,01%) non hanno subito variazioni significative. (2)

In ogni caso le EBPM sono usate sempre nella stessa percentuale (95%) nei due anni 2003 e 2004, così come gli antagonisti della vitamina K e le ENF (Eparine Non Frazionate), mentre il pentasaccaride ha subito un leggero aumento nei consumi (da 1,27% a 1,82%), anche se l'uso risulta essere ancora irregolare e limitato solo al primo dei due periodi considerati.

Le EBPM vengono usate nei nostri reparti ortopedici secondo lo schema Europeo che prevede la somministrazione 12 ore prima dell'intervento; la durata del trattamento coincide con quella della persistenza del rischio tromboembolico, ed in genere fino alla deambulazione del paziente.

**Tab. 9 Antitrombotici: antagonisti della vitamina K, EBPM, ENF, pentasaccaride ANNO 2003**

	anest.	ch.urgenz.	P.S.	clinica	divisione	iperb.	o.d.i.	radiol.	rianimaz.	sacm	s. osp.	traum.	u.s.u.	118	totale
antagonisti vit.K															
warfarin 5mg				90											90
cumarolo 1mg		100		180	60										340
cumarolo 4mg				80	100							20			200
totale		100		350	160							20			630
EBPM															
enoxaparina 2000 U.I.		36	6	300	138					48		336	720		1584
enoxaparina 4000 U.I.		90		522	102					60		48	462		1284
dalteparina 2500 U.I.		570		306					132			90			1098
dalteparina 5000 U.I.		144		426	462				18			204			1254
nadroparina 2850 U.I.		804		1818	556	90	12		684	114		348			4426
nadroparina 3800 U.I.		834		6114	6856	132	138		426	132	6	216			14854
nadroparina 5700 U.I.		110		620	3580				40	40		110			4500
totale		2588	6	10106	11694	222	150	0	1300	394	6	1352	1182		29000
eparina calcica 5000 U.I.									20	60					80
eparina Na non frazionata 5000 U.I./ml flac 10ml	5	115		67	102			2	127	10	1	61	37	5	532
fondaparinux sodico 2,5mg/0,5ml				290											290

**Tab. 10 Antitrombotici: antagonisti della vitamina K, EBPM, ENF, pentasaccaride Comparazione ANNO 2003-2004**

ANNO 2003										ANNO 2004					
	dal 01.01.03 al 31.07.03			dal 01.08.03 al 31.12.03			dal 01.01.04 al 31.07.04			dal 01.08.04 al 31.12.04					
	clinica	divis.	totali	clinica	divis.	totali	clinica	divis.	totali	clinica	divis.	totali	clinica	divis.	totali
<b>antagonisti vit. K</b>															
warfarin 5 mg	30		30	60		60	30		30			60	60		60
cumarolo 1mg	120	40	160	60	20	80	20	60	80	80	60	140	60		140
cumarolo 4mg	20	20	40	60	80	140	20	40	60	60		60	60		60
<b>totale</b>	<b>170</b>	<b>60</b>	<b>230</b>	<b>180</b>	<b>100</b>	<b>280</b>	<b>70</b>	<b>100</b>	<b>170</b>	<b>140</b>	<b>120</b>	<b>260</b>	<b>260</b>	<b>430</b>	<b>430</b>
<b>EBM</b>															
enoxaparina 2000 U.I.	132	102	234	168	138	306	162	60	222	108	270	378			
enoxaparina 4000 U.I.	324		324	198		198	276	180	456	438	210	648			
dalteparina 2500 U.I.	192		192	114		114	114	48	162	96	24	120			
dalteparina 5000 U.I.	282	342	624	144	120	264	240		240	258	18	276			
nadroparina 2850 U.I.	1038	346	1384	780	210	990	552	180	732	360	138	498			
nadroparina 3800 U.I.	3300	3754	7054	2814	3102	5916	2616	3690	6306	2172	2436	4608			
nadroparina 5700 U.I.	480	1950	2430	140	1630	1770	130	2110	2240	70	620	690			
nadroparina 15200U.I.											8	8			
bemiparina 2500 U.I.										130		130			
bemiparina 3500 U.I.										40		40			
<b>totale</b>	<b>5748</b>	<b>6494</b>	<b>12242</b>	<b>4358</b>	<b>5200</b>	<b>9558</b>	<b>4090</b>	<b>6268</b>	<b>10358</b>	<b>3672</b>	<b>3724</b>	<b>7396</b>	<b>7396</b>	<b>17754</b>	<b>17754</b>
eparina NA non frazionata 5000 U.I./ml 10ml	40	55	95	27	47	74	25	37	62	24	28	52			114
fondaparinux sodico 2,5mg/0,5ml	290		290				160	180	340						340

Ai nostri ortopedici abbiamo proposto delle schede (scheda 1 e scheda 2) come strumenti di semplice utilizzo per migliorare la pratica clinica quotidiana della profilassi del tromboembolismo venoso, rispondendo quindi ad alcune esigenze, quali aiutare il medico ad identificare i pazienti chirurgici a rischio tromboembolico, rendere uniforme ed esplicito il processo di stratificazione del rischio di tromboembolismo venoso nel singolo paziente e razionalizzare e standardizzare i protocolli di profilassi.

Tali schede sono state elaborate nel 2004 da un gruppo di lavoro multidisciplinare (Commissione Terapeutica Provinciale di Modena) con il coordinamento del CeVEAS, in adesione ai principi della medicina basata sulle prove di efficacia. (4)

Nella scheda individuale di definizione del rischio tromboembolico legato all'atto operatorio in sé, si differenziano tre gruppi: due identificati come a rischio Basso ed Elevato, poiché applicando gli stessi criteri adottati per gli interventi di chirurgia generale, possono essere considerati a minor rischio, se di durata inferiore ai 30-45 minuti ed in assenza di cospicui sanguinamenti o importanti dissezioni; il terzo gruppo, definito a rischio Elevatissimo, comprende quelle tipologie di interventi (es. chirurgia maggiore ortopedica di anca e di ginocchio) che la letteratura ha indicato in modo inequivocabile essere gravati da un rischio particolarmente elevato, e chiaramente quantificato, di Trombosi Venosa Profonda (TVP). Tra i fattori di rischio aggiuntivi per malattia tromboembolica due sono stati oggetto di particolare attenzione: l'applicazione del laccio emostatico e la presenza di un apparecchio gessato agli arti inferiori. Quest'ultimo è stato ritenuto il fattore di rischio più importante, pertanto anche se i dati disponibili in letteratura sono scarsi, si segue comunque la prassi corrente di sottoporre a profilassi

antitrombotica tutti i soggetti portatori di apparecchio gessato di età superiore ai 16 anni, indipendentemente dalla concomitanza di altri fattori di rischio.

Le indicazioni sulle modalità pratiche di profilassi rappresentano anch'esse un tentativo di tradurre in semplici regole di comportamento, facilmente applicabili nella pratica clinica quotidiana, le raccomandazioni della letteratura. Nella scheda che riassume le strategie preventive di provata efficacia, sono stati forniti, accanto alle opzioni ritenute equivalenti sulla base dei dati disponibili, anche le indicazioni pratiche sui dosaggi dei farmaci e, ove possibile, sulla durata indicativa della profilassi. Fra i metodi di profilassi sono stati inseriti anche i mezzi fisici (compressione pneumatica intermittente e compressione elastica) in considerazione delle indicazioni della Consensus Conference ACCP e delle Linee Guida SIGN, anche allo scopo di promuoverne l'impiego.

Per quanto riguarda il fondaparinux, infine, pur riconoscendo le evidenze di efficacia per la chirurgia ortopedica maggiore di femore e di ginocchio, si è limitato l'uso a casi selezionati, a rischio tromboembolico particolarmente accentuato, sia per l'incertezza sul rapporto costo/beneficio, sia per il maggior rischio emorragico rispetto alle EBPM.

## Scheda 1

<p align="center"><b>ALGORITMO PER LA DEFINIZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO IN CHIRURGIA ORTOPEDICA E TRAUMATOLOGIA</b></p>		
NOME _____ COGNOME _____ INTERVENTO _____		CODICE A BARRA _____
<div> <input type="checkbox"/> &lt; 40 anni    = 0           <input type="checkbox"/> &gt; 40 anni    = 1         </div>		
<p align="center"><b>CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP</b></p>		
<p><b>CHIRURGIA A RISCHIO BASSO</b> <span style="float:right"><b>= 0</b></span></p>		
<p align="center"><b>ARTO SUPERIORE</b></p> <div> <input type="checkbox"/> Chir. Di tendini e nervi, chir mano, biopsie  <input type="checkbox"/> Osteosintesi (cielo aperto/chiuso) per frattura o pseudoartrosi  <input type="checkbox"/> Osteotomie correttive  <input type="checkbox"/> Artroscopia  <input type="checkbox"/> Artrodesi           <input type="checkbox"/> Applicazione di fissatore esterno  <input type="checkbox"/> Rimozione/dinamizzazione mezzi di sintesi  <input type="checkbox"/> Chirurgia spalla (protesica e no)  <input type="checkbox"/> Asportazione di neoformazioni         </div>		<p align="center"><b>ARTO INF. E RACHIDE</b></p> <div> <input type="checkbox"/> Chirurgia di piede  <input type="checkbox"/> Emia del disco  <input type="checkbox"/> Dinamizzazione         </div>
<p><b>CHIRURGIA A RISCHIO ELEVATO</b> <span style="float:right"><b>= 1</b></span></p>		
<p align="center"><b>ARTO INFERIORE</b></p> <div> <input type="checkbox"/> Chir. Di tendini e nervi, chir mano, biopsie  <input type="checkbox"/> Osteosintesi (cielo aperto/chiuso) per frattura o pseudoartrosi  <input type="checkbox"/> Artrodesi piccoli segmenti           <input type="checkbox"/> Applicazione fissatore esterno  <input type="checkbox"/> Rimozione mezzi di sintesi interni  <input type="checkbox"/> Artroscopia (ginocchio/caviglia)  <input type="checkbox"/> Chirurgia parti molli         </div>		<p align="center"><b>RACHIDE</b></p> <div> <input type="checkbox"/> Chirurgia scheletrica del rachide  <input type="checkbox"/> Frattura vertebrale somatica         </div>
<p><b>CHIRURGIA A RISCHIO ELEVATISSIMO</b> <span style="float:right"><b>= 3</b></span></p>		
<p align="center"><b>ARTO INFERIORE e BACINO</b></p> <div> <input type="checkbox"/> Osteotomie correttive  <input type="checkbox"/> Osteosintesi (cielo aperto/chiuso) per frattura o pseudoartrosi  <input type="checkbox"/> Artrodesi grossi segmenti  <input type="checkbox"/> Osteosintesi per frattura di cotile/bacino o pseudoartrosi  <input type="checkbox"/> Chirurgia ginocchio (protesica e non)  <input type="checkbox"/> Chir protesica di anca e femore         </div>		

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBO EMBOLICA	
<b>A</b> <input type="checkbox"/> Uso di estro/progestinici o inibitori ormonali (raloxifene, tamoxifene) # <input type="checkbox"/> Prolungato allettamento ( $\geq 3$ gg) <input type="checkbox"/> Presenza di catetere venoso centrale <input type="checkbox"/> Infezioni gravi <input type="checkbox"/> Insuff. Respiratoria o cardiaca cronica	<input type="checkbox"/> Malattia infiammatoria cronica dell'intestino <input type="checkbox"/> Obesità grave (indice di massa corporeo = peso <sup>2</sup> / altezza: F >28, M > 30) <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Vene varicose  # il rischio si annulla dopo un mese dalla sospensione del trattamento con estrogeni, o progesterone ad alte dosi
<b>B</b> <input type="checkbox"/> Pregressa TVP o fenomeno tromboembolico/diatesi trombofilica (deficit di proteine C o S o AT III, resistenza alla proteina C attivata/ fattore V Leiden, ecc. ) <input type="checkbox"/> Gravidanza e post partum (< 30 gg) <input type="checkbox"/> Paralisi di uno o più arti <input type="checkbox"/> Neoplasie in fase attiva	<input type="checkbox"/> Apparecchio gessato o doccia arti inferiori
<b>C</b> <input type="checkbox"/> Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi , arti inferiori)	
<b>CALCOLO PER LA VALUTAZIONE GLOBALE DEL RISCHIO</b> Per calcolare il rischio globale, è necessario sommare i punteggi dei singoli box	
<input type="checkbox"/> PUNTEGGIO 0 – 1 = BASSO MODERATO <input type="checkbox"/> PUNTEGGIO 2 = ELEVATO <input type="checkbox"/> PUNTEGGIO $\geq 3$ = ELEVATISSIMO	

## Scheda 2

STRATEGIE PREVENTIVE DI PROVATA EFFICACIA				
LIVELLI DI RISCHIO	SCELTA	STRATEGIE PREVENTIVE DI PROVATA EFFICACIA	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE	DURATA RACCOMANDAT. DELLA PROFILASSI
BASSO MODERATO	mobilizzazione precoce			
ELEVATO	<input type="checkbox"/>	Eparina a basso peso molec (> 3400 U Anti-Xa): <b>Dalteparina 5000 UI ogni 24 h</b>	<b>1° dose:</b> anestesia generale e anest. spinale/epidurale: <b>Dalteparine 5000 UI 12h prima</b>	<b>Di norma: 7 giorni</b> In caso di presenza di apparecchio gessato agli arti inferiori senza concessione del carico la profilassi dovrà continuare fino alla concessione del carico ##
	<input type="checkbox"/>	oppure Nei pazienti con rischio elevato di sanguinamento considerare l'opportunità di utilizzare esclusivamente <b>mezzi fisici</b>	<b>Dosi successive:</b> <b>Dalteparine 5000 UI ogni 24 h</b> iniziando 24 h dopo la 1° dose.  <i>In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somm. Almeno 2 h dopo la rimozione del catere spinale</i>	
ELEVATISSIMO	<input type="checkbox"/>	Eparina a basso peso molec (> 3400 U Anti-Xa): <b>Dalteparina 5000 UI ogni 24 h</b> (considerate inoltre l'opportunità di associare <b>mezzi fisici</b> nell'arto fratturato e nel collaterale)	<b>Dalteparina 1° dose:</b> Anestesia generale e Anest. spinale/epidurale: <b>Dalteparine 5000 UI 12h prima</b>  <b>Dosi successive:</b> <b>Dalteparine 5000 UI ogni 24 h</b> iniziando 24 h dopo la 1° dose. (quando l'intervento termina dopo le ore 14 somministrare Dalteparina 2500 UI alle ore 20 continuare poi con Dalteparina 5000 UI ogni 24 ore)	<b>Limite minimo: 7 giorni</b> • Interventi per frattura d'anca ☞, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca, prolungare la profilassi almeno fino a quattro settimane ## e comunque fino alla concessione del carico. • In tutte le altre situazioni cliniche in cui non è possibile caricare, continuare la profilassi fino a concessione del carico ##
	<input type="checkbox"/>	Fondaparinux 2,5 mg ogni 24 h* (Richiesta motivata e personalizzata)  in paz da sottoporre a artroprotesi d'anca o di ginocchio o con frattura di femore: ▪ in cui non è previsto l'uso prolungato di un catetere perdurale ▪ e che presentano un'anamnesi positiva per pregressa TVP e/o diatesi trombofilica	<b>Fondaparinux 1° dose:</b> Anestesia generale e Anest. spinale/epidurale: <b>Fondaparinux 2,5 mg 6 ore</b> dopo la fine dell'intervento (o comunque una volta assicurata l'emostasi)  <b>Dosi successive:</b> <b>Fondaparinux 2,5 mg ogni 24 h</b> iniziando 24 ore dopo la 1° dose.	

\* Il Fondaparinux oltre alle controindicazioni tipiche degli anticoagulanti, deve essere usato con cautela nell'insuff. renale ed è controindicato nell'insuf renale grave poiché in tale condizione aumenta il suo tempo di dimezzamento plasmatico.

☞ Il Fondaparinux ha l'indicazione registrata per prolungare il trattamento di altri 24 giorni solo negli interventi di frattura d'anca. Nelle altre condizioni (chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca), a domicilio dovrà essere utilizzata altra eparina a basso peso molecolare.

## Monitorare emocromo (conta piastrine) dopo 5-7 giorni di trattamento.

<input type="checkbox"/> <b>NON SI APPLICA PROFILASSI</b> per il seguente motivo: _____ _____ _____
--

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma del prescrittore: \_\_\_\_\_

## **EVIDENZE SCIENTIFICHE DELLA PROFILASSI TROMBOEMBOLICA VENOSA in ORTOPEDIA**

L'incidenza di complicanze tromboemboliche venose dopo interventi di chirurgia ortopedica maggiore e le strategie di prevenzione ottimali sono ampiamente documentate dai risultati di numerosi studi clinici.

Conseguentemente, da anni ormai esistono numerose linee guida pubblicate da società scientifiche o da gruppi di esperti, in grado di proporre protocolli di profilassi basati sulle più recenti evidenze scientifiche per prevenire al meglio il tromboembolismo venoso in tutti i pazienti sottoposti a interventi di artroprotesi d'anca o di ginocchio o ad interventi per frattura di femore.

Come è noto, questi pazienti sono stati oggetto di particolare attenzione, in quanto esposti a rischio di TEV elevatissimo che, in assenza di profilassi, può variare dal 45 al 57% dopo artroprotesi di anca, dal 40 al all' 84% dopo artroprotesi di ginocchio e dal 36 al 60 % dopo chirurgia per frattura di femore.(5)

I dati relativi ai rischi di TEV in caso di procedure ortopediche che vengono spesso definite "minori", come l'artroscopia, la chirurgia per fratture distali degli arti inferiori e l'ingessatura degli arti inferiori, sono assai più ridotti. In queste situazioni, il rischio di TEV e l'indicazione ad eventuali strategie preventive sono definiti meno chiaramente, a causa sia del limitato numero di studi disponibili, sia delle diverse metodiche impiegate negli stessi. Per questo motivo le indicazioni che si possono desumere circa le strategie profilattiche ottimali da adottare sono scarse, tanto che molte delle più note guide pubblicate non offrono raccomandazioni in merito. Da un punto di vista

pratico, il problema è tutt'altro che trascurabile, soprattutto se si considera la frequenza con la quale vengono gestite le fratture degli arti inferiori e il crescente impiego dell'artroscopia, sia a scopo diagnostico che di intervento.

L'incidenza di TEV dopo chirurgia artroscopica di ginocchio è al momento poco definita. I dati pubblicati variano dallo 0,07 al 13 %, anche se questa importante differenza risente dei diversi disegni degli studi.

Le recenti linee guida (6) della Società Italiana per lo studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET), che tra le prime prendono in considerazione questo specifico settore, raccomandano l'utilizzo dell'EBPM per circa una o due settimane, a meno che il paziente non sia ad elevato rischio emorragico, nel qual caso viene suggerita la sola prevenzione fisica.

Il rischio di TEV dopo una frattura varia sostanzialmente in base a 3 fattori:

- entità del trauma che ha causato la frattura
- esecuzione o meno di un intervento chirurgico
- immobilizzazione da ingessatura.

In uno studio di Abelseth (7) l'incidenza di TVP è stata di oltre il 40% se la frattura era localizzata a livello femorale (con esclusione della testa) o a livello del piatto tibiale, inoltre erano prossimali 4 TVP su 29 totali.

Fattori predisponenti sono risultati essere l'età, la durata dell'intervento chirurgico e il tempo trascorso tra il trauma e l'inizio dell'intervento.

L'efficacia di una profilassi con EBPM in pazienti con trauma agli arti inferiori ed immobilizzazioni da ingessatura, è stata valutata in alcuni studi i cui dati evidenziavano un rischio di TEV moderato. (8) (9) (10) (11)

D'altra parte è universalmente noto come la chirurgia ortopedica maggiore sia associata ad un rischio di TEV particolarmente elevato e come la

profilassi, farmacologica e non, rappresenti un presidio irrinunciabile. E' la stasi che spiega il fallimento parziale della profilassi antitromboembolica in ortopedia, con il 10-30% di TVP residue, al confronto delle altre chirurgie: l'alzata precoce continua a fare la differenza tra i diversi campi della chirurgia, a dispetto dei più raffinati metodi di profilassi farmacologia (12).

La comprensione di tale realtà ha determinato la messa in atto di numerose metodologie di profilassi fisica che hanno come obiettivo la rimozione meccanica della stasi, come la ginnastica pre-operatoria, la pompa del polpaccio, la contenzione elastica dell'arto con calze che da sole riducono del 25% il rischio di TVP, ed altre quali la compressione pneumatica esterna intermittente su polpaccio e coscia che da sole riducono il rischio del 60%, tale sistema è tuttavia costoso, ingombrante, eseguibile solo in Ospedale e mal tollerato dai pazienti.

Inoltre sussistono, a tutt'oggi, alcuni aspetti che meritano una valutazione più approfondita, come le problematiche correlate all'anestesia neuroassiale, il timing corretto della profilassi e il ruolo dei farmaci antitrombotici in ambito traumatologico.

L'anestesia regionale ha sicuramente rappresentato un progresso rispetto all'anestesia generale in quanto in grado di assicurare una maggiore attività analgesica, nonché una riduzione delle perdite ematiche, della necessità di trasfusioni e delle complicanze di tipo tromboembolico. A fronte di questi vantaggi va tuttavia segnalato il potenziale rischio di ematoma spinale in caso di profilassi antitromboembolica perioperatoria.(13)

Considerando che, pur comportando una diminuzione del rischio di TEV (14), l'anestesia neuroassiale non esime dall'obbligo di instaurare un trattamento profilattico (15) (16), l'ematoma spinale è una complicanza rara,

presentandosi con una frequenza pari a 1/150.000 pazienti nelle anestesi epidurali e a 1/220.000 pazienti in quelle spinali. Il suo sviluppo non appare tanto correlato all'uso della profilassi, quanto, piuttosto, ad alcuni fattori di rischio ben documentati, quali: traumi nel posizionamento dell'ago e del catetere, pre-esistenti anomalie a livello del plesso vascolare epidurale, neoplasie primitive o metastasiche del canale neurale, farmaci che utilizzati in combinazione con ENF o EBPM, ne potenziano l'effetto in quanto attivi sull'emostasi (antiaggreganti, warfarin, ecc.). Il problema venne sollevato nel 1997 dalla FDA e in effetti l'analisi di 26 pazienti in cui era stato possibile valutare il ruolo dell'EBPM nello sviluppo dell'ematoma spinale evidenziò come la maggior parte dei casi si fosse verificata nei soggetti in cui la profilassi era stata somministrata nel periodo post-operatorio precoce, ossia a meno di 12 ore di distanza dall'intervento, mentre l'impiego della profilassi pre-operatoria (12 ore prima dell'intervento) o post-operatoria tardiva (24 ore dopo l'intervento) risultavano associate a un rischio inferiore, in aggiunta, venivano segnalati, quali fattori di rischio aggiuntivo, la continua immissione di analgesico attraverso il catetere lasciato in sede in concomitanza con l'uso di EBPM e la somministrazione di altri farmaci attivi sull'emostasi.

Sulla base di questi riscontri, le linee guida pubblicate dall'American College of Chest Physicians (ACCP) nel 2001 includono una serie di raccomandazioni rivolte a ridurre il rischio di ematoma spinale.

Un dato che merita qualche riflessione ulteriore riguarda la maggiore frequenza di ematomi spinali in corso di trattamento con EBPM riportata negli USA (45 casi fino al 1998) rispetto a quella osservata in Europa (13 casi fino al 1998). Questo divario può indubbiamente essere in parte ascrivito a carenze del sistema di segnalazioni di eventi avversi a livello europeo, ma anche alle

diverse modalità utilizzate per somministrare la profilassi. Da qui derivano le raccomandazioni in tema di EBPM in anestesia regionale contenute nelle linee guida dell'American Society of Regional Anesthesia (ASRA) (17) dalle quali si evince come lo sviluppo di un ematoma spinale e, più in generale, di complicanze emorragiche possa essere correlato con i tempi di somministrazione dell'EBPM. Attualmente vengono utilizzate secondo tre diversi schemi: il primo, pre-operatorio e in auge soprattutto nei paesi Europei, prevede la somministrazione di EBPM 12 ore prima dell'intervento; il secondo, di ispirazione statunitense comporta l'avvio della profilassi nel post-operatorio, a distanza di 12-48 ore dall'intervento; il terzo, più recente, restringe il tempo della somministrazione di EBPM al periodo perioperatorio, ossia in un lasso di tempo compreso tra 2 ore prima dell'intervento e 4-6 ore dopo l'intervento.

In seguito alle prime segnalazioni di ematoma spinale, riportate a partire dal 1997, alcuni ricercatori statunitensi, quali Strebel et al (18) non hanno evidenziato, in base agli studi condotti, differenze di efficacia statisticamente significative nei tre diversi tipi di approccio, anche se sembra esservi una tendenza a un maggiore effetto protettivo nella somministrazione perioperatoria ( 12,4% di TEV contro il 19,2% avuto con somministrazione 12 ore prima dell'intervento), che comunque risulta essere chiaramente associata a un maggior numero di complicanze emorragiche (6,3% di sanguinamento contro l'1,4%).

Tra le novità che riguardano la profilassi in ambito ortopedico va segnalata, in particolare, l'introduzione di nuovi farmaci antitrombotici alcuni dei quali già disponibili sul mercato, come il fondaparinux, pentasaccaride che agisce esclusivamente sul fattore Xa e altri di prossima

commercializzazione e somministrabili per os, come melagatran e il suo profarmaco ximelagatran, inibitori diretti della trombina. Quattro studi clinici basati sul confronto di efficacia e sicurezza di fondaparinux (somministrato alla dose di 2,5 mg/die secondo un nuovo protocollo, ossia 6 ore dopo l'intervento) versus enoxaparina (somministrata 12 ore prima dell'intervento alla dose di 40mg/die negli studi Europei o 12-24 ore dopo l'intervento, alla dose di 30mg x 2/die, negli studi Americani), sono stati oggetto di una metanalisi (19) che evidenzia per fondaparinux un'efficacia superiore del 50% rispetto a enoxaparina, nella riduzione del rischio di TEV per quanto riguarda la chirurgia maggiore del ginocchio e la frattura d'anca, mentre risulta essere meno significativa nell'artroplastica d'anca.

Altri fattori quali l'età del paziente, l'obesità, il tipo di anestesia utilizzata, l'impianto di protesi cementate o meno, nonché la durata dell'intervento pare non interferiscano sul risultato dell'attività profilattica. Bounameaux e Perneger (20) evidenziano, però, come nel gruppo trattato con fondaparinux gli episodi emorragici risultino aumentati del 54% rispetto a quanto osservabile con enoxaparina, ed è interessante rilevare che esisterebbe una correlazione tra rischio emorragico e timing della profilassi, infatti, avvicinando la somministrazione della profilassi alle 8-10 ore del post-operatorio, il rischio emorragico diminuisce sensibilmente.

Altri studi clinici (21) evidenziano il vantaggio, in termini di efficacia, osservato per l'inibitore puro della trombina, melagatran/ximelagatran, associato però a una spiccata, ma non significativa, tendenza al maggior sanguinamento. Tale efficacia risulta essere maggiore se somministrato entro le 8 ore successive all'intervento, mentre si nota un trend decisamente

favorevole all'enoxaparina, se somministrato dopo le prime 8 ore del post-intervento. (22)

In conclusione, i nuovi antitrombotici di recente e prossima introduzione, più che dimostrare una superiore efficacia rispetto alle EBPM, hanno consentito di individuare protocolli diversi da quelli ormai acquisiti nella pratica clinica, infatti nei pazienti ad alto rischio trombotico e basso rischio emorragico la somministrazione perioperatoria della profilassi permette una maggiore efficacia antitrombotica, mentre nei soggetti ad alto rischio emorragico la profilassi dovrà essere eseguita 12 ore prima o 12-24 ore dopo l'intervento.

### **EBPM IN CAMPIONE PAZIENTI DIMESSI (3)**

Nella tabella 11 sono riportati tutti i principi attivi di EBPM utilizzati dal 16 agosto al 31 dicembre 2004 con modalità di distribuzione diretta: sono state dispensate 6484 dosi ai 223 pazienti dimessi.

Sono inoltre indicati per unità e complessivamente il prezzo al pubblico, il valore calcolato in base alla Legge 662/96 e 156/04 relativo al rimborso ASL alle Farmacie convenzionate, il costo ASL in base alla delibera d'acquisto corrente. Il buon risultato economico ottenuto con un risparmio di circa il 50% non è abbastanza indicativo se relazionato al numero esiguo di pazienti, solo 223 su 814 DRG medici e chirurgici in regime di ricovero ordinario, di cui 345 costituiscono quelli chirurgici presi in esame.

**Tab. 11 - Principi attivi EBPM utilizzati in pazienti dimessi dal 16/08 al 31/12/2004**

	clin.	divis.	totale unità	prezzo pubblico	rimborso ASL confezione	rimborso ASL unità	rimborso totale	delibera anno '99	c/iva	costo ASL
<b>EBPM</b>										
enoxaparina 2000 U.I.	90	102	192	21,04	19,45	3,24	622,08	1,45	1,59	305,28
enoxaparina 4000 U.I.	102	720	822	39,91	36,09	6,02	4.948,44	1,66	1,83	1.504,26
dalteparina 2500 U.I.	30		30	20,36	18,83	3,14	94,20	1,55	1,59	47,70
dalteparinain 5000 U.I.				36,46	32,97	5,50		2,06	2,55	
nadroparina 2850 U.I.	90	228	318	21,50	19,89	3,32	1.055,76	2,79	1,70	540,60
nadroparina 3800 U.I.	930	2802	3732	29,01	26,23	4,37	16.308,84	1,45	2,27	8.471,64
nadroparina 5700 U.I.	30	1360	1390	64,02	56,14	5,61	7.797,90	2,32	3,06	4.253,40
bemiparina 2500 U.I.										
bemiparina 3500 U.I.										
Totale			6484				30.827,22			15.122,88
Dimessi	43	180	223							

**Costo espresso in euro**

E' in ogni caso confortante dimostrare, con le tabelle 12 e 13, che nei primi tre mesi del 2005 l'accesso dei pazienti dimessi nel nostro Servizio di Farmacia è notevolmente aumentato (243) e che con la nuova delibera d'acquisto abbiamo raggiunto un risparmio superiore, in misura del 66% circa.

**Tab. 12 principi attivi EBPM utilizzati in campione pazienti dimessi dal 01/01 al 31/03/2005**

	clinica	divisione	totale unità	prezzo pubblico	rimborso ASL Con fezione	rimborso ASL Unità	rimborso totale	delibera anno '99	c/iva	costo ASL	delibera anno '04	c/iva	costo ASL
<b>EBPM</b>													
enoxaparina 2000 U.I.		120	120	21,04	19,45	3,24	389,04	1,45	1,59	190,80	1,29	1,42	170,28
enoxaparina 4000 U.I.	228	1428	1656	39,91	36,09	6,02	9.960,84	1,66	1,83	3.029,45	1,63	1,79	2.969,21
dalteparina 2500 U.I.	30		30	20,36	18,83	3,14	94,14	1,55	1,59	47,72	1,00	1,10	33,00
dalteparina 5000 U.I.	30		30	36,46	32,97	5,50	164,85	2,06	2,55	76,62	1,60	1,76	52,80
nadroparina 2850 U.I.	246	270	516	21,50	19,89	3,32	1.710,54	2,79	1,70	877,94	1,10	1,21	624,36
nadroparina 3800 U.I.	1572	2058	3630	29,01	26,23	4,37	15.866,73	1,45	2,27	8.237,96	1,40	1,54	5.590,20
nadroparina 5700 U.I.	80	980	1060	64,02	56,14	5,61	5.950,84	2,32	3,06	3.248,23	2,00	2,20	2.332,00
bemiparina 2500 U.I.													
bemiparina 3500 U.I.	130	30	160	44,10	39,87	3,99	637,92			costo 0			costo 0
totale			7202				34.774,90			15.708,70			11.771,85
Dimessi	75	168	243										
<b>Costo espresso in euro</b>													

**Tab. 13 comparazione principi attivi EBPM utilizzati in pazienti dimessi**  
**nei periodi: dal 16/08 al 31/12/2004 e dal 01/01 al 31/03/2005**

	periodo dal 16 agosto al 31 dicembre 2004					periodo dal 01 gennaio al 31 marzo 2005					
	clin.	divis.	totale unità	rimborso ASL	Costo ASL del.' 99	clin.	divis.	totale unità	rimborso ASL	Costo ASL del.' 99	Costo ASL del.' 04
<b>EBPM</b>											
enoxaparina 2000 U.I.	90	102	192	622,08	305,28		120	120	389,04	190,80	170,28
enoxaparina 4000 U.I.	102	720	822	4.948,44	1.504,26	228	1428	1656	9.960,84	3.029,45	2.969,21
dalteparina 2500 U.I.	30		30	94,20	47,70	30		30	94,14	47,72	33,00
dalteparina 5000 U.I.						30		30	164,85	76,62	52,80
nadroparina 2850 U.I.	90	228	318	1.055,76	540,60	246	270	516	1.710,54	877,94	624,36
nadroparina 3800 U.I.	930	2802	3732	16.308,84	8.471,64	1572	2058	3630	15.866,73	8.237,96	5.590,20
nadroparina 5700 U.I.	30	1360	1390	7.797,90	4.253,40	80	980	1060	5.950,84	3.248,23	2.332,00
bemiparina 2500 U.I.											
bemiparina 3500 U.I.						130	30	160	637,92	costo 0	costo 0
<b>totale</b>			6484	30.827,22	15.122,88			7202	34.774,90	15.708,70	11.771,85

**Costo espresso in euro**

Pertanto, seppur con piccoli numeri, il progetto va visto in prospettiva con il coinvolgimento di altri reparti, previa analisi e valutazione delle loro prescrizioni in dimissione.

## CONCLUSIONE

Nel nostro Presidio ad orientamento ortopedico e nei reparti di ortopedia la profilassi con EBPM risulta effettuata nel 95% dei casi, mentre l'uso del fondaparinux, destinato alla chirurgia maggiore di femore e ginocchio in pazienti ad alto rischio tromboembolico, è ancora irregolare e limitato per il maggior rischio emorragico rispetto alle EBPM.

I reparti di Clinica e Divisione Ortopedica incidono in misura del 75% sul consumo di EBPM in tutto il Presidio.

Nei due reparti, la mortalità per tutte le cause durante l'episodio di ricovero è risultata dello 0,69% (14 pazienti su 2034 ricoveri in regime di degenza ordinaria), con un'incidenza del 18,2% su tutto il Presidio (77 pazienti).

L'incidenza di embolia polmonare con decesso è stata dello 0,35%.

L'età media del campione è di 58 anni, la popolazione Maschile esaminata presenta un'età media (45 anni) inferiore di circa 26 anni rispetto a quella Femminile (70,995 anni).

Le fasce di età, dai 66 anni in poi (42,15%) e quella compresa tra 41-65 anni (31,4%), sono le più rappresentative.

Lo 85% del campione appartiene all'ASL 8, la rimanente percentuale invece a tutte le ASL della Sardegna ad eccezione dell'ASL 1 e 2.

I pazienti residenti a Cagliari incidono per il 41% sul campione, mentre il 29% proviene dall'area suburbana, caratterizzata da un'alta densità di popolazione che circonda l'area urbana con un anello che comprende insediamenti che fanno capo ai comuni di Quartu S. Elena, Selargius, Quartucciu e Monserrato.

Inizialmente la distribuzione diretta non ha trovato un completo riscontro da parte dei reparti coinvolti, ma è andata progredendo e già nei primi tre mesi del 2005 i risultati sono stati molto più significativi, considerando anche che diversi pazienti non hanno accesso in Farmacia perché, vista l'età, vengono dimessi per essere accolti in Cliniche private.

La distribuzione diretta, come momento di verifica della prescrizione specialistica, ha sicuramente rafforzato l'interazione sinergica tra Servizio di Farmacia e Reparti.

Inoltre, vista la tipologia e la provenienza della popolazione del campione, agevola notevolmente il paziente e i parenti, garantendo quindi favorevolmente ed efficacemente la continuità terapeutica Ospedale – Territorio.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Piano Generale Aziendale e Piano Sanitario ASL 8. Territorio ASL e Aspetti Socio- Demografici ed Epidemiologici, Strutture Ospedaliere, 1998-1999 e 2000-2001
2. Direzione Sanitaria Presidio Ospedale Marino. Degenze Ordinarie in Regime di Ricovero, Frequenza e Incidenza DRG, 2003-2004
3. De Muro MD. Dati e Provenienza Campione Pazienti Dimessi, 2004; Tipologia Profilassi, 2003-2004-2005. Servizio Farmacia Ospedale Marino, 2004
4. Commissione Terapeutica Provinciale di Modena e CeVEAS. Schede di stratificazione del rischio e di tipologia e durata dello schema di profilassi. Linea Guida di Profilassi della Trombosi Venosa Profonda in Chirurgia Ortopedica e Traumatologica, 2004
5. Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest, 2001
6. Gruppo di lavoro per le linee guida sul tromboembolismo venoso della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi. Linee guida per la diagnosi, la profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso. Hematologica, 2003
7. Abelseth G. et al. Incidence of deep vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. J Orthop Trauma, 1996
8. Hjelmstedt A, Bergvall U. Phlebographic study of the incidence of thrombosis in the injured and uninjured limb in 55 cases of tibial fracture. Acta Chir Scand, 1968

9. Spieler U. et al. Traumatic thromboses of deep venous system in recent tibial fractures. Schweiz Med Wochenschr, 1972
10. Nylander G, Semb H. veins of the lower part of the leg after tibial fractures. Surg Gynecol Obstet, 1972
11. Geerts WH et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med, 1994
12. Marcucci M. et al. Profilassi della Malattia Tromboembolica in Ortopedia. Bolletino Medico dell'Ospedale di Careggi, 1995
13. Horlocker TT. Thromboprophylaxis and neuraxial anesthesia . Orthopedics, 2003
14. Moding J. The role of lumbar epidural anaesthesia as antitrombotic prophylaxis in total hip replacement. Acta Chir Scand, 1985
15. Samama CM et al. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. Arar Study Group. Br J Anaesth, 1997
16. Planes A et al. Efficacy and safety of a perioperative enoxaparin regimen in total hip replacement under various anesthetics. Am J Surg, 1991
17. ASRA. Consensus Conference on Tromboprophylaxis and locoregional anesthesia. Reg Anesth Pain Med, 1998
18. Strebel et al. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? Arch Intern Med, 2002
19. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major

orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med, 2002

20. Bounameaux H, Perneger T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. Lancet, 2002
21. Eriksson BI, Agnelli G, Lassen MR et al The EXPRESS Study Group. The direct thrombin inhibitor melagratran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. J Thromb Haemost, 2003
22. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT et al. METHRO III Study Group. Direct thrombin inhibitor melagratran followed by oral ximelagaratan incompararism with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. Thromb Haemost, 2003



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CAGLIARI**  
**DIPARTIMENTO DI TOSSICOLOGIA**  
*Direttore: Prof. GAETANO DI CHIARA*

**INTERAZIONE TRA DOPAMINA E ALTRI  
NEUROTRASMETTITORI IN UN MODELLO DI  
MORBO DI PARKINSON**

**Relatore:**

*Prof. MICAELA MORELLI*

**Tesi di specializzazione:**

*Dott.ssa DE MURO MARIA DOLORES*

**ANNO ACCADEMICO 1992-93**

SISTEMA DOPAMINERGICO:  
RECETTORI E LORO LOCALIZZAZIONE, RUOLO DELLA  
DOPAMINA E FARMACI ANTIPARKINSON.

Il SNC è modulato da una complessa interazione tra diversi neurotrasmettitori e i loro recettori e ancora dalla presenza di fattori locali che non hanno proprietà di neurotrasmissione.

La dopamina, neurotrasmettitore diffuso in varie aree cerebrali, esplica il suo ruolo fondamentale coinvolgendo la sfera sensoriale e motoria.

Il sistema dopaminergico è rappresentato dai neuroni che originano dalla SN del mesencefalo e vanno a costituire tre fasci nervosi di proiezione:

- 1) mesocorticale, con terminazioni nella corteccia prefrontale, entoriale e giro del cingolo.
- 2) mesostriatale, con funzione essenzialmente motoria e che termina nel CPU.
- 3) mesolimbico, con proiezioni nel nucleo accumbens, setto, bulbi olfattivi, amigdala e ippocampo, quindi relativo sistema limbico.

Inoltre il sistema dopaminergico ipofisario controlla la secrezione ormonale e altri neuroni dopaminergici localizzati nelle cellule amacrine della retina pare siano in relazione alle modificazioni che si hanno in questa sede durante l'esposizione alla luce.

Nel SNC sono stati clonati cinque recettori alla dopamina, tuttavia farmacologicamente e biochimicamente ne sono stati caratterizzati solo due, i D1 e D2.

I recettori D1 sono legati a livello della membrana cellulare a un'adenilato-ciclasi coinvolta nella trasduzione dello stimolo recettoriale, con funzione eccitatoria.

I recettori D2, invece, sono legati ad altri sistemi di trasduzione che determinano una inibizione cellulare.

Infatti sono associati all'adenilato-ciclasi DA dipendente in modo inibitorio e sembra, inoltre, che determinino una iperpolarizzazione del neurone dopaminergico in seguito all'apertura del canale al  $K^+$ .

Mediante numerosi studi di binding con agonisti e antagonisti selettivi si sono potuti

localizzare anatomicamente i recettori dopaminergici.

I recettori D1 a livello postsinaptico sono concentrati nel nucleo caudato, putamen, tubercolo olfattorio, nucleo accumbens, nucleo centro mediano dell'amigdala, nello strato IV della corteccia fronto-parietale. Sono presenti inoltre su neuroni gabaergici che proiettano alla SN, mentre a livello presinaptico su terminazioni non dopaminergiche che proiettano alla SN e provengono dal nucleo caudato.

I recettori D2, invece, sono numerosi sulle cellule galattotrope dell'adenoipofisi che secernono prolattina e sulle cellule melanotrope dell'ipofisi intermedia, secernenti l'ormone melanocita-stimolante.

Inoltre sembra che siano coinvolti nel rilascio di endorfina, considerata la loro presenza a livello dell'ipotalamo medio-basale e ancora nella corteccia mesolimbica e nei gangli della base, nucleo caudato e putamen.

Nel nucleo caudato i recettori D2 sono localizzati a livello presinaptico, su terminazioni glutammatergiche, che provengono

dalla corteccia, e su neuroni dopaminergici, mentre a livello post-sinaptico sono situati su neuroni encefalinergici che mandano proiezioni al globus pallidus.

Infine i D<sub>2</sub>, con ruolo di recettori autoinibitori e distribuiti su soma e dendriti di neuroni dopaminergici, sono localizzati nella pars compacta della SN e nell'area ventrale del tegmento.

La DA svolge un ruolo fondamentale nei gangli della base quali globus pallidus, nucleo caudato e putamen.

Inoltre il CPU, di significato prevalentemente motorio, costituisce l'area di proiezione del sistema dopaminergico nigro-striatale.

La DA modula l'attività motoria, è indispensabile per la "programmazione del movimento" e la degenerazione dei neuroni dopaminergici a livello della pars compacta della SN, ossia del sistema nigro-striatale, causa il Morbo di Parkinson.

La lesione del sistema dopaminergico determina l'iperattività dei neuroni colinergici intrinseci.

Il Morbo di Parkinson si manifesta con acinesia, tremori e rigidità muscolare e può essere provocato anche da alcuni farmaci, quali i neurolettici, che agiscono come antagonisti dei recettori alla DA, inibendo la trasmissione dopaminergica.

Chiaramente i farmaci anti-parkinson sono delle sostanze che potenziano l'attività dopaminergica centrale.

Attualmente si usa maggiormente un precursore della DA, la L-Dopa, che può dare quali effetti collaterali movimenti coreici, discinesie e la cosiddetta "sindrome on-off", inoltre ancora variabilità fino a scomparsa della risposta clinica dopo alcuni anni di trattamento.

Purtroppo farmaci potenzialmente attivi come l'SKF 38393, agonista D1, in vivo hanno un basso indice terapeutico poichè il recettore D1 più che mediare il comportamento, sembra potenziare l'efficacia del recettore D2.

## INTERAZIONE NELLO STRIATO TRA DOPAMINA, ACETILCOLINA E GLUTAMMICO.

DA e ACh hanno effetti opposti sullo striato.

Infatti sia gli agonisti dei recettori dopaminergici che i bloccanti muscarinici attenuano la sindrome parkinsoniana.

DA e ACh convergono in sincronia sui neuroni spinosi medio-striatali stimolando i neuroni d'uscita, i cosiddetti "out-put" del CPU.

L'input eccitatorio aumenta per la confluenza su questi neuroni delle terminazioni glutammatergiche.

Quindi le funzioni dopaminergiche striatali si esprimono grazie all'interazione della DA con due subtipi di recettori D1 e D2, localizzati in diversi neuroni e interferenti in modo differente con il sistema colinergico e glutammatergico.

Ad esempio, per quanto riguarda la trasmissione colinergica, la stimolazione dei recettori D2 inibisce mentre quella dei D1 facilita il rilascio di ACh.

Quest'ultima azione sembra essere indiretta in quanto la maggior parte dei recettori D1 è

localizzata nei neuroni spinosi medi mentre sono rari nei neuroni colinergici.

Recenti studi tuttavia dimostrano che tali recettori sono presenti nel CPU.

Sembrerebbe, inoltre, che la trasmissione glutammatergica cortico-striatale sia d'importanza rilevante per l'espressione degli effetti della DA, mediati da D1, sulla trasmissione colinergica; si è infatti dimostrato che la decorticazione riduce il tono basale di ACh, avvalorando la teoria secondo la quale il sistema glutammatergico striatale facilita il rilascio di ACh.

Il suo incremento, mediato dai D1, può essere prevenuto da antagonisti non competitivi dei recettori di tipo NMDA al glutammico, quale il MK801.

Studi comportamentali hanno dimostrato che la stimolazione selettiva dei recettori D1 o D2 tramite 6-OHDA in ratti con lesione unilaterale dei neuroni DA nigrostriatali determina una rotazione controlaterale

Inoltre il blocco dei recettori NMDA al glutammico aumenta il turning controlaterale

mediato dalla stimolazione dei recettori D1 mentre riduce il turning mediato dai recettori D2.

La somministrazione di basse dosi di un agonista D1, quale l'SKF 38393, in combinazione con l'MK 801, antagonista NMDA, determina sia il tuning che l'espressione del gene precoce c-fos nel CPU lesionato, specie a livello dello striato motorio, nella zona dorso-laterale.

Ciò dimostra che i neuroni spinosi striatali potrebbero essere coinvolti durante la stimolazione dei recettori D1 e blocco dei recettori NMDA.

Inoltre si ipotizza che tali neuroni, in cui si ha l'espressione del c-fos, facciano parte dei neuroni GABA e sostanza P, che dal caudato proiettano alla SN e al nucleo enteropeduncolare.

Da ciò deriva che l'attivazione, mediata dai D1, dei neuroni striato-nigrali e striato-enteropeduncolari, sia correlata, nel modello di turning da 6-OHDA, alla interazione D1/NMDA.

Pertanto la DA controlla il rilascio di ACh mediante un'azione facilitatoria mediata dai D1.

La trasmissione dopaminergica, tramite stimolazione del rilascio di ACh, antagonizza

l'influenza diretta della DA sui neuroni "out-put" striatali; infatti i recettori D1 e i muscarinici svolgono un'azione antagonista a livello di questi neuroni.

Inoltre la stimolazione, mediata dai D1, del rilascio di ACh pare sia contrastata dall'azione della DA sui recettori D2-inibitori, localizzati sulle terminazioni colinergiche.

Quindi la riduzione del rilascio di ACh deriva dal fatto che viene meno la trasmissione dopaminergica mediata dai D1.

#### ADENOSINA: MECCANISMO D'AZIONE

L'adenosina è un nucleotide endogeno presente in condizioni basali, nei liquidi organici, incluso lo spazio extracellulare del cervello, in concentrazioni comprese tra 0,02 e 1 mM, mentre i livelli intracellulari sono molto bassi.

Le concentrazioni aumentano drasticamente in seguito a ischemia o ipossia e anche quando aumenta l'attività neuronale.

In generale l'adenosina tende a ridurre la propria formazione aumentando l'immagazzinamento e diminuendo la richiesta di energia attraverso una riduzione del rilascio di EAA e anche riducendo la loro azione sulle cellule effettici.

L'attività dell'adenosina è mediata da due tipi di recettori, A1 e A2, in funzione della potenza agonista e antagonista e della loro azione sull'adenilato-ciclastasi.

Infatti mentre la stimolazione di A1 inibisce, l'attivazione di A2 stimola l'adenilato-ciclastasi.

Tuttavia i recettori A1 si accoppiano a tutte le proteine G tossino-sensibili della pertosse e

sono così in grado di mediare effetti su una varietà di sistemi effettori che includono i canali al  $K^+$  e al  $Ca^{++}$ .

Facendo capo alle proprietà agoniste, il recettore A2 è stato ulteriormente suddiviso in due subtipi recettoriali: A2a, ad alta e A2b, a bassa affinità.

Sebbene le differenti affinità possano essere correlate al numero di recettori, studi recenti hanno evidenziato nel genoma umano due geni A2-simili; ciò è di fondamentale importanza dal punto di vista farmacologico.

Con tecniche di binding con radioligandi, utilizzando preparati di membrana ed eseguendo autoradiografia, è stato dimostrato sia nei roditori che nell'uomo, che il recettore A2 ha una distribuzione altamente specifica nel cervello, corrispondente a quella dell'mRNA.

Questi recettori sono particolarmente abbondanti nello striato (nucleo caudato e putamen nell'uomo), nucleo accumbens e tubercolo olfattorio, aree tra l'altro ricche di una grande quantità di recettori D1 e D2 dopaminergici.

Invece nella maggior parte delle specie il

recettore A1 ha una distribuzione più largamente diffusa, con un binding molto maggiore nelle regioni corticale e cerebellare piuttosto che nello striato.

Inoltre la loro localizzazione non sembra essere correlata positivamente al mRNA in corrispondenza di tutte le aree.

Il fatto che realmente nello striato l'mRNA sia di gran lunga meno abbondante della proteina recettoriale, potrebbe derivare dalla maggior localizzazione dei recettori nelle terminazioni neuronali, ben lontano dal corpo cellulare.

Poichè i derivati adenosinici possono, tramite un'azione sui recettori A1, ridurre il rilascio di DA, qualche recettore potrebbe essere localizzato sulle terminazioni neuronali dopaminergiche.

Tuttavia il loro numero è piccolo, mentre sono più diffusi nelle terminazioni neuronali al glutammato, che originano da corteccia e talamo.

Negli esperimenti sugli animali, gli agonisti adenosinici hanno effetti deprimenti sul sistema psicomotorio.

In particolare nei roditori producono una marcata diminuzione dell'attività locomotoria.

Gli analoghi adenosinici, ad alte dosi, producono atassia quando vengono somministrati per via intraperitoneale (i.p.) e catalessi per via intracerebroventricolare (i.c.v.).

Quando invece vengono somministrati perifericamente hanno delle pronunciate azioni periferiche quali ipotensione e bradicardia, che possono dare conseguenze anche a livello centrale.

Questo è vero particolarmente per composti ad azione selettiva sui recettori A<sub>1</sub>, come la L-PIA (N-fenilisopropiladenosina), ma anche per il NECA (5'-N-etilcarbrossamidoadenosina) che agisce su entrambi i recettori A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub>, penetrando molto lentamente nel SNC.

Contrariamente si evidenzia che gli effetti deprimenti sul sistema psicomotorio sono mediati a livello centrale poichè la somministrazione i.c.v. di basse dosi induce depressione locomotoria senza provocare alcun effetto periferico.

Gli antagonisti adenosinici come le metil-xantine, quali teofillina e caffeina, non solo inibiscono gli effetti deprimenti motori dei derivati adenosinici, ma se somministrati

singolarmente hanno effetti stimolanti su questo sistema.

# INTERAZIONE NEGATIVA DEI RECETTORI A2 ADENOSINICI CON I RECETTORI D1 E D2 DOPAMINERGICI IN RATTI LESIONATI UNILATERALMENTE CON 6-OH DOPAMINA.

## INTRODUZIONE

L'adenosina modula la neurotrasmissione centrale attraverso un'azione sui recettori specifici adenosinici localizzati in molte regioni del SNC dei mammiferi (Williams 1987).

Le azioni dell'adenosina come neuromodulatore nello striato (Pazzagli e al. 1993), suggeriscono la possibilità di un ruolo importante per i recettori A2 adenosinici nel comportamento motorio normale e anormale correlato ai gangli basali.

Dopo lesione dei neuroni dopaminergici con 6-OH dopamina si è evidenziata un'interazione tra i recettori adenosinici e dopaminergici nella mediazione del comportamento motorio (Brown e al. 1991; Criswell e al. 1988; Fredhalm e al. 1983; Henek-Marscheitz e al. 1988).

Proseguendo gli studi sulle interazioni tra i recettori A2 adenosinici e gli effetti motori provocati da una selettiva attivazione dei sottotipi dei recettori D1 e D2 della dopamina, si

sono studiati gli effetti indotti dall'agonista selettivo A2 adenosinico, il CGS 21680, in combinazione con gli agonisti selettivi recettoriali D1 dopaminergici (SKF 38373) (Setter e al. 1978) e D2 (LY 171555) (Tsuruta e al. 1981) e con l'agonista recettoriale D1/D2 misto, quale la L-DOPA, nei ratti con lesione unilaterale da 6-OH dopamina a livello dei neuroni nigro-striatali dopaminergici.

## MATERIALI E METODI

### LESIONI SUGLI ANIMALI

In tutti gli esperimenti sono stati usati ratti maschi Sprague-Dawley del peso di 275-300 gr.

Per gli studi comportamentali i ratti sono stati iniettati con 6-OH dopamina-HCl (39 nmol/4 $\mu$ l di soluzione salina contenente 0.05% di acido ascorbico) nel fascio mediale sinistro proencefalico, alle coordinate A2.2, L1.5, V7.9 secondo l'atlante di Pellegrino e al. (1979), allo scopo di lesionare la via nigro-striatale dopaminergica.

Tutti i ratti venivano pretrattati con 25 mg/kg i.p. di desipramina per prevenire i danni ai neuroni noradrenergici.

#### VALUTAZIONE DEL COMPORTAMENTO DI TURNING.

Due settimane dopo la lesione con 6-OH dopamina i ratti erano testati sulla base del loro comportamento rotatorio (turning) controlaterale in risposta alla benserazide (30 mg/kg i.p.) + L-DOPA (50 mg/kg i.p.) e quindi trattati dopo tre giorni con i diversi farmaci.

Per registrare il turning i ratti venivano messi in emisfere 30' prima della somministrazione dei farmaci.

Il turning di ogni ratto veniva misurato mediante rotametri automatici.

Il GCS 21680 fu iniettato s.c. 10' prima della somministrazione di L-DOPA, SKF 38393 e LY 171555.

## RISULTATI

Poichè la somministrazione di CGS 21680 alle dosi di 10-20 mg/kg s.c. produce sedazione e catalessi, si sono utilizzate dosi fino a 5 mg/kg s.c. che non provocano catalessi, sedazione o comportamento rotazionale.

La L-DOPA, agonista misto dei recettori D1/D2 dopaminergici (25 mg/kg i.p. + benserazide 30 mg/kg i.p.) somministrata a ratti lesionati unilateralmente con 6-OH dopamina, induce turning controlaterale che dura circa tre ore.

Il pretrattamento con CGS 21680 alla dose di 5 mg/kg s.c. riduce il turning controlaterale indotto da L-DOPA (fig.1, tab.1).

L'SKF 38393, agonista selettivo dei recettori D1 (3 mg/kg s.c.) e LY 171555, agonista selettivo D2 (0.5 mg/kg s.c.) inducono a queste dosi un numero equivalente di giri controlaterali nei ratti lesionati con 6-OH dopamina; tuttavia mentre il turning D1-mediato è stato completamente bloccato dal CGS 21680, il turning indotto da LY 171555 agonista selettivo dei recettori D2, è

stato solo parzialmente ridotto (fig.1, tab.1).

Inoltre, come si vede nella tab.1, l'efficacia del CGS 21680 dipendeva dalle dosi usate di SKF 38393 e di LY 171555.

## CONCLUSIONI E DISCUSSIONE

Nei ratti lesionati unilateralmente con 6-OH dopamina, a livello del sistema nigro-striatale dopaminergico, la stimolazione dei recettori A2 adenosinici con CGS 21680 riduce il turning controlaterale indotto da L-DOPA.

La somministrazione di CGS 21680 blocca completamente il turning controlaterale indotto da SKF 38393, agonista dei recettori D1 e riduce il turning indotto da LY 171555, agonista dei recettori D2 dopaminergici.

Un ruolo dell'adenosina nel controllo del comportamento motorio è stato riportato in studi precedenti che mostrano che gli antagonisti dell'adenosina, teofillina e caffeina, stimolano il comportamento motorio e inducono turning controlaterale in ratti lesionati unilateralmente con 6-OH dopamina (Casas e al. 1989; Fredholm e al. 1983; Herrera-Marschitz e al. 1988; Snyder e al. 1981), mentre iniezioni intrastriali di agonisti dei recettori all'adenosina, inibiscono l'effetto motorio dell'apomorfina in ratti

normali e in quelli lesionati con 6-OH dopamina (Brown e al. 1991; Green e al. 1982).

Inoltre la somministrazione sistemica di agonisti dell'adenosina riducono gli effetti locomotori della bromocriptina nei ratti (Ferrè e al. 1991a), suggerendo l'esistenza di una interazione postsinaptica dei recettori D2/A2.

Studi biochimici, in preparazioni di membrana di striato di ratto, hanno anche dimostrato che la stimolazione dei recettori A2 adenosinici diminuisce l'affinità degli agonisti che si legano ai recettori D2 dopaminergici.

Questa interazione tuttavia non sembra influenzare nè la Bmax dei recettori D2 nelle proprietà di legame dei recettori D2 alla dopamina (Ferrè e al. 1991b).

Questi risultati dimostrano che nei ratti lesionati con 6-OH dopamina la somministrazione parenterale dell'agonista recettoriale A2 adenosinico, il CGS 21680, non produce da solo il turning, ma riduce il turning controlaterale indotto dagli agonisti della dopamina.

L'efficacia del CGS 21680 tuttavia, è differente nei confronti dei recettori D1/D2

dopaminergici.

Così, mentre il turning controlaterale indotto dall'agonista misto D1/D2 alla dopamina L-DOPA o dall'agonista del recettore D2 LY 171555, era solo parzialmente diminuito dal CGS 21680, il turning controlaterale indotto dall'agonista dei recettori D1, SKF 38393, era completamente bloccato.

Sebbene studi comportamentali su ratti intatti hanno dimostrato che la stimolazione dei recettori A2 induce ipomotilità e sedazione (Duncan e Morgan 1989), non è verosimile che l'effetto del CGS 21680 sul turning controlaterale sia dovuto a una inibizione non specifica dell'attività motoria, dal momento che la dose usata in questo studio non interferisce con il comportamento motorio spontaneo.

La diversa interazione dei recettori D1 e D2 con i recettori adenosinici potrebbe essere correlata alla segregazione di sottotipi di recettore del neurotrasmettitore senza specifica popolazione neuronale nello striato e al fatto che diverse vie neuronali danno differenti risposte D1 e D2 (Gerfenn e al. 1990; Morelli e al. 1992-

1993).

Così mentre i recettori D1 dovrebbero essere localizzati soprattutto nei neuroni nigro-striatali/endopeduncolari, i recettori D2 e A2 sarebbero associati con i neuroni striato-pallidali (Le Moine e al. 1991; Schiffmann e al. 1991).

A causa della differente organizzazione dei sistemi indiretto striato-pallidale e diretto striato-nigrale, la stimolazione dei recettori A2 interferirebbe con le risposte D2 a causa dei suoi effetti opposti sull'adenilato-ciclasa (Van Calcar e al. 1979; Stoof e Kebabian 1981) nei neuroni striato-pallidali.

Mentre potrebbe diminuire le risposte D1 dopaminergiche indirettamente, modulando le aree "out put" (di uscita) in maniera opposta rispetto alle vie striato-nigrali contenenti recettori D1.

Questo studio dimostra perciò che in contrasto con un rilevante ruolo precedentemente attribuito ai recettori D2 (Ferrè e al. 1992), i recettori D1 giocano un ruolo importante nell'interazione fra adenosina e dopamina.

In definitiva, i risultati qui riportati

forniscono la prova della interazione negativa a livello post-sinaptico tra i recettori D1, D2 e A2 nei ratti lesionati con 6-OH dopamina.

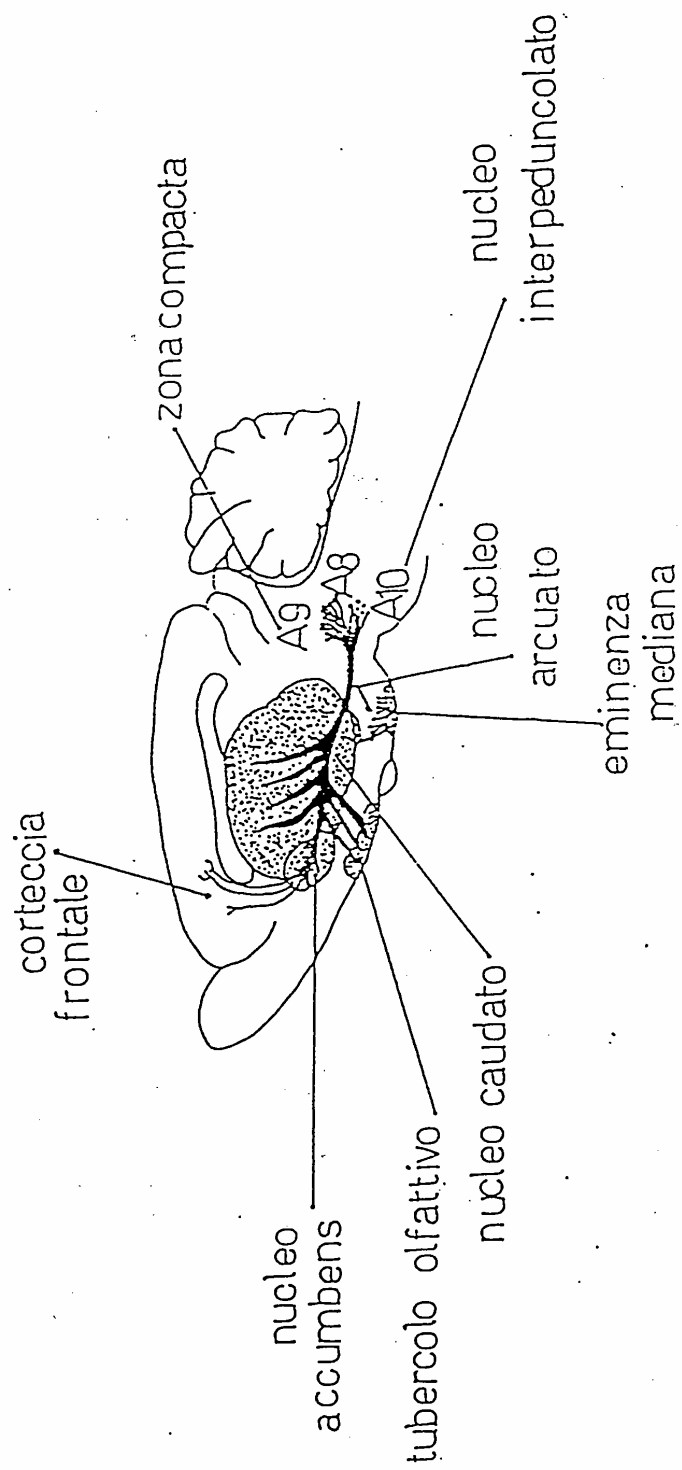
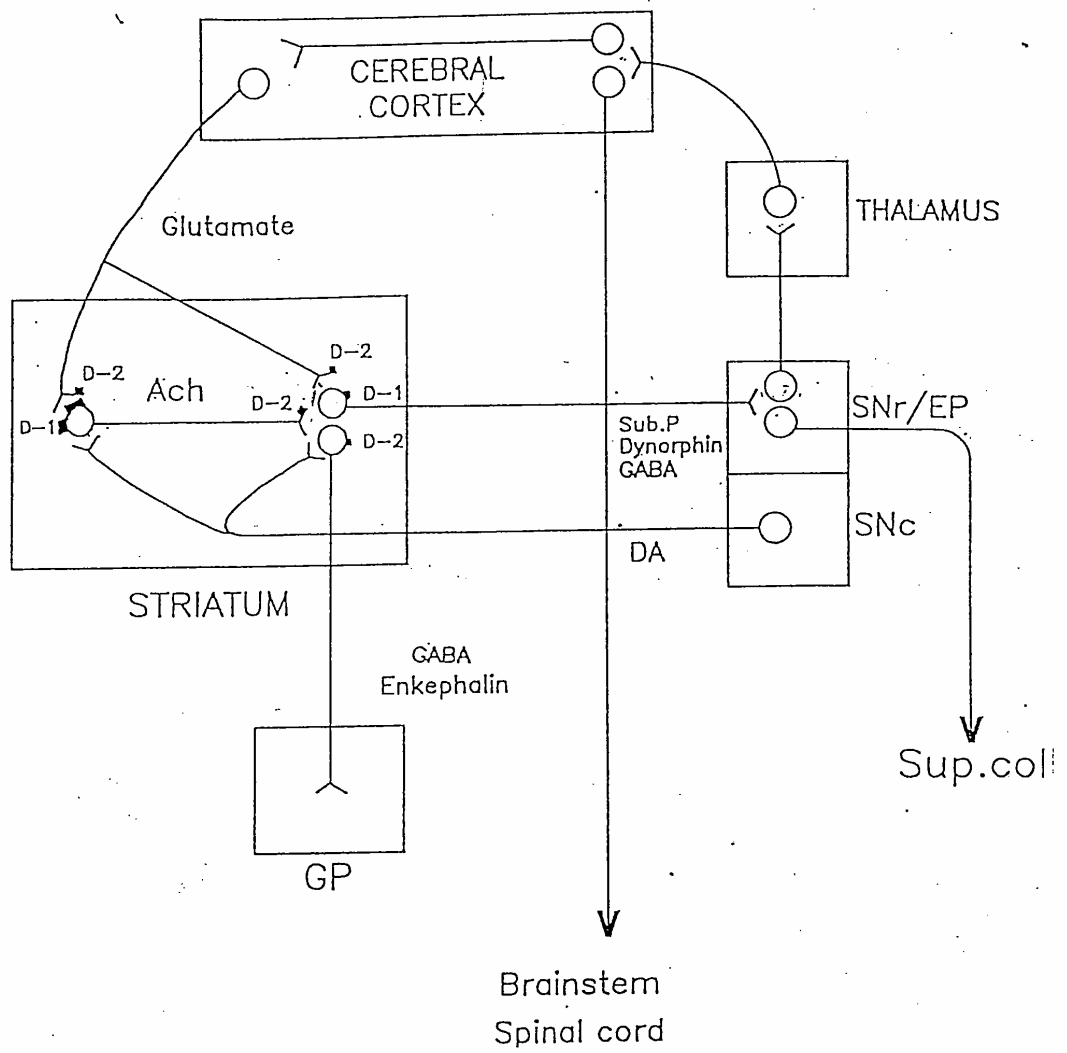
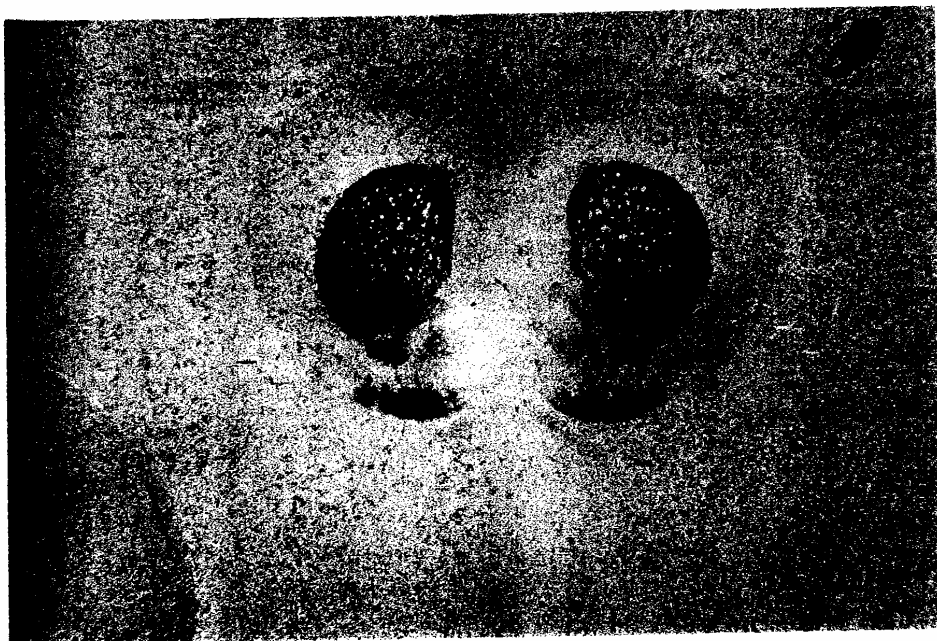


Illustrazione schematica delle vie dopaminergiche del cervello di ratto, (modificata da: U. Ungersted, Acta Physiol. Scand., 1971).







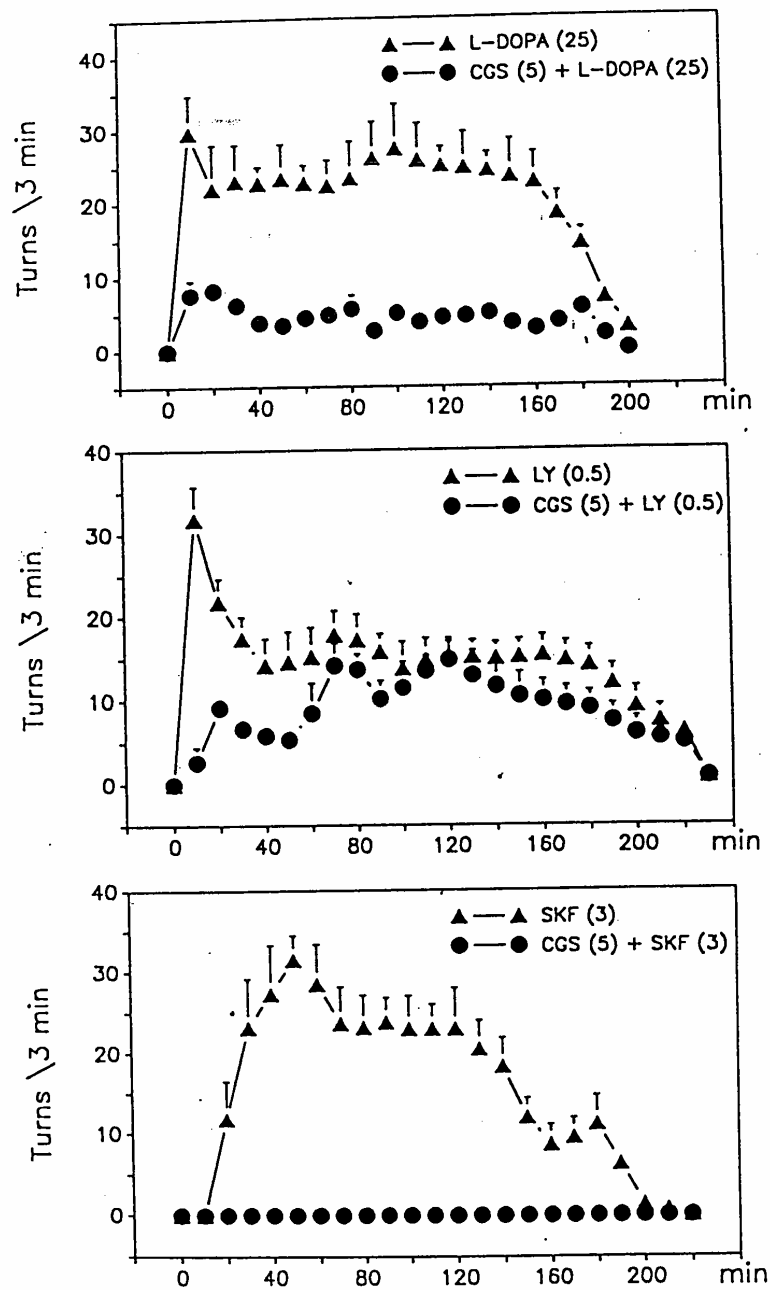


Fig. 1. Contralateral turning in response to 25 mg/kg i.p. of L-DOPA+benserazide, 0.5 mg/kg s.c. of LY-171555 and 3 mg/kg s.c. of SKF-38393. CGS-21680 (5 mg/kg s.c.) was injected 10 min before the other drugs. The data are the means  $\pm$  S.E.M. number of contralateral rotations made in 3 min and measured at intervals of 10 min. Each group consisted of six to eight rats.

TABLE 1

Effect of CGS 21680 on contralateral turning induced by dopamine receptor agonists.

CGS 21680 (5 mg/kg s.c.) was administered 10 min before LY 171555 (0.1 or 0.5 mg/kg s.c.), SKF 38393 (2 or 3 mg/kg s.c.) or L-DOPA (25 mg/kg i.p.).

Pretreatment CGS 21680 (5 mg/kg)	Treatment	Dose (mg/kg)	Total turns (3 h)
	LY 171555	0.1	649 ± 129
+	+	0.1	269 ± 72 <sup>a</sup>
	+	0.5	1104 ± 186
+	+	0.5	670 ± 161 <sup>a</sup>
	SKF 38393	2.0	450 ± 80
+	+	2.0	2 ± 0 <sup>b</sup>
	+	3.0	1136 ± 222
+	+	3.0	11 ± 4 <sup>b</sup>
	L-DOPA	25.0	1383 ± 150
+	+	25.0	297 ± 50 <sup>b</sup>

Significantly different from the dopamine agonist given alone. <sup>a</sup>  $P < 0.05$ , <sup>b</sup>  $P < 0.001$ .

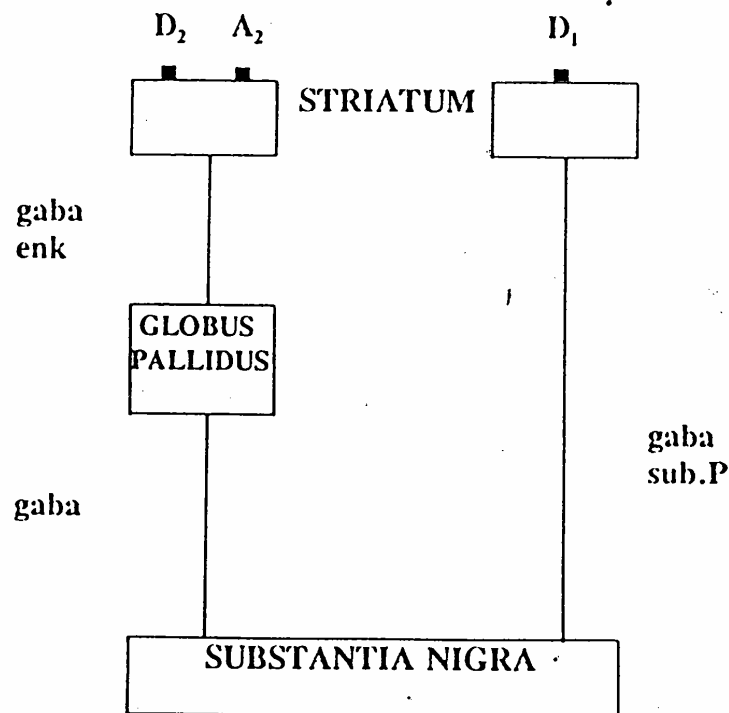


Fig. 2. Diagram of the striatal direct and indirect output. The direct output pathway (striatum-substantia nigra) contains dopamine  $D_1$  receptors and utilizes GABA and substance P as neurotransmitters; the indirect output pathway (striatum-globus pallidus-substantia nigra) contains dopamine  $D_2$  and  $A_2$  receptors and utilizes GABA and enkephalin as neurotransmitters.

#### BIBLIOGRAFIA

- Alexander, S.P. and M. Reddington, 1989, The cellular localization of adenosine receptors in rat neostriatum, *Neuroscience* 28, 645.
- Brown, S.J., R. Gill, J.L. Evenden, S.D. Iversen and P.J. Richardson, 1991, Striatal A<sub>2</sub> receptor regulates apomorphine-induced turning in rats with unilateral dopamine denervation, *Psychopharmacology* 103, 78.
- Casas, M., S. Ferré, A. Cobos, J.M. Grau and F. Jané, 1989, Relationship between rotational behavior induced by apomorphine and caffeine in rats with unilateral lesion of the nigrostriatal pathway, *Neuropharmacology* 28, 407.
- Criswell, H., R.A. Mueller and G.R. Breese, 1988, Assessment of purine-dopamine interactions in 6-hydroxydopamine-lesioned rats: evidence for pre- and post-synaptic influences by adenosine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 244, 493.
- Durcan, M.J. and P.F. Morgan, 1989, Evidence for adenosine A<sub>2</sub> receptor involvement in the hypomotility effects of adenosine analogues in mice, *Eur. J. Pharmacol.* 168, 285.
- Ferré, S., M. Herrera-Marschitz, M. Grabowska-Andén, U. Ungerstedt, M. Casas and N.-E. Andén, 1991a, Postsynaptic dopamine/adenosine interaction: I. Adenosine analogues inhibit dopamine D<sub>2</sub>-mediated behaviour in short-term reserpinized mice, *Eur. J. Pharmacol.* 192, 25.
- Ferré, S., G. Von Euler, B. Johansson, B.F. Fredholm and K. Fuxe, 1991b, Stimulation of high-affinity adenosine receptors decreases

- the affinity of dopamine D<sub>2</sub> receptors in rat striatal membranes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 7238.
- Ferré, S., K. Fuxe, G. Von Euler, B. Johansson and B.B. Fredholm, 1992, Adenosine-dopamine interactions in the brain, *Neuroscience* 51, 501.
- Fredholm, B.B., M. Herrera-Marschitz, B. Jonzon, K. Lindstrom and U. Ungerstedt, 1983, On the mechanism by which methylxanthines enhance apomorphine-induced rotation behavior in the rat, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 19, 535.
- Gerfen, C.R., T.M. Engber, L.C. Mahan, Z. Susel, T.N. Chase, F.J. Monsma, Jr. and D.R. Sibley, 1990, D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons, *Science* 250, 1429.
- Gingrich, J.A. and M.G. Caron, 1993, Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors, *Annu. Rev. Neurosci.* 16, 299.
- Green, R.D., H.K. Proudfit and S.M.H. Young, 1982, Modulation of striatal dopaminergic function by local injection of 5'-N-carboximideadenosine, *Science* 218, 58.
- Herrera-Marschitz, M., M. Casas and U. Ungerstedt, 1988, Caffeine produces contralateral rotation in rats with unilateral dopamine denervation: comparisons with apomorphine-induced responses, *Psychopharmacology* 94, 38.
- Jarvis, M.F. and M. Williams, 1989, Direct autoradiographic localization of adenosine A<sub>2</sub> receptors in the rat brain using the A<sub>2</sub>-selective agonist, [<sup>3</sup>H]CGS 21680, *Eur. J. Pharmacol.* 168, 243.
- Jarvis, M.F., R. Schulz, A.J. Hutchison, U.H. Do, M.A. Sills and M. Williams, 1989, [<sup>3</sup>H]CGS 21680, a selective A<sub>2</sub> adenosine receptor agonist directly labels A<sub>2</sub> receptors in rat brain, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251, 888.
- Le Moine, C., E. Normand and B. Bloch, 1991, Phenotypical characterization of the rat striatal neurons expressing the D<sub>1</sub> dopamine receptor gene, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 4205.
- Londos, C., D.M.F. Cooper and J. Wolff, 1980, Subclasses of external adenosine receptors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 2551.
- Martinez-Mir, M.I., A. Probst and J.M. Palacios, 1991, Adenosine A<sub>2</sub> receptors: selective localization in the human basal ganglia and alterations with disease, *Neuroscience* 42, 697.
- Morelli, M., S. Fenu, A. Pinna and G. Di Chiara, 1992, Opposite effects of NMDA receptor blockade on dopaminergic D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> mediated behavior in the 6-hydroxydopamine model of turning:

- relationship with *c-fos* expression, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 260, 402.
- Morelli, M., S. Fenu, A. Cozzolino, A. Pinna, A. Carta and G. Di Chiara, 1993, Blockade of muscarinic receptors potentiates D-1 dependent turning behavior and *c-fos* expression in 6-hydroxy-dopamine lesioned rats but does not influence D-2 mediated responses, *Neuroscience* 53, 673.
- Paxinos, G. and C. Watson, 1985, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (Academic Press, New York).
- Pazzagli, M., F. Pedata and G. Pepeu, 1993, Effect of K<sup>+</sup> depolarization, tetrodotoxin, and NMDA receptor inhibition on extracellular adenosine levels in rat striatum, *Eur. J. Pharmacol.* 234, 61.
- Pellegrino, L.J., A.S. Pellegrino and A.J. Cushman, 1979, *A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain* (Plenum Press, New York).
- Schiffmann, S.N., O.P. Jacobs and J.-J. Vanderhaeghen, 1991, Striatal restricted adenosine A<sub>2</sub> receptor (RDC8) is expressed by enkephalin but not by substance P neurons: an in situ hybridization histochemistry study, *J. Neurochem.* 57, 1062.
- Setler, P.E., H.M. Sarau, C.L. Zirkle and H.L. Saunders, 1978, The central effects of a novel dopamine agonist, *Eur. J. Pharmacol.* 50, 419.
- Sibley, D.R. and F.J. Monsma, Jr., 1992, Molecular biology of dopamine receptors, *Trends Pharmacol. Sci.* 13, 61.
- Snyder, S.H., J.J. Katims, Z. Annau, R.F. Bruns and J.W. Daly, 1981, Adenosine receptors and behavioral actions of methylxanthines, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78, 3260.
- Stoof, J.C. and J.W. Kebabian, 1981, Opposing roles for D-1 and D-2 dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum, *Nature* 294, 366.
- Tsuruta, K., E.A. Frey, C.N. Grewe, T.E. Cote, R.L. Eskay and J.W. Kebabian, 1981, Evidence that LY 141865 specifically stimulates the D-2 dopamine receptor, *Nature* 292, 463.
- Van Calker, D., M. Muller and B. Hamprecht, 1979, Adenosine regulates via two different types of receptors the accumulation of cAMP in cultured brain cells, *J. Neurochem.* 33, 999.
- Williams, M., 1987, Purine receptors in mammalian tissues: pharmacology and physiological significance, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 27, 315.
- Wojcik, W.J. and N.H. Neff, 1983, Location of adenosine release and adenosine A<sub>2</sub> receptors to rat striatal neurons, *Life Sci.* 33, 755.

**DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA RELATIVA ALL'ATTIVITÀ DI AGGIORNAMENTO E DI FORMAZIONE. ( DPR n° 445/2000)**

Ai sensi degli artt. 46 e 47, D.P.R. n. 445 del 28.12.2000 e succ. mod. ed int.

La sottoscritta Dr.ssa De Muro M. Dolores nata a Orroli, (Prov. Ca), il 30.03.1956 residente in [REDACTED], C.A.P. [REDACTED] consapevole delle sanzioni penali cui può andare incontro, nel caso di dichiarazioni mendaci, di formazione o uso di atti falsi, richiamate dall'art. 76 del D.P.R. n° 445/2000

**DICHIARA**

- Di aver effettuato i seguenti soggiorni di studio o di addestramento professionale per attività attinenti alla disciplina nelle seguenti strutture italiane o straniere ( indicare, per ciascun periodo di soggiorno/ addestramento/ frequenza: denominazione completa della struttura, periodo di frequenza della stessa, finalità della frequenza e se inviati dall'Azienda di appartenenza mediante l'istituto del comando per aggiornamento)

N.	DENOMINAZIONE ENTE O AZIENDA CHE ORGANIZZATO IL PERCORSO FORMATIVO	PERIODO DI FREQUENZA	FINALITA' DELLA FREQUENZA	COMANDO ( SI/NO)
1	SIFO – SINPE –ADI (BARI)	1999 3-7 maggio Anno	1° TEAM MASTER in NUTRIZIONE ARTIFICIALE	NO
2	UNICAM: UNIVERSITA' degli Studi di CAMERINO SIF – SIFO – ASL N.12 S. Benedetto del Tronto	Accademico 2002 -2003	MASTER di II° livello per MANAGER di DIPARTIMENTI FARMACEUTICI	NO
3	SSD Funzioni Connesse alle Aut. e Accred. Erog. Sanit. e Socio Sanitari	Cagliari 5 giornate dal 9 ott 2012 al 22 gen 2013	L'Accreditamento Istituzionale nella Farmacia: Strumenti operativi e organizzativi	SI
4	SDA BOCCONI	Cagliari 15-16-17-18 ottobre 2012	L'Audit Clinico quale strumento di governo del Rischio Clinico	SI

- Di aver partecipato ai seguenti corsi, congressi, convegni e seminari ect. ( specificare per ogni corso, congresso, convegno e seminario ect.: l' organizzatore, il titolo, il luogo e le date di svolgimento, se la partecipazione è intervenuta in qualità di relatore/docente o in qualità di discente e, con riguardo, ai corsi/seminari se si è sostenuto, qualora previsto, l'esame finale)

N.	DENOMINAZIONE ENTE O AZIENDA CHE ORGANIZZATO IL PERCORSO FORMATIVO	LUOGO E PERIODO DI SVOLGIMENTO	DENOMINAZIONE PERCORSO FORMATIVO	RUOLO SVOLTO (PRECISARE SE RELATORE, DOCENTE, DISCENTE)	ESAME FINALE (SI/NO)
1	SIFO – SINPE –ADI	Bari 3-7 maggio '99	I Team Master in Nutrizione Artificiale	Discente	SI con TESINA finale
2	UNICAM: UNIVERSITA' degli Studi di CAMERINO SIF – SIFO – ASL N.12 S. Benedetto del Tronto	Camerino S. Ben. del Tronto Anno Accad.co 2002 -2003	MASTER di 1° livello per MANAGER di DIPARTIMENTI FARMACEUTICI	Discente	SI con TESI finale: "Eparine a Basso Peso Molecolare e Distribuzione Diretta in Ortopedia"
3	A.D.I.	Assisi 5-8 novembre 2003	X Corso Nazionale A.D.I. – XI Convegno di studio sull'Obesità "Il Nutrizionista e la sindrome plurimetabolica"	Discente	NO
4	corso SIFO	Bonarcado 26 ottobre 2001	Nutrizione Enterale, nuove prospettive: Immunonutrizione e Fibre solubili"	Relatore	
5	Spring Event SINPE	Cagliari 15-16 mag 2008	Le Problematiche Nutrizionali nell'Invecchiamento	Relatore	
6	corso di aggiornamento AIMOS	Cagliari 25-26 marzo 2009	La Nutrizione Artificiale dall'Ospedale al Domicilio	Relatore	
7	Congresso Regionale Anestesia e Rianimazione AARO-EMAC SIARED Sardegna, AIMOS	Cagliari 15-16-17 ott 2009	Testamento Biologico	Relatore Discente	SI
8	numerosi corsi, convegni, congressi e seminari vari Organizzatori del settore d'interesse professionale quali ASL8 Cagliari, SIFO, SINPE, SIF, AIUC, AIMOS, Università di Camerino etc	varie località dal 1985 al 2011	argomenti vari d'interesse professionale per attività affinenti alla disciplina Farmaceutica	Discente	n°24 ECM per l'anno 2002 n°23 ECM per l'anno 2003 n°85 ECM per l'anno 2004 n°56 ECM per l'anno 2005 n°31 ECM per l'anno 2006 n°29 ECM per l'anno 2007 n°31 ECM per l'anno 2008 n°22 ECM per l'anno 2009

**ALLEGATO H**

**DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA  
RELATIVA AL POSSESSO DI ULTERIORI TITOLI DI STUDIO  
( DPR n° 445/2000)**

Ai sensi dell' art. 46 , D.P.R. n. 445 del 28.12.2000 e succ. mod. ed int.

La sottoscritta Dr.ssa De Muro M. Dolores nata a Orroli (Prov. Ca), il 30.03.1956 residente in  
[REDACTED] [REDACTED] consapevole delle sanzioni penali cui  
può andare incontro, nel caso di dichiarazioni mendaci, di formazione o uso di atti falsi, richiamate  
dall'art. 76 del D.P.R. n° 445/2000

**D I C H I A R A**

☒ di essere in possesso dell'ulteriore diploma di Specializzazione in Tossicologia, conseguito  
presso l'Università degli Studi di Cagliari in data 18.04.1994, la durata legale del corso è di 3  
anni, con Tesi ed esame finale

☒ di essere in possesso dell'ulteriore e seguente titolo di studio Diploma di MASTER Universitario  
di II Livello in Management di Dipartimenti Farmaceutici conseguito presso l'Università degli Studi  
di Camerino in data 23.05.2005, la durata legale del corso è di 1 anno, con Tesi ed esame finale

La sottoscritta dichiara di essere a conoscenza dell'art. 75 del d.p.r. 445/00, relativo alla  
decadenza dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato qualora l'Asl n. 8, a  
seguito di controllo, verifichi la non veridicità del contenuto della presente dichiarazione.

La sottoscritta, ai sensi del D.Lgs 196/03 accorda il consenso affinché i propri dati possano essere  
trattati ed essere oggetto di comunicazione a terzi al fine di provvedere agli adempimenti di  
obblighi di legge.

Cagliari, 22 novembre 2012

Il Dichiarante



**Si allega alla dichiarazione fotocopia di un documento di riconoscimento in corso di  
validità.**

**ALLEGATO I**

**DICHIARAZIONE RELATIVA ALLA TIPOLOGIA QUALI QUANTITATIVA DELLE  
PRESTAZIONI SVOLTE**

La sottoscritta Dr.ssa De Muro M. Dolores nata a Orroli, (Prov. Ca), il 30.03.1956 residente in



**D I C H I A R A**

che la tipologia quali quantitativa delle prestazioni svolte dal dichiarante, dal 06 Luglio 1987 al tutt'oggi presso la struttura operativa U. O. S. Farmacia P. O. Marino dell' ASL8 Cagliari, sono le seguenti:

- **ottemperare agli obblighi peculiari dell'attività professionale** secondo le norme sanitarie vigenti, quali tenuta dei registri e testi obbligatori, rispetto delle norme F.U. e tabelle, gestione e custodia degli stupefacenti e veleni, etc...
- **distribuzione alle UU. OO.** di specialità medicinali (compresi emoderivati, stupefacenti) e soluzioni infusionali, Dispositivi Medici per Radiologia, D. M. non sterili e sterili con particolare riguardo ai Diagnostici per Laboratorio Analisi, Protesi e Mezzi di Sintesi per Ortopedia e Neurochirurgia, Specialistici per Anestesia, Rianimazione e Iperbarica, per Unità Spinale Unipolare, Chirurgia Urgenza, Endoscopia, Chirurgia Bariatrica e Videolaparoscopia
- **collaborazione alla distribuzione diretta del primo ciclo terapeutico** post - dimissione da ricovero ospedaliero, in ottemperanza alla LL.405/2001, con notevole aumento dell'attività dal 2004 a tutt'oggi (differenza 2004-2005: quantità 397,4% - importo 298,0%)
- **dispositivo-farmacovigilanza** con attività di consulenza per l'impostazione dei piani terapeutici al fine di assicurare un impiego appropriato dei farmaci, consegna personalizzata per specifiche indicazioni cliniche, controllo della conservazione e scadenza dei farmaci e D.M., vigilanza sulla tenuta dei farmaci nei reparti, informazione al Corpo Sanitario delle caratteristiche dei farmaci e D.M. usati nel trattamento dei pazienti
- **risposta adeguata** in termini di qualità e celerità alle **richieste urgenti** anche in regime di reperibilità
- **servizio in regime di reperibilità** espletato, per circa tre anni, anche su una media di 15gg mensili, comprese le festività (0-24-8), i sabato (14-24) e i feriali (20-24-8)
- **procedure informatiche gestionali** con emissione di buoni d'ordine tramite il sistema aziendale a regime dal Febbraio 2002 (AS400) (ENCO) a tutt'oggi (SISAR) (vedasi budget di spesa riferito alla gestione dei buoni ordine emessi negli ultimi 4 anni)
- **pianificazione degli acquisti**, stesura e inoltro di richieste annuali, semestrali, trimestrali, urgenti e utilizzi immediati con **disciplina dei consumi** al fine di **contenere la spesa**

(vedasi proposte di fornitura trasmesse ai Servizi competenti negli ultimi 7 anni)

- **verifica della corrispondenza tecnica e qualitativa dei materiali** oggetto d'acquisto con **monitoraggio dei prezzi** (vedasi valutazioni tecnico-economiche eseguite anche negli ultimi 2 anni)
- **mediazione tra problematiche sanitarie ed esigenze amministrative** (dichiarazioni di scelta o richieste a unico operatore economico, gare, capitolati, acquisti, prontuari, repertori) (vedasi regolamenti tecnici per D.M. impiantabili predisposti anche negli ultimi 2 anni)
- **stesura di capitolati speciali** per l'acquisizione di D.M. che si è estesa, con proposta alle Direzioni Sanitaria e Amministrativa del nostro Presidio, anche alla fornitura di ausili sanitari, quali i carrelli per il trasporto di D.M. e farmaci alle unità operative
- dal maggio 1999 per alcuni anni ha gestito, per l'aspetto farmaceutico, **l'Ospedalizzazione Domiciliare** in collaborazione con i Dirigenti Medici e personale Infermieristico dell'Ospedale, in quel periodo la nostra U. O. è stata coinvolta completamente, garantendo costantemente anche la consegna a domicilio di Farmaci e D.M.
- si è interessata di **N. A.** sperimentando una collaborazione con le altre figure sanitarie del Presidio, creando così una attività di gruppo multidisciplinare, dove le specialità professionali si compattano sinergicamente secondo un percorso formativo che porta ad un vero e proprio TEAM Nutrizionale
- **l'attività di mediazione tra le problematiche sanitarie ed esigenze amministrative** si è estesa anche a situazioni particolari quali:
  - l'uso dell' "**osso omologo**"
  - l'esigenza di poter accedere ad un **Osservatorio dei Prezzi** a livello Nazionale
  - la **sensibilizzazione dei Medici utilizzatori alla valutazione economica** delle scelte tecniche, mediante la proposta di prospetti comparativi dei D.M. classificati per tipologia
  - gestione della procedura di cessione da parte di un Servizio di Farmacia d'altra ASL, di D.M. necessari alla Chirurgia Bariatrica, specialità di recente istituzione
- nel **2000** ha eseguito la **codifica aziendale** di Protesi, Mezzi di Sintesi e altri D.M. monouso Ortopedici e ne ha aggiornato costantemente i dati (vedasi impostazione anagrafica aziendale per D. M. impiantabili dovuta all'attivazione di nuova procedura con buoni ordine extra budget, dall'aprile 2012)  
Ha inoltre collaborato con colleghi Dirigenti Farmacisti e altre figure professionali per l'anagrafica aziendale dei Diagnostici e Specialistici vari
- nel **2006**, in seguito a confronti (incontri 21-29 novembre) avuti con il Servizio Informatico ASL e IBM, finalizzati alla sostituzione del sistema AS400, ha formalizzato alla Direzione Generale, la proposta relativa al progetto di "**Ricodifica di tutti i Dispositivi Medici in uso nell'ASL8**" con classificazione dei D.M. sulla base della CND.  
Tale progetto comprende anche la produzione del **Repertorio Aziendale** quale strumento fondamentale per razionalizzare le procedure d'acquisto e per il confronto tra le varie Aziende per l'espletamento degli acquisti centralizzati.  
Dall'analisi della problematica, già affrontata precedentemente anche in altre occasioni, con segnalazione delle criticità gestionali, è scaturita una **proposta alla Direzione Generale**, di soluzioni funzionali in modo da soddisfare le esigenze di tutti i settori, sia Sanitario che Amministrativo.  
L'obiettivo, già evidenziato in quel periodo come **propedeutico alla realizzazione del Repertorio Unico Regionale**, è di rilevanza anche a livello Nazionale (vedasi

partecipazione riunione tecnica del 04 novembre 2008 presso la Regione Sardegna – Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale sul "Decreto Ministeriale 20.2.2007 relativo al Repertorio Dispositivi Medici)

- con **autonomia**, ha la **gestione diretta dei Dispositivi Medici di tipo Specialistico**, necessari a tutte le Unità Operative del Presidio comprese le proposte d'acquisto di D.M., con attenta programmazione a medio - lungo termine e pianificazione quali - quantitativa realizzata in collaborazione con i Medici utilizzatori.  
Ottemperando al comma 5 dell'art.24 della legge finanziaria 2003 e, in seguito alla programmazione organica dei fabbisogni, concentrando i procedimenti d'acquisto da espletare a mezzo gare, da **diverse proposte d'acquisto del 2003** sono scaturite le seguenti delibere:
  - n.2309 del 09.07.2004 per fornitura di D.M. Specialistici per Chirurgia Urgenza
  - n.1533 del 08.06.2005 per fornitura D.M. Specialistici per Anestesia e Rianimazione
  - n.2818 del 16.12.2005 per fornitura Mezzi di Sintesi e Accessori per Ortopedia
  - n.2880 del 30.12.2005 per fornitura Protesi e Accessori per Ortopedia e Neurochirurgia
- dall'analisi delle problematiche attinenti alla fornitura di D.M. Protesici per Ortopedia e dalla ricerca delle relative soluzioni, è scaturita la **proposta di un Regolamento Tecnico alla Direzione Generale e al Servizio Acquisti**, secondo **metodologia significativamente innovativa e con valenza strategica per l'Azienda**, maturata con le delibere n. 2880 del 30.12.2005 e n. 2818 del 16.12.2005
- attento **monitoraggio** delle richieste d'acquisto D.M. con **dichiarazione di scelta e attenta analisi dei dati**, maturata in una **proposta finalizzata alla riduzione** di dette richieste, **alla Direzione Generale ASL e Direzioni Sanitaria/Amministrativa del Presidio**
- attenta **analisi e monitoraggio dei dati** relativi ai **D.M. Specialistici** onde permetterne una puntuale e precisa trasmissione su richiesta degli organi competenti, quale la "Rilevazione D.M. al 31 dicembre 2007 – Protesi di Ginocchio" richiesta dal Responsabile del Dipartimento del Farmaco e dalla Direzione Sanitaria per conto dell'**Age.na.s** (dicembre 2008). L'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, infatti, ha individuato il **P.O. Marino come uno dei centri statisticamente significativi per uno studio valutativo** sulle protesi di ginocchio, con dati ritenuti utili nel contesto Italiano.
- attenta **analisi e monitoraggio** nell'ambito della **farmacovigilanza** per assicurare un impiego appropriato dei farmaci (es. chemioterapici, emoderivati quali albumina etc.) con attività di consulenza e riferimenti a evidenze scientifiche presenti in letteratura, per l'impostazione dei piani terapeutici e consegna personalizzata per specifiche indicazioni cliniche. Si segnala la notevole riduzione dei consumi di albumina, nel nostro P.O. con dimezzamento della quantità e del relativo importo nel II° trimestre 2011 rispetto al II° trimestre 2009
- ha partecipato come **componente di commissione** a numerosissime **licitazioni private per l'acquisizione di**:
  - Sonde e Cateteri
  - Dispositivi per Medicazione
  - Telini Chirurgici
  - Immunoematologia, Immunoturbidimetria, Mononucleosi, Marker Tumorali e malattie Infettive, G6PDH, Chimica Clinica, esami Urine (Service procedure analitiche di Laboratori Analisi)
  - Guanti sterili e non sterili
  - Cerotti e materiale autoadesivo

- Bende, Cotone, Garza e Dispositivi vari di Medicazione
- Camici e Telini sterili
- Chimica Clinica, esami Urine, Nefelometria (Service procedure analitiche di Laboratori Analisi)
- Disinfettanti e prodotti Chimico Farmaceutici
- Siringhe e Aghi monouso
- Soluzioni Infusionali e Deflussori
- prodotti Dietoterapici per N.E.
- Drenaggi Chirurgici e Accessori correlati
- Dispositivi Medici per Chirurgia Urgenza: Bariatria, Endoscopia, procedure Biliari, Videolaparoscopia
- Emocolture, Nefelometria, G6PDH, Cromatografia Droghe d'abuso (Service procedure analitiche di Laboratori Analisi)
- Mezzi di Sintesi per Ortopedia
- Protesi per Ortopedia e Neurochirurgia e Dispositivi correlati
- Manipoli elettrici e relativi Dispositivi Medici di consumo per Ortopedia e Neurochirurgia
- Medicazioni Speciali
- D.M. per Elettrochirurgia, Artroscopia, Traumatologia per Ortopedia e Neurochirurgia
- Dispositivi Medici specialistici per Chirurgia, Rianimazione, Ortopedia

Cagliari, 22 novembre 2012

Il Dichiarante



proposte di acquisto trasmesse ai Servizi competenti

ANNO	totali	annual**	sem./trm. **	U. I. *	Service	Implanti: presa alto
2012 <i>nota: periodo gennaio - ottobre</i>	109	23	3	37	2	44
2011	96	21	4	43	2	26
2010	67	26		31	6	4
2009	130	23	1	82	5	19
2008	82	38	1	24	8	11
2007	32	22	1	3	3	3
2006	34	22	2	1	1	8

\* U.I. Complessi di valutazione tecnico-economica

\*\* con valutazione tecnico-economica per alcune riferite a D.M. specialistici quali Drenaggi Cranici, Cemento x ortopedia, cateteri Fogarty, Bilari e per Colangiografia e vari quali Sondini naso-gastrici

\*\* annuali: alcune con Regolamentazione tecnica per fornitura Protesi, Mezzi di Sintesi e D.M. Implantabili per Chirurgia Vertebrale

Cagliari, 22 novembre 2012



gestione ordini con cartelle mese 2009

Ricerca Ordini						Anteprima		Stampa	
Risultato						Fornitore		St	
Off. Ordine	Anno	Item	Data ordine	Cod. Forn.	Fornitore	St			
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2009	39	27/01/2009	11928	SALIFARM SRL	EV			
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2009	58	29/01/2009	15307	LIMACORPORATE SPA	EV			
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2009	65	29/01/2009	13356	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS S.R.L.	EV			
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2009	67	31/01/2009	12450	TECNOMEDICAL SRL	EV			
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2009	68	31/01/2009	14798	JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SPA	EV			
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2009	69	31/01/2009	14798	JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SPA	EV			
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2009	70	31/01/2009	14798	JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SPA	EV			
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2009	71	31/01/2009	15005	MIKAI SPA	EV			
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2009	76	02/02/2009	14798	JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SPA	EV			
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2009	81	02/02/2009	12450	TECNOMEDICAL SRL	EV			

Totale righe: 659

Page 55 di 234567 >>>

Totale ordinato originale: 3 577 478,090

Totale ordinato rettificato: 3 543 347,200

Totale ricevuto: 3 411 028,940

Totale fatturato: 1 739 556,860

Totale liquidato: 1 625 712,780

Totale ordinato non liquidato: 1 917 634,420

Anteprima

Stampa

Txt

Excel

Xml

Html

Csv

Pdf

Nuovo

Fare doppio clic per modificare le impostazioni di protezione

gestione ordinar con certifica ann-2010

Ricerca Ordini										Anteprima		Stampa	
Risultato													
Off. Ordinate	Anno	Mun.	Data ordine	Cod. forn.	Fornitore	Stato	Imponibile	Iva					
<input type="checkbox"/> ORDINI FARMACIA MARINO	2010	1969	13/12/2010	11905	ABBOTT SRL	Evaso totale	8.417,00	1.683,40					
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2010	1970	13/12/2010	12289	TE.MO.SA. S.R.L.	Evaso totale	974,40	194,88					
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2010	1971	13/12/2010	59870	--ALIFAX SPA	Evaso totale	102,00	20,40					
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2010	1972	13/12/2010	14798	JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SPA	Evaso totale	15.722,05	3.144,41					
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2010	1984	15/12/2010	13848	COVIDIEN ITALIA SPA	Evaso totale	164,74	32,95					
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2010	1991	16/12/2010	12213	DITTA LUIGI SALVADORI S.P.A.	Evaso totale	285,75	57,15					
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2010	1997	17/12/2010	15091	EDWARDS LIFESCIENCES ITALIA SPA	Evaso totale	411,00	82,20					
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2010	1998	17/12/2010	12289	TE.MO.SA. S.R.L.	Evaso totale	2.130,00	426,00					
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2010	2015	22/12/2010	12012	SMITH & NEPHEW SRL	Evaso totale	595,11	119,02					
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2010	2021	30/12/2010	14798	JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SPA	Evaso totale	6.938,40	1.387,68					

Totale righe: 517

Totale ordinato originale: 2.377.165,490

Totale ordinato rettificato: 2.162.628,840

Totale ricevuto: 2.059.781,020

Totale fatturato: 1.482.955,300

Totale liquidato: 1.445.915,380

Totale ordinato non liquidato: 716.713,460

Page << < 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Anteprima Stampa Txt Html Excel Csv Pdf Nuovo












Ricerca Ordini										Risultato		
Anteprima		Stampa		Anteprima		Stampa		Anteprima		Stampa		
Ord.	Ord.	Anno	Num.	Data ordine	Ord.	Fornitore	Stato	Imponibile	Iva			
<input type="checkbox"/>	406 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2010	1626	23/09/2010	11928	SANIFARM SRL	Evaso totale	990,00	198,0			
<input type="checkbox"/>	406 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2010	1641	24/09/2010	13848	COVIDIEN ITALIA SPA	Evaso totale	364,00	72,8			
<input type="checkbox"/>	406 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2010	1747	15/10/2010	12636	CARDIOMED SRL	Evaso totale	176,40	35,3			
<input type="checkbox"/>	406 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2010	1892	14/10/2010	12028	BAXTER SPA	Evaso totale	4.911,00	982,2			
<input type="checkbox"/>	406 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2010	1894	24/11/2010	13848	COVIDIEN ITALIA SPA	Evaso totale	403,00	80,6			
<input type="checkbox"/>	406 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2010	1895	24/11/2010	13848	COVIDIEN ITALIA SPA	Evaso totale	310,00	62,0			
<input type="checkbox"/>	406 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2010	1955	03/12/2010	13596	TELEFLEX MEDICAL SRL	Evaso totale	282,00	56,4			
<input type="checkbox"/>	406 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2010	2022	30/12/2010	13596	TELEFLEX MEDICAL SRL	Evaso totale	426,00	85,2			
<input type="checkbox"/>	406 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2010	2023	29/12/2010	13848	COVIDIEN ITALIA SPA	Evaso totale	403,00	80,6			
<input type="checkbox"/>	406 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2010	2024	30/12/2010	13848	COVIDIEN ITALIA SPA	Evaso totale	1.153,15	230,6			
										Totale righe: 62		
										Totale ordinato originale:		
										113.946,540		
										Totale ordinato rettificato:		
										114.885,560		
										Totale ricevuto:		
										112.971,560		
										Totale fatturato:		
										45.700,880		
										Totale liquidato:		
										44.585,540		
										Totale ordinato non liquidato:		
										70.290,020		

gestione ordini con cronologia mese 2011

Internet Explorer - Cronologia

MARIA DOLORES DEMURO - ASL B CAGLIARI - 19/11/2012

Ricerca Ordini Risultato

Anteprima

Stampa

	UFF. Ordinate	Anno	Num.	Data ordine	Cod. Forn.	Fornitore
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2011	1475	14/10/2011	12003	FARMAC-ZABBAN SPA
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2011	1476	14/10/2011	12003	FARMAC-ZABBAN SPA
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2011	1477	14/10/2011	743130	HAROL S.R.L.
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2011	1478	14/10/2011	11928	SANIFARM SRL
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2011	1480	14/10/2011	13596	TELERLEX MEDICAL SRL
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2011	1481	14/10/2011	12366	HOSPAL S.P.A. COM SOCIO UNICO (FUSA PER INCORP. IN GAMBRO HOSPAL SPA)
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2011	1482	14/10/2011	13596	TELERLEX MEDICAL SRL
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2011	1487	17/10/2011	11905	ABBOTT SRL
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2011	1491	17/10/2011	14798	JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SPA
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2011	1501	17/10/2011	748200	HMC PREMEDICAL SPA

Totale righe: 485

Page << 1 2 3 4 5 >>

Totale ordinato originale: 3 070 577,730

Totale ordinato rettificato: 2 881 775,810

Totale ricevuto: 2 836 619,530

Totale fatturato: 1 902 314,350

Totale liquidato: 1 810 325,370

Totale ordinato non liquidato: 1 071 450,440

Nuovo

*M. Demuro*

Dist? ore o d'ora este Sudget 11/11/2012

HARIA DOLORES DEMURO - ASI B CAGLIARI - 19/11/2012									
Cronologia									
Ricerca Ordini									
Anteprima Stampa									
Risultato									
UFF. Ordinate	Anno	Num.	Data ordine	Cod. Forn.	Fornitore	Stato	Imponibile		
<input type="checkbox"/> ORDINI FARMACIA MARTINO	2011	1250	31/08/2011	12213	DITTA LUIGI SALVADORI S.P.A.	Evaso totale	795.00		
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2011	1303	07/09/2011	12289	TE.MO.SA. S.R.L.	Evaso totale	202.20		
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2011	1342	17/09/2011	14572	DIFARMA SPA	Evaso totale	32.51		
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2011	1345	28/06/2011	12450	TECHOMEDICAL SRL	Evaso totale	495.00		
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2011	1392	26/09/2011	12226	LOHMANN & RAUSCHER SRL	Evaso totale	935.00		
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2011	1393	26/09/2011	12226	LOHMANN & RAUSCHER SRL	Evaso totale	1.166.80		
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2011	1461	10/10/2011	12458	TECHOMEDICAL SRL	Evaso totale	81.00		
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2011	1483	14/10/2011	12224	CARL ZEISS SPA	Evaso totale	1.162.00		
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2011	1560	27/10/2011	13642	BARD SPA	Evaso totale	1.130.00		
<input type="checkbox"/> A06 - ORDINI FARMACIA MARTINO	2011	1561	27/10/2011	13642	BARD SPA	Evaso totale	800.00		
Totale righe: 37									
Totale ordinato originale:							38 266,280		
Totale ordinato rettificato:							38 152,280		
Totale ricevuto:							38 152,410		
Totale fatturato:							23 143,690		
Totale liquidato:							23 143,690		
Totale ordinato non liquidato:							15 008,590		

Nuovo

partire ordini con cartelle nuovo 2012

Testata ordini - Windows Internet Explorer									
MARIA DOLORES DEMURO - ASL 8 CAGLIARI - 19/11/2012									
Cronologia									
Ricerca Ordini Risultato									
Anteprima Stampa									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UFF. ORDINANTE	ANNO	NUM.	DATA ORDINE	COD. FORN.	FORNITORE	STATO	IMPONIBILE		
ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1552	14/11/2012	14798	JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SPA	Definitivo	390,00		
A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1553	14/11/2012	13596	TELEFLEX MEDICAL SRL	Definitivo	88,40		
A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1557	15/11/2012	14248	WYCON ITALIA SRL	Definitivo	1.168,00		
A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1558	15/11/2012	13537	MASCIÀ BRUNELLI SPA	Definitivo	55,20		
A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1560	15/11/2012	14798	JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SPA	Definitivo	7.028,22		
A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1561	16/11/2012	12682	BIOMERIEUX ITALIA SPA	Definitivo	520,00		
A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1562	16/11/2012	12613	MICROBIOL DI SERGIO MURGIA & C. SNC	Definitivo	140,35		
A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1563	16/11/2012	12613	MICROBIOL DI SERGIO MURGIA & C. SNC	Definitivo	1.000,80		
A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1564	16/11/2012	12970	DIAGNOSTIC INTERNATIONAL DISTRIBUTION SPA	Definitivo	31,18		
A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1565	19/11/2012	11905	ABBOTT SRL	Definitivo	3.948,98		
Totale originale:							3.628.324,180		
Totale ordinato rettificato:							3.626.045,100		
Totale ricevuto:							3.437.184,670		
Totale fatturato:							786.111,750		
Totale liquidato:							785.215,100		
Totale ordinato non liquidato:							2.840.830,000		
Page 55 di 234							Totale righe: 387		
Nuovo									

postiores ordine! exche budget new 2012

testata ordini - Windows Internet Explorer

MARIA DOLORES DEMURO - ASL 8 CAGLIARI - 19/11/2012

Cronologia

(tbl001)

Ricerca Ordini

Risultato

Anteprima

Stampa

	Uff.Ordinante	Anno	Num.	Data ordine	Cod. Forn.	Fornitore
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1364	03/10/2012	15307	LIMACORPORATE SPA
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1365	03/10/2012	12191	NUOVA SARDA MEDICALI SRL
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1376	05/10/2012	15005	MIKAI SPA
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1377	06/10/2012	11914	TECHNOS TECNOLOGIA OSPEDALIERA S.R.L.
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1378	06/10/2012	12902	ZIMMER SRL
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1379	06/10/2012	12595	GAMED SRL
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1380	06/10/2012	12450	TECHMEDICAL SRL
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1428	19/10/2012	12065	INSTRUMENTATION LABORATORY SPA
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1459	26/10/2012	12810	BIOMET ITALIA SRL
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1529	12/11/2012	1330332	EPISCAN SRL

Totale originale:

262 722,540

Totale ordinato rettificato:

262 653,940

Totale ricevuto:

221 643,210

Totale fatturato:

86 757,120

Totale liquidato:

96 757,100

Totale ordinato non liquidato:

175 896,840

Page 1

Totale righe: 35

due 2012

Cronologia					
Anteprima Stampa					
Anno	Núm.	Data ordine	Cod. Esac.	Fornitore	
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1314	17/09/2012	15054 MYNEX S.P.A.
					Exaso totale 1.730,00 69
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1354	26/09/2012	13615 STRYKER ITALIA SRL
					Exaso totale 18.175,00 727
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1364	03/10/2012	15307 LIMACORPORATE SPA
					Emesso 27.332,00 1.093 <i>in allegato C/C</i>
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1365	03/10/2012	12151 NUOVA SARDA MEDICALI SRL
					Exaso totale 15.291,20 611
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1376	05/10/2012	15005 MIKAL SPA
					Exaso totale 2.576,00 103
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1377	06/10/2012	11914 TECHNIS TECNOLOGIA OSPEDALIERA S.R.L.
					Exaso totale 6.531,00 261
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1378	06/10/2012	12902 ZIMMER SRL
					Exaso totale 5.301,25 212
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1379	06/10/2012	12595 GAMED SRL
					Exaso totale 3.900,00 156
<input type="checkbox"/>	A06 - ORDINI FARMACIA MARINO	2012	1380	06/10/2012	12430 TECHOMEDICAL SRL
					Exaso totale 1.975,00 79
					Totale righe: 20
<b>Totale ordinato originale:</b>					222.186,330
<b>Totale ordinato rettificato:</b>					222.186,330
<b>Totale ricevuto:</b>					193.741,050
<b>Totale fatturato:</b>					79.487,910
<b>Totale liquidato:</b>					79.487,910
<b>Totale ordinato non liquidato:</b>					142.698,420

*M. D'Amico*