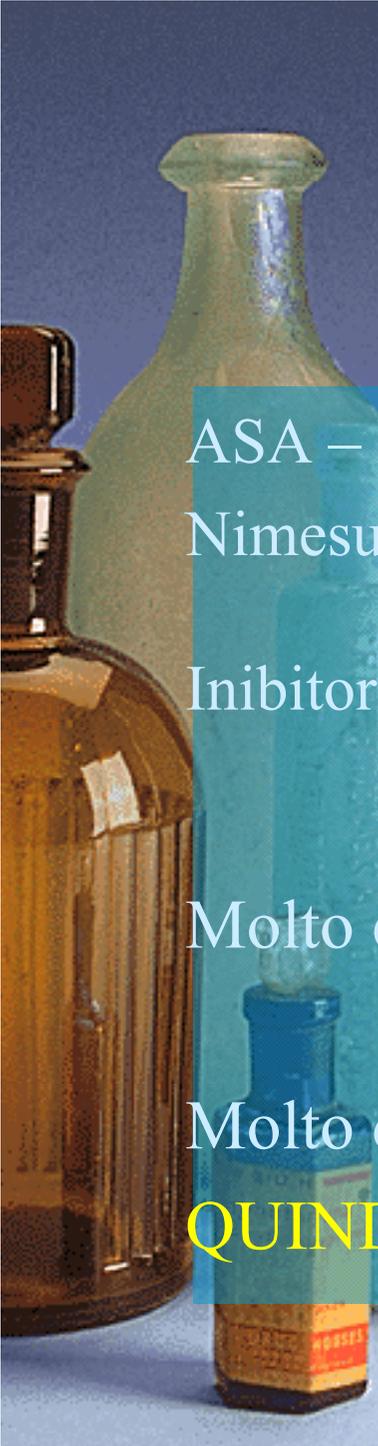


Terapia Farmacologica nel dolore cronico



... farmaci antichi per usi nuovi



Farmaci antiinfiammatori

I classici FANS

ASA – Diclofenac – Ibuprofene - Ketoprofene

Nimesulide – Piroxicam

Inibitori selettivi COX-2

Celecoxib – Rofecoxib

Molto efficaci – soprattutto sul dolore osteoarticolare

Molto dannosi

QUINDI UTILI IN FASE ACUTA MA NON CRONICA

Paracetamolo

- Molto utile in bambini ed anziani
- Di scelta in pazienti con ACO
- Nelle formulazioni con codeina o ossicodone attenti al sovradosaggio



GLI OPPIOIDI

Sono farmaci che, una volta introdotti nell'organismo, **tendono a legarsi con specifici recettori** (recettori oppiacei).

- Questi recettori sono normalmente occupati dagli oppioidi endogeni, prodotti e secreti a livello del SNC.



GLI OPPIOIDI ENDOGENI

- Leu-enkefalina
- Beta-endorfina
- Meta-enkefalina
 - Dinorfina





I RECETTORI OPPIOIDI

recettori μ (suddivisi in μ_1 e μ_2)

recettori κ (suddivisi in κ_1 , κ_2 , e κ_3)

recettori δ (suddivisi in δ_1 e δ_2)

recettori σ



Recettori $\mu 1$

attività prevalentemente analgesica.

Recettori $\mu 2$

depressione respiratoria, effetti gastroenterici e cardiocircolatori

Recettori κ

sono responsabili di effetti analgesici, sedazione e miosi.

Recettori δ

sono in sede spinale con attività analgesica

Recettori σ

disforia, allucinazioni e stimolazione respiratoria e circolatoria
(effetto antianalgesico)



DEFINIZIONE DELLA TERMINOLOGIA

AFFINITA'

capacità di un oppioide di legarsi con il suo recettore a formare un complesso più o meno stabile

ATTIVITA' INTRINSECA

capacità del complesso farmaco-recettore di raggiungere un certo effetto biologico



- **AGONISTA:**

sostanza con affinità per un recettore e che induce attività intrinseca

- **ANTAGONISTA:**

sostanza con affinità per un recettore, ma che non induce un'attività intrinseca



OPPIOIDI AGONISTI PURI

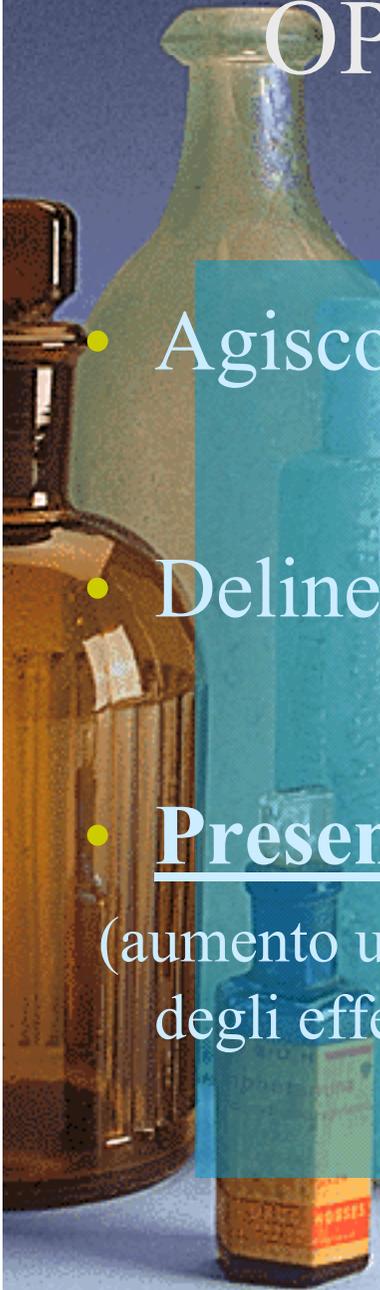
Hanno un effetto stimolante sul loro recettore, che viene attivato in modo massimale.

Presentano una dose effetto lineare

Non presentano un effetto-tetto

OPPIOIDI AGONISTI PARZIALI

- Agiscono sul recettore in modo submassimale
- Delineano un rapporto dose-effetto meno rapido
- Presentano effetto-tetto
(aumento ulteriore non provoca aumento dell'effetto analgesico ma degli effetti collaterali)

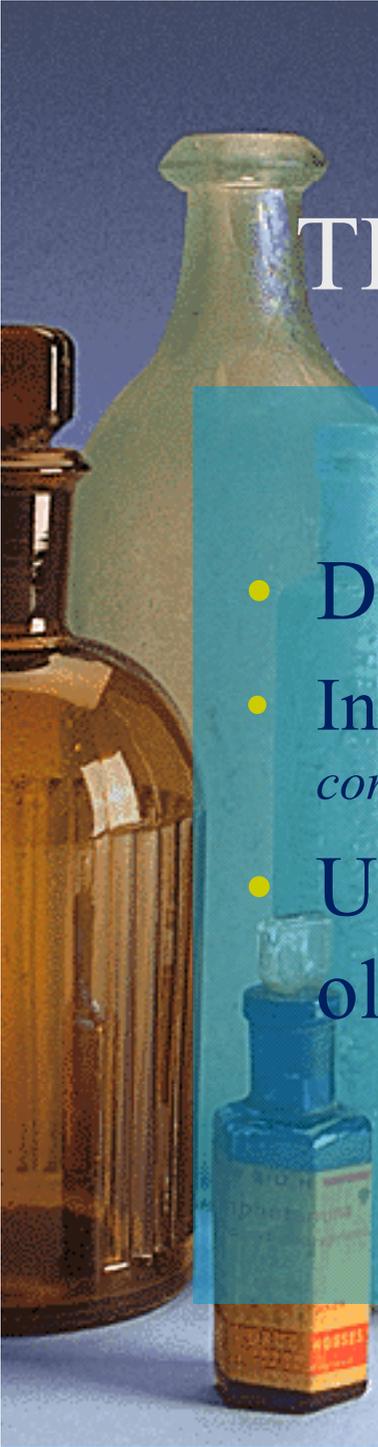




OPPIOIDI ANTAGONISTI

Occupano i recettori senza attivarli
sono in grado di scalzare gli altri oppioidi
agonisti che stanno occupando i loro siti,
prendendone il loro posto.

Pentazocina Agonista-Antagonista



GLI OPPIOIDI DEBOLI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE

TRAMADOLO

- Debole attività agonistica oppioide
- Inibizione reuptake noradrenalina e serotonina
comportandosi in modo analogo agli antidepressivi triciclici
- Utile per il controllo del dolore neuropatico,
oltre che nocicettivo

TRAMADOLO

- Potenza : 1/5-1/10 della morfina
- Biodisponibilità orale: 70-100%
- Emivita: 5-6 ore
- Metabolismo: epatico
- Eliminazione: renale
- “Effetto-tetto” per dosi complessive giornaliere di 400-600mg
- Interazione con la carbamazepina
 - ne aumenta il metabolismo
 - necessità di aumentare le dosi



Codeina

- Bassa affinità per i recettori mu
- Buona disponibilità per os.
- Metabolismo epatico: il 10% viene dimetilata a morfina.
- Dosi abituali di somministrazione di 30-60 mg per os ogni 4-6 ore
- 10 mg sono sufficienti a determinare un'attività antitussigena



Codeina

- “Effetto-tetto” per dosi complessive giornaliere di 360 mg
- L’associazione di Paracetamolo 500 mg – Codeina 30 mg somministrata fino ad un massimo di 6cp/die, ha prodotto un buon sinergismo.
- *Opportuna una riformulazione del rapporto tra i due farmaci, per fornire la codeina a pieno dosaggio senza elevare a livelli tossici le dosi di paracetamolo.*



Ossicodone

Oxycontin - Depalgos

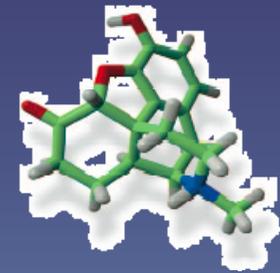
- Ha un'azione agonista sui recettori μ e κ
- Non ha “effetto-tetto”
- Simile alla codeina, ma è 10 volte più potente di questa e $\frac{1}{2}$ a quella della morfina
- Buona biodisponibilità con emivita 2-3 ore
- Effetto analgesico di 4-5 ore



- 
- Collocato attualmente tra i farmaci del 3° scalino OMS potrebbe essere inserito nel 2°

- Presente in formulazione come cp IR(da somministrare ogni 4-6 ore a dosi variabili di 5-10-20 mg per ogni somministrazione) che SR.

IDROMORFONE



- *Agonista puro sui recettori μ*
- *L'idromorfone è ampiamente metabolizzato mediante glucuronidazione a livello epatico.*
- *Il principale metabolita, idromorfone-3-glucuronide, non ha attività analgesica*



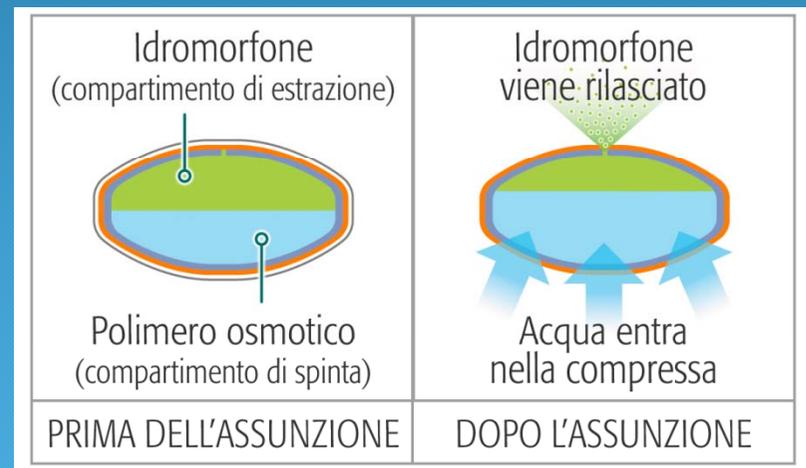
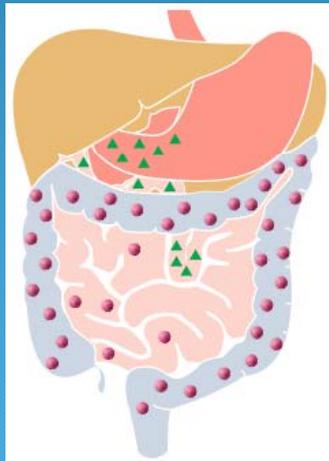


Idromorfone (Jurnista)

- *Monosomministrazione giornaliera.*
- *Sistema di rilascio controllato dell'idromorfone nelle 24 ore*
- *Livelli di analgesia costanti nelle 24 ore*

Idromorfone (*Jurnista*)

- Assorbimento Colico

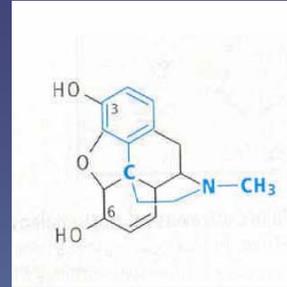


- Formulazione a Rilascio lento da 8 – 16 – 32 mg



Gli oppioidi forti nel trattamento del dolore cronico

Morfina



- Il metabolismo è prevalentemente epatico, dove si coniuga con l'acido glicuronico dando luogo a due metaboliti,
 - la morfina-3-glicuronide(M-3-G)
 - la morfina-6-glicuronide(M-6-G).

La morfina-3-glicuronide

M-3-G

- La M-3-G non ha più l'azione farmacologica degli oppioidi ed è riconosciuta responsabile di effetti collaterali centrali, quali mioclono, convulsioni, allucinazioni





Morfina-6-glicuronide

M-6-G

- La M-6-G va considerato un oppioide a tutti gli effetti (analgesia ed effetti collaterali) con una potenza 4 volte superiore a quella della morfina

Morfina

- Eliminazione per via renale.
- Molecola idrofila: passaggio lento BEE
- La dose terapeutica presenta una notevole **variabilità individuale** (entità e tipologia del dolore, farmaci precedentemente assunti, età del soggetto, funzionalità renale)
- Tenere conto anche della via di somministrazione





Morfina

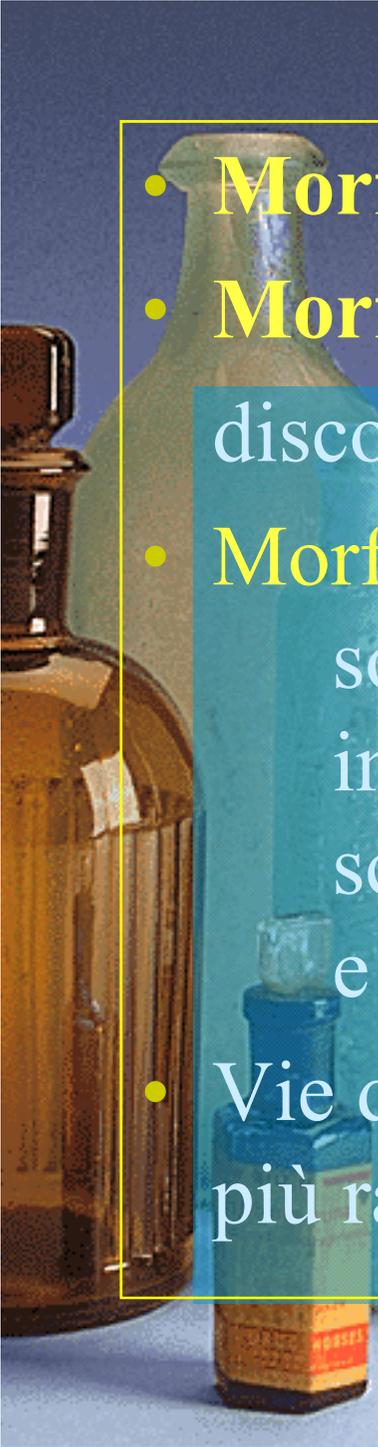
Iniziando un trattamento con morfina orale ad immediato rilascio si può partire con una dose pari a 5-10 mg ogni 4 ore salendo, se necessario, con incrementi di dose del 25-50%, valutando continuamente efficacia ed effetti collaterali.

- **Non “effetto-tetto”**

Morfina - Interazioni farmacologiche

- Benzodiazepine
 - che possono causare alterazioni dello stato cognitivo e ridurre l'effetto antalgico
- Antidepressivi triciclici
- Ranitidina
 - (aumenta la disponibilità della morfina e di M-6-G)



- 
- **Morfina cloridrato**: Fiale da 10 e 20 mg
 - **Morfina solfato SR** (MS-Contin):
discoidi da 10, 30, 60, 100 mg ogni 8-12 ore
 - **Morfina solfato IR** (ORAMORPH):
soluzione orale concentrata (8gtt =10 mg,
in flaconcini da 20 e 100 mg) e lo
sciroppo (1 ml=2 mg, in flaconi da 100 ml
e da 250 ml);
 - Vie di somministrazione: os, ev, im, sc, rettale e
più raramente epidurale, spinale.

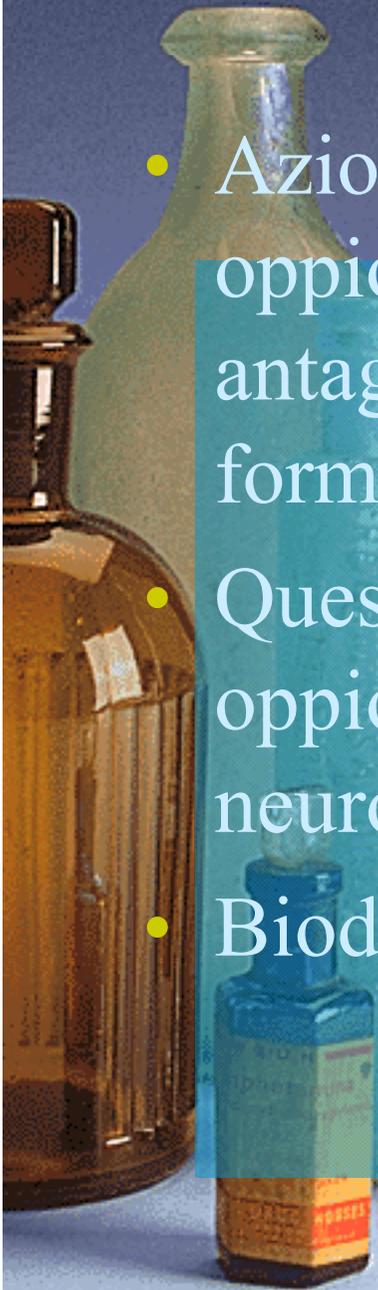
Luoghi comuni da sfatare

- **La morfina utilizzata nel dolore da cancro comporta raramente depressione respiratoria e solo in caso di errori grossolani di dosaggio.**
- **La morfina specie se data per os non genera dipendenza psichica (tossicomania).**
- **Non instaura una rapida ed incontrollata tolleranza.**
- **Non si usa quando la malattia è diventata incurabile .**
- **Non compromette la qualità di vita**



Metadone

- Azione agonista sui recettori μ e δ per gli oppioidi (isomero destrogiro) e di attività antagonista sui recettori NMDA (entrambe le forme isomeriche)
- Quest' ultima caratteristica fa del metadone un oppioide particolarmente indicato nel dolore neuropatico o misto
- Biodisponibilità orale elevata



- 
- Il picco plasmatico viene raggiunto in circa **4 ore**, ma l'effetto analgesico è più precoce grazie alla elevata lipofilia della molecola, che consente un facile superamento della BEE
 - Una volta raggiunta la concentrazione plasmatica si mantiene inalterata per molte ore
 - Emivita plasmatica fino a 75 ore



Metabolismo epatico per demetilazione (senza metaboliti attivi)

- Eliminazione per via renale e per via biliare
- In caso di ridotta funzionalità renale non avviene un accumulo, né aumentata tossicità come osservato con la morfina

- 
- Vie di somministrazione: os, im, ev, epidurale
 - Nel dolore cronico la via più utilizzata è quella per os
 - Cominciare con 5 mg ogni 8 ore
Mantenimento di circa 20-30 mg die
 - La dose può essere aumentata senza limite, salvo la comparsa di effetti collaterali
 - Non “effetto-tetto”



Indicazioni all'uso del metadone

- Dolore cronico severo (anche non neoplastico)
- Dolore neuropatico o misto
- Condizioni di funzionalità renale compromessa
- Rotazione degli oppioidi

Fentanyl

- E' un agonista puro per i recettori degli oppioidi, possedendo un'elevata affinità per i recettori mu
- Ha un'azione analgesica 75-125 volte maggiore della morfina
- Elevata rapidità d'azione ev (30 sec.) e limitata durata d'azione (30-60 min)



- 
- Il catabolismo è interamente epatico e non dà luogo a metaboliti attivi
 - L'elevata lipofilia garantisce la cessione del farmaco attraverso la cute da parte di un sistema esterno
 - Vie di somministrazione: ev, im, epidurale, intratecale, transdermica e transmucosale
 - **No somministrazione per os:**
Clearance epatica al primo passaggio è pari del 70%

DUROGESIC

- Somministrazione Transdermica
- Assorbito lentamente
- Rilasciato in modo continuo
- Concentrazioni ematiche relativamente costanti





- Minori effetti collaterali legati a “effetto bolo”

- Non indicato per esacerbazioni del dolore e per dolori irregolari

- • Il cerotto va sostituito ogni 72 ore

- • Attenzione alla fase di induzione !!!!!

- 
- Se non era in atto alcuna terapia antalgica sono necessarie circa 24 ore per raggiungere lo steady state da parte del fentanyl
 - se era già in atto un trattamento con oppioidi può accadere una fase di “**scopertura analgesica**” con una possibile fase di astinenza;
 - utile ridurre l’oppioide di partenza fino al raggiungimento dello steady state del fentanyl



Indicazioni primarie alla via transdermica

- Scarsa compliance da parte del pz
- Ostacolo alla somministrazione orale dei farmaci (tumori testa-collo con disturbi della deglutizione)
- Sindromi neoplastiche e/o iatrogene con accelerato transito intestinale (gastrectomia tot e sind.intestino corto, by-pass chirurgico intestinale)
- mucositi gravi
- intolleranza alla morfina



FENTANYL in commercio in Italia

Formulazione iniettabile 0.05 mg/ml: **Fentanest**

Sistema TTS: **Durogesic** 25, 50, 75, 100 mcg/h

- Oral trans-mucosal fentanyl citrate

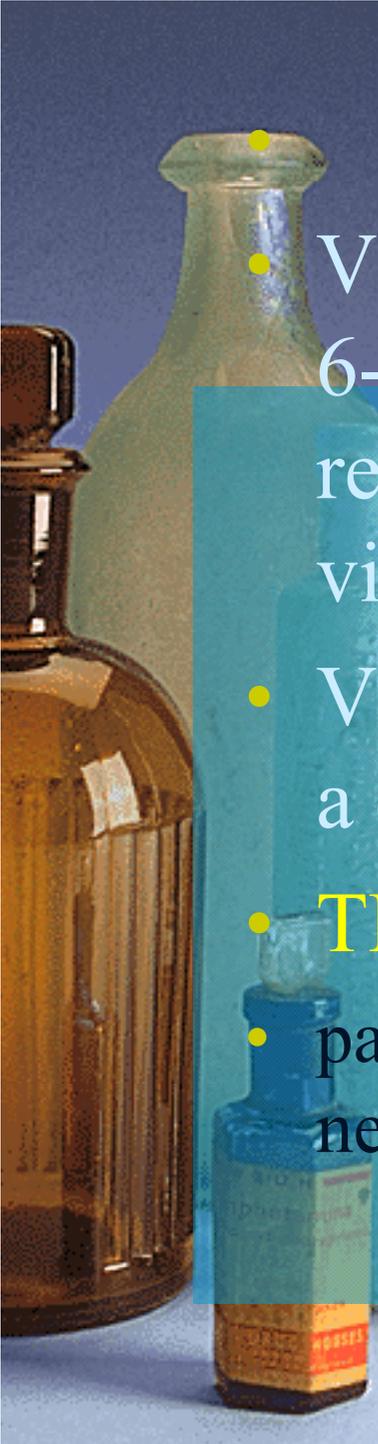
OTFC-lollipop da 200, 400, 600, 1200 e 1600 mcg.

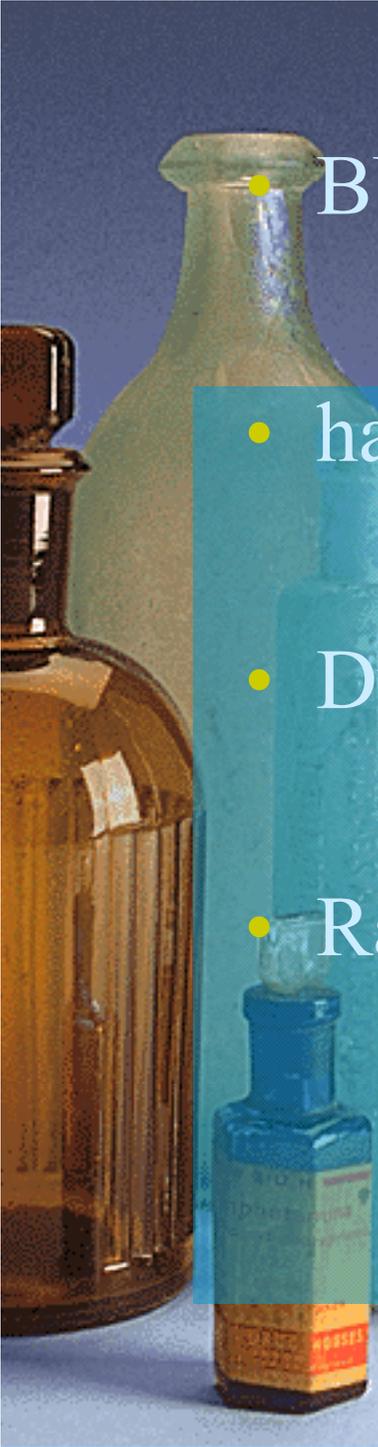
Buprenorfina

- E' un oppioide agonista parziale con elevata affinità per i recettori μ e κ :
- E' 25-50 volte più potente della morfina



- 
- Se somministrato insieme ad un agonista puro può antagonizzare gli effetti dell'agonista spiazzandolo da suo legame con i recettori mu, con possibile comparsa di crisi di astinenza.
 - A dosaggi terapeutici non è evidente l'effetto-tetto: tale effetto sembra comparire a dosaggi > 4 mg/die.

- 
- Via sublinguale alla dose di 0.2-0.4 mg ogni 6-8 ore, con un'azione analgesica che si realizza in 15-45 minuti in fl da 0.3 mg per via ev.
 - Via Transdermica il cerotto di buprenorfina a cessione lenta transcutanea
 - **TRANSTEC 35, 52.5, 70 mcg/h**
 - pari rispettivamente a 0.8 mg, 1.2 mg, 1.6 mg nelle 24 ore



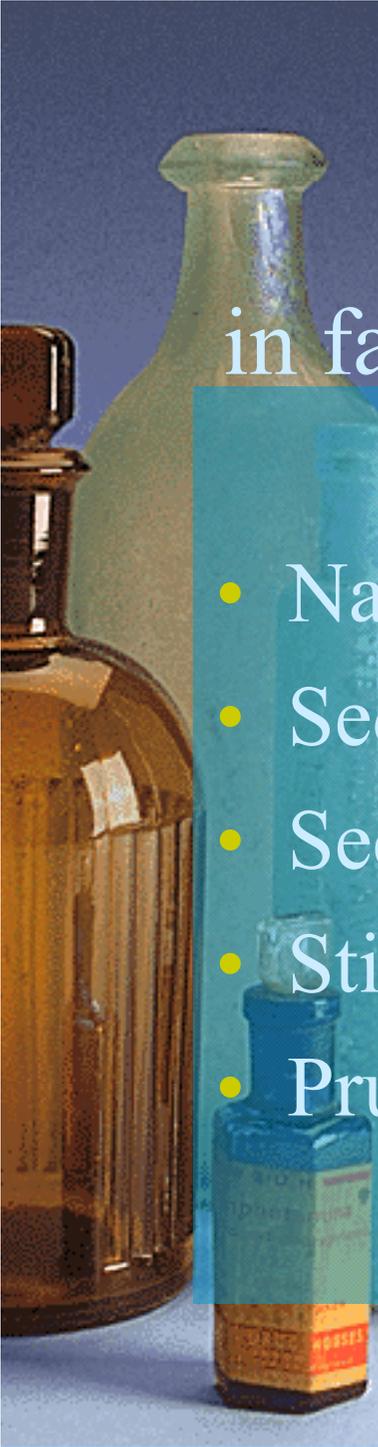
• BUPRENORFINA - TRANSTEC

- ha un inizio d'azione dopo 12-24 ore
- Durata d'azione di 72 ore
- Raggiunge lo steady state dopo 3 cerotti



TRANSTEC è indicato

- Dolore oncologico da moderato a severo
- Nel dolore severo che non risponde agli analgesici non-oppioidi
- Può essere usato nei pz con insufficienza renale in quanto la principale via di eliminazione è quella biliare



Effetti collaterali indotti dagli oppioidi in fase di induzione o di aumento di dose

- Nausea/vomito
- Sedazione/sonnolenza
- Secchezza delle fauci
- Stipsi
- Prurito

Effetti neurotossici

- sedazione
- allucinazioni
- alterazioni cognitive
- disforia
- depressione respiratoria
- miosi



Controllo degli effetti collaterali da oppioidi

- Utilizzo farmaci antagonisti degli oppioidi utili in situazioni di sovradosaggio (errore posologico)
- Grave bradipnea
- Stato di coscienza obnubilato
- Miosi
- Cianosi





Riduzione dosaggio di farmaci concomitanti che interagiscono con gli oppioidi:

1. morfina + BDZ:

- interazioni con lo stato cognitivo e riduzione dell'effetto analgesico

2. medadone + carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina

- crisi di astinenza

3. Tramadolo + carbamazepina

- aumenta il metabolismo del tramadolo
- necessità di aumentare le dosi



Rotazione degli oppioidi Switching

- Quando ?
- Dolore controllato, ma vi sono effetti collaterali intollerabili per il paziente.
- Dolore non è adeguatamente controllato ed è impossibile aumentare la dose di oppioide a causa degli effetti collaterali.

Rotazione degli oppioidi Switching

1. Da un oppioide agonista ad un altro oppioide agonista
2. Valutare la dose a cui inserire il nuovo oppioide
3. Usa le Tabelle di EQUIANALGESIA



Scala Equianalgesica Oppioidi

Idromorfone mg/die	8mg	16mg	24mg	32mg	40mg	48mg	56mg	64mg									
Morfina Orale mg/die	30	40	50	60	75	80	90	100	120	160	180	200	210	240	280	300	320
Ossicodone mg/die	20	40	60	80	100	120	140	160									
Fentanyl mg/die	25	50	75	100	125												
Buprenorfina mg/die	35	52,5	70	105	122,5	140											
Tramadolo Orale SR mg/die	200	300	400														
Codeina (+Paracetamolo) mg/die	180																

I farmaci adiuvanti

Farmaci, che pur non essendo propriamente analgesici, vengono utilizzati insieme agli analgesici tradizionali per il trattamento di particolari sindromi dolorose





I farmaci adiuvanti

- antidepressivi
- anticonvulsivanti
- corticosteroidi
- bisfosfonati
- alfa 2 agonisti
- calcio-antagonisti
- anestetici locali



Steroidi Desametasone - Prednisone

Sono attivi nel controllo del dolore:

- da compressione di nervi e tessuti molli
- da compressione peridurale del midollo spinale
- Metastasi ossee
- Dolore da tensione capsulare
- Edema cerebrale

Antidepressivi triciclici

- Utili nel dolore neurogeno continuo a componente urente e disestesica e in quello lanciaante.
- Inibiscono il reuptake di serotonina e noradrenalina, attivano le vie discendenti di modulazione del dolore.



Antidepressivi triciclici

- Attivano le vie discendenti di modulazione del dolore
- Bloccano i canali del sodio nella sede di origine delle scariche ectopiche
- Migliorano il legame degli oppioidi ai recettori specifici, riducendo il fenomeno della tolleranza



DULOXETINA

CYMBALTA da 30 mg

- *Dolore neuropatico diabetico periferico:*
- Il dosaggio di partenza e di mantenimento raccomandato è 60 mg, fino ad una dose massima di 120 mg al giorno



DULOXETINA

- La concentrazione plasmatica di duloxetina mostra un'ampia variabilità da soggetto a soggetto
- Pertanto, alcuni pazienti che non rispondono ai 60 mg possono trarre beneficio con un dosaggio più alto.
- La risposta al farmaco deve essere valutata dopo 2 mesi di trattamento.



Anticonvulsivanti

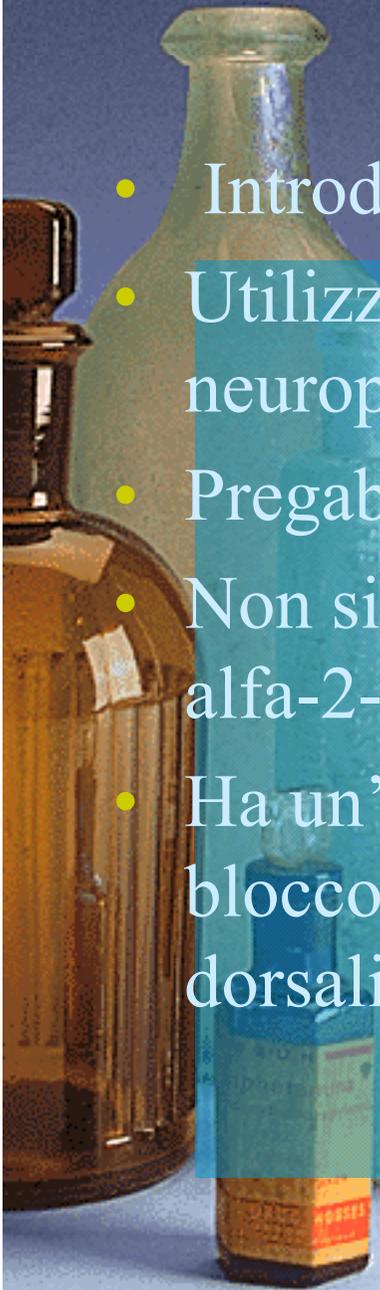
Utili nel dolore neuropatico periferico lancinante

- Carbamazepina (Tegretol)
- Fenitoina (Dintoina)
- Acido valproico (Depakin)
- Topiramato (Topamax)



Gabapentina e Pregabalina

- Introdotti in terapia come antiepilettici
- Utilizzato come adiuvante nel trattamento del dolore neuropatico
- Pregabalin analogo strutturale del GABA
- Non si lega ai suoi recettori ma si lega al sito subunità alfa-2-delta di un canale Ca^{++} Volt/dipendente
- Ha un'attività antinocicettiva centrale, secondaria al blocco della sensibilizzazione dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale



Gabapentina

Principali applicazioni

- nevralgia post-herpetica
- dolore in corso di neuropatia diabetica
- dolore neuropatico da cancro
- dolore neuropatico post-poliomielite
- distrofia simpatica riflessa



Pregabalin

- Indicato nella Neuropatia Diabetica e nella Neuropatia Post-Erpetica
- Si comincia da dosaggi di 75 mg x 2 die
- Si aggiusta il dosaggio in base alla risposta fino a 300-600 mg die
- Aggiustare le dosi nell'Anziano –
Insufficienza renale

- $CL/cr(ml/min)=1,23 \times [140 - età(anni) \times peso (kg)]^* / creatinina sierica (mcmol/l)$

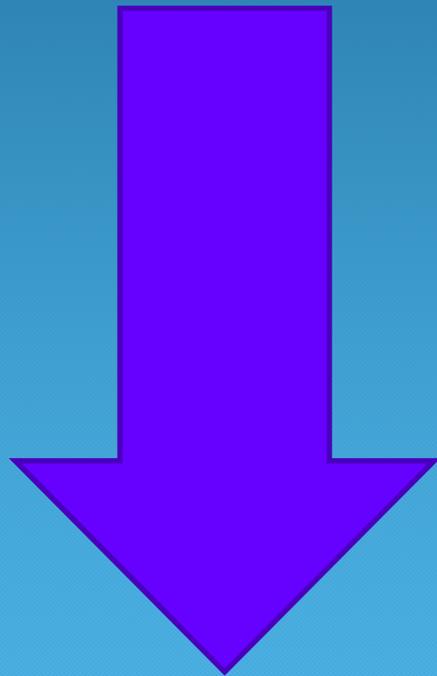


Bifosfonati

- Inibiscono l'attività degli osteoclasti, esercitano un effetto antiinfiammatorio e possono provocare l'apoptosi degli osteoclasti
- Trattamento dell'ipercalcemia
- Trattamento del dolore da metastasi ossee
 - Pamidronato
 - Aredia 60-90 mg in 1-2 ore)
 - ACIDO ZOLEDRONICO MONOIDRATO
 - Zometa 4 mg in 15-20 min una volta al mese



Scala di trattamento del dolore cronico da cancro dell'OMS (1990)



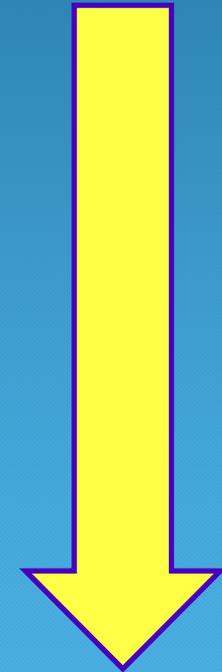
- Fase 1: FANS +/- farmaci adiuvanti
- Fase 2: oppiacei deboli +/- FANS +/- farmaci adiuvanti
- Fase 3: oppiacei forti +/- FANS +/- farmaci adiuvanti
- Fase 4: somministrazione intratecale di oppiacei o altre tecniche invasive 1997

Proposta attuale OMS

1° Gradino :
Oppiacei deboli +/-FANSi +/-

2° Gradino:
Oppiaceo medio +/- FANS +/- farmaci adiuvanti

3° Gradino:
Oppiacei forti +/- FANS +/- farmaci adiuvanti



Conclusioni finali

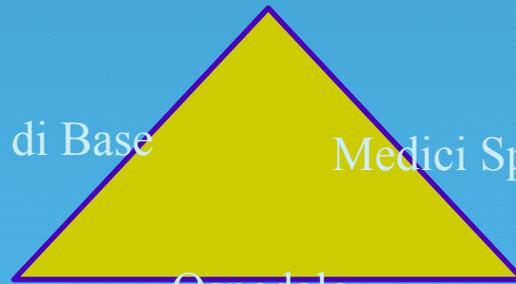
Non novità ma più organizzazione

- Prediligere i Fans nelle fasi acute ma non usarli per il trattamento cronico
- Usare più spesso i vecchi oppiacei nelle nuove formulazioni (es. Codeina - Ossicodone – Idromorfone)
- Utilizzare tutte le risorse non farmacologiche
- Predisporre Nuovi Modelli Organizzativi che stiano al passo con le mutate esigenze sanitarie
- Campagne di divulgazione e di sensibilizzazione

Medico di Base

Medici Specialisti

Ospedale



A vibrant, multi-colored sunset over the ocean. The sky is a gradient of colors: purple, blue, green, yellow, orange, and red. The sun is a small, bright orange circle on the horizon. The ocean is dark blue with white foam from waves breaking. The word "GRAZIE" is centered in the sky in a white, serif font.

GRAZIE