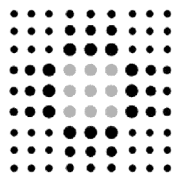


D 2007
I
C
E
M
B
R
E



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**

Azienda Unità Sanitaria Locale di Rimini

Gli oppiacei nella Terapia del Dolore

Quaderni ASRI



106

a cura di: William Raffaeli

GLI OPPIACEI NELLA TERAPIA DEL DOLORE

Prof William Raffaeli

Direttore: Unità Operativa di Terapia Antalgica e Cure Palliative

Area Anestesiologica

Ospedale Infermi – Azienda USL di Rimini

Professore a contratto: Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione*

Direttore Istituto di Scienze Algologiche ISAL – Rimini

Con la Collaborazione della dr.ssa Silvia Cecchi

specializzanda presso la Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione*-

Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA Facoltà di MEDICINA E CHIRURGIA -

Direttore: Prof. Fanelli Guido

Introduzione

1. Definizione e classificazione del dolore

Secondo la **definizione della IASP** (International Association for the Study of Pain, 1986) il dolore è un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno.

L'esperienza dolorosa consta di:

- **una parte percettiva (nocicezione)** che costituisce la modalità sensoriale che permette la ricezione ed il trasporto di stimoli potenzialmente lesivi per l'organismo, al sistema nervoso centrale;
- **una parte esperienziale (individuale)**, componente psichica connessa alla percezione di una sensazione spiacevole.

Da un punto di vista patogenetico, il dolore viene classificato in:

- **Dolore nocicettivo (somatico e viscerale).** È determinato dall'attivazione di nocicettori localizzati a livello delle strutture somatiche e viscerali. Il dolore somatico a sua volta, può essere distinto in superficiale e profondo in relazione all'interessamento delle strutture coinvolte. Ha caratteristiche di rappresentazione e di localizzazione ben precise nella sua localizzazione somatica, mentre risulta meno definito in quella viscerale. È dovuto ad una lesione tissutale spesso evidente.
- **Dolore neuropatico.** È tipicamente causato da una modificazione o da una alterazione nella trasmissione dell'impulso lungo le afferenze somato-sensoriali ed è indicativo di un danno a carico dei sistemi di conduzione o a livello delle stazioni di integrazione e trasmissione del sistema nervoso centrale o periferico; spesso non è accompagnato da una lesione tissutale. Il dolore neuropatico comprende sia il dolore dovuto ad alterazioni della percezione sensitiva, come conseguenza di un precedente danno a livello di un nervo (dolore da deafferentazione), sia quello dovuto ad una modificazione del tono simpatico (sistema nervoso autonomo), a nevralgia o neuropatia periferica. Viene descritto come lancinante o urente (che brucia) con parossismi a tipo scossa elettrica o puntura trafittiva e può essere accompagnato da una alterazione della percezione sensitiva. Si incontrano notevoli difficoltà a definire con precisione i confini della sua localizzazione topografica; risulta molto complessa inoltre, la definizione diagnostica delle differenti componenti che concorrono al suo determinismo.
- **Dolore misto.** Definizione utilizzata per indicare la coincidenza delle 2 tipologie di Dolore (nocicettivo + neuropatico) con differente incidenza a seconda dei quadri clinici. Terminologia non condivisa da tutti gli autori

In relazione alle caratteristiche temporali di durata, si ha un dolore:

- **Transitorio.** Vi è attivazione dei recettori periferici presenti sulla cute e in altri tessuti, senza danno tissutale: scompare con la cessazione dello stimolo.
- **Acuto.** È un dolore di tipo nocicettivo, di breve durata in cui solitamente il rapporto di causa/effetto è evidente. Nel dolore acuto, per effetto di una causa endogena o esogena, si ha la fisiologica attivazione dei nocicettori, ed in genere, un danno tissutale: il dolore scompare con la riparazione del danno.
- **Sub-cronico o prolungato.** È sostenuto da una lesione tissutale che guarendo porta alla risoluzione del dolore.
- **Cronico.** Può essere scatenato da un iniziale evento lesivo e/o traumatico, ma si protrae nel tempo per fattori che, sia dal punto di vista patogenetico che fisico, non sono direttamente correlati alla causa iniziale. Tale condizione è associata a profonde modificazioni della personalità e dello stile di vita del paziente, che costituiscono fattori di mantenimento indipendenti dall'azione dei nocicettori.

Mannion & Woolf, Clin J of Pain, 2000

Loeser, The Cl .J.of Pain, 2000¹

2. Sinossi sulle nuove teorie sul dolore: Dolore da sintomo a Malattia

Il termine **dolore** come sinonimo di **sintomo**, è da sempre convinzione profondamente radicata negli operatori sanitari, nei malati e nell'opinione pubblica. Tuttavia, le conoscenze di neuro-fisiologia e anatomo-patologia accumulate in questi ultimi decenni, iniziano a delineare una nuova **sindrome** che potrebbe far classificare il dolore come **malattia**^{II,1,2}. L'ipotesi di trasformare la percezione di dolore e l'insieme di eventi che lo accompagnano in uno specifico quadro clinico - patologico, si scontra però da un lato, con la difficoltà di precisare il concetto di **cronicità/malattia** e dall'altro con il binomio **dolore/sintomo**, il quale esiste e continuerà ad esistere, nella sua forma più tipica di evento di difesa insostituibile, per il mantenimento dell'omeostasi dell'organismo.

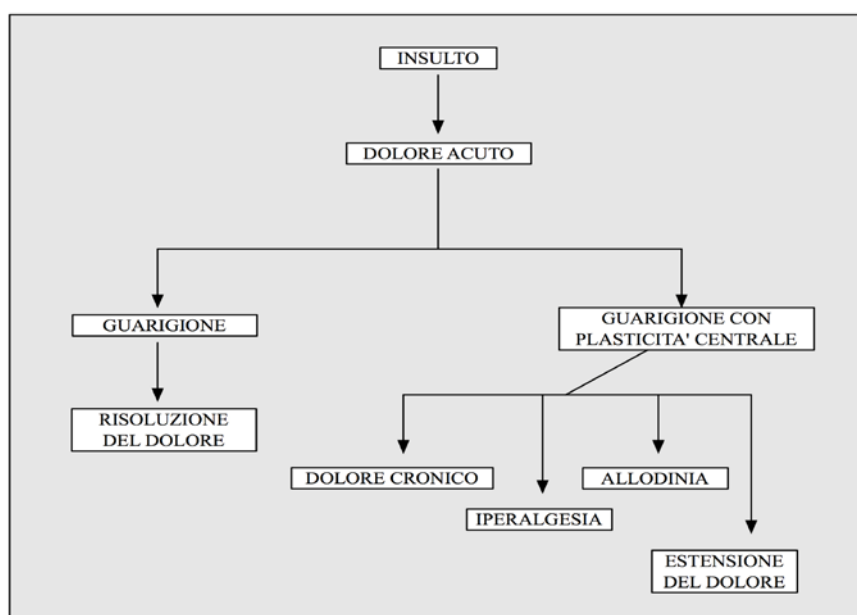
Il dolore:

- é fisiologico (un sintomo vitale, un sistema di difesa) quando rappresenta un segnale d'allarme per una lesione tissutale, essenziale per preservare l'integrità somatica;
- diviene patologico quando si automantiene, perdendo il significato iniziale e divenendo a sua volta una malattia (sindrome dolorosa)^{III}.

Date queste premesse, il fattore **tempo** può erroneamente rappresentare la sola discriminante tra fisiologico e patologico; diviene fondamentale invece, identificare la cronicità anche in termini di alterazioni funzionali e morfostrutturali, reversibili e/o irreversibili. Una distinzione che faccia riferimento alla sola durata del fenomeno dolore è certamente imprecisa in sé, sia per l'arbitrarietà del limite temporale, sia per l'evidenza di sindromi dolorose che condividono caratteristiche del dolore acuto e del dolore cronico.

Oggi si può ipotizzare che la fase di cronicizzazione avvenga sulla base di complessi processi che si realizzano all'interno del sistema nervoso. Vi sono situazioni in cui il danno iniziale, supera la capacità di guarigione dell'organismo; in questi casi, la risoluzione dell'evento non è più seguita dalla scomparsa del dolore (fig. 1).

Fig. 1. patogenesi del dolore cronico



^{II} Raffaelli W. Il dolore come malattia. Ed ISAL 1997.

^{III} Mannion & Woolf. The Clinical Journal Of Pain 2000.

2.1. Quali ipotesi possono spiegare l'evoluzione del dolore da difesa a malattia?

Per comprendere l'evoluzione verso il dolore cronico è necessario considerare, i meccanismi di controllo interni al sistema nocicettivo, i fenomeni patologici che si innescano a seguito di uno stimolo doloroso continuo ed incontrollato e i rapporti fra sistema nocicettivo ed altri sistemi responsabili dell'omeostasi dell'organismo e della sua difesa (sistema endocrino ed immunitario). Ognuno di questi meccanismi può modificarsi ed interagire con gli altri producendo clinicamente la malattia: **dolore cronico**^{3,4,5,6}.

I risultati delle ricerche condotte finora, non permettono però di rispondere in modo esaustivo ad alcuni quesiti fondamentali:

- perché si instaura un dolore cronico?
- quando ciò avviene?
- quali sono gli elementi necessari e quali gli epifenomeni?

Un esempio lampante è dato dal fatto che non vi è accordo su quanto tempo debba intercorrere dall'insulto perché un dolore prolungato possa definirsi cronico: l'intervallo identificato varia da 3 a 6 mesi^{2,7,8,9}. Alcuni meccanismi implicati in questo processo sono noti e se ne conosce l'importanza^{3,4,5,6,10}. Nella seguente tabella sono rappresentati i principali meccanismi coinvolti nella cronicizzazione del dolore (tab. 1).

Tab. 1. meccanismi centrali e periferici implicati nella cronicizzazione del dolore

MECCANISMI PERIFERICI	
Presenza di focolai di scarica spontanea	Anomala attività dell'assone, causata per esempio da neuromi o aree di demielinizzazione
Nuove connessioni fra efferenti motori o simpatici e fibre sensitive	Questo fenomeno è una sorta di corto circuito del SNA, che tende ad automantenersi
Sensibilizzazione adrenergica delle terminazioni in rigenerazione	I neuroni periferici lesi sviluppano una "up regulation" dei recettori adrenergici α_2 , diventando ipersensibili alla stimolazione simpatica
Pseudoinfiammazione	Ruolo della PGE nella percezione algica: sensibilizzazione delle terminazioni nocicettive e polimodali
MECCANISMI CENTRALI	
Perdita dell'inibizione segmentaria	La riduzione/interruzione delle fibre nervose nocicettive causa ipereccitabilità del neurone deafferentato
Perdita dell'inibizione centrale	La perdita del controllo discendente (vie noradrenergiche e serotoninergiche) sui neuroni delle corna posteriori
Attivazione di vie afferenti alternative	La lesione delle vie afferenti spinali può essere vicariata da altre strutture ascendenti, sottoposte o meno al controllo inibitorio centrale
Presenza di tracce mnesiche	Per esempio nelle sindromi da arto fantasma post-amputazione
Plasticità del sistema nervoso	Il SNC modifica la propria funzionalità in risposta ad un insulto: "wind-up", facilitazione, espansione dei campi recettoriali, iperalgesia

Nei processi di sensibilizzazione centrale è determinante il venir meno dei meccanismi inibitori spinali. L'aumento del calcio intracellulare glutamato-indotto, conduce all'attivazione di secondi messaggeri in grado di determinare la trascrizione di alcuni geni (c-fos e c-jun). Altre modificazioni conducono all'espressione di nuovi geni che possono mutare il fenotipo cellulare (es: i neuroni di fibre A β acquisiscono la capacità di produrre neuromodulatori). **Le modificazioni geniche, conseguenti ad una stimolazione dolorosa prolungata, possono determinare cambiamenti dell'espressione genica tale, da causare la progressione a malattia cronica.**

La proiezione ascendente percettiva degli input periferici, già modulata metamericamente in diverse stazioni di integrazione spino-reticolare, subisce un'ulteriore modulazione da parte dei sistemi deputati all'omeostasi endocrino-vegetativa:

- l'asse ipotalamo/ipofisi è in grado di generare risposte adattative e di liberare sostanze ad azione analgesica sistemica (sistema endorfino-enkefalinergico inibitorio e sistema adrenocorticotropo).
- la risposta neurovegetativa è parte integrante del sistema nocicettivo (vie afferenti-efferenti viscerali e somatiche).

2.1.2. Sistema immunitario e dolore cronico

In una recente review Watkins¹¹ illustra le numerose ipotesi relative ai meccanismi centrali e/o periferici responsabili dell'**iperalgesia**. Questo fenomeno, presente in diversi quadri morbosi, è mediato da linfocinine, molecole, che acquisiscono un ruolo centrale nella genesi di numerose patologie algiche sia acute che croniche. Diversi eventi lesivi che inducono iperalgesia (traumi, processi flogistici o degenerativi), attivano le cellule del sistema immunitario che rilasciano mediatori con funzione di segnale; tra questi, vi sono le citochine pro-infiammatorie TNF, IL-1, IL-6, IL-8. La produzione centrale di citochine pro-infiammatorie, come IL-1 β , IL-6 ed il TNF gioca un ruolo chiave nella propagazione di un persistente stato di dolore.

L'attivazione dei recettori di chemochine pro-infiammatorie “down-regola” la funzione analgesica dei recettori oppioidi e ciò incrementa la percezione del dolore nel sito infiammatorio¹².

Anche autoanticorpi anti-MOR (recettore μ), comunemente presenti in pazienti sani, possono partecipare al controllo dell'omeostasi dei linfociti promuovendo l'apoptosi mediata da Fas (CD95). Questi anticorpi hanno una attività morfino-simile¹³.

3. Gli Oppioidi

Gli oppioidi, derivati naturali, sintetici e semisintetici dell'Oppio, sono un gruppo eterogeneo di sostanze ad azione analgesica il cui impiego terapeutico si perde nel tempo. È noto che, nel IXX secolo, Sir. William Osler definisse la morfina "Medicina di Dio" per la sua capacità di lenire il dolore intenso. Da allora, le evidenze a favore dell'uso terapeutico di tali sostanze, incontestabili e universalmente riconosciute, nonché, la scoperta dei recettori specifici e dei leganti endogeni (endorfine), ha portato ad una maggiore conoscenza dei substrati neurofisiologici connessi alla percezione del dolore e, soprattutto, ad una maggiore cognizione sulle indicazioni terapeutiche dei farmaci oppioidi.

3.1. Oppioidi endogeni ed esogeni

Gli oppioidi si legano a recettori specifici, la cui identità si rese nota nel 1973 in seguito all'isolamento e alla caratterizzazione dei loro leganti endogeni, le endomorfine (endorfine), composti analgesici che rivestono un ruolo rilevante nella modulazione della percezione dolorosa.¹⁴

Dopo la scoperta degli oppioidi endogeni¹⁵ e la clonazione di molte delle classi recettoriali, si adottò il termine di "recettori degli oppioidi" per le capacità di legare anche composti chimicamente non correlati alla morfina¹⁶. Oggi, le sostanze con effetti simili all'oppio vengono distinte in: **Oppiacei e Oppioidi**. Alla categoria degli oppiacei appartengono la morfina e le sostanze a struttura chimica morfino-simile; il termine oppioide viene invece utilizzato per designare le sostanze, esogene o endogene, con attività farmacologica morfino-simile (tab. 2).

Tab. 2. tipi di recettori per gli oppioidi ed effetti conseguenti al *binding* recettore-ligando

TIPO RECETTORE	PROTOTIPO DI LIGANDO		AZIONE
	ENDOGENO	ESOGENO	
μ_1	β -endorfina	Morfina	Analgesia sopraspinale
μ_2			
δ	Enkefalina	Ketocylazocina	Depressione respiratoria Effetti cardiovascolari Motilità intestinale
κ	Dinorfina		
ϵ	β -endorfina	N-allylnormetazocina	Analgesia spinale Sedazione Endocrina Effetti allucinatori Disforia
σ			

Modificato da: Ferrante F.M. Principles of opioid pharmacotherapy. J. Pain Symptom Manage, 1996; 11: 265.

L'attività prevalente degli oppioidi endogeni si può così schematizzare:

- Endorfine: μ -agonista
- Dinorfine: κ -agonista
- Enkefaline: δ -agonista
- Morfina e derivati: agonisti su quasi tutti i recettori oppioidi

Peptidi oppioidi endogeni- sono sintetizzati da precursori distinti in :

- **Pomc** (prooppiomelanocortina) precursore comune “oppioidi-acth-msh”. nucleo arcuato-nucleo del tratto solitario, sistema limbico e midollo spinale
- **proencefalina e prodinorfina**: grigio peri-acqueduttale, lamine I e II midollo spinale, nucleo trigeminale (controllo centrale del dolore), amigdala, ippocampo, corteccia, locus caeruleus
- **proorfanina**: ippocampo, corteccia (dolore, addiction, stress, memoria) (nocicettina, nocistatina)

Nocicettina. Il neuropeptide Nocicettina Orfanina FQ (N/OFQ)^{17,18}, è il ligando endogeno per il recettore oppioide ORL-1 conosciuto come NOP¹⁹. Tale recettore presenta analogie strutturali con i 3 recettori oppioidi, tuttavia non è capace di interagire con i ligandi di tali recettori. Diversi studi hanno evidenziato il coinvolgimento di questo neuropeptide con molte funzioni del sistema nervoso centrale, compreso la trasmissione nocicettiva, la risposta allo stress, alcuni processi cognitivi. È stata riportata la capacità di bloccare l'analgesia soprasspinale da oppioidi, ed è stato proposto che possa fungere da peptide anti-oppioide nel controllo del processo di nocicezione cerebrale²⁰. A livello spinale è emerso un effetto predominante antinocicettivo²¹. Nell'ambito di un ulteriore studio per valutare il ruolo della nocicettina nei diversi tipi di dolore, maligno e non maligno, è stato misurato il valore di nocicettina nel liquido cefalorachidiano (Csf) di pazienti sofferenti di dolore cronico. Tramite tecniche radioimmunologiche è stato possibile studiare e valutare la presenza delle diverse concentrazioni di Nocicettina nel Csf e come questa variava in corso di terapia. I dati hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli di nocicettina nei pazienti sottoposti a terapia con morfina rispetto al gruppo di controllo^{22,23}.

3.2. Recettori degli Oppioidi

Il recettore degli oppioidi è una macromolecola transmembrana composta da un sito di *binding* che interagisce con un ligando (il farmaco oppioide) e una regione *trigger*, che attiva una cascata di reazioni biochimiche sequenziali che conducono all'effetto finale, attraverso variazioni dei livelli dell'AMPC intracellulare, mediate da proteine G inibitorie^{24,25}. Si ottiene essenzialmente un'**inibizione neuronale** mediante il blocco del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori. Tutti i recettori oppioidi sono G protein-linked: essi sono inseriti nella membrana plasmatica neuronale. I siti di legame dei vari recettori oppiacei sono sufficientemente flessibili da ospitare ligandi strutturalmente differenti e a permettere una selettività nell'attivazione. Gli oppioidi agiscono su recettori specifici a livello del midollo spinale e del tronco cerebrale (sostanza grigia delle corna dorsali e sostanza gelatinosa di Rolando). I

recettori denominati μ , κ e δ , sono responsabili sia degli effetti positivi (analgesia) ma anche di effetti collaterali (depressione respiratoria, prurito, vomito etc)²⁶ (tab. 3).

Gli effetti mediati dai recettori μ sono: analgesia sopraspinale, euforia, depressione respiratoria, costipazione, prurito, ritenzione urinaria, nausea, vomito, dipendenza fisica.

I recettori κ inducono analgesia spinale, miosi e sedazione, hanno inoltre effetto cardiostimolatorio.

I recettori δ mediano gli effetti dei recettori μ ; sono presenti in circuiti interneuronali. Specifici oppioidi hanno diversa affinità e diversa attività intrinseca (capacità attivante) per ciascuno di questi recettori

Tab. 3. localizzazione dei recettori ed effetto conseguente alla formazione del complesso oppioide-recettore

EFFETTO DEGLI OPIOIDI		LOCALIZZAZIONE DEI RECETTORI	
ANALGESIA			
Spinale		Lamine I e II del corno dorsale	
Trigeminale		Sostanza gelatinosa del n. trigemino	
Sopraspinale		Sostana grigia periacqueduttale, n. mediali del talamo, n. intralaminari del talamo, striato	
RIFLESSI AUTONOMICI			
Soppressione della tosse		N. del tratto solitario, n. commissurale	
- Ipotensione ortostatica - Inibizione della secrezione gastrica - Depressione respiratoria		N. ambiguo, locus caeruleus	
Nausea e vomito		N. del tratto solitario, nn. parabrachiali	
		Collicolo superiore, N. pretettali	
EFFETTI ENDOCRINI			
Inibizione della secrezione di vasopressina		Ipofisi posteriore	
Effetti ormonali		Infundibulo dell'ipotalamo n, ipotalamici, sistema ottico accessorio, amigdala	
EFFETTI COMPORTAMENTALI E SULL'UMORE			
Temperatura		- Amigdala, n. della stria terminale - Ippocampo	
- Fuga e lotta - Ricerca del cibo		- Corteccia, n. mediali del talamo, n. accumbens, gangli della base - Amigdala, n. della stria terminale	
RIGIDITA' MUSCOLARE			
Rigidità muscolare		Striato	

3.3. Oppioidi esogeni: alcune classificazioni

Le classificazioni relative a questa classe di farmaci sono assai numerose. Già la natura della molecola, ci permette di fare una prima suddivisione in alcaloidi naturali, sintetici e semi-sintetici.

Gli alcaloidi naturali, si ottengono per incisione della capsula del *Papaver somniferum* alcuni giorni dopo la caduta dei petali: il lattice bianco che si viene a formare, si addensa lungo le incisure, si indurisce e assume una colorazione scura. Da questo lattice gommoso e scuro, viene estratto (raschiato) l'oppio sottoforma di una massa omogenea contenente circa 20 alcaloidi presenti in concentrazioni differenti, con nucleo fenantrenico o isochinolonic. Tra gli alcaloidi con nucleo fenantrenico, unici a possedere proprietà analgesiche, ricordiamo: morfina, codeina, tebaina. Dagli alcaloidi naturali, sono stati sintetizzati i derivati sintetici e semisintetici.

Derivati sintetici:

- **serie delle fenilpiperidine.** Petidina, Fentanyl
- **serie del Metadone.** Metadone, Destropropossifene
- **serie dei benzomorfan.** Pentazocina
- **derivati semisintetici della tebaina.** Etorfina, Buprenorfina

Le ulteriori classificazioni qui di seguito riportate sono legate a parametri specifici connessi con le caratteristiche della sostanze prese in esame.

Classificazione in relazione alla Potenza farmacologica

Per potenza farmacologia si intende la dose necessaria di farmaco in grado di ottenere un determinato effetto (nel caso degli oppioidi, analgesia ottenibile).

La potenza di un farmaco dipende:

- affinità tra oppioide e recettore, cioè la capacità di un oppioide di legarsi al suo recettore formando un complesso più o meno stabile;
- superamento della barriera emato-encefalica;
- potenza farmacologia specifica del prodotto usato, cioè la capacità di esprimere l'effetto desiderato, caratteristica intrinseca di ogni molecola.

In relazione alla **potenza analgesica**, si distinguono:

- **Oppioidi Deboli.** Codeina, Propossifene
- **Oppioidi Forti.** Buprenorfina, Morfina, Metadone, Fentanyl, Ossicodone, Idromorfone

Attività intrinseca e interazione recettoriale

In relazione all'attività intrinseca e all'interazione recettoriale si distinguono :

- **Oppioidi agonisti puri** (Morfina, Meperidina, Fentanyl, Remifentanyl). Hanno un'attività intrinseca uguale a 1. Il legame determina una variazione conformazionale

e attivazione in modo massimale del recettore con induzione dell'effetto biologico atteso: presentano un rapporto dose-effetto lineare in assenza di un "effetto-tetto" ;

- **Oppioidi agonisti parziali** (Buprenorfina). Hanno un'attività intrinseca compresa tra 0 e 1. La variazione conformazionale, comporta un'attivazione sub-massimale del recettore con l'induzione di un effetto biologico inferiore a 100%. Il rapporto dose-effetto è caratterizzato dalla presenza di un "effetto-tetto": l'aumento ulteriore del dosaggio non comporta un aumento dell'effetto biologico. Tale effetto è poco rilevante nella clinica giacché l'effetto analgesico completo si raggiunge a dosi molto inferiori a quelle necessarie a far sviluppare l'effetto tetto (buprenorfina) ;
- **Oppioidi antagonisti** (Naloxone, Naltrexone). Hanno attività intrinseca uguale a 0. La sostanza legandosi al recettore non ne modifica la conformazione e non permette agli agonisti di legarsi o scalza un agonista già presente. Sono usati nel sovradosaggio;
- **Oppioidi agonisti-antagonisti** (Pentazocina). Si tratta di oppioidi che agiscono su più recettori, comportandosi come agonista su un tipo e come antagonista su un altro .

Tab. 4. CLASSIFICAZIONE IN BASE AL GRADO DI AFFINITÀ RECETTORIALE

AGONISTI PURI (Morfino-mimetici)	• μ_1 Agonista • μ_2 Agonista	Morfina, Fentanyl, Alfentanyl, Sufentanyl, Metadone, Codeina, Destropropossifene
AGONISTI-ANTAGONISTI	• κ Agonista • σ Agonista • μ Antagonista	Nalorfina, Nalbulfina, Pentazocina, Ciclazocina, Butorfanolo
AGONISTI PARZIALI	• μ Agonista Parziale	Buprenorfina ($\kappa?$), (Dezocina σ - $\mu?$), Profadololo, Propiram

3.4. Farmacocinetica e Farmacodinamica

Le prime indicazioni di come l'Oppio ed i suoi alcaloidi esplicassero le loro azioni sono riconducibili a Trendelenburg che dimostrò che la peristalsi intestinale, evocata in un segmento isolato di ileo di cavia, tramite l'incremento della pressione intraluminale, possa essere inibita da concentrazioni di morfina simili a quelle riscontrate dopo somministrazione di una singola dose terapeutica²⁷.

La quantità e la tipologia dei recettori presenti in un tessuto condizionano la risposta farmacologica in termini sia qualitativi che quantitativi (intensità e durata dell'effetto). Tale risposta è comunque condizionata anche dalla farmacocinetica della sostanza utilizzata. Infatti, dopo l'assorbimento nel torrente ematico, la risposta all'oppioide subisce l'influenza del pH plasmatico e risente della tendenza del farmaco a legarsi alle proteine circolanti, con

vario grado di affinità e a cellule con siti recettoriali attivi, quali i monociti. Gli oppioidi quindi abbandonano velocemente il circolo e si localizzano in elevate concentrazioni in tessuti parenchimatosi quali i polmoni, fegato, reni e milza.

Gli oppioidi sono trasformati prevalentemente in metaboliti polari, escreti rapidamente attraverso l'emuntorio renale. I composti con gruppi ossidrilici liberi, vengono rapidamente coniugati con acido glucuronico (morfina, levorfanolo), mentre gli esterî (eroina, remifentanil), vengono idrolizzati da esterasi tissutali per poi essere coniugate con acido glucuronico. Una via metabolica minore è rappresentata dalla N-dimetilazione, che avviene sempre a livello epatico. I farmaci glucuronati vengono escreti anche attraverso la bile, anche se il circolo entero-epatico rappresenta una minima componente del processo di escrezione. Il muscolo scheletrico è il principale serbatoio di riserva di tali farmaci in quanto la maggiore massa, compensa le basse concentrazioni di oppioidi che si possono riscontrare a questo livello. Anche il tessuto adiposo (soprattutto dopo frequenti somministrazioni a dosi elevate di oppioidi, altamente lipofili metabolizzati lentamente, come nel caso del fentanyl), può essere sede di accumulo.

Le concentrazioni cerebrali degli oppioidi sono strettamente legate al superamento della barriera emato-encefalica. La **Minima Concentrazione Analgesica Efficace (MEAC)**, specifica per ciascun oppioide, è la concentrazione plasmatica più bassa che permette di controllare in un singolo paziente un dolore intenso. La MEAC è abbastanza costante individualmente, ma molto variabile tra soggetti diversi. La MEAC individuale varia inoltre con l'intensità del dolore: un dolore molto intenso determina una MEAC più alta.

3.4.1. Meccanismo d'azione

L'effetto biologico di base è quello di **inibizione neuronale**²⁸. Per il raggiungimento di tale effetto, un numero ben definito di recettori deve essere attivato: ogni sostanza presenta una propria capacità di attivazione verso la quale si sviluppa il cosiddetto fenomeno della tolleranza. La tolleranza è l'incapacità dei farmaci di indurre effetti bio-farmacologici simili nel tempo, ed è secondaria ad inattivazione, percentualmente varia, dei recettori specifici (recettori silenti).

I farmaci oppioidi hanno una diversa affinità per ciascun recettore e quindi un'efficacia variabile a seconda del numero di recettori che il farmaco deve reclutare per indurre l'effetto biologico ed inoltre l'attivazione di ciascun recettore media attività differenti. I sistemi principalmente coinvolti, che potenzialmente sono in grado di ridurre l'effetto analgesico degli oppiacei, sono costituiti da peptidi non oppiacei quali la colecistochinina (CCK)

3.4.2. Modulazione delle afferenze nocicettive con farmaci oppiacei

Gli oppiacei agiscono a livello sopraspinale, spinale e periferico. Per semplicità espositiva, gli effetti in questi 3 siti d'azione, verranno esposti separatamente.

Azione a livello sopraspinale. Il grigio peri-acqueduttale PAG (localizzato nella parte superiore del mesencefalo) rappresenta senza dubbio una sede di primaria importanza per l'azione analgesica degli oppiacei²⁹. Altre sedi rilevanti sono il locus caeruleus (nella parte dorsale del ponte) ed aree bulbari, quali il nucleo del rafe magno ed il nucleo reticolare

giganto-cellulare. Schematicamente, possiamo considerare il grigio peri-acqueduttale come una sorta di “centro di controllo”, capace di attivare le vie discendenti noradrenergiche del locus caeruleus e quelle serotoninergiche del nucleo mediano del rafe³⁰.

In realtà, le relazioni funzionali fra queste aree sono molto più complesse.

Azione a livello spinale. Nel midollo spinale gli oppiacei controllano la trasmissione degli stimoli nocicettivi sia in maniera diretta, che mediata dall’attivazione delle vie discendenti³¹. L’azione diretta si esplica sia a livello pre-sinaptico, determinando una ridotta liberazione di trasmettitori eccitatori da parte dell’afferente primario³², che post-sinaptico, mediante l’iperpolarizzazione (inibizione funzionale) dei neuroni spinali da cui partono le vie ascendenti ai centri superiori³³.

L’azione indiretta prevede l’attivazione delle vie inibitorie discendenti noradrenergiche e serotoninergiche che originano dai nuclei del tronco cerebrale³⁴.

Azione a livello periferico. La vecchia concezione secondo cui gli oppiacei sono in grado di esercitare la loro azione anti-nocicettiva esclusivamente nel sistema nervoso centrale è stata riconsiderata alla luce di molti dati sperimentali raccolti negli ultimi anni. Si è dimostrata, la capacità degli oppiacei esogeni ed endogeni (β -endorfina prodotta dalle cellule del sistema immunitario) di ridurre l’iperalgia legata allo sviluppo di un’inflammatione periferica³⁵.

Tab. 5. effetto degli oppioidi e localizzazione dei recettori

EFFETTO DEGLI OPIOIDI	LOCALIZZAZIONE DEI RECETTORI
ANALGESIA	
Spinale	Lamine I e II del corno dorsale
Trigeminale	Sostanza gelatinosa del n. trigemino
Sopraspinale	Sostanza grigia periacqueduttale, n. mediali del talamo, n. intralaminari del talamo, striato
RIFLESSI AUTONOMICI	
Soppressione della tosse	N. del tratto solitario, n. commissurale
- Ipotensione ortostatica - Inibizione della secrezione gastrica - Depressione respiratoria	N. ambiguo, locus caeruleus
Nausea e vomito	N. del tratto solitario, nn. parabrachiali
	Collicolo superiore, N. pretettali
EFFETTI ENDOCRINI	
Inibizione della secrezione di vasopressina	Ipotisi posteriore
Effetti ormonali	Infundibulo dell’ipotalamo n, ipotalamici, sistema ottico accessorio, amigdala
EFFETTI COMPORTAMENTALI E SULL’UMORE	
Temperatura	• Amigdala, n. della stria terminale • Ippocampo
- Fuga e lotta - Ricerca del cibo	• Corteccia, n. mediali del talamo, n. accumbens, gangli della base • Amigdala, n. della stria terminale
RIGIDITA’ MUSCOLARE	
Rigidità muscolare	Striato

3.5. Tolleranza e Dipendenza

Sono molteplici i meccanismi che presiedono l'instaurarsi della tolleranza nei confronti degli oppioidi, alcuni dei quali non sono stati completamente chiariti. Dal punto di vista farmacologico, il fenomeno tolleranza implica, una progressiva perdita di efficacia della sostanza a parità di dosi utilizzate, che si traduce in uno spostamento verso destra della curva dose-risposta. La tolleranza si verifica in seguito alla ripetuta esposizione dell'individuo alla sostanza (somministrazione cronica) anche se sono descritti in letteratura meccanismi che vedono l'instaurarsi in acuto della stessa³⁶.

Questi processi, caratterizzati da grande variabilità sia nello stesso individuo che tra individui diversi^{37,38}, possono comportare uno sviluppo di tolleranza costante, durante la somministrazione a lungo termine o insorgere e progredire in modo accelerato nella fase iniziale del trattamento terapeutico.

Addiction (“dedizione” alla sostanza, dipendenza psichica). Non è un effetto delle proprietà farmacologiche degli oppioidi, si tratta di una **sindrome psicologica e comportamentale**, caratterizzata da un fenomeno di dipendenza da farmaco e da comportamenti aberranti, che spingono il soggetto ad una assunzione compulsiva del farmaco stesso⁶¹.

Una distinzione di questi due fenomeni risulta necessaria³⁹, in quanto i substrati neuro-anatomici sembrano diversi.

3.5.1. Meccanismi ipotetici all'origine di tolleranza e dipendenza

Tra i meccanismi biologici alla base del fenomeno della tolleranza agli oppiacei, quello più accreditato sembra essere legato ad un mancato accoppiamento (funzionale) tra il recettore oppioide e la proteina G (Guanine Nucleotide Binding Protein), deputata al trasferimento all'interno della cellula degli effetti che conseguono alla formazione del complesso oppioide-recettore^{40,41}. Questo, comporta una desensibilizzazione a cui fa seguito l'internalizzazione del recettore stesso da parte della membrana cellulare.

Le **β-arrestine**, sono tra le più importanti proteine coinvolte nella desensibilizzazione ed internalizzazione dei recettori.

Il trattamento a lungo termine con la morfina produce una vera e propria desensibilizzazione e down-regolazione recettoriale che appare cruciale, secondo recenti studi, nello sviluppo della tolleranza per gli oppioidi⁴².

Vi sono altri meccanismi che possono avere un ruolo nella genesi del fenomeno della tolleranza, come il coinvolgimento di circuiti neuronali attivati dagli oppioidi e ruolo dei neuropeptidi “anti-oppioidi”. Le differenti ipotesi non si escludono a vicenda.

La tolleranza si sviluppa anche in conseguenza della somministrazione spinale di oppioidi, sebbene sembra svilupparsi più lentamente e in misura minore rispetto all'uso degli oppioidi sistemici⁴³.

3.6. Variazioni nei sistemi oppioidi

Sostanziosi dati clinici e sperimentali supportano l'ipotesi che gli effetti degli oppiacei, soprattutto l'analgesia ottenibile, non siano invariabili ma differiscano nei diversi stati di dolore. Il problema principale è costituito dal trattamento del dolore laddove vi sia una ridotta sensibilità agli oppiacei. Il dolore neuropatico (sempre poco responsivo) appartiene frequentemente a questa categoria; evidenti dati sperimentali indicano però, che i dolori infiammatori siano caratterizzati da un aumento di sensibilità a questa classe di farmaci.

3.6.1. Farmacogenetica

La farmacogenetica del dolore, si occupa dello studio di geni coinvolti nella modulazione dello stimolo nocicettivo, nella suscettibilità allo stimolo doloroso, e soprattutto, nella variabilità inter-individuale alla risposta ai farmaci analgesici, tra i quali gli oppioidi. Grazie alla farmacogenetica, si è in grado di stabilire, sia la variabilità esistente nelle risposte “fisiologiche” a stimoli nocicettivi, sia la predisposizione ad una sensibilità “esagerata” al dolore presente in alcuni individui. Gli studi focalizzati su una classe di geni che presentano polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) coinvolti nel metabolismo dei farmaci oppioidi e nei loro recettori, hanno il fine di riconoscere i profili genetici individuali, per potere individuare una terapia adeguata per i pazienti affetti da patologie dolorose.

La classe di geni che presentano polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) comprende:

- **OPRM1 (μ -opioid receptor)** appartiene ad una famiglia di recettori che mediano la risposta fisiologica all'azione degli oppioidi endogeni, quali le endorfine, le encefaline e le dinorfine e degli oppiacei esogeni, quali la morfina.
- **OPRM1** presenta un polimorfismo della regione codificante A118G, (scambio in posizione 118 di un'adenina con una guanina), che porta alla sostituzione di un'asparagina in posizione 40 con un aspartato (N40D). Il genotipo wild type di questo polimorfismo è associato ad una maggiore diminuzione del dolore, rispetto al genotipo mutato^{44, 45};
- **Il gene COMT (Catecolo-O-metiltransferasi)** Un frequente polimorfismo di questo gene è, V158M, che contribuisce alla regolazione della funzionalità del recettore degli oppioidi⁴⁶;
- **Il gene ABCB1/MDR1 (multiple drug resistente 1)** ha la funzione di espellere le sostanze esogene all'esterno delle cellule.

La miglior risposta analgesica si verifica nei soggetti che sono contemporaneamente OPRM1+ e ABCB1/MDR1-.

3.7. *Oppiacei e interazione con il Sistema Neuro-immuno-ormonale*

Fin dall'inizio degli anni '80 molti ricercatori hanno evidenziato come gli oppioidi, endogeni ed esogeni, potessero modificare la funzione immunitaria⁴⁷, dimostrando la presenza di recettori specifici per gli oppioidi sulle membrane dei monociti⁴⁸, complemento⁴⁹ e sulle cellule NK⁵⁰.

La produzione di neuropeptidi ad opera di cellule immunitarie inizialmente fu osservata come reazione a stimoli virali o mitogeni; studi successivi dimostrarono che ciò avveniva anche in risposta ad input ipotalamici^{51,52}.

I linfociti sono in grado di produrre ACTH, TSH, GH e PRL in risposta allo stimolo della corticotropina. Le cellule immunocompetenti possono secernere peptidi POMC derivati quali la Endorfina e le Enkefaline e rilasciarle dopo input ipotalamo-ipofisari. Alcuni autori⁵³, senza che vi sia consenso unanime⁵⁴, riportano che i linfociti, in risposta a stimoli antigenici producono piccole quantità di ACTH e β -Endorfina.

Studi recenti di neuroimmunologia comparata, hanno dimostrato che sia nei vertebrati che negli invertebrati, i segnali molecolari di sostanze oppioidi vengano usati per una comunicazione bi-direzionale tra il sistema nervoso, endocrino, vascolare ed immunitario come in un sistema di autoimmuno-regolazione⁵⁵.

La morfina blocca le risposte immunitarie cellulari al TNF e alla sostanza P, sopprime la migrazione delle cellule dal sangue ed inibisce la chemiotassi e la fagocitosi⁵⁶.

L'attivazione di recettori di tipo μ è classicamente associata ad **immunosoppressione**^{57,58}.

La **somministrazione cronica** di morfina modifica numerose funzioni del sistema immunitario^{59,60} esercitando un ruolo genericamente inibitorio sia a livello centrale che periferico^{61,62}. La morfina utilizzata cronicamente per via orale inibisce l'attività delle **cellule NK** e che tale effetto è ancor più potente quando si somministra il farmaco per via spinale, mentre incrementa l'attività **cellulare di tipo LAK** (azione più evidente dopo somministrazione del farmaco per via orale rispetto alla via intratecale) nei pazienti affetti da patologia tumorale; ciò dimostra come l'immuno-inibizione sui linfociti non sia alterata nella propria potenzialità reattiva⁶³. Queste diversità di comportamento sulle attività delle cellule immunitarie potrebbero derivare dalle diverse interferenze che si definiscono con il rilascio dei neurormoni PRL e GH. Dai risultati emersi da uno studio in cui si andava a valutare il possibile ruolo della PRL⁶⁴, somministrando Bromocriptina in associazione o meno all'infusione di morfina si suppone l'esistenza di un secondo messaggero, differente dalla prolattina, che agisce sulle cellule oppioidi ubicate sui recettori delle cellule T o che lo stesso recettore abbia differenti sensibilità dose-dipendenti¹²².

In generale, si può dire che la morfina ed i peptidi oppioidi endogeni esercitano un'azione simile sugli ormoni ipofisari^{65,66}. La loro iniezione endovenosa porta ad un incremento del GH mentre inibisce la secrezione di LH, FSH e TSH in molte specie animali⁶⁷. La somministrazione sistemica di enkefalina innalza i livelli di GH e PRL ma deprime la secrezione di LH, FSH cortisolo e ACTH⁶⁸.

Il naloxone è in grado di antagonizzare le variazioni ormonali indotte dagli oppiacei e dai peptidi oppioidi endogeni.

3.7.1. Effetti degli oppiacei sul rilascio di ormoni

Vasopressina (ADH)

La morfina provoca liberazione di ADH⁶⁹.

Prolattina (PRL)

É noto che la somministrazione acuta di oppiacei esogeni determini un incremento nei valori basali di prolattina plasmatici^{70,71}; secondo taluni autori⁷², si sviluppa una tolleranza agli effetti della morfina sul turnover della dopamina e sulla concentrazione plasmatica di prolattina.

Ormone della crescita (GH)

Molteplici studi suggeriscono che meccanismi adrenergici, serotoninergici, colinergici e gabaergici intervengano nel rilascio di GH indotto dai peptidi oppioidi¹²⁵: d'altronde la risposta di questo ormone alla somministrazione degli oppiacei non è univoca dipendendo dalle condizioni in cui viene effettuato l'esperimento e dalle dosi di farmaco utilizzate.

Tiroide

Risultati non univoci esistono anche negli studi sull'uso cronico di oppiacei nell'uomo

Asse ipofisi-surrene

La somministrazione cronica di sostanze oppioidi comporta secondo taluni autori una ridotta risposta dei surreni all'ACTH⁷³ mentre per altri⁷⁴ tale risposta è conservata normale. Concorde sembra il rilevamento di alterazioni del ritmo circadiano del cortisolo con l'appiattimento del picco mattutino.

Apparato riproduttivo

L'interferenza degli oppiacei sugli ormoni coinvolti nella regolazione dell'apparato riproduttivo è stata oggetto di numerosi studi con risultati talora contraddittori.

3.8. Gli Oppioidi nella pratica clinica

Una corretta valutazione del dolore è la conditio sine qua non per un trattamento efficace. La raccolta anamnestica, andrà a porre particolare attenzione circa le cause del dolore, indagando sull'insorgenza, tipo, sede, irradiazione, durata, intensità e sugli schemi temporali del dolore; verranno presi in considerazione poi, anche eventuali fattori aggravanti o allevianti. È inoltre indispensabile l'esame fisico che si potrà avvalere di indagini strumentali precedentemente effettuate, ed anche di esami ematochimici, neurologici, radiologici, nonché la considerazione dello stato psicologico del paziente.

Il dolore viene abitualmente definito in base alla patologia a cui è associato come sintomo (dolore da cancro, dolore vascolare, etc) e stimato in base alla sua intensità, con ipotetiche scale valutative (VAS Visual Analog Scale, GRS Graphic Rating Scale, etc.)

La conoscenza della componente fisiopatologica è indispensabile per garantire una stadiazione algica atta ad avviare procedure più idonee, sia per la prevenzione di patologie dolorose invalidanti, sia per la terapia antalgica in senso stretto, a prescindere dall'approccio terapeutico diretto verso la patologia generante l'evento lesivo iniziale.

L'utilizzo dei farmaci nei pazienti affetti da sindromi dolorose non ha solo il fine di lenire il dolore, ma, per quanto possibile, adiuvato da altre strategie terapeutiche, mira al raggiungimento di diversi obiettivi primi tra tutti la guarigione e la prevenzione.

La guarigione è quel fine perseguibile ove la malattia è conseguenza di eventi lesivi determinanti fenomeni patologici a carattere flogistico in cui l'uso dei farmaci permette non solo il controllo del dolore, che qui è prettamente un sintomo, ma la regressione dell'evento patogenetico. Lo stesso fine è perseguibile nelle Sindromi Dolorose Croniche, in cui l'evento eziologico prescinde dalla patogenesi della Sindrome che ha nel Dolore l'evento determinante sia i caratteri clinici sia la prognosi invalidante.

Si parla di prevenzione quando l'uso corretto degli analgesici permette di prevenire l'instaurarsi (o comunque di limitarne la gravità) della Sindrome Dolorosa Cronica, malattia che modifica sia l'organizzazione anatomo-fisiologica del Sistema Nervoso sia l'omeostasi immuno-endocrina.

Vi è una prevenzione primaria, che ha il fine di contrastare l'instaurarsi delle modificazioni citate, nonché delle reazioni neurovegetative modulate dal dolore (ipo-ossigenazione cellulare con incremento degli eventi critici cardiocircolatori, etc.); vi è una prevenzione secondaria invece, che mira a ridurre la limitazione funzionale, che consegue alla patologia dolorosa e quindi a prevenire la degenerazione cronica automantenentesi (artrosi, flogosi, dolore, reazioni simpatico mediate, blocco funzionale, incremento della degenerazione articolare). Un esempio è dato dai quadri neoplastici che presentano, pur nella unicità della eziologia iniziale, una continua difformità di quadri algici che comportano variazioni di approccio terapeutico frequenti.

Un altro esempio è rappresentato dalla malattia erpetica, che richiede procedure diverse a seconda che si voglia trattare la malattia virale (auto-guarigione con necessità di prevenzione solo delle possibili complicanze sistemiche) o trattare la malattia dolore, provocata dalla degenerazione neurologica asso-ganglionare, secondaria all'infezione erpetica, che presenta una propria espressività evolutiva sia clinica che patogenetica⁷⁵.

L'iter terapeutico prescelto, deve essere dunque preceduto, da una diagnosi del tipo di dolore: una corretta stadiazione clinico-terapeutica, deve considerare anche lo stato globale di salute del paziente ed assumere un carattere dinamico, specie nelle malattie degenerative ingravescenti. Questo modello di selezione clinica, viene utilizzato anche per le sindromi dolorose da malattia oncologica; proprio in questo ambito, la World Health Organization (WHO), ha proposto una scala terapeutica, definita scala sequenziale, come modello operativo ufficiale.

3.8.1 Tipi di Dolore e oppiacei

a) Dolore da Cancro

Il dolore oncologico rappresenta un problema di salute pubblica mondiale; ad oggi, le stime relative alle diagnosi di cancro, si aggirano intorno a 11 milioni di nuovi casi/anno e 7 milioni di decessi/anno, per tale patologia⁷⁶.

Solo in Italia sulla base dei più recenti dati dei Registri tumori, si stima che i nuovi casi di tumore diagnosticati nel 2006 siano stati circa 253 mila, 133 mila fra gli uomini e 120 mila fra le donne (fascia di età 0-84 anni). Complessivamente, l'incidenza dei tumori nella popolazione italiana è ancora in aumento, soprattutto, ma non esclusivamente, per la proporzione crescente di anziani, la frazione della popolazione che presenta un maggior rischio di sviluppare patologie tumorali⁷⁷.

In questo tipo di paziente, il dolore è l'espressione di un disagio vitale. Non rappresenta più solamente un sintomo, ma diviene un modo di essere, di vivere, di percepire (**dolore-malattia**). Per definire la necessità di un approccio globale ed integrato al sintomo e alla sofferenza che ne deriva, si parla spesso nel malato di cancro di **Dolore Totale**.

Il dolore affligge la maggior parte dei pazienti con malattia tumorale. Nel 35-40% dei casi, è già presente in fase precoce o alla diagnosi, in fase avanzata tale percentuale raggiunge il 70% e in fase terminale si approssima al 100%. L'*undertreatment* è un'evidenza tutt'altro che infrequente, raggiungendo in alcune valutazioni anche il 40% dei casi.

L'eziologia del dolore da cancro è riconducibile:

- 65-70% direttamente al cancro;
- 25-30% alla terapia antineoplastica quali esiti di interventi chirurgici / Radioterapia-chemioterapia (in genere neuropatie posttrattamento);
- 0-10% non associato al cancro quali Herpes zoster (> frequenza)

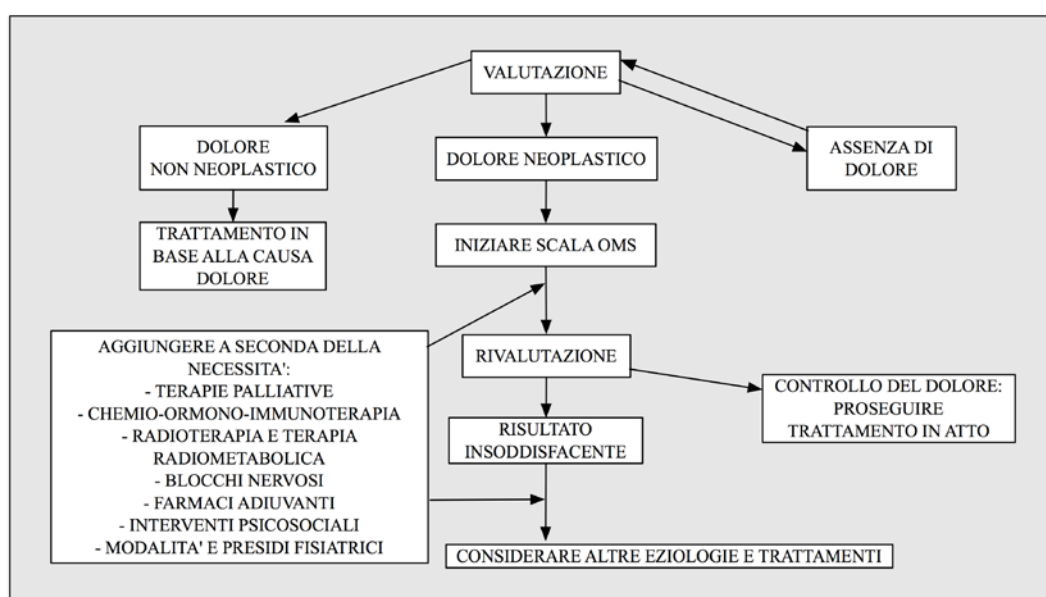
Nel paziente oncologico, frequente è l'osservazione della concomitante presenza di più tipi di dolore a patogenesi distinta, soprattutto per i soggetti affetti da neoplasie che danno metastasi ossee (cancro della mammella, del polmone e della prostata)

Tab. 7. incidenza di dolore in relazione alla sede primitiva di cancro

INCIDENZA DI DOLORE IN RELAZIONE ALLA SEDE PRIMITIVA DI CANCRO	
Ossa	85%
Cavità orale	80%
App. genito-urinario	75% (maschi) - 70% (femmine)
Mammella	52%
Polmone	45%
App. gastro-enterico	40%
Linfomi	20%
Leucemie	5%

Da un punto di vista clinico, di fondamentale importanza per un approccio terapeutico ottimale è la valutazione del meccanismo fisiopatologico, delle caratteristiche temporali, dell'intensità e delle sedi colpite. Una differenziazione tra dolore nocicettivo e neuropatico assume rilevanza, in virtù della diversa risposta ai farmaci analgesici; effettuata la diagnosi differenziale, si potrà così adottare il programma terapeutico più efficace in termini di gestione del dolore e quindi di miglioramento della qualità della vita (fig. 8).

Fig. 8. algoritmo per la gestione del dolore cronico oncologico



La scala analgesica: approccio terapeutico standardizzato nel trattamento del dolore da cancro. Nel 1986 l'OMS ha stabilito che la terapia di prima scelta nel dolore oncologico moderato-severo è rappresentata dalla somministrazione di oppioidi.

Sebbene l'adozione dei trattamenti previsti da questa scala analgesica migliori il controllo del dolore nella maggioranza dei pazienti, si stima che circa il 5-25% di essi non

riuscirà a controllare adeguatamente il dolore seguendo queste linee guida^{78,79,80,81}. E' pertanto stata proposta nel 1997, una nuova scala a quattro gradini in cui si prevede, al IV, la somministrazione intratecale di farmaci, indicata nei pazienti che non riescono a controllare la sintomatologia dolorosa con le vie di somministrazione tradizionali o nei soggetti che non tollerano dosi elevate di oppiacei orali a causa degli effetti collaterali sistemici⁸²

Fig. 9. scala sequenziale analgesica a tre gradini (who)

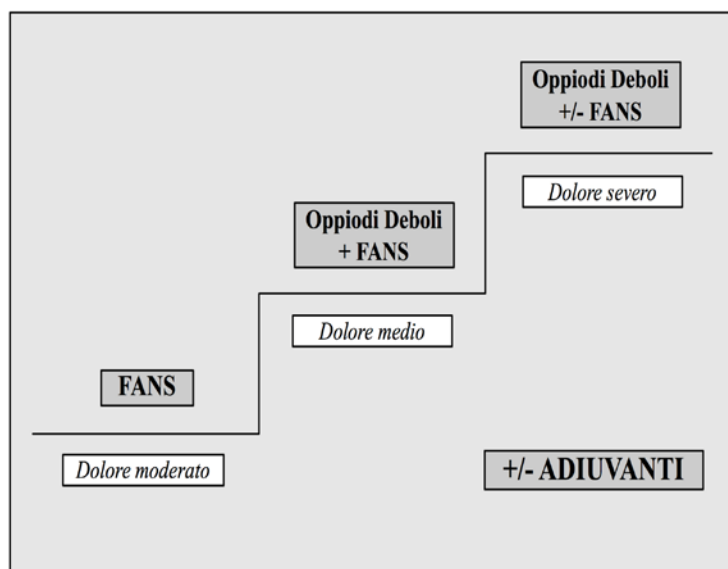
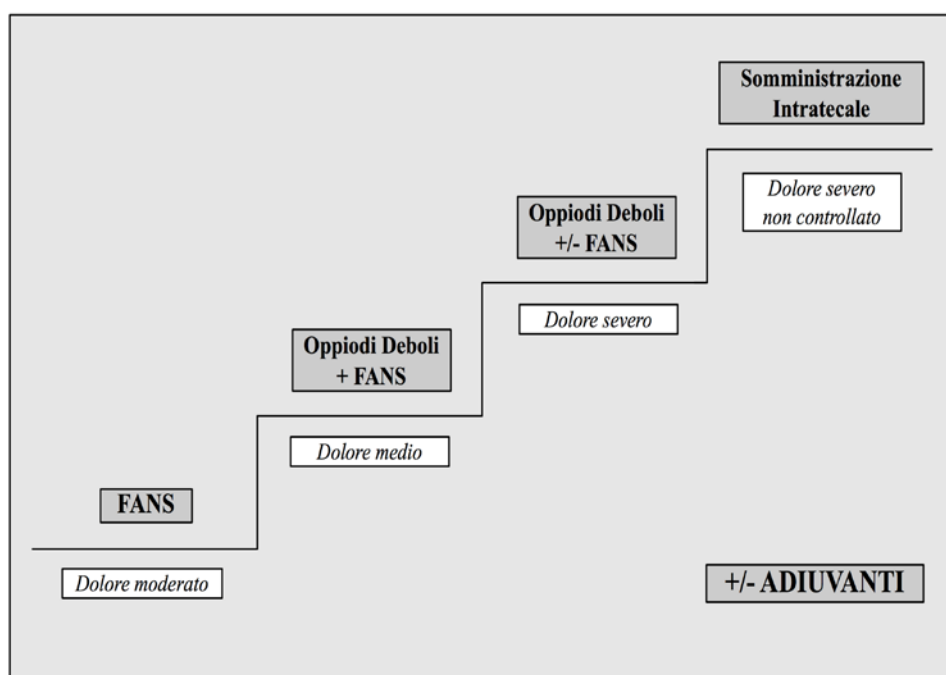


Fig. 10. scala sequenziale analgesica a quattro gradini



Breakthrough pain

Con questa espressione, tipicamente anglosassone, si definisce l'aumento transitorio dell'intensità del dolore in un paziente con dolore di base ben controllato da una terapia analgesica (con oppiacei) somministrata in modo continuato.

Una Consensus Conference organizzata dell'European Association of Palliative Care (EAPC) ha suggerito il termine episodic pain, come alternativa a breakthrough pain, per definire una "transitoria esacerbazione del dolore che compare in una situazione di dolore persistente altrimenti stabile"⁸³. La versione italiana di tale definizione acquisisce il connotato di "dolore episodico intenso".

Da studi condotti tra il 1990 e il 2003 emerge una notevole eterogeneità di risultati; la prevalenza di dolore episodico intenso risulta compresa tra il 19% e il 95%. Due recenti studi multicentrici italiani hanno riportato una prevalenza di dolore episodico intenso, in pazienti oncologici in stadio avanzato, rispettivamente del 29,6% e del 32,4%^{84,85}. Dal punto di vista clinico, Partenoy, in uno studio pubblicato nel 1990, fu il primo a definire le caratteristiche cliniche del breakthrough pain; tali caratteristiche sono schematizzate nella seguente tabella (tab. 12).

Tab. 12. caratteristiche del breakthrough pain proposte da portenoy, 1990

CARATTERISTICHE DEL BREAKTHROUGH PAIN	Intensità del dolore (scala a 5 punti)	
	Sede del <i>breakthrough pain</i> (confrontata con la sede del dolore di base)	
	Caratteristiche temporali	• frequenza • rapidità di insorgenza (dalla prima percezione alla massima intensità) • durata
	Correlazione tra <i>breakthrough pain</i> e terapia analgesica di base	
	Eventi precipitanti (assenza di eventi, eventi prevedibili e non prevedibili)	
	Caratteristiche fisiopatologiche	• somatico • viscerale • neuropatico • misto
	Eziologia	presenza o assenza di correlazione con neoplasia o con terapia anti-neoplastica
	Fattori palliativi	

Nella maggior parte dei casi, (85%) la natura del dolore episodico intenso risulta correlata, ai meccanismi che generano il dolore neoplastico di base, (metastasi ossee, compressione e stiramento strutture nervose, ostruzione di viscere cavi); nel 10-15% alla terapia antitumorale^{86,87,88}.

Alcuni autori suddividono il dolore episodico intenso, secondo una classificazione che non viene universalmente condivisa, in:

- incidente
- idiopatico
- dolore da effetto di fine dose^{180,89}

Il dolore incidente, può essere causato sia da eventi scatenanti prevedibili (movimenti attivi e passivi, contatto, stazione eretta), sia non prevedibili o involontari (tosse, vomito, defecazione, distensione del tratto urinario o intestinale, flatulenza). La prevalenza del dolore incidente varia tra il 32 e il 90%^{90,183}.

Il dolore episodico causato da metastasi ossee rappresenta la forma più comune di dolore incidente; l'approccio terapeutico risulta difficoltoso, per tale ragione, la prognosi risulta spesso sfavorevole^{91,92}. Le metastasi ossee causano spesso un dolore localizzato, ma possono essere responsabili anche di dolori riferiti, spasmi muscolari o parossismi dolorosi di origine neuropatica⁹³. In assenza, invece, di specifiche attività o fattori scatenanti, il dolore episodico intenso viene definito idiopatico (prevalenza 28-45%): si tratta di una forma di dolore spontaneo che rispetto a quello incidente presenterebbe maggiore durata e minore intensità.

Per dolore da fine dose (prevalenza: 2-29%) invece si intende un dolore che ha caratteristicamente un onset lento; esso si verifica all'esaurirsi dell'efficacia dell'ultima dose della terapia analgica di base somministrata. In realtà, esso potrebbe anche essere considerato come un dolore di base solo parzialmente controllato o la conseguenza di un piano terapeutico mal impostato¹⁸⁰. In altri casi, nonostante il piano terapeutico corretto, vi possono essere eventi inattesi di altra natura, come il vomito o il rigurgito dell'analgesico assunto per bocca, che possono scatenare una crisi dolorosa episodica dovuta alla mancata o limitata assunzione del farmaco^{94,177}.

Da un punto di vista terapeutico, vi è una oggettiva difficoltà di gestione di questo tipo di dolore viste le caratteristiche che lo contraddistinguono.

La terapia al bisogno, (in pazienti già sottoposti a terapia continua con farmaci del 3 scalino della scala OMS), si avvale dell'uso di un oppiaceo potente a immediato rilascio: uso della via IV – morfina-buprenorfina uso anche a domicilio / fentanyl (uso ospedaliero) o Morfina per os a rilascio immediato (soluzione orale 20 mg/ml, sciroppo 2 mg/ml, flialoidi da 10, 30 mg), buprenorfina sublinguale (csp 0.3 mg) .

Oppure il fentanyl citrato transmucosale orale che ha un onset molto più rapido di ogni altro oppioide simile alla via IV Il fentanyl citrato transmucosale orale è l'oppiaceo a immediato rilascio maggiormente studiato, in particolare in confronto con la morfina orale ad immediato rilascio e la morfina iniettabile^{95,96,97,98}. Le sue caratteristiche farmacocinetiche si avvicinano molto a quelle della morfina somministrata ev; in più, presenta una maggiore maneggevolezza nel caso pazienti ambulatoriali o seguiti in programmi di cure domiciliari.

Tab. 8. farmaci adiuvanti nel dolore da cancro

FARMACO	INDICAZIONI	DOSAGGIO	NOTE
ANTICONVULSIVANTI*			
Carbamazepina	Dolore neuropatico, specialmente se lancinante, “a flash”	100 mg alla sera da aumentare ogni settimana se necessario fino a 400 mg ogni 12 ore	La risposta può evidenziarsi dopo alcuni giorni; spesso è necessario raggiungere dosi anticonvulsivanti; rischio di mielotossicità; si consiglia di controllare i livelli ematici della carbamazepina
Gabapentina	Dolore neuropatico, specialmente se continuo, bruciante, associato a disestesie	300 mg alla sera da aumentare ogni 3 giorni di 300 mg/die raggiungendo almeno 400 mg ogni 8 ore (incrementabili fino a 3600 mg/die)	Spesso è necessario raggiungere elevati dosaggi per avere una buona risposta
ANTIDEPRESSIVI			
Amitriptilina Anche gli antidepressivi di più recente introduzione (bicipilci e SSRI) sono efficaci nel dolore neuropatico	Dolore neuropatico, specialmente se continuo, associato a disestesie	Iniziare con 10 mg (1 gg=2 mg) alla sera da aumentare di 10 mg ogni 3 giorni, se necessario, fino a 75 mg/die	La risposta può evidenziarsi dopo alcuni giorni (4-7 giorni). Può essere associata agli anticonvulsivanti
CORTICOSTEROIDI			
Desametasone	Dolore causato da edema peritumorale: - compressione di nervi, di plessi o del midollo spinale - infiltrazione d’organo con compressione di strutture vascolari, capsulari e/o duttali Cefalea da ipertensione endocranica	16-24 mg/die per os, IM o EV per almeno 5-7 giorni; successivamente diminuire il dosaggio di 2mg al giorno fino al dosaggio minimo efficace nel controllo dei sintomi	Sono antinfiammatori e antiemetici, migliorano il tono dell’umore e stimolano l’appetito. Si consiglia la somministrazione al mattino (minore interferenza con il sistema ACTH-cortisolo) o in 2 somministrazioni giornaliere, di cui l’ultima non oltre le ore 18 (per evitare insonnia). Numerose interazioni ed effetti indesiderati (iperglicemia, ritenzione idrica, patologie gastriche, candidosi del cavo orale). Possibili reazioni psicotiche ed insonnia
DIFOSFONATI			
Clodronato (1° generazione)	Dolore osseo da metastasi litiche (inibiscono l’attività osteoclastica)	EV 300 mg/die per 3-5 giorni	Il pamidronato e lo zoledronato hanno dimostrato buona efficacia antalgica; non ci sono risultati sul dolore incidente; gli effetti indesiderati più frequenti sono una diminuzione della calcemia in pazienti con malattia metastatica ed una sindrome simil-influenzale che scompare con la prosecuzione del trattamento
Pamidronato (2° generazione)		EV 60-90 mg ogni 3-4 settimane	
Zoledronato (3° generazione)		EV 4 mg ogni 3-4 settimane	
NEUROLETTICI			
Levomepromazina	Possibile efficacia per - tenesmo - sensazione fantasma dopo amputazione del retto o cistectomia	Iniziare con 12,5 mg ogni 8 ore da aumentare gradualmente, se necessario, fino a 100 mg ogni 8 ore	L’effetto analgesico è anche da attribuire a fenomeni indiretti quali miglioramento del sonno, diminuzione dell’ansia e della nausea
Aloperidolo		Iniziare con 2 mg ogni 8 ore da aumentare gradualmente, se necessario, fino a 6-8 mg ogni 8 ore	

B) Dolore Non da Cancro

Il dolore Cronico

Esso rappresenta un problema di vaste proporzioni in ambito medico e sociale, che interessa 70 milioni di persone negli Stati Uniti, 5 milioni di persone in Gran Bretagna⁹⁹, e il 40% della popolazione svedese¹⁰⁰. Un recente studio sulla prevalenza del dolore¹⁰¹, condotto in 14 nazioni, ha dimostrato che il 22% dei pazienti che si sottopongono a una prima visita, lamenta una sintomatologia dolorifica cronica.

Il dolore cronico può essere causato da lesioni o irritazioni del sistema nervoso e può includere diagnosi come dolore radicolare persistente post-chirurgia spinale, sindrome dolorifica regionale complessa (CRPS), osteoporosi, nevralgia postoperatoria, neuropatia periferica, sindrome dolorosa dell'arto fantasma, fratture da compressione o altre patologie. La causa più comune di dolore cronico è forse rappresentata dalla Sindrome Post-laminectomia (FBSS), un dolore residuo che persiste malgrado il ricorso a diversi interventi chirurgici spinali o altre procedure terapeutiche. Negli Stati Uniti il dolore lombo-sacrale affligge la vita di almeno 19 milioni di persone, più del 14% della popolazione adulta¹⁰². Il consenso pressoché unanime ottenuto in ambito oncologico nell'utilizzo degli oppioidi non risulta tale, di fronte ad un paziente affetto da dolore cronico cosiddetto "benigno." Le perplessità legate all'uso di farmaci oppiacei già menzionate, assumono particolare rilevanza in questo ambito. La maggiore aspettativa di vita che presuppone schemi terapeutici estremamente lunghi e complessi, aumenta i timori e i retaggi culturali che vedono l'uso degli oppioidi come ultimo, estremo tentativo, di alleviare le sofferenze umane. La mancanza di consenso viene facilitata inoltre, dalle scarse evidenze rilevabili in letteratura; un esiguo numero di studi associato ad un altrettanto esiguo numero di pazienti reclutati, rende complesso lo stilare un approccio terapeutico standardizzato. Quindi anche in ambito "benigno", viene utilizzata la scala sequenziale dell'OMS.

La classificazione del dolore persistente in termini fisiopatologici può aiutare il clinico a scegliere la terapia più appropriata e a determinare la prognosi.

Solitamente gli oppiacei sono riservati al dolore moderato o severo che non ha risposto alla terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS); spesso sono usati in combinazione con gli adiuvanti o con altri agenti analgesici. Il trattamento con oppiacei nel dolore cronico "benigno" anche in questo caso si basa sulla approfondita valutazione a cui il paziente verrà sottoposto; il paziente verrà poi edotto circa l'iter terapeutico che si andrà ad utilizzare. La scelta terapeutica più appropriata per la "cura" del dolore, deve essere preceduta:

- da una attenta valutazione del tipo di dolore (classificazione patogenetica)
- da una corretta stadiazione clinico-terapeutica
- da una valutazione delle condizioni generali del paziente

Come precedentemente esposto per il dolore oncologico, anche di fronte ad un dolore cronico benigno, l'approccio terapeutico deve assumere un carattere dinamico in virtù

dell'esistenza di patologie ingravescenti e degenerative che anche se definite "benigne" possono ripercuotersi sulla qualità della vita del paziente in modo rilevante.

Nella gestione del dolore cronico di natura non oncologica, è di fondamentale importanza che l'operatore sanitario sia a conoscenza delle diagnosi differenziali, delle definizioni di dipendenza fisica, tolleranza, pseudo-tolleranza, comportamenti aberranti, dipendenza e pseudo-dipendenza. Alcune categorie di pazienti devono essere escluse, in particolare i soggetti con storia di tossicodipendenza o che abusano di sostanze farmacologiche che ne compromettano la capacità di autocontrollo.

Minori e soggetti senza capacità di intendere, devono essere sottoposti a valutazioni peritali o deve esistere un dettagliato consenso dei tutori. Particolare cautela deve essere posta di fronte a pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale, con lesioni deafferentative complete, con disturbi psichiatrici, con contenziosi medico-legali in atto, con disfunzioni della sfera sessuale, con anamnesi positiva per allergia agli oppioidi.

Sindromi cliniche prevalenti

Sindromi rachidee

Le alterazioni a carico del tratto lombo-sacrale del rachide, assumono un'estrema rilevanza nei paesi occidentali, interessando una vastissima fascia della popolazione adulta (60-80% dei soggetti >50 anni e circa il 100% di quelli >60 anni). Le affezioni cronico-degenerative della colonna vertebrale, sono una delle cause più frequenti di accesso diretto al Medico di Medicina Generale, (al secondo posto dopo il comune raffreddore) dal momento che quest'ultimo è quasi sempre il primo sanitario ad iniziare il percorso assistenziale. Sotto il profilo della molteplicità delle sofferenze e dei costi economici e sociali indotti (assenze per malattia, cure, cambiamenti di lavoro, invalidità) queste condizioni rappresentano uno dei principali problemi sanitari nel mondo del lavoro, essendo il dolore lombo-sacrale (*low back pain* degli anglosassoni) una delle più frequenti cause di riduzione temporanea o permanente della capacità lavorativa¹⁰³.

In Italia, secondo indagini ISTAT le sindromi artrosiche sono, le affezioni croniche di gran lunga più diffuse, le affezioni acute dell'apparato locomotore sono al secondo posto nella prevalenza puntuale di patologie acute accusate dagli italiani. Sempre in Italia, le sindromi artrosiche sono al secondo posto tra le cause di invalidità civile. Secondo stime provenienti dagli Istituti di Medicina del Lavoro, le patologie croniche del rachide sono la prima ragione nelle richieste di parziale non idoneità al lavoro specifico. Tra gli infortuni sul lavoro, la lesione da sforzo, che nel 60-70% dei casi è rappresentata da una lombalgia acuta, non fa registrare alcun trend negativo.

Le spondilo-disco-artropatie vengono spesso incluse tra le *work-related diseases* ovvero tra patologie cronico-degenerative ad eziologia multifattoriale rispetto alle quali l'ambiente di lavoro può assumere talvolta il ruolo di concausa diretta. E' necessario sottolineare che fattori quali: età, sesso, fattori costituzionali, psicosociali, iatrogeni, possono contribuire in maniera sostanziale alla genesi del *low back pain*, ma vi sono anche condizioni

in cui l'origine non appare connessa ad alcuna specifica causa, tanto da venir definito "idiopatico".

Un altro aspetto estremamente interessante è rappresentato dal fatto che, nonostante l'evidente miglioramento delle tecniche chirurgiche connesse alle patologie dolorose del rachide avvenute negli ultimi anni, una percentuale di pazienti operati, (10-40%) presenta una ricorrenza della sindrome dolorosa. Questo fenomeno viene denominato *Failed Back Surgery Syndrome* (FBSS) che include diversi quadri clinici, quali lombalgia, radiculopatia associata o meno a claudicatio, instabilità del comparto posteriore etc

Dolore vascolare

La fisiopatologia del dolore nell'arteriopatico è stata molto discussa. Il momento iniziale sembra potersi attribuire ad un'alterazione metabolica localizzata: l'ipo-anossia provocata da un critico apporto ematico, che produce una riduzione della respirazione cellulare e attivazione del metabolismo anaerobio con iperlattacidemia e acidosi. L'accumulo di acido lattico e di frammenti di molecole proteiche, aumentando la pressione osmotica provocano inibizione, congestione ed edema cellulare e avvio dei processi citolitici che attivano a loro volta i sistemi delle chinine, della plasmina e del complemento. Nel territorio ischemico si liberano quindi metaboliti algogeni come: Istamina, Acetilcolina, Fosfocreatina, Serotonina, K^+ , H^+ , Bradichinine, Sostanza P, Prostaglandine e Leucotrieni. Durante il lavoro muscolare si liberano metaboliti, e/o sostanze (acido lattico, CO_2 , NADP, fattore P, radicali liberi dell'ossigeno) che in condizioni normali vengono allontanate dalla circolazione sanguigna.

Si ritiene che un ruolo rilevante nel determinismo del dolore, sia svolto anche da componenti meccaniche associate alla contrazione muscolare. Si suppone inoltre l'esistenza di un'interazione centrale degli stimoli a partenza da nocicettori meccanici e chimici. Al dolore ischemico inoltre possono sommarsi altri tipi di dolore: neurogeno, nocicettivo somatico, periferico superficiale e/o profondo, un dolore deafferentativo e ultimo, ma non in ordine d'importanza un dolore psicogeno. Tutto ciò è quello che viene comunemente definito come **dolore vascolare**.

Dolore di origine neurologica

Il dolore neurogeno o di origine neuropatica origina direttamente nel sistema nervoso, dalla stimolazione di fibre nervose, senza l'attivazione di nocicettori¹⁰⁴. Un tipo particolare di dolore che origina dal sistema nervoso periferico è il dolore conseguente alla scarica di nocicettori presenti a livello delle guaine connettivali del nervo stesso, che scaricano per processi patologici a carico di tali guaine, indipendentemente da danno delle fibre nervose. Tale tipo di dolore pur originando nel nervo possiede tutte le caratteristiche del dolore nocicettivo. Il dolore neurogeno comprende quattro principali tipi:

- da attivazione ectopica del primo neurone nocicettivo da meccanismi simpatico-dipendenti o indipendenti come l'iperstimolazione meccanica o una condizione di ipereccitabilità della fibra (le lesioni nervose periferiche, sia di tipo assonale

che demielinizzante sono in grado di rendere ipereccitabili le fibre nervose periferiche).

- da attivazione ectopica del II neurone nocicettivo che origina nel corno posteriore del midollo e si dirige prossimalmente verso il talamo direttamente o dopo sinapsi con un altro neurone
- da attivazione ectopica dei neuroni successivi al II, sostenuta quasi esclusivamente dalla deafferentazione conseguente al danno assonale del II neurone nocicettivo. Questo è il meccanismo della sindrome talamica o dolore centrale post-ictus che si accompagna a iperalgesia e allodinia
- dolore da ridotta inibizione centrale, sostenuto da un deficit dei sistemi antinocicettivi endogeni con il risultante sbilanciamento tra nocicezione e antinocicezione a favore della prima, senza che si verifichi un sostanziale aumento delle scariche afferenti nocicettive. Appartengono a questa categoria le mono/polineuropatie dolorose, le sindromi regionali complesse tipo I e II

Razionale terapeutico nel dolore cronico “benigno”.

L’opinione attualmente più condivisa è quella di non precludere l’analgesia con **oppioidi**¹⁰⁵ ai malati con **dolore cronico non da cancro**, ponendo però particolare attenzione al **rapporto rischio/beneficio**¹⁰⁶. In questi casi è infatti necessario un controllo del dolore che consenta una normale vita sociale e familiare, rinunciando eventualmente ad una completa risoluzione, nel caso in cui la terapia determini effetti indesiderati poco compatibili con lo svolgimento delle usuali attività quotidiane. Per poter raggiungere tale obiettivo è necessario valutare il singolo paziente e scegliere con oculatezza fra le opzioni terapeutiche disponibili.

E’ comunque un dato certo l’efficacia dei farmaci oppioidi in molte condizioni di dolore persistente non da cancro. Letteratura più consolidata è quella sul dolore lombare. I dati relativi a pazienti affetti da *low-back pain* trattati con buprenorfina TDS, evidenziano che il farmaco si è dimostrato particolarmente utile nel trattamento del dolore cronico, inoltre l’efficacia analgesica è risultata molto evidente, da notare anche l’ottima risposta nei pazienti con componente neuropatica^{107,108}.

Recenti dati emersi da studi clinici controllati e l’aumentata esperienza di reumatologi e specialisti nella terapia del dolore sempre più dimostrano l’utilità di farmaci oppioidi deboli da soli o in associazione con antinfiammatori non steroidei/paracetamolo nel dolore di origine osteoarticolare da moderato a grave, quando la somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei da soli non è in grado di controllare il dolore. La dose media giornaliera di ossicodone da solo o in associazione con paracetamolo utilizzata negli studi su pazienti con dolore di origine articolare è variata dai 20 mg ai 40 mg.^{109,110}

3.9 Gli oppioidi: formulazioni farmaceutiche

Modello di selezione specialistico

Occorre sottolineare che in caso di dolore difficile o quanto non si sia in grado di identificarne la tipologia e il grado di oppioide-responsività (dolore neuropatico-tolleranza etc..), si può adottare una modalità non empirica ma definita da una batteria di trias con oppioidi pretrattamento capace di selezionare le risposte efficaci e la dose.

Una dose test, potrebbe essere indispensabile nei pazienti che non assumevano farmaci appartenenti alla categoria oppioide, sia per testare l'efficacia clinica sia per valutare l'indice di depressione respiratoria secondaria alla somministrazione di fentanyl.

Dose test:

- pazienti già **sensibili** agli oppiacei per valutare con precisione il grado di responsività specifica;
- pazienti **naïve** per valutare la dose minima efficace e l'eventuale presenza di effetti depressivi respiratori a rischio.

Durante la somministrazione di un oppioide è possibile associare altri oppiacei per controllare tipi di dolore non rispondente (es. dolore Incident ed uso di formulazioni a rilascio immediato assieme a formulazione a lento rilascio).

Codeina

La codeina è strutturalmente simile alla morfina, da cui differisce per un radicale metilico ricavandone il nome farmacologico di metil-morfina. L'efficacia analgesica è nettamente inferiore a quella della morfina. Viene normalmente assunta per via orale. Ha un emivita plasmatica di circa 3 h ed un effetto analgesico di durata variabile tra 3-4 h per os e 4-6 h im. Essa ha un "effetto *ceiling*" a circa 300/360 mg per via im. Alcune specie caucasiche non hanno capacità di trasformare la codeina fino a renderla attiva.

Tramadolo

Farmaco sintetico con duplice meccanismo d'azione:

- debole attività agonistica oppioide (sui recettori μ)
- inibizione del reuptake della noradrenalina e della serotonina

Interagisce con la carbamazepina che ne aumenta il metabolismo; questo comporta la necessità di aumentare il dosaggio. Possiede una potenza farmacologia 1/5-1/10 della morfina ed ha una bio-disponibilità orale del 70-100%. La sua emivita è di 5-6 h e subisce un metabolismo epatico ed eliminazione renale; la sua cinesi vede un "effetto-tetto" per dosi complessive giornaliere di 400-600 mg.

Metadone

Il Metadone è un oppiaceo di sintesi, attivo per via orale, che presenta una potenza molto simile a quella della Morfina con minore effetto euforizzante e bio-disponibilità maggiore. Qualsiasi via di somministrazione si utilizzi, esso presenta un buon assorbimento. Ha una emivita plasmatica superiore alle 10 h e dopo un uso prolungato (>10 gg), date le

caratteristiche di dimezzamento, raggiunge le 70 h. Lo steady-state viene raggiunto in tempi lunghi, dai 2 ai 10 giorni. In virtù delle sue caratteristiche farmacocinetiche esso viene somministrato, nei primi 2 o 3 giorni, ogni 6/8 h. Si inizia con una dose di 5 mg, o dosi equipotenti a farmaci già in uso, per passare gradualmente ad una unica somministrazione/die. I dosaggi usati abitualmente sono tra i 10-20 mg/die. Non presenta un “Effetto Ceiling” analgesico. Esso è controindicato nei soggetti molti anziani affetti da confusione mentale e patologie respiratorie gravi.

Morfina

Le linee-guida OMS¹⁵² e il documento del network europeo EAPC¹¹¹ forniscono indicazioni sull'uso di morfina orale nella pratica clinica. Le forme farmaceutiche oggi disponibili in Italia sono due, rispettivamente morfina a rilascio immediato (da somministrare ogni 4 h) e morfina formulazione retard. Per una gestione ottimale della morfina, risultano utili entrambe le formulazioni¹¹².

Morfina a rilascio immediato

Indicata come dose di soccorso nel dolore acuto (Breakthrough pain); non vi sono dosi standard predefinite di morfina a rilascio immediato o trial randomizzati che ne stabiliscano la dose appropriata.

Le dosi iniziali di morfina a rilascio immediato corrispondono:

- pazienti già trattati regolarmente con oppioidi minori: 10 mg ogni 4 h
- pazienti che bypassano il II scalino, anziani, con insufficienza renale: 5 mg ogni 4 h
- pazienti già in terapia con oppioidi maggiori: dose da definire in relazione alle tabelle di equianalgesia. Risulta comunque prudente ridurre la prima dose del 50%

Morfina a lento rilascio

L'utilizzo di discoidi di morfina a lenta cessione, semplificando l'assunzione del farmaco e quindi la sua accettazione da parte del paziente, ha nettamente migliorato l'efficacia terapeutica dell'oppiaceo. Dose iniziale 10-20 mg (se si passa dal I al III gradino) oppure 30 mg (se si passa dal II al III) ogni 12 h dose che va aumentata solo dopo 1-2 giorni di terapia del 30-50%. La dose media utilizzata è diversa nella letteratura italiana 60 mg x 2, rispetto a quella anglo-americana 90-100 mg x 2.

Buprenorfina

(Temgesic fiale 0,3 mg, compresse sublinguali 0,2 mg, Transtec TDS 35 52,5 70 µg/h)

La buprenorfina è un analgesico oppioide potente che, quando somministrato a dosi antalgiche, si comporta come agonista µ puro.

Gli effetti collaterali legati a questo farmaco sono analoghi a quelli degli altri oppioidi eccezion fatta per l'effetto spastico sulla muscolatura dello sfintere di Oddi e per una minor azione depressiva respiratoria. La depressione respiratoria è un evento raro con buprenorfina. Ma poiché essa ha un'altissima affinità per il recettore µ ed una lenta velocità di

dissociazione, se si deve utilizzare l'antagonista recettoriale naloxone è necessario utilizzare un dosaggio di antagonista maggiore.

La formulazione TDS che garantisce un rilascio costante di principio attivo, previene l'insorgenza di picchi di assorbimento che si riscontrano invece nei rari pazienti, che manifestano depressione respiratoria in corso di terapia con oppiacei. Deve essere sottolineato che con buprenorfina TDS è possibile adattare la posologia alle esigenze di ciascun paziente. Infatti, la terapia con buprenorfina TDS può essere iniziata titolando il farmaco. La buona tollerabilità favorisce l'aderenza terapeutica e la compliance del paziente e queste fluiscono su un rapido e marcato miglioramento sintomatologico, malgrado un'intensità iniziale del dolore particolarmente grave.

La formulazione **Transdermica Buprenorfina Trans Dermal System** (Transtec TDS 35, 52,5 e 70 µg/ora): l'innovazione della forma TDS, risiede proprio nella formulazione farmaceutica "cerotto transdermico", che si differenzia da quella a "serbatoio" in uso per altri principi attivi, in quanto è omogeneamente disciolta in una matrice polimerica adesiva. Diversamente dal cerotto a serbatoio, il sistema a matrice rappresenta una garanzia di sicurezza, in quanto impedisce la fuoriuscita accidentale di farmaco anche in caso di danno o rottura del cerotto, evitando così che si verifichi la fuoriuscita o il rilascio incontrollato di elevate quantità di principio attivo (*dumping dose*). Nell'uomo, dopo l'applicazione, l'assorbimento transdermico avviene grazie al rilascio continuo e costante di principio attivo dal sistema a matrice; il farmaco si deposita nello strato adiposo sottocutaneo, per poi raggiungere la circolazione sistemica. In particolare, dopo la prima applicazione, le concentrazioni plasmatiche aumentano gradualmente, raggiungendo la concentrazione minima efficace dopo 12-24 h. Livelli plasmatici costanti vengono mantenuti per tutto il periodo di applicazione del cerotto (72 h). Dopo la rimozione, si ha una graduale diminuzione dei livelli plasmatici per circa 30 h.

buprenorfina TDS ha un intervallo di somministrazione di tre giorni durante i quali l'analgesia è sempre efficace, senza picchi di concentrazione ematica a rischio di effetti collaterali o cadute a rischio di inefficacia analgesica^{113,114}.

I dati provenienti dalla letteratura e dell'esperienza internazionale dimostrano infatti che nel dolore grave, molto grave da cancro e non da cancro, buprenorfina TDS riduce l'intensità del dolore ed il consumo di analgesici, aumentando le ore di sonno libero da dolore. La somministrazione TDS, viene impiegata nel dolore di intensità da moderata a grave.

La tollerabilità è risultata buona e gli effetti collaterali sono stati in genere modesti e transitori. Una serie di studi condotti in vitro, ha infatti dimostrato che, l'esposizione di cellule in coltura agli agonisti puri morfina e fentanyl per un tempo prolungato porta ad una internalizzazione e scomparsa dalla superficie delle cellule dei recettori oppioidi μ . Al contrario buprenorfina non induce l'endocitosi dei recettori μ , ma sembra addirittura aumentarne il numero¹¹⁵. Si può quindi ipotizzare che la mancata internalizzazione dei recettori possa ridurre la probabilità di sviluppo della tolleranza.

La Buprenorfina è uno dei pochi analgesici oppiacei che non interferisce in modo rilevante con la funzionalità del sistema immunitario¹⁰²

L'associazione di basse dosi di un agonista parziale (buprenorfina) e di un agonista puro (morfina) induce un effetto additivo sull'analgesia. Nel caso di buprenorfina è stato dimostrato chiaramente nell'animale da esperimento che, alle dosi terapeutiche analgesiche, questo non avviene mai¹¹⁶. Infatti, come riportato precedentemente, alla piena efficacia analgesica la buprenorfina non lega mai il 100% dei recettori. Rimane sempre una rilevante quota disponibile di recettori sui quali un agonista puro, come ad esempio la morfina, può andare ad agire per indurre analgesia.

Fentanyl

Il fentanyl è un analgesico oppiaceo di sintesi, circa 75 volte più potente della morfina; la sua azione si esplica mediante l'interazione con i recettori oppioidi, soprattutto i recettori μ .

Formulazione Transdermica (Durogesic 25, 50, 75 mcg). L'uso del fentanyl risulta particolarmente indicato nei casi di dolore persistente a carattere prevalentemente nocicettivo e, per quanto possibile, privo di componente incident. Il principio attivo viene rilasciato gradualmente e le concentrazioni plasmatiche efficaci per avere un'azione analgesica si hanno dopo circa 6-7 h, mentre concentrazioni relativamente costanti si raggiungono dopo 12-24 h. Dopo rimozione del cerotto il dimezzamento dei livelli sierici avviene in circa 17-19 h. Un'alterata eliminazione o insufficienti depositi di grasso e deterioramento muscolare (pazienti con epatopatie, cachettici, debilitati) possono dar luogo ad una farmacocinetica anomala con prolungamento dell'emivita. Le concentrazioni ematiche analgesiche minime efficaci, in pazienti sensibili agli oppioidi, variano da 0,3 a 1,54 ng/ml; a concentrazioni superiori a 2 ng/ml aumenta la frequenza degli effetti collaterali anche se questi sono notevolmente influenzati sia dalla sensibilità individuale agli oppiacei che dalla coesistenza di patologie d'organo specifiche.

Ogni variazione di dosaggio può essere attuata dopo tre giorni, nel momento in cui si dovrà cambiare cerotto, e necessiterà di almeno altre 24 h per divenire costante. Se si vuole intervenire in questo intervallo di tempo bisogna necessariamente adottare schemi che comportino o l'utilizzo di altri oppiacei (vanificando in parte la scelta della via transdermica) oppure essere legati ad incrementi di dose schematica e forse eccessiva (aumenti minimi pari al cerotto di 25 μ g).

OTFC (Fentanyl Citrato Orale Transmucosale)

Il farmaco è incorporato in una matrice dolce aromatizzata, su un apposito applicatore di plastica che consente di collocarlo contro la guancia e di muoverlo per facilitarne la dissoluzione, senza succhiarlo o masticarlo. Grazie alla sua liposolubilità, il fentanyl viene assorbito in parte attraverso la mucosa orale (25% circa) determinando una rapida comparsa di azione: l'effetto analgesico si manifesta dopo 5-15 minuti e, alle dosi usuali, perdura 1-2 ore poiché la maggior parte del farmaco (75%) viene deglutita e assorbita più lentamente dal tratto gastrointestinale; la biodisponibilità complessiva è del 50% circa. L'elevata lipofilia del fentanyl e la notevole vascolarizzazione della mucosa orale, che ne facilitano il rapido assorbimento, risultando perciò un farmaco dalle caratteristiche farmacocinetiche ideali per il trattamento del BTP (Breakthrough pain).

Il profilo farmacocinetico di OTFC è lineare e proporzionale alla dose. Il picco di concentrazione plasmatica di fentanyl è raggiunto in circa 20 min dall'inizio della somministrazione di OTFC, che dura circa 15 min. Successivamente si ha un rapido decremento della concentrazione plasmatica che raggiunge bassi livelli entro 75 min dall'inizio della somministrazione. Il tempo al picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) è indipendente dalla dose e non varia sostanzialmente con dosi multiple di OTFC; non c'è evidenza di accumulo sistemico con dosi ripetute (ogni 6 h). Raggiunto il circolo ematico, fentanyl è distribuito molto rapidamente nel SNC (emivita di equilibrio di 3-5 min) dove primariamente agisce. Il profilo farmacocinetico di OTFC garantisce una rapidissima comparsa dell'effetto analgesico, sovrapponibile alle caratteristiche temporali degli episodi di BTP, con mediana del tempo al raggiungimento di una significativa riduzione del dolore di 4,2 min dall'inizio della somministrazione (entro 10 min nell'80% dei pazienti).

Il profilo farmacocinetico della morfina orale a rilascio immediato (MSIR), come quello degli altri oppiacei orali a pronta azione, evidenzia un tempo al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) di circa 60 min (rispetto ai circa 20 min con OTFC). In relazione a queste caratteristiche farmacocinetiche, MSIR evidenzia un tempo alla comparsa dell'effetto analgesico di circa 30-40 min, decisamente più lungo rispetto a OTFC (circa 5 min), con azione troppo lenta per trattare adeguatamente la maggioranza degli episodi di BTP. OTFC risulta generalmente ben tollerato, anche per periodi di somministrazione prolungati. Gli eventi avversi più frequentemente osservati in pazienti trattati con OTFC, nell'ambito di studi clinici, sono quelli comunemente associati alla terapia con oppiacei.

Ossicodone: Oxycontin (ossicodone 20 mg, 40 mg, 80 mg) e Depalgos (ossicodone e paracetamolo)

Ossicodone. (14-idrossi-7,8-diidrocodeinone)

Derivato semisintetico dell'alcaloide naturale tebaina, agonista oppiaceo puro con affinità per i recettori κ , μ e δ nel sistema nervoso centrale e nel midollo spinale. Presente un metabolismo di primo passaggio minore rispetto alla morfina e, di conseguenza, la sua biodisponibilità (del 60- 87%) è più elevata di quella della morfina (tale disponibilità aumenta del 15% negli anziani e, approssimativamente, del 50% in caso di insufficienza renale). L'emivita plasmatica è di 3-5 ore e la fase di equilibrio viene raggiunta dopo 24-36 h.

Come la codeina, l'ossicodone, prima di essere glucuronato nel fegato ed escreto nelle urine, è N-demetilato a norossicodone e O-demetilato a ossimorfone. Ambedue i metaboliti sono inattivi. In caso di trattamento prolungato non si evidenzia un accumulo di ossicodone né dei suoi metaboliti. L'ossicodone e i suoi metaboliti vengono principalmente escreti per via urinaria.

La proporzione tra le dosi somministrate è di 1 dose di ossicodone/2 dosi di morfina.

L'ossicodone non possiede "effetti tetto", ma la sua emivita è moderatamente prolungata in caso d'insufficienza epatica o renale, richiedendo, talora, l'aggiustamento della posologia.

OxyContin

Le fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche sono inferiori con le compresse di OxyContin® rispetto alle compresse di morfina a rilascio controllato.

- Oxycontin rappresenta l'unica formulazione di ossicodone a rilascio controllato per via orale (secondo linee guida OMS) somministrabile due volte al giorno. Le compresse di OxyContin® hanno un profilo farmacocinetico dose-dipendente, che consente l'aumento graduale del dosaggio e la somministrazione eventuale di un farmaco al bisogno.

Le compresse di OxyContin® a rilascio controllato sono disponibili ai dosaggi di 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg in confezioni da 28 cpr ciascuna. Le diverse posologie consentono inoltre di dosare l'oppiaceo in modo flessibile, man mano che si modificano le necessità cliniche del paziente.

Le compresse di OxyContin® prevedono un sistema di rilascio prolungato modificato, innovativo e brevettato (sistema Acrocontin®). Il sistema di rilascio sfrutta le proprietà dei polimeri idrofobi che creano una doppia matrice di controllo. Questa determina una liberazione ed un assorbimento di tipo bifasico del principio attivo. La prima fase di liberazione è rapida ($t_{1/2} = 37$ min) ed è dovuta alla dissoluzione e alla diffusione dei liquidi attraverso la matrice della compressa. Essa permette il rapido inizio dell'azione analgesica (nella prima ora, nella maggioranza dei pazienti). La seconda fase di liberazione ($t_{1/2} = 6,2$ h) assicura che, nell'intervallo delle 12 h, si mantengano concentrazioni plasmatiche efficaci di ossicodone. Nella prima fase viene quindi assorbito il 38% della dose, nella seconda il restante 62%. La velocità di dissoluzione delle compresse di OxyContin® è indipendente dal pH. Di conseguenza, l'assorbimento delle compresse di OxyContin® non risulta influenzato dall'ingestione di cibo.

L'indicazione da scheda tecnica di OxyContin® ne prevede l'utilizzo nel trattamento del dolore intenso.

In molti studi clinici^{117,118,119,120,121} l'ossicodone, somministrato per diverse vie, è risultato efficace nel controllo del dolore di intensità da moderata a severa in differenti tipologie di dolore sia da cancro che non-da-cancr

Depalgos® (5mg + 325 mg/10 mg + 325 mg/20mg + 325 mg compresse rivestite con film: 28 compresse)

È una combinazione a dosi fisse di ossicodone cloridrato a rilascio rapido e di paracetamolo. Questa combinazione, da tempo prevista nel "Formulario Nazionale" come prodotto galenico, è ora introdotta come prodotto per il controllo del dolore neoplastico da moderato a grave (stadi II e III della classificazione del dolore oncologico, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità). Le tre formulazioni di Depalgos® contengono la stessa dose di paracetamolo (acetaminofene, 4-idrossiacetanilide), analgesico non oppiaceo e non salicilico indicato, in monoterapia o in combinazione con oppioidi deboli, per il trattamento del dolore da lieve a moderato (stadi I e II della classificazione OMS del dolore neoplastico).

L'associazione di due analgesici con meccanismo di azione diverso consente di intervenire su tutte le componenti del dolore, da quella nocicettiva somatica (sia mediante la componente ossicodone che paracetamolo) e viscerale (in particolare mediante la componente ossicodone) a quella neuropatica (mediante la componente ossicodone) a quella ossea (prevalentemente mediante la componente paracetamolo). L'effetto analgesico mediato da modificazioni nella percezione del dolore, sia a livello encefalico sia a livello spinale, è caratterizzato dall'elevata efficacia dopo l'assunzione per via orale, grazie al valore di bio-disponibilità assoluta media (87%) nel paziente neoplastico. La dose di soli 325 mg riduce notevolmente il rischio dell'epatotossicità dovuta a un metabolita idrossilato minore.

Depalgos® appare bioequivalente all'ossicodone cloridrato e al paracetamolo somministrati da soli, conservando la farmacocinetica lineare e il comportamento clinico prevedibile dei due principi attivi.

Le due formulazioni di Depalgos® 5 mg/325 mg e 10 mg/325 mg sono indicate per il controllo del dolore neoplastico da moderato a moderatamente grave. Lo schema di trattamento prevede la somministrazione iniziale della formulazione 5 mg/325 mg ogni 6 h, con la possibilità in seguito d'incrementare la posologia giornaliera utilizzando la forma 10 mg/325 mg. Depalgos® 20 mg/325 mg è indicato nel dolore neoplastico grave, sempre alla posologia massima giornaliera di una compressa QID.

L'impiego in combinazione di analgesici diversi può permettere di raggiungere livelli di analgesia più soddisfacenti di quelli possibili in monoterapia, riducendo nel contempo l'incidenza degli effetti indesiderati di ciascuno dei principi attivi.

Due considerazioni preliminari inducono a ipotizzare la particolare tollerabilità di Depalgos® tra gli analgesici indicati per il controllo del dolore neoplastico: la dose cumulativa di paracetamolo nell'arco delle 24 ore (325 mg QID) è meno di un terzo dalla dose massima giornaliera suggerita per evitare il rischio di epatotossicità (3 g QID); A dosi molto alte, il paracetamolo può determinare necrosi epatica nell'animale.

Idromorfone (OROS®) nome commerciale Jurnista.

E' il primo analgesico oppioide che utilizza la peculiare tecnologia di rilascio Push-Pull. Si tratta di una formulazione a rilascio controllato da somministrare una volta al giorno che permette di raggiungere, nel lungo periodo, livelli di analgesia costanti. Il rilascio controllato del farmaco ed i conseguenti livelli plasmatici, in cui le fluttuazioni sono ridotte del 40%, consentono la mono-somministrazione giornaliera con un ottimo profilo farmacocinetico del prodotto.

L'efficacia clinica di idromorfone a rilascio prolungato (rp) è supportata da dati provenienti da quattro sperimentazioni cliniche di Fase III, che hanno coinvolto 717 pazienti con dolore cronico (oncologico e non). I dati, hanno dimostrato un effetto analgesico continuo nelle 24 ore, in pazienti con dolore da moderato a grave. La sicurezza e la tollerabilità di idromorfone rp sono ben documentate. Nelle sperimentazioni cliniche condotte con Idromorfone rp, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state stipsi, nausea e vomito. Nella maggior parte dei 3 casi

3. 10 Effetti collaterali degli oppioidi

Gli effetti collaterali più comuni dei farmaci oppioidi sono (tab. 11): stipsi, nausea (vomito) e sedazione. Altri possono comparire meno frequentemente: xerostomia, confusione, disforia, vertigini, mioclonie, allucinazioni, incubi, ritenzione urinaria, prurito, sudorazione. I diversi oppioidi sembra presentino profili di tossicità differenti.

Le strategie riportate per il controllo degli effetti collaterali sono¹²²: riduzione del dosaggio (quando possibile), cambio di oppioide e/o della via di somministrazione, controllo farmacologico sintomatico dell'effetto collaterale, idratazione per favorire la "diluizione" dei metaboliti e l'escrezione urinaria.

Recenti studi sembrano dimostrare che, per dosaggi costanti di oppioide, il livello cognitivo e di reattività dei pazienti in trattamento con morfina non è tale da controindicare in modo assoluto la guida di veicoli.

La depressione respiratoria, in corso di terapia cronica con farmaci oppioidi, è un evento raro, poiché l'organismo sviluppa una progressiva tolleranza. Per tale motivo, il raggiungimento graduale anche di elevati dosaggi non determina necessariamente la comparsa di tal effetto indesiderato. Particolare attenzione va posta **all'utilizzo di dosaggi elevati nei pazienti che non hanno mai utilizzato morfina**

In alcuni casi l'effetto della riduzione della frequenza respiratoria nei pazienti in fase terminale viene ricercato per alleviare la tachi-dispnea.

Recentemente, ricercatori nordamericani, in studi condotti su pazienti in terapia con oppioidi a dosi molto elevate e per periodi di tempo prolungati, hanno evidenziato effetti collaterali di tipo eccitatorio anziché depressivo, differenti da quelli tradizionalmente noti: quali flapping tremor e irritabilità.

Stipsi tutti gli oppiacei inducono stipsi. Questo effetto è in gran parte mediato dal legame dei farmaci con i recettori presenti sulle pareti intestinali. È stato osservato che le vie di somministrazione che limitano il legame diretto tra farmaco e recettore della parete intestinale sembrano associate ad un minor grado di stipsi. La formulazione TDS possono dunque garantire una minore insorgenza di stipsi e ridurre l'evoluzione in un eventuale occlusione intestinale.

A) Monitoraggio degli effetti avversi e della depressione respiratoria nell'uso di formulazioni a lunga durata: transdermiche – Metadone .

In caso di sovradosaggio con depressione respiratoria, il paziente che utilizza formulazioni transdermiche o metadone, deve essere tenuto sotto stretta osservazione per almeno 24 h e trattato con antagonisti oppioidi e manovre di sostegno ventilatorio. L'uso del naloxone deve essere protratto giacché il suo tempo di emivita è troppo breve per evitare che il paziente non ritorni in uno stato di depressione al cessare del suo effetto. Cautela nei pazienti broncopneumopatici data la possibilità di crisi acute disventilatorie che potrebbero accentuare la depressione respiratoria indotta dal narcotico.

Tab. 11. effetti collaterali degli oppioidi, cause e strategie terapeutiche

EFFETTO COLLATERALE	CAUSA	PREVENZIONE	TRATTAMENTO
Nausea e vomito	Stimolazione Trigger-zone (pavimento IV ventricolo); ritardato svuotamento gastrico; aumentata eccitabilità vestibolare	Idratazione Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Cisapride per lo svuotamento gastrico <i>Antiemetici:</i> metoclopramide aloperidolo proclorpromazina clorpromazina 5-HT3 antagonisti
Stipsi	Azione diretta su recettori dei plessi mioenterici con riduzione della peristalsi e delle secrezioni	Idratazione Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide (trial con fentanyl transdermico o metadone)	Dieta con fibre Senna o lattuloso Cisapride Naloxone orale (in sperimentazione)
Xerostomia	Azione colinergica sulla secrezione salivare	Igiene orale	<i>Farmaci adiuvanti:</i> Spray buccali Pilocarpina
Sedazione	Azione mediata dai recettori κ e σ	Idratazione, ridurre o sospendere FANS, ipnotici, benzodiazepine. Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	<i>Farmaci adiuvanti:</i> metilfenidato (non disponibile in Italia), cafeina. Non usare il naloxone
Disturbi cognitivi (confusione mentale, allucinazione, delirio)	In genere effetto iniziale più frequente negli anziani; azione sul sistema limbico mediata dai recettori κ e σ	Idratazione, riduzione dose oppioide, sospendere o ridurre ipnotici, benzodiazepine, FANS, ranitidina e altri farmaci attivi sul SNC Rotazione dell'oppioide	<i>Farmaci adiuvanti:</i> aloperidolo metotrimoprazina clorpromazina midazolam SC
Mioclonie	Azione mediata dai recettori μ	Idratazione Rotazione dell'oppioide	<i>Farmaci adiuvanti:</i> baclofen, diazepam clonazepam, bupivacaina spinale, midazolam, valproato, dantrolene sodico
Prurito	Rilascio di istamina oppioide-mediato	Idratazione Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	<i>Farmaci adiuvanti:</i> antistaminici, naloxone/naltrexone, butorfanolo intranasale, propofol, 5-HT3 antag.
Depressione respiratoria	Azione diretta sui centri bulbari	Ridurre o sospendere l'oppioide. Ventilazione assistita se FR < 8 min, paziente cianotico, coma	Diluire naloxone 400 μ g in 10 ml SF, somministrare 0.5 ml (20 μ g) IV ogni 2 min. fino a soddisfacente respirazione

FR: Frequenza Respiratoria. IV: Intravenosa. SNC: Sistema Nervoso Centrale

SF: Soluzione Fisiologica. SC: Sottocutanea

Modificato da Mercadante S, Ripamonti C., Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro. Masson, 2000.

3.11 Somministrazione intratecale

La somministrazione intratecale^{IV} di oppiacei, ha assunto una certa rilevanza nel trattamento del dolore cronico, dopo la scoperta di recettori specifici nel midollo spinale. Appositi dispositivi di infusione permettono di somministrare direttamente nello spazio intratecale dosi molto basse di oppiacei o di altri analgesici. Questa via di somministrazione influenza soprattutto i recettori pre-sinaptici e post-sinaptici della sostanza gelatinosa del corno posteriore del midollo spinale, inducendo una potente analgesia senza interferire con sensibilità tattile, funzioni motorie o riflessi simpatici¹²³.

Nel 1979, Wang et al.¹²⁴ dimostrarono per la prima volta che iniezioni intratecali di morfina, somministrate in bolo, attenuavano il dolore in pazienti affetti da cancro. L'applicazione intraspinale di morfina divenne realtà nei primi anni '80 grazie all'introduzione di appositi dispositivi impiantabili e programmabili per il rilascio continuo di farmaci¹²⁵. L'infusione continua garantisce una concentrazione costante di oppiacei nel liquido cerebrospinale, evitando l'attenuazione fluttuante del dolore che caratterizza le ripetute iniezioni in boli¹²⁶.

Sebbene la somministrazione intratecale di oppiacei sia una pratica ormai accettata in ambito internazionale, si esita ancora ad adottarla nel trattamento a lungo termine di pazienti con dolore di origine non maligna a causa di timori riguardanti lo sviluppo di tolleranza, abuso farmacologico e assuefazione¹²⁷. La somministrazione intratecale a lungo termine, con sistemi totalmente impiantabili, è stata consigliata per il trattamento del dolore di origine non maligna, sia da un *consensus* di specialisti statunitensi del 1997¹²⁸, che dall'*International Consensus Conference* di Bruxelles del 1998¹²⁹, a patto che i pazienti vengano adeguatamente selezionati in base a rigidi criteri.

3.12 La Terapia Prolungata con Oppioidi

Le Procedure: Rotazione degli oppioidi.

La rotazione può attenersi sia al farmaco sia la via di somministrazione dello stesso.

La rotazione degli oppioidi è una delle strategie per affrontare situazioni cliniche nelle quali l'indice terapeutico non sia ottimale o per insufficiente analgesia, o per soddisfacente analgesia con eccesso di effetti collaterali o per l'instaurarsi di tolleranza (incremento di dosi in breve tempo senza alcun incremento di efficacia)

Per cambiare l'oppioide o la via di somministrazione è essenziale la conoscenza delle tabelle di equianalgesia (tab. 10), il cui contenuto si è modificato nel tempo, con l'aumento delle conoscenze concernenti gli studi di terapie croniche. Per esempio, nel passaggio da morfina a metadone, dati recenti evidenziano come il fattore di conversione sia dose-dipendente. Per dosaggi di morfina per via orale maggiori di 300 mg/die è stato suggerito un fattore di 12 (morfina per os 1200 mg = metadone per os 100 mg), fra 90 e 300 mg un fattore di 8 (morfina per os 240 mg = metadone 30 mg), sotto i 90 mg un fattore di 4 (morfina per os 80 mg = metadone per os 20 mg¹³⁰).

Tab. 10. analgesici oppioidi: dosi equianalgesiche, emivita e durata di azione

FARMACO	DOSE (mg)		Rapporto IM/SC:PO	EMIVITA (ore)	DURATA DI AZIONE (ore)
	EQUIANALGESICA a 10 IM/SC di MORFINA				
	IM/SC	PO			
Morfina	10	20-30 60 ¹	2/3:1 6:1 ¹	2-3.5	3-6
Codeina	130	200	1.5:1	2-3	2-4
Ossicodone	15	30	2:1	3-4	2-4
Propossifene	-	100	-		2-4
Idromorfone	1.5	7.5	5:1 ¹	2-3	2-4
Metadone	-	5-10 ²	2:1	15-120	4-8
Ossimorfone	1	10	10:1	2-3	3-4
Fentanyl	0.1 ⁴	-	-	1-2 ⁵	1-3 ⁵
Tramadololo	100	120	1.2:1	?	4-6
Buprenorfina	0.4	0.8	-	2-3	6-9

Abbreviazioni: IM, intramuscolare; SC, sottocutaneo; PO, per os

¹ Derivato da studi a dose singola

² Vedi testo (il fattore di conversione è dose dipendente)

³ Dosi singole

⁴ Empiricamente, fentanyl transdermico 100 µg/ora = circa 100 mg morfina im/sc nelle 24 ore

⁵ Dati dose singola: l'infusione continua produce un accumulo lipidico ed escrezione terminale prolungata

La potenza relativa da tenere in considerazione per il passaggio dalla via orale a quella parenterale (sottocutanea, a boli o in infusione continua) è di circa 1:2 ovvero, 2 mg di morfina per os sono equianalgesici a 1 mg di morfina sottocute. Per la via venosa, tale rapporto è stato ipotizzato di 1:3 (3 mg di morfina per os = 1 mg di morfina ev). Secondo alcuni, tali formule di conversione cambiano anche in base alla direzione del cambiamento (da via orale a sottocutanea: 2 mg = 1 mg; da via sottocutanea a orale: 1 mg = 3 mg).

Sostituzione degli oppioidi

La sospensione dei farmaci morfinici già in uso comporta una fase intermedia di interazione delle 2 molecole selezionate. Bisogna dunque tener conto delle cinetiche dei singoli farmaci. In caso di presenza di formulazioni a lento rilascio specie di quelle transdermiche o del metadone, l'aggiunta di altri analgesici oppiacei può comportare problemi di sovradosaggio o comunque accentuare la frequenza di effetti collaterali se non si effettua una fase di interposizione senza oppioidi nel I giorno di sottrazione del prodotto a lunga durata

Schema : sospensione oppioide a lunga durata senza alcuna sostituzione

Inizio sostituzione al tempo di dimezzamento del I farmaco

Tale processo deve essere invertito in caso di sostituzione di un farmaco a breve emivita (depalgos – morfina orale ..) con uno a lunga (transdermico..) . In questo caso bisogna mettere il farmaco a lenta dismissione (cerotto) un tempo precedente la rimozione di quello da togliere-

^{IV} Raffaelli W, Andruccioli J. La via spinale nella cura del dolore. Fondazione Taccia, Ed ISAL 2005

4. Guida alla ricetta: la prescrizione degli oppioidi

4.1. Aspetti legislativi dei farmaci oppioidi

D.P.R. n. 309, 9 ottobre 1990. Disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione e cura, riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza. Questa legge riflette il periodo storico caratterizzato dalla emergenza droga; in quegli anni veniva solamente contemplata, la figura del tossicodipendente trascurando quella del paziente terminale.

La disciplina degli stupefacenti, veniva impostata in termini di prevenzione, controllo e repressione delle tossicodipendenze. La figura del medico prescrittore risultava ambigua, quasi al limite dell'illecito.

Legge n. 12 08/02/2001. Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici nella terapia del dolore. Semplificazione delle modalità prescrittive dei 10 oppioidi più utilizzati nella terapia del dolore.

D.M. 24/05/2001. Viene formalizzato il modello del nuovo ricettario autoricalcante.

Gli elementi innovativi della legge 12/2001, sono rappresentati da:

- Ricettazione a ricalco con programma di terapia fino a trenta giorni
- La prescrizione può contenere due diverse preparazioni (stesso farmaco in due dosi, o due diversi farmaci)
- Possibile autoricettazione per detenzione
- di farmaci per uso professionale urgente
- consegna a domicilio di oppioidi da parte degli infermieri
- Depenalizzazione degli errori formali
- Allestimento di un nuovo ricettario

Definizione dei farmaci che rientrano nella nuova normativa:

- buprenorfina
- codeina
- diidrocodeina
- fentanyl
- metadone
- morfina
- ossicodone
- ossimorfone

Decreto ministeriale 04.04.2003

- Prescrizione senza obbligo di dover usare tutte le lettere per prescrivere la dose, modo e tempo di somministrazione
- Abolizione dell'obbligo per il medico di conservare per 6 mesi la propria copia

Legge del 21 febbraio 2006, n.49

Il cittadino (malato, familiare, volontario) trovato in possesso di un farmaco oppioide, anche se regolarmente prescritto per il trattamento del dolore, deve dimostrare che il possesso è correlato a tale indicazione. In caso contrario è sanzionabile penalmente come se fosse tossicodipendente o spacciatore.

Per la prescrizione a carico del SSN il medico rilascia all'assistito la ricetta originale e la copia il SSN da consegnare in farmacia: "la copia assistito/prescrittore" è consegnata all'assistito, che la conserva come giustificativo del possesso dei medicinali; per le prescrizioni non a carico del SSN il medico rilascia la ricetta originale e "la copia assistito/prescrittore". In caso di autoprescrizione il medico conserva "la copia assistito/prescrittore". La ricetta risulterà firmata dal medico in originale sulla prima pagina e in copia sulle altre (fig. 11).

Fig. 11. Ricetta Fac-Simile

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE A 000 000

ASSISTITO (o proprietario dell'animale) _____

ACQUIRENTE

☐ Carta Identità ☐ Patente ☐ Passaporto ☐ Altro _____

N. documento _____

Rilasciato da _____

1ª prescrizione

N. confezioni _____ Posologia nel modo e nel tempo _____

2ª prescrizione

N. confezioni _____ Posologia nel modo e nel tempo _____

CODICE NUMERO

DATA DI PRESCRIZIONE _____

DATA DI SPEDIZIONE _____

ORIGINALI

Caratteristiche del nuovo ricettario

Le caratteristiche del nuovo ricettario sono rappresentate:

- triplice copia autocopiante
- blocchetti da trenta ricette
- distribuito dalle ASL
- validità della ricetta: trenta giorni, escluso quella dell'emissione

Tab. 14. caratteristiche del nuovo ricettario: alcuni esempi

FARMACO	QUANTITA'	POSOLOGIA
MS-CONTIN (morfina solfato): cp da 10-30-60-100 mg	TRE	1 cp per os ogni 12 ore
Morfina Cloridrato: fiale da 10-20 mg	CENTO OTTANTA FIALE	1 fiala sc-im-ev ogni 4 ore
ORAMORPH (morfina solfato): soluzione orale 20 mg/ml confezioni da 20 ml	NOVE	16 gtt per os ogni 4 ore
DUROGESIC (fentanyl transdermico): cerotto da 25 mcg/h	TRE	1 cerotto per via transermica ogni 72 ore
TRANSTEC (buprenorfina transdermica): cerotto da 35 mcg/h confezioni da 3 cerotti	TRE	1 cerotto per via transermica ogni 72 ore
OXY-CONTIN (ossicodone): cp da 10-20-40 mg confezioni da 28 cp	DUE	1 cp ogni 12 ore
DEPALGOS (ossicodone 5-10 mg –paracetamolo 325 mg): confezioni da 28 cp	QUATTRO	1 cp per ogni 6 ore
METADONE CLORIDATO: soluzione orale da 1 mg/ml confezioni da 20 ml	VENTIDUE	1 cp ogni 4 ore
CO-EFFERALGAN (codeina 30 mg + paracetamolo 500 mg): confezioni da 16 cp	UNDICI	1 cp ogni 4 ore
ACTIQ (fentanil citrato): pastiglie orosolubili da 400-800 mcg o altri dosaggi)	TRENTA	1 pastiglia transmucosale ogni 6 ore

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Besson JM. The Neurobiology of Pain. *Lancet*, 1999; 353: 1610-1916.
- ² Merskey H. Description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. *Pain*, 1986; (Suppl 3): S1-S225.
- ³ Jacobson KA Van. Spinal cord substance P receptor immunoreactivity increases in both inflammatory and nerve injury models of persistent pain. *Neurosci*, 1996; 70: 201-209.
- ⁴ Saria A. Simultaneous release of several tachykinins and calcitonin gene-related peptide from rat spinal cord. *Neurosci, Lett* 1986; 63: 981-991.
- ⁵ Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Rev*, 1999; 30 (3): 289-304.
- ⁶ Baranauskas G. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol*, 1998; 54 (3): 349-365.
- ⁷ Classification of Chronic Pain. Second Edition. H. Mershey, N. Bogduk (Eds) - IASP Press, Seattle, 1994; 40-42.
- ⁸ Bonica JJ. History of pain concepts and pain therapy. *Mt Sinai J Med*, 1991 May; 58 (3): 191-202.
- ⁹ Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*, 1999; 353: 1607-1609.
- ¹⁰ Janig W. Reflex sympathetic dystrophy: a reappraisal. Stanton-Hicks M. Eds, *Progress in pain research and management* IASP Press, Seattle 1996; Vol 6.
- ¹¹ Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain*, 1995; 63: 289-302.
- ¹² Szabo I. Heterologous desensitization of opioid receptors by chemokine inhibits chemotaxis and enhances the perception of pain. *Proc Natl Acad Sci, USA* 2002 Aug 6; 99 (16): 10276-81.
- ¹³ Mace G. Anti- μ -opioid receptor IgG antibodies are commonly present in serum from healthy blood donors: evidence for a role in apoptotic immune cell death. *Blood*, 2002 Nov; 100 (9): 3261-8.
- ¹⁴ Bell RM, Malick JB. Enkephalins and endorphins: a major discovery. *JAMA*, 1976 Dec 20; 236 (25): 2887-8.
- ¹⁵ Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 1975 Dec 18; 258 (5536): 577-80.
- ¹⁶ Knapp RJ, Malatynska E, Collins N, Fang L, Wang JY, Hruby VJ, Roeske WR, Yamamura HI. Molecular biology and pharmacology of cloned opioid receptors. *FASEB J*, 1995 Apr; 9 (7): 516-25.
- ¹⁷ Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, Butour JL, Giullemot JC, Ferrara P, Monsarrat B. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature*, 1995; 377: 532-535.
- ¹⁸ Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, Grandy DK, Langen H, Monsma FJ Jr, Civelli O. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioid like G protein-coupled receptor. *Science*, 1995; 270: 792-704.
- ¹⁹ Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, Caput D, Vassart G, Meunier JC. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS* 1994; Lett 341:33-38.
- ²⁰ Mogil JS, Grisel JE, Reinscheid RK, Civelli O, Belknap JK, Grandy DK. Orphanin FQ is a functional anti-opioid peptide. *Neuroscience* 1996; 75: 333-337.
- ²¹ Xu XJ, Hao JX, Wiesenfeld-Hallin Z. Nociceptin or antinociceptin: potent spinal antinociceptive effect of orphanin FQ/nociceptin in the rat. *Neuroreport*, 1996; 7: 2092-2094.
- ²² Raffaelli W, Samolsky Dekel GB et al.. Nociceptin levels in the cerebrospinal fluid of chronic pain patients with or without intrathecal administration of morphine. *J Pain Symptom Manage*, 2006 Oct; 32 (4): 372-7.

-
- ²³ Landuzzi D, Romualdi P, Candeletti S, Raffaelli W. Quantification of nociceptin levels in the CSF of pain-suffering patients Detection of the neuropeptide N/OFQ in the CSF of morphine-treated humans. *Journ of Symptom and pain management* 2005.
- ²⁴ Zollner C, Stein C. Opioids. *Handb Exp Pharmacol*. 2007; (177): 31-63. Review
- ²⁵ Rotella DP. G-protein-coupled receptor structure, modeling and ligand design. *American Chemical Society 231st National Meeting IDrugs*, 2006 May; 9 (5): 329-30.
- ²⁶ Bernard SA and Bruera E. Drugs interactions in palliative care. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 1780-1799.
- ²⁷ Trendelenburg U, Jones A. Facilitation of ganglionic responses after a period of preganglionic stimulation. *J Pharmacol Exp Ther*, 1965 Mar; 147: 330-5.
- ²⁸ Raffaelli W. Oppioidi: meccanismi d'azione ed effetti su altre funzioni biologiche. *Intern J of Pain*, 1994; 4: 135-146.
- ²⁹ Manning BH, Morgan MJ, Franklin KB. Morphine analgesia in the formalin test: evidence for forebrain and midbrain sites of action. *Neurosci*, 1994 Nov; 63 (1): 289-94.
- ³⁰ Yaksh TL. Pain after injury: some basic mechanisms. *J Fla Med Assoc*, 1997 Jan; 84 (1): 16-9. Review
- ³¹ Jensen TS. Opioids in the brain: supraspinal mechanisms in pain control. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997 Jan; 41 (1 Pt 2): 123-32.
- ³² Aimone LD and Yaksh TL. Opioid modulation of capsaicin-evoked release of substance P from rat spinal cord in vivo. *Peptides*, 1989; 10: 1127-1131.
- ³³ Zieglansberger W, Bayerl H. The mechanism of inhibition of neuronal activity by opiates in the spinal cord of cat. *Brain Res*, 1976 Oct 8; 115 (1): 111-28.
- ³⁴ Yaksh TL, Tyce GM. Microinjection of morphine into the periaqueductal gray evokes the release of serotonin from spinal cord. *Brain Res*, 1979 Jul 27; 171 (1): 176-81.
- ³⁵ Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med*, Review 1995 Jun 22; 332 (25): 1685-90.
- ³⁶ Badiani A, Stewart J. Enhancement of the prophagic but not of the antidipsogenic effect of U-50, 488H after chronic amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 1993 Jan; 44 (1): 77-86.
- ³⁷ Collin E, Cesselin F. Neurobiological mechanisms of opioid tolerance and dependence. *Clin Pharmacol*, 1991 ;14:465-488.
- ³⁸ Portenoy RK. Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. *Cancer Surveys*, 1995; 21: 49- 65
- ³⁹ Stinus L. Dépendance et tolérance aux opiacés; approche neurobiologique. In *La douleur chez l'enfant: échelles d'évaluation, traitements médicamenteux*. A Gauvain-Piquard, I Murat, G Pons Eds Springer-Verlag, Paris 1993: 53-69.
- ⁴⁰ Liaw WJ, Ho ST, Wang JJ, Wong CS, Lee HK. Cellular mechanism of opioid tolerance. *Acta Anaesthesiol Sin*, 1996 Dec; 34 (4): 221-34.
- ⁴¹ Collin E, Cesselin F. Neurobiological mechanisms of opioid tolerance and dependence. *Clin Neuropharmacol* 1991;14: 465-88.
- ⁴² Borgland SL. Acute opioid receptor desensitization and tolerance: is there a link? *Clin Exp Pharmacol Physiol*, Review 2001 Mar; 28 (3): 147-54.
- ⁴³ Sabbe MB, Yaksh TL. Pharmacology of spinal opioids. *J Pain Sympt Manage*, 1990; 5: 191-203.
- ⁴⁴ Nagashima M, Katoh R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ikeda K. Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? *Curr Pain Headache Rep*, 2007 Apr; 11 (2): 115-23.
- ⁴⁵ Lotsch J, Stuck B, Hummel T. The human mu-opioid receptor gene polymorphism 118A > G decreases cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behav Neurosci*, 2006 Dec; 120 (6): 1218-24.

-
- ⁴⁶ Kim H, Lee H, Rowan J, Brahim J, Dionne RA. Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans. *Mol Pain*, 2006 Jul 18; 2: 24.
- ⁴⁷ Wybran J, Appelboom T, Famacy J.P, Govaerts A. Suggestive evidence for morphine and methionine-enkephalin receptors-like on normal blood T lymphocytes. *Immunol*, 1979; 123: 1068-1070.
- ⁴⁸ Fiorisca E, Sceptors S. Opioid binding site in EL-4 thymoma cell line. *Life Sci*, 1988; 42: 199-201.
- ⁴⁹ Schweigerer L, Bhakdi S, Teschemacher H. Specific non-opiate binding sites for human β -endorphin on the terminal complex of human complement. *Nature*, 1982; (vol 296): 572-74.
- ⁵⁰ Ovadia H, Nitsan P, Abramsky O. Characterization of opiate binding sites on membranes of rat lymphocytes. *J Neuroimmunol*, 1989 Feb; 21 (2-3): 93-102.
- ⁵¹ Blalock JE. Proopiomelanocortin-derived peptides in the immune system. *Clin Endocrinol*, 1985; 22: 823-7.
- ⁵² Raffaelli W. Interazione tra analgesici e sistema neuroimmunitario nel paziente neoplastico. *Congr Naz SIAARTI Napoli*, 1992.
- ⁵³ Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunology Today*, 1994; Vol 15 (11): 504-511.
- ⁵⁴ Buzzetti R, McLoughlin L, Scavo D, Rees LH. A critical assessment of the interactions between the immune system and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J Endocrinol*, 1989; 120: 183-189.
- ⁵⁵ Stefano GB, Scharrer B, Smith EM, Hughes TK, Magazine HI, Bilfinger TV, Hartman A, Fricchione GL, Liu Y, MakmanMH. Opioid and opiate immunoregulatory process. *Crit Rev Immunol*, 1996; 16: 109-144.
- ⁵⁶ Stefano GB et al.. Inhibitory effect of morphine on granulocyte stimulation by tumor necrosis factor and substance P. *Int J Immunopharmacol*, 1994; 6: 329-334.
- ⁵⁷ Taub DD, Eisenstein TK, Geller EB, Adler MW, Rogers TJ. Immunomodulatory activity of μ and κ -selective opioid agonist. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1991; 88: 360-364.
- ⁵⁸ Band LC, Pert A, Williams W, De Costa BR, Rice KC, Weber RJ. Central μ -opioid receptors mediate suppression of natural killer activity in vivo. *Prog Neuroendocrine Immunol*, 1992; 5: 95-101.
- ⁵⁹ Raffaelli W. Sistema immunitario ed analgesici. *Minerva Anestesiologica*, 1999; 65, 9 (1): 181-3.
- ⁶⁰ Raffaelli W. Valutazione immuno-endocrina del trattamento del dolore con morfina a lento rilascio nei pazienti con cancro. *Cong Mondiale IASP Parigi*, 1993. Abs
- ⁶¹ Raffaelli W, Provinciali M et al The immune system and analgesics. In *Management of Pain A World Perspective* Raj P, Erdine S, Niv D, Raja S Eds, Monduzzi Editore, 1995; 85- 93. *International Proceedings Division (From 6th Int Congr Pain Clinic Atlanta 1994)*.
- ⁶² Campana G, Raffaelli W, Sarti D Spampinato S. Long-term intrathecal morphine in patients with chronic non-cancer pain up-regulates μ opioid receptor gene expression in lymphocytes. *Società Italia- na di Farmacologia*, 33° Congr Naz, Cagliari 2007. Abstract.
- ⁶³ Provinciali M, Di Stefano G, Raffaelli W F, Fabris N. et al :Evaluation of NK and LAK cell activities in neoplastic patients during treatment with morphine. *Intern J Neurosci*, 1991; 59: 127-133.
- ⁶⁴ Provinciali M, Raffaelli W et al.. Role of prolactin in the modulation of NK and LAK cell activity after short- or long-term morphine administration in neoplastic patients. *Int J Immunopharmacol*, 1996 Oct; 18 (10): 577-86.
- ⁶⁵ Raffaelli W. β -endorphin (BE) plasmatic levels and pituitary secretion in addicts during different treatment. In *International Narcotic Research Conference*, Kostrelitz eds, Cambridge 1984; Abs 73.
- ⁶⁶ Raffaelli W. Oppioidi e asse ipotalamo-ipofisario nel paziente con dolore da cancro. *Congr Naz SIAARTI Perugia*, 1989. Abs

-
- ⁶⁷ Bruni JF, Van Vugt D, Marshall S, Meites J. Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone and growth hormone. *Life Sci*, 1977; 21: 461-72.
- ⁶⁸ Bloom SR, Alberti KG. Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man. *Lancet*, 1978; 1225-7.
- ⁶⁹ Cicero TJ. Effects of exogenous and endogenous opiates on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the male. *Fed Proc*, 1980; 39 (8): 2551-4. Review
- ⁷⁰ Tolis G, Hickey J, Guyda H. Effects of morphine on serum growth hormone, cortisol, prolactin and thyroid stimulating hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975 Oct; 41 (4): 797-800.
- ⁷¹ Kordon C, Enjalbert A. Prolactin inhibiting and stimulating factors. In *Central and Peripheral Regulation of Prolactin Function*. (McLeod R.M., Scapagnini U. Eds) Raven Press, N.Y. 1980;
- ⁷² Muller FE, Locatelli U, Cocchi D, Spampinato S, Apud J, Ferri S, Racagni F. Neuronal factors involved in the central regulation of prolactin. In *Central and Peripheral Regulation of Prolactin Function*. McLeod RM, Scapagnini U. Eds, Raven Press, N.Y. 1980;
- ⁷³ Aouizerate B, Ho A, Schluger JH, Perret G, Borg L, Le Moal M, Piazza PV, Kreek MJ. Glucocorticoid negative feedback in methadone-maintained former heroin addicts with ongoing cocaine dependence: dose-response to dexamethasone suppression. *Addict Biol*. 2006 Mar; 11(1): 84-96.
- ⁷⁴ Janssens CJ, Helmond FA, Loyens LW, Schouten WG, Wiegant VM. Chronic stress increases the opioid-mediated inhibition of the pituitary-adrenocortical response to acute stress in pigs. *Endocrinology*, 1995 Apr; 136 (4): 1468-73.
- ⁷⁵ Johnson RW, Whittton TL. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Mar; 5 (3): 551-9. Review
- ⁷⁶ Zuccaio P, Palmi I, Pacifici R, Da Cas R, Raschetti R. L'utilizzo dei farmaci analgesici nella terapia del dolore. *La Rivista Italiana di Cure Palliative*, 2006; 1: 41-45.
- ⁷⁷ Ministero della salute. Piano oncologico nazionale. Commissione oncologica nazionale, Roma Oct, 2006; 1.
- ⁷⁸ Foley KM. Controversies in cancer pain. Medical perspectives. *Cancer* 1989; 63: 2257-2265.
- ⁷⁹ Stjernsward J, Teoh N. The scope of the cancer pain problem. In Foley KM Ed, *Advances in Pain Research and Therapy*. New York, Raven Press Ltd. 1990; 16: 7-12,.
- ⁸⁰ Schug SA, Zech D, Don U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage*, 1990; 5: 27-32.
- ⁸¹ Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
- ⁸² Catala E. Intrathecal administration of opiates in cancer patients. Paper presented at a satellite symposium of the European Federation of IASP Chapters Second Congress, September 22-23, 1997; Barcelona, Spain.
- ⁸³ Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain. *American Cancer Society*, 2002; 94 (3): 832-9.
- ⁸⁴ Corli O, Pizzuto M. Il trattamento del dolore nei malati oncologici in carico alle cure palliative. Centro Studi e Ricerche, Osservatorio Italiano cure palliative, Milano 2002; GPAnet Editore.
- ⁸⁵ Corli O, Pizzuto M. Il trattamento del dolore nei malati oncologici seguiti in setting di cure non specificamente palliative. Centro Studi e Ricerche, Osservatorio Italiano cure palliative. Milano 2003; GPAnet Editore.
- ⁸⁶ Zeppetella G, Ribeiro MDC. Pharmacotherapy of cancer related episodic pain. *Exp Opin Pharm*, 2003; 4: 493-502.
- ⁸⁷ Caraceni A, Martini C, Zecca F, Portenoy RK & a working group of an IASP Task Force on Cancer Pain. *Palliat Med*, 2004; 18: 177-83.

-
- ⁸⁸ Mercadante S. Breakthrough pain. In Mercadante S, Ripamonti C Ed, Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro, Milano: Masson, 2001; 10: 121-7.
- ⁸⁹ McQuay HJ, Jadar AE. Incident pain. *Cancer Surv* 1994; 21: 17-24.
- ⁹⁰ Zeppetella G, O'Doherty C, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage*, 2000; 20: 87-92.
- ⁹¹ Mercadante S, Maddaloni S, Roccella S, et al. Predictive factors in advanced cancer pain treated only by analgesics. *Pain* 1992; 50: 151-5.
- ⁹² Bruera E, MacMillan K, Hanson J, et al.. The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain* 1989; 37: 203-56.
- ⁹³ Mercadante S. Malignant bone pain: physiopathology, assessment and treatment. *Pain*, 1997; 69: 1-18.
- ⁹⁴ Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-81.
- ⁹⁵ Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy Jr JD et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparision oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC®) and morphine sulphate immediate release. *Pain*, 2001; 91: 123-30.
- ⁹⁶ Fine PG. Fentanyl in the treatment of cancer pain. *Semin Oncol*, 1997; 24(16): 20-7.
- ⁹⁷ Cleary JF. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the tratment of breakthrough pain. *Semin Oncol*, 1997; 24 (16): 13-9.
- ⁹⁸ Lichtor JR, Svarino FB, Joshi GP et al. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesht Analg*, 1999; 89: 732-8.
- ⁹⁹ Latham J, Davis BD. The socio-economic impact of chronic pain. *Disabil Rehabil*, 1994; 16: 39-44.
- ¹⁰⁰ Brattberg G et al.. The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a county of Sweden. *Pain*, 1989; 37: 215-222.
- ¹⁰¹ Krames ES, Olson K. Clinical realities and economic considerations: patient selection in intrathecal therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14 (Suppl.): S3-S13.
- ¹⁰² Leitmann R et al.. National Pain Survey. New York: Louis, Harris and Associates, 1994.
- ¹⁰³ Raffaelli W, Andruccioli J. Il dolore lombare. In *Il Dolore; Valutazione, diagnosi e trattamento*. Mercadante S, Masson 2006; (cap 32) 319-326.
- ¹⁰⁴ Lowenthal G. Neuropathic pain. *Cleve Clin J Med*, 2007 Apr; 74 (4): 301.
- ¹⁰⁵ Guirguis-Blake J, Kelly C. Are opioids effective in the treatment of neuropathic pain? *Am Fam Physician*, 2007 Apr 1; 75 (7): 999-1001.
- ¹⁰⁶ Ambrosio F, Finco G, Mattia C, Mediati R, Paoletti F, Coluzzi F, Piacevoli Q, Savoia G, Amantea B, Aurilio C, Bonezzi C, Camaioni D, Chiefari M, Costantini A, Evangelista M, Ischia S, Mondello E, Polati E, Raffaelli W, Sabato AF, Varrassi G, Visentin M, Tufano R; SIAARTI Chronic Non-Cancer Pain Study Group SIAARTI recommendations for chronic noncancer pain. *Minerva Anesthesiol*. 2006 Nov; 72(11): 859-80. Review
- ¹⁰⁷ Raffaelli W. Gli oppiacei nel dolore cronico non da cancro. Ruolo di buprenorfina transdermica. *Minerva Med*, 2004; 95 (Suppl 1 al N. 3): 9-20.
- ¹⁰⁸ Raffaelli W et al.. Dolore cronico non da cancro. Registro italiano, Buon uso degli Oppioidi. Dati preliminari inerenti alla Buprenorfina TDS. *Italian Journal of Pain, Management & Palliative Care* 2005 (Suppl marzo); 1-15.
- ¹⁰⁹ Marshall DA, Strauss ME, Pericak D, Buitendyk M, Coddling C, Torrance GW. Economic evaluation of controlled-release oxycodone vs oxycodone-acetaminophen for osteoarthritis pain of the hip or knee. *Am J Manag Care*. 2006 Apr; 12 (4): 205-14.

-
- ¹¹⁰ Gammaitoni AR, Galer BS, Lacouture P, Domingos J, Schlagheck T. Effectiveness and safety of new oxycodone/acetaminophen formulations with reduced acetaminophen for the treatment of low back pain. *Pain Med*, 2003 Mar; 4 (1): 21-30.
- ¹¹¹ Hanks GW, De Conno F et al.. La Morfina e gli oppiacei alternativi nel dolore oncologico: le raccomandazioni del EAPC.
- ¹¹² Hanks GW et al.. *Br J Cancer*, 2001; 84:587-93.
- ¹¹³ Evans HC, Easthope S. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003;63:1999-2010.
- ¹¹⁴ Heel RC, Brogden RN, Speight TM et al. Buprenorphine. A review of its pharmacology properties and therapeutics efficacy. *Drugs* 1979; 17: 81-110.
- ¹¹⁵ Budd K. Evidence based medicine in practice: buprenorphine: a review. *Hayward Medical Communications*; 2002:1-24.
- ¹¹⁶ Zaki PA, Keith DE, Brine GA et al. Ligand induced changes in surface opioid receptors number a relationship to G protein activation? *JPET* 2000; 3: 1127-34.
- ¹¹⁷ Sunshine A, Olson N, Colon A et al.. Analgesic Efficacy of Controlled-Release Oxycodone in Postoperative Pain. *J Clin Pharmacol*, 1996; 36: 595-603
- ¹¹⁸ Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J et al.. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78.
- ¹¹⁹ Bruera E, Belzile M, Pituskin E et al.. Randomized, Double-Blind, Cross-Over Trial Comparing Safety and Efficacy of Oral Controlled-Release Oxycodone with Controlled-Release Morphine in Patients With Cancer Pain. *Journal of Clinical Oncology*, 1998; 16 (10): 3222-3229.
- ¹²⁰ Ginsberg B, Sinatra RS, Adler LJ et al.. Conversion to Oral Controlled-Release Oxycodone From Intravenous Opioid Analgesic in the Postoperative Setting. *American Academy of Pain Medicine*, 2003; 4: 31-38.
- ¹²¹ Hale ME, Fleischmann R, Salzman R et al.. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain*, 1999; 15: 179-83.
- ¹²² Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al.. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 2542-2554.
- ¹²³ Dahlof B et al. Regional haemodynamic effects of endothelin-1 in rat and man: unexpected adverse reaction. *J Hypertension*, 1990; 8: 811-818.
- ¹²⁴ Wang JF, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-151.
- ¹²⁵ Coombs DW, Saunders RL, Gaylor MS, Pageau MG, Leith MG, Schaiberger C. Continuous epidural analgesia via implanted morphine reservoir. *Lancet*, 1981; 2: 425-426.
- ¹²⁶ Kwan JW. Use of infusion devices for epidural or intrathecal administration of spinal opioids. *Am J Hosp Pharm*, 1990; 47 (Suppl. 1): S18-S23.
- ¹²⁷ Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet*, 1992; 339: 1026-1031.
- ¹²⁸ Portenoy RK. Clinical realities and economic considerations: Introduction. *J Pain Symptom Manage*, 1997; 14 (Suppl.): S1-S2.
- ¹²⁹ Task Force of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). Neuromodulation of pain: a consensus statement prepared in Brussels 16-18 January. *Eur J Pain*, 1998; 2: 203-209.
- ¹³⁰ Ndelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol*, 2003;21 (9 Suppl): 87-91.

Note:

Note:



Unità Operativa Risorse Intangibili

via Flaminia, 76 - 47900 Rimini

 **0541.304909**

 **0541.304907**

www.risorse-intangibili.it

fuori@auslrn.net