



IL DOLORE CRONICO



**DOTT.SSA BANFI
MARIAGRAZIA**



IL DOLORE CRONICO

- Il dolore cronico presente nelle malattie degenerative, neurologiche, oncologiche, specie nelle fasi avanzate e terminali di malattia, assume caratteristiche di dolore **GLOBALE**, ovvero di sofferenza personale, che trova nella propria eziopatogenesi, oltre a motivazioni fisiche, anche psicologiche e sociali.
- Per cui il corretto approccio alla terapia del dolore cronico, oncologico e non, non può essere rappresentato dalla pedissequa e meccanica applicazione di protocolli e linee guida di terapia antalgica, che se lasciata a sé stessa e isolata dal contesto più ampio di sofferenza della persona, sarà drammaticamente insufficiente.
- Tuttavia una appropriata conoscenza tecnico-professionale di quelle che sono le linee guida culturali ed i vincoli normativi ed organizzativi per l' erogazione di terapia del dolore e cure palliative, rappresenta la *condicio sine qua non* per affrontare il problema del dolore cronico.

IL DOLORE CRONICO

- **Dolore globale**
 - Componenti...
- **Protocolli?**
- **Conoscenze tecnico -
professionali, culturali e
linee-guida**

IL DOLORE CRONICO

- Il 35-45% dei pz prova dolore ad uno stato precoce o già al momento della diagnosi di tumore
- Circa il 70% dei pz ha dolore in uno stadio avanzato della patologia.
- Quasi tutti i pazienti terminali hanno dolore.

IL DOLORE CRONICO

L'eziologia del dolore da cancro può essere:

- Correlata al cancro 60-90%
- Associata al cancro 10-25%
- Correlata al trattamento 5-20%
- Non dipendente dal cancro 3-10%

CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA

Tale classificazione è importante nella scelta del trattamento

- **Dolore nocicettivo somatico** (acuto, continuo, pulsante....)
- **Dolore nocicettivo viscerale** (mal localizzato, crampiforme, profondo)
- **Dolore neuropatico** (urente, lancinante, parossistico, tipo scossa elettrica)
- **Dolore misto**

Il dolore nocicettivo deriva dall'attivazione dei nocicettori a livello delle strutture somatiche e viscerali. Il dolore neuropatico deriva da un'alterazione nelle afferenze somatosensoriali causata da un danno nel SNC o SNP. Esso si associa ad alterazioni della sensibilità come parestesie, allodinia ed iperalgesia.

PRINCIPI DI UNA TERAPIA DEL DOLORE DA CANCRO

PIANIFICAZIONE MULTIDISCIPLINARE:

- Stretta collaborazione tra diverse figure mediche specialistiche, personale infermieristico e MMG
- Proposta secondo l'OMS di Linee-Guida sulla Terapia del Dolore da Cancro con i principi generali
- “il trattamento farmacologico è il punto di riferimento nella gestione da dolore da cancro”

PROCEDURE SECONDO LE LINEE OMS:

- I cinque principi per l'uso degli analgesici nella terapia del dolore sono alla base del trattamento del dolore da cancro.

•
•
•

PRINCIPI DI TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DOLORE ONCOLOGICO

- **Per bocca:** semplice somministrazione
 - **Ad ore fisse:** prevenire l'insorgenza del dolore
 - **Secondo la scala OMS:** semplice nella sua attuazione e facile nella sua diffusione
 - **Individualizzata:** dosaggi, tipo di farmaci, vie di somministrazione,.....
 - **Attenzione al dettaglio:** abitudini del paziente
- •
•
•
•
•
•
•



• LA SCALA ANALGESICA OMS

*Oppioidi forti ±
FANS ±
Adiuvanti*

*Oppioidi deboli ±
FANS ± Adiuvanti*

FANS ± Adiuvanti

Il dolore va trattato fin dalla sua insorgenza!!



Farmaci antiinfiammatori



I farmaci antiinfiammatori

I classici FANS

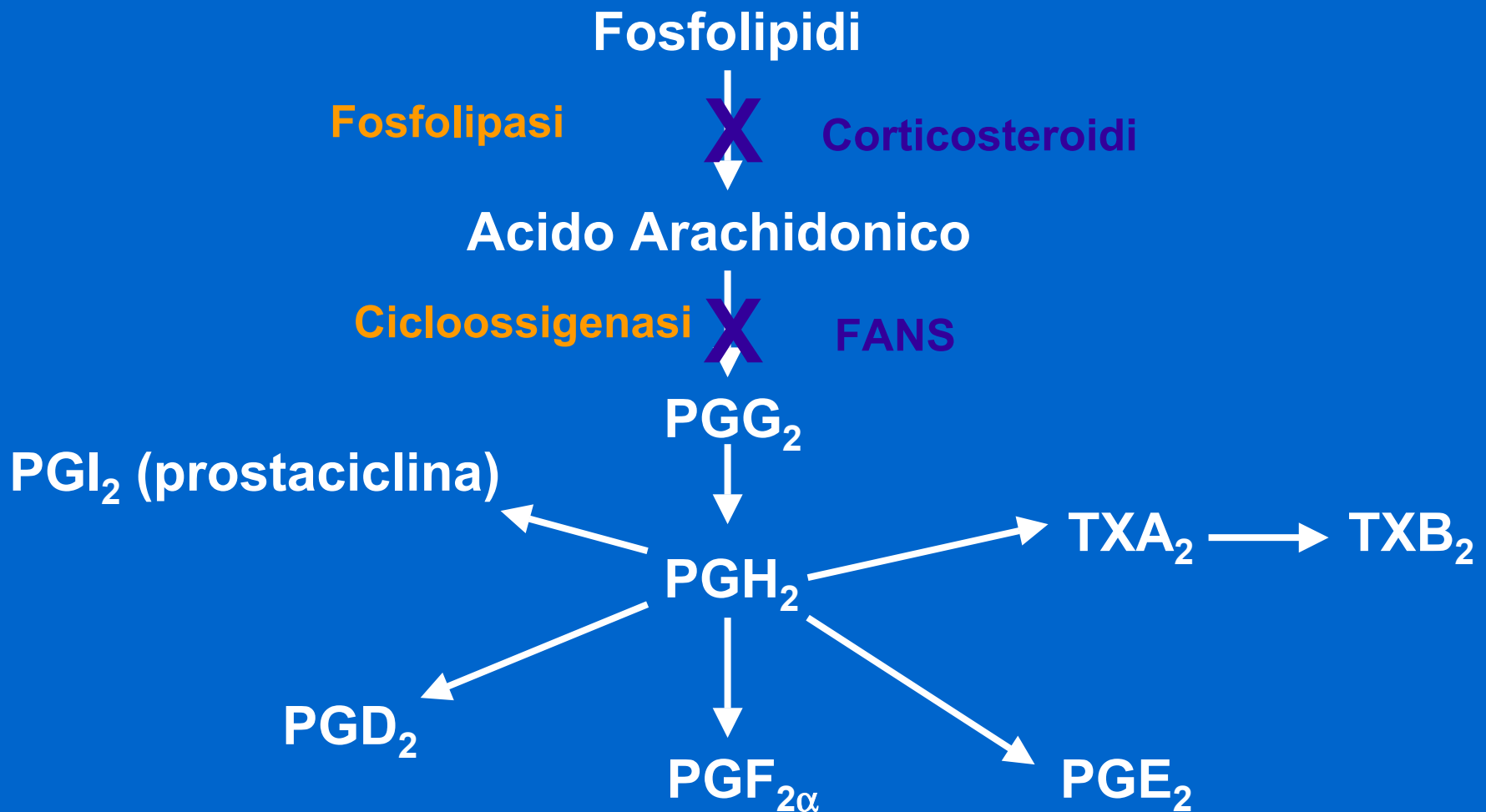
- Ac. Acetilsalicilico
- Diclofenac
- Ibuprofene
- Ketoprofene
- Nimesulide
- Piroxicam

Inibitori selettivi COX-2

- Celecoxib
- Rofecoxib

Paracetamolo

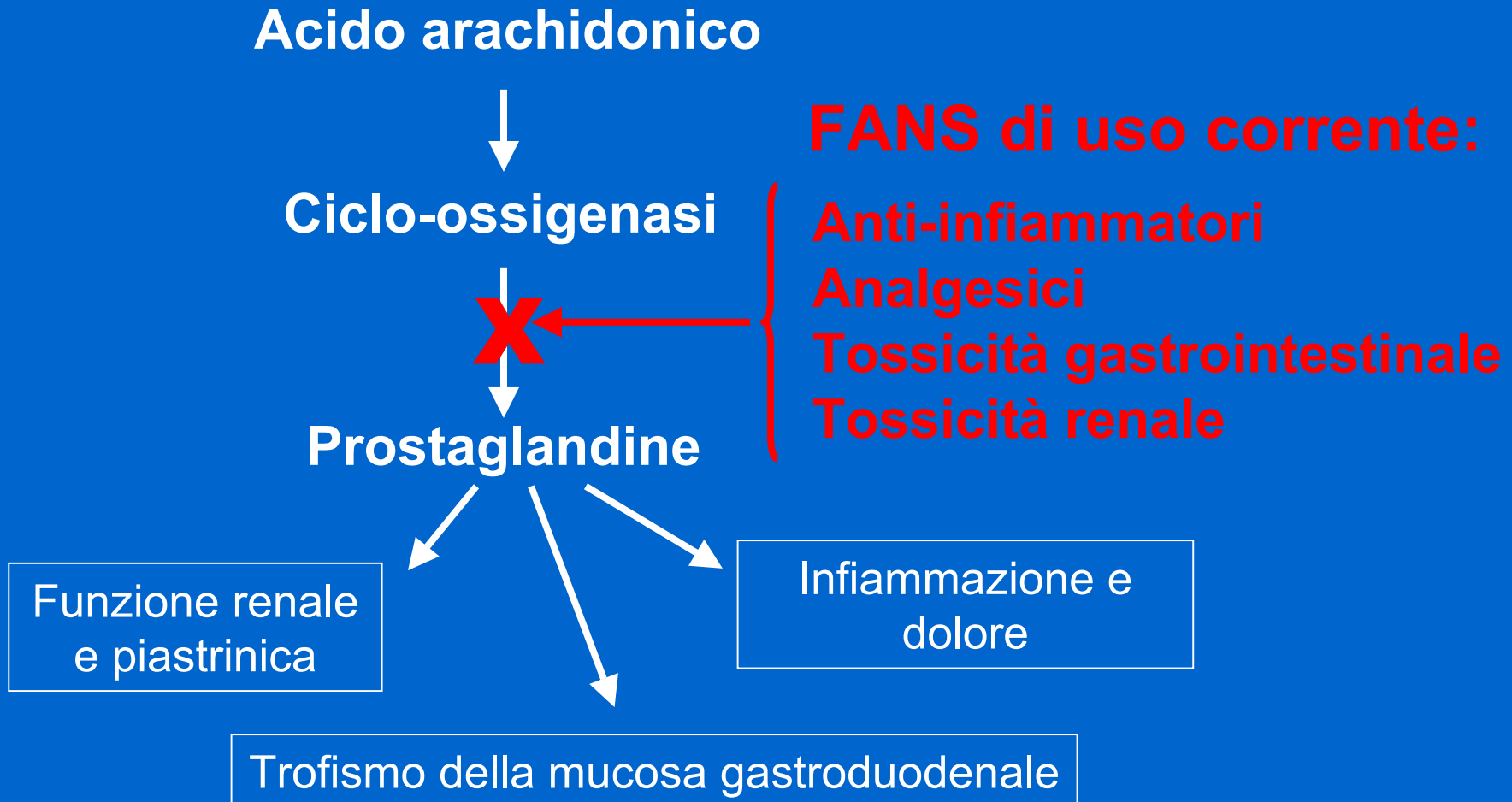
Cascata dell'acido arachidonico



Meccanismo di azione dei FANS-1

- Le prostaglandine sono mediatori potenti e sono responsabili di molte reazioni biologiche
- Giocano un ruolo significativo nei processi infiammatori, sono coinvolte nello sviluppo del dolore, della sensibilizzazione, sono all'origine della febbre ed hanno un **effetto citoprotettivo** (PGE₂).
- Il trombossano A₂ induce e promuove l'aggregazione piastrinica
- Le prostaciline hanno un'azione vasodilatatrice

FANS: meccanismo d'azione-2

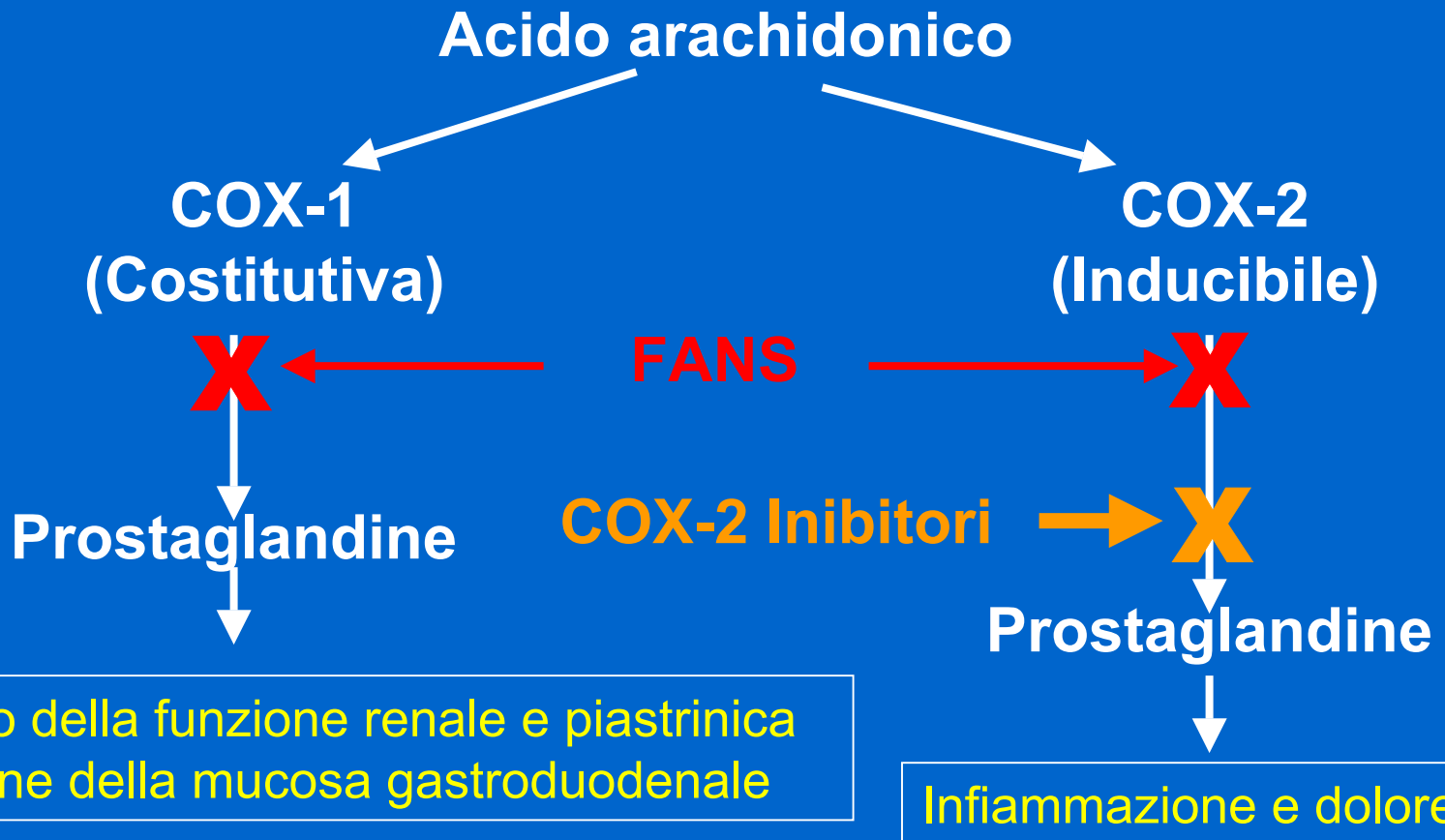


FANS: effetti collaterali

- **Gastrointestinali**
 - ulcere
 - gastroduodeniti
 - enteriti
- **Emostasi**
 - emorragie
- **Renali**
 - scompenso
 - ritenzione idrica

Meccanismo di azione

Nuove ipotesi





I FARMACI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO



GLI OPPIOIDI E I LORO RECETTORI

- I farmaci oppioidi sono sostanze che, una volta introdotti nell'organismo, tendono a legarsi con specifici recettori, denominati per tale ragione recettori per gli oppioidi.
- Questi recettori sono normalmente occupati anche da altri composti noti come oppioidi endogeni, in quanto prodotti e secreti a livello del SNC.
- I principali oppioidi endogeni sono:
 - Leu-enkefalina
 - Beta-endorfina
 - Meta-enkefalina
 - Dinorfina

GLI OPPIOIDI E I LORO RECETTORI - 1

- Gli oppioidi endogeni ed i farmaci oppioidi condividono gli stessi recettori.
- Tali recettori si suddividono nelle seguenti classi e sottoclassi:
 - recettori μ (suddivisi in μ_1 e μ_2)
 - recettori κ (suddivisi in κ_1 , κ_2 , e κ_3)
 - recettori δ (suddivisi in δ_1 e δ_2)
 - recettori σ

GLI OPPIOIDI E I LORO RECETTORI - 2

- I recettori $\mu 1$ sono in sede sovraspinale con attività prevalentemente analgesica.
- I recettori $\mu 2$ sono responsabili prevalentemente degli effetti collaterali attribuiti agli oppioidi (depressione respiratoria, effetti gastroenterici e cardiocircolatori)
- I recettori κ sono in sede spinale e corticale e sono responsabili di effetti analgesici e collateralmente di sedazione e miosi.
- I recettori δ sono in sede spinale con attività analgesica
- I recettori σ sono responsabili di disforia, allucinazioni e stimolazione respiratoria e circolatoria (effetto antianalgesico)

DEFINIZIONE DELLA TERMINOLOGIA - 1

- **AFFINITA'**: capacità di un oppioide di legarsi con il suo recettore a formare un complesso più o meno stabile (alta affinità, bassa affinità)
- **ATTIVITA' INTRINSECA**: capacità del complesso farmaco-recettore di raggiungere un certo effetto biologico
- **AGONISTA**: sostanza con affinità per un recettore e che induce attività intrinseca
- **ANTAGONISTA**: sostanza con affinità per un recettore, ma che non induce un'attività intrinseca

DEFINIZIONE DELLA TERMINOLOGIA - 2

- **OPPIOIDI AGONISTI PURI:** hanno un effetto stimolante sul loro recettore, che viene attivato in modo massimale. Presentano una dose effetto lineare e non presentano un effetto-tetto
- **OPPIOIDI AGONISTI PARZIALI:** agiscono sul recettore in modo sub-massimale, per limitata efficacia intrinseca. Delineano un rapporto dose-effetto meno rapido e presentano effetto-tetto per cui oltre certi limiti, l'aumento ulteriore non provoca aumento dell'effetto.

DEFINIZIONE DELLA TERMINOLOGIA - 3

- **OPPIOIDI ANTAGONISTI:** sono farmaci che occupano i recettori senza attivarli e sono in grado di scalzare gli altri oppioidi agonisti che stanno occupando i loro siti, prendendone il loro posto.
- **OPPIOIDI AGONISTI-ANTAGONISTI:** si tratta di oppioidi che agiscono su più recettori, comportandosi come agonista su un tipo e come antagonista su un altro.

EFFETTO DI UN AGONISTA PURO - 1

EFFETTI CENTRALI

- Analgesia (effetto soprasspinale, spinale, inibizione pre e post sinaptica della trasmissione delle fibre afferenti primarie nel midollo spinale)
- Depressione respiratoria (minor sensibilità del centro del respiro alla PCO₂)
- Nausea e vomito (effetto degli oppiacei sulle zone trigger del midollo allungato, ma sviluppo della tolleranza e possono essere trattati con antiemetici)
- Euforia (liberazione di dopamina)
- Effetto sedativo
- Miosi
- Effetto antitosse
- Diminuzione della PA e della FC

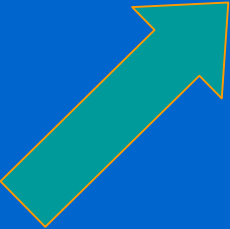
EFFETTO DI UN AGONISTA PURO - 2

EFFETTI PERIFERICI

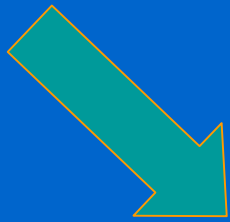
- Costipazione (recettori presenti nel tratto GE, non sviluppo della tolleranza)
- Contrazione dello sfintere di Oddi e spasmo dello sfintere vescicale
- Liberazione di istamina dai mastociti
- Analgesia dei tessuti infiammati



Oppioidi deboli



Farmaci oppioidi



Oppioidi forti



Analgesici oppioidi

- **Agonisti:**
 - Morfina
 - Codeina
 - Meperidina
 - Metadone
 - Tramadolo
 - Fentanyl
 - Ossicodone
- **Agonisti parziali:**
 - Buprenorfina
- **Agonisti-antagonisti:**
 - Pentazocina
- **Antagonisti:**
 - Naloxone*



GLI OPPIOIDI DEBOLI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE



TRAMADOLO (Contramal®-Fortradol®)

- **Dupliche meccanismo d'azione:**
 - Debole attività agonistica oppioide (sui recettori mu)
 - Inibizione reuptake noradrenalina e serotonina (a livello del sistema discendente di controllo inibitorio sulla trasmissione dei messaggi nocicettivi, comportandosi in modo analogo agli antidepressivi triciclici)
- **Utile per il controllo del dolore neuropatico, oltre che nocicettivo (?)**

TRAMADOLO (Contramal[®]-Fortradol[®])

- **Potenza farmacologica: 1/5-1/10 della morfina**
- **Biodisponibilità orale: 70-100% Emivita: 5-6 ore**
- **Metabolismo: epatico**
- **Eliminazione: renale**
- **“Effetto-tetto” per dosi complessive giornaliere di 400-600mg**

TRAMADOLO (Contramal[®]-Fortradol[®])

- Minor incidenza di stipsi e di depressione respiratoria rispetto ad altri oppioidi
- Interazione con la carbamazepina che ne aumenta il metabolismo, con necessità di aumentare le dosi
- Vie di somministrazione: os, im, ev, rettale, sc
- Tramadolo orale IR (cp da 50 e 100 mg, gtt al 10%), ogni 6 ore
- Tramadolo orale SR (cp da 50, 100, 150, 200 mg), ogni 8-12 ore
- Tramadolo rettale (supposte da 100 mg)
- Tramadolo iniettabile (fiale da 50 e 100 mg)

TRAMADOLO (Contramal®-Fortradol®)

- Cervicalgie
- Dolori articolari,
- Dolore associato ad osteoporosi
- Dolore postoperatorio
- Dolore da colica
- Dolore da cancro (II scalino)
- Dolore ostetrico
- Dolore toracico (compresi angina ed infarto)

Codeina - 1

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

Codeina - 2

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



Gli oppioidi forti nel trattamento del dolore cronico



Morfina - 1

- Il metabolismo è prevalentemente epatico, dove si coniuga con l'acido glicuronico dando luogo a due metaboliti, la morfina-3-glicuronide (M-3-G) e la morfina-6-glicuronide (M-6-G).
- La M-3-G non ha più l'azione farmacologica degli oppioidi ed è riconosciuta responsabile di effetti collaterali centrali, quali mioclono, convulsioni, allucinazioni;
- La M-6-G va considerato un oppioide a tutti gli effetti (analgesia ed effetti collaterali) con una potenza 4 volte superiore a quella della morfina.

Morfina - 2

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

Morfina - 3

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

Morfina - 4

- **Interazioni farmacologiche con:**
benzodiazepine (che possono causare alterazioni dello stato cognitivo e ridurre l'effetto antalgico), antidepressivi triciclici e ranitidina (aumenta la disponibilità della morfina e di M-6-G)
- **Vie di somministrazione:** os, ev, im, sc, rettale e più raramente epidurale, spinale, intrarticolare

Morfina - 5

- **Morfina cloridrato:** fl da 10 e 20 mg
- **Morfina solfato SR (MS-Contin o Skenan):** discoidi o cps da 10, 30, 60, 100 mg per somministrazioni ogni 8-12 ore (all'estero anche in commercio morfina SR monodose giornaliera: in Italia dal prossimo anno)
- **Morfina solfato IR (ORAMORPH):** soluzione orale concentrata (8 gtt=10 mg, in flaconcini da 20 e 100 mg) e lo sciroppo (1 ml=2 mg, in flaconi da 100 ml e da 250 ml); sono previste inoltre delle confezioni predosate UDV (unique dosage volume)

Morfina - 6

- La formulazione IR è indicata nell'induzione di un nuovo trattamento, per successivi adattamenti di dose in corso di mantenimento e per il *breakthrough pain*.
- La formulazione SR è utilizzata per il trattamento a lungo termine nel dolore cronico

Metadone - 1

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

Metadone - 2

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

Metadone - 3

- Questi aspetti correlati anche a una durata media dell'effetto analgesico decisamente più breve e pari a 4-8 ore, possono essere causa di accumulo del farmaco; ciò accade se si usano dosi ripetute o somministrazioni troppo ravvicinate.
- Quando questo accade si manifesta precocemente uno stato confusionale ed iperidrosi.

Metadone - 4

- Utile l'uso di naloxone in caso di iperaccumulo (?).
- Metabolismo epatico per demetilazione (non metaboliti attivi)
- Eliminazione sia per via renale che per via biliare
- In caso di ridotta funzionalità renale non avviene un accumulo, né aumentata tossicità come osservato con la morfina

Metadone - 5

- **Vie di somministrazione: os, im, ev, epidurale**
- **Nel dolore cronico la via più utilizzata è quella per os, con dose iniziale di 5 mg ogni 8 ore e mantenimento di circa 20-30 mg nelle 24 ore (soggetti naive agli oppioidi)**
- **Raramente è necessario operare cospicui e costanti aumenti di dose per mantenere l'effetto analgesico (la tolleranza è bassa, inferiore a quella della morfina)**
- **La dose può essere aumentata senza limite, salvo la comparsa di gravi effetti collaterali**
- **Non “effetto-tetto”**

Metadone - 6

Indicazioni all'uso del metadone

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

Presente in commercio come:

- Metadone cloridrato o Eptadone
- In soluzione orale (flaconi da 20 mg/ml) o in fl iniettabili da 10 mg (...non fare confusione...)

Fentanyl-1

- **E' stato sintetizzato per la prima volta nel 1960 ed ampiamente utilizzato in anestesia**
- **E' un agonista puro per i recettori degli oppioidi, possedendo un'elevata affinità per i recettori mu**
- **Ha un'azione analgesica 75-125 volte maggiore della morfina**
- **Elevata rapidità d'azione (30 sec dopo ev) e limitata durata d'azione nelle forme iniettabili (30-60 min dopo ev)**

Fentanyl-2

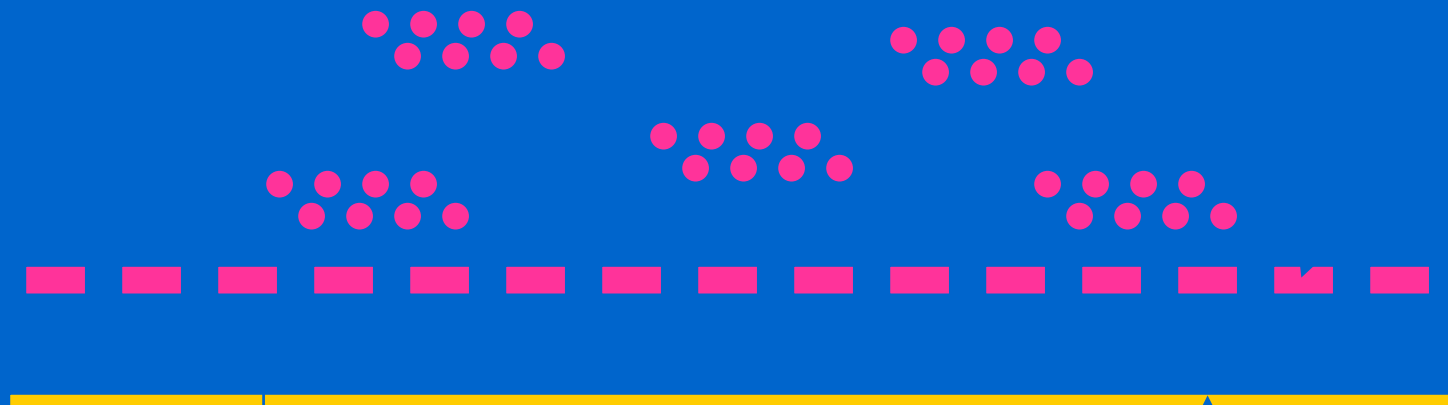
- Il catabolismo è interamente epatico e non dà luogo a metaboliti attivi
- L'elevata lipofilia garantisce la cessione del farmaco attraverso la cute da parte di un sistema esterno
- Vie di somministrazione: im, epidurale, spinale, transdermica e transmucosale
- No somministrazione per os: clearance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

Sezione schematica del cerotto di DUROGESIC

Strato di copertura

Membrana di rilascio

Serbatoio di farmaco
(non si può tagliare)



Adesivo di contatto

Membrana protettiva
(da rimuovere)

Somministrazione Transdermica

Assorbito lentamente

Rilasciato in modo continuo



Concentrazioni ematiche
relativamente costanti



Minori effetti collaterali legati a
“effetto bolo”

Non indicato per esacerbazioni
del dolore e per dolori irregolari

Somministrazione transdermica

- Il cerotto va sostituito ogni 72 ore
- **Attenzione alla fase di induzione !!!!!**
- Se non era in atto alcuna terapia antalgica sono necessarie circa 24 ore per raggiungere lo *steady state* da parte del fentanyl; utile copertura con oppioidi mu-agonisti a rapida azione
- se era già in atto un trattamento con oppioidi può accadere una fase di “scopertura analgesica” con una possibile fase di astinenza; utile ridurre l’oppioide di partenza fino al raggiungimento dello *steady state* del fentanyl

Somministrazione transdermica

Alcune indicazioni all'uso del fentanyl TTS

- scarsa compliance da parte del pz
- situazioni che ostacolano la somministrazione orale dei farmaci (tumori testa-collo con disturbi della deglutizione)
- sindromi neoplastiche e/o iatrogene con accelerato transito intestinale (gastrectomia tot e sind.intestino corto, by-pass chirurgico intestinale)
- mucositi gravi
- intolleranza alla morfina
- insufficienza renale (?)

Fentanyl-3

Presente in commercio in Italia come:

- **Formulazione iniettabile 0.05 mg/ml: Fentanest**
- **Sistema TTS: Durogesic 25, 50, 75, 100 mcg/h**
- ***Oral trans-mucosal fentanyl citrate OTFC-lollipop da 200, 400, 600, 1200 e 1600 mcg.***

Buprenorfina-1

- E' un oppioide agonista parziale con elevata affinità per i recettori mu e k: è 25-50 volte più potente della morfina, ma meno efficace.
- Se somministrato insieme ad un agonista puro può antagonizzare gli effetti dell'agonista spiazzandolo da suo legame con i recettori mu, con **possibile comparsa di crisi di astinenza**.
- A dosaggi terapeutici non è evidente l'effetto-tetto: tale effetto sembra comparire a dosaggi > 4 mg/die.
- Ulteriori aumenti di dosi provocano un aumento degli effetti collaterali, parzialmente reversibili con naloxone.

Buprenorfina-2

- Attualmente in Italia è utilizzata in somministrazione per via sublinguale alla dose di 0.2-0.4 mg ogni 6-8 ore, con un'azione analgesica che si realizza in 15-45 min o in fl da 0.3 mg per via ev.
- Da alcuni mesi anche in Italia è disponibile il cerotto di buprenorfina a cessione lenta transcutanea (TRANSTEC 35, 52.5, 70 mcg/h pari rispettivamente a 0.8 mg, 1.2 mg, 1.6 mg nelle 24 ore)

Buprenorfina-3

Il TRANSTEC ha un inizio d'azione dopo 12-24 ore con una durata d'azione di 72 ore e raggiunge lo steady state dopo 3 cerotti

TRANSTEC è indicato:

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

Ossicodone

- Ha un'azione agonista sui recettori μ e κ
- Strutturalmente simile alla codeina, ma è 10 volte più potente di questa e ha una potenza maggiore a quella della morfina
- Non ha “effetto-tetto”
- Va collocato correttamente tra i farmaci del 3° scalino OMS
- Buona biodisponibilità con emivita 2-3 ore ed effetto analgesico di 4-5 ore
- All'estero presente in formulazione come cp IR(da somministrare ogni 4-6 ore a dosi variabili di 5-20 mg per ogni somministrazione) che SR. In Italia dal prossimo anno (?)

•
•

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

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

Effetti indotti dagli oppioidi in fase di mantenimento

- **Stipsi**
- **Secchezza delle fauci**
- **Ritenzione urinaria**
- **Edema polmonare**

Effetti neurotossici

- **sedazione**
- **allucinazioni**
- **iperalgesia, allodinia**
- **mioclono**
- **alterazioni cognitive**
- **disforia**
- **depressione respiratoria**
- **miosi**



Il più famoso mito sugli oppioidi...



•
•
•

**...è la depressione
respiratoria...**

**E' la complicanza peggiore degli
oppioidi, ma è molto rara**

Depressione respiratoria

- Non si manifesta se gli oppioidi sono adattati correttamente
- C'è un antidoto: il naloxone (Narcan)

Depressione respiratoria

- In caso di iperdosaggio l'attività dei diversi centri del respiro viene influenzata in maniera progressiva, e l'interessamento della corteccia avviene prima del tronco cerebrale. Prima che i livelli di oppioidi divengano sufficientemente elevati da inibire il centro del respiro, il pz sviluppa uno stato stuporoso e di scarsa reattività.
- **Attenzione a quando la causa del dolore viene rimossa, un dosaggio di oppioidi che era ben tollerato può risultare sedativo !!!!!!**

Strategia per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi-1

Riduzione della dose

- di circa 10-20 % della dose precedente
- valutando il quadro clinico nell'ambito delle 24-48 ore
- considerare la modalità di rilascio del farmaco (IR/SR)
- **Attenzione !!!** ai pz anziani, disidratati, con funzionalità epatica e/o renale ridotta.

Strategia per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi-2

Idratazione del paziente

- se pz disidratato con oligo-anuria è necessario un immediato ripristino del bilancio idrico, iniziando per via endovenosa, ma proseguendo anche per ipodermoclisi nei giorni successivi fino alla certezza di un recupero delle capacità di assunzione dei liquidi per os.

• • • **Strategia per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi-3**

Sospensione di 1-2 somministrazioni

- utile spt quando si usa il metadone
- eventualmente aumentando l'intervallo di tempo tra le somministrazioni
- rivedendo il dosaggio complessivo giornaliero

• • • **Strategia per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi-4**

Utilizzo farmaci antagonisti degli oppioidi

- **utile in situazioni di sovradosaggio (errore posologico) o di accumulo acuto e grave con rischio di depressione respiratoria**
 - **Grave bradipnea**
 - **stato di coscienza obnubilato**
 - **miosi**
 - **iperidrosi**
 - **cianosi**

• • • **Strategia per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi-5**

Eliminazione o riduzione di farmaci concomitanti che interagiscono con gli oppioidi

- **morfina + BDZ: interazioni con lo stato cognitivo e riduzione dell'effetto analgesico**
- **medadone + carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina: crisi di astinenza**
- **Tramadolo + carbamazepina: aumenta il metabolismo del tramadolo che comporta la necessità di aumentare le dosi**

Strategia per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi-6

Somministrazione di farmaci sintomatici sugli effetti indesiderati

- **Stipsi:** incremento dell'idratazione e somministrazione di farmaci lassativi (lassativi osmotici e derivati della senna)
- **Nausea/vomito:** utilizzo di antiemetici (metoclopramide, aloperidolo, scopolamina, ondansetron)
- **Depressione respiratoria:** da trattare con naloxone ev

Strategia per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi-7

Cambiamento della via di somministrazione degli oppioidi

- quando dati per os gli oppioidi possono dare con maggiore frequenza la comparsa di effetti GE poiché raggiungono direttamente ed in misura più considerevole i recettori lì collocati
- il cambiamento della via di somministrazione in particolare da orale a parenterale o transdermica può ridurre la tossicità indotta dagli oppioidi anche per la dimostrata minore produzione dei metaboliti attivi

Strategia per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi-7

Rotazione degli oppioidi o *switching*:

quando ?

- Dolore controllato, ma vi sono effetti collaterali intollerabili per il paziente.
- Il dolore non è adeguatamente controllato ed è impossibile aumentare la dose di oppioide a causa degli effetti collaterali.
- Il dolore non è adeguatamente controllato, nonostante il continuo incremento della dose di oppioide che comunque non produce effetti collaterali severi.

perché ?

- migliorare il rapporto analgesia/tollerabilità in relazione all'esistenza di una tolleranza crociata incompleta tra i diversi oppioidi

Strategia per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi-7

Rotazione degli oppioidi o switching come ?

- da un oppioide agonista ad un altro oppioide agonista
- si deve valutare **la dose** a cui inserire il nuovo oppioide

EQUIANALGESIA



**Quale è la via di
somministrazione più
appropriata?**



Vie di somministrazione

intratecale
endovena
Intramuscolare
sublinguale
extradurale
intraventricolare
intranasale
iontoforesi
Intra-articolare
sottocutaneo
rettale
inalatorio
transdermico

Somministrazione epidurale, intratecale, intraventricolare

Queste vie attivano non solo I recettori spinali, ma anche I sopraspinali, riducendo i vantaggi di una potenziale selettività.

Considerando

le possibili complicanze legate al posizionamento di un catetere, sono da considerarsi vie di somministrazione vantaggiose?




**Esiste l'oppioido
ideale?**





L'oppioide ideale

- Efficace
 - Sicuro
 - Ad alta compliance per il paziente
 - Sistema di somministrazione non o poco invasivo
- 



I farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore



I farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore oncologico

- Si tratta di farmaci, che pur non essendo propriamente analgesici, vengono utilizzati insieme agli analgesici tradizionali per il trattamento di particolari sindromi dolorose

I farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore oncologico

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

Steroidi

Desametasone (Decadron®) e Prednisone (Deltacortene®)

attivi nel controllo del dolore:

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

Antidepressivi triciclici-1

Utili nel dolore neurogeno continuo a componente urente e disestesica e in quello lancinante.

Inibiscono il reuptake di serotonina e noradrenalina, attivano le vie discendenti di modulazione del dolore.

Antidepressivi triciclici-2

- **Utili nel dolore neurogeno continuo a componente urente e disestesica e in quello lancinante**
- **Inibiscono il reuptake di serotonina e noradrenalina**
- **attivano le vie discendenti di modulazione del dolore**
- **bloccano i canali del sodio nella sede di origine delle scariche ectopiche**
- **migliorano il legame degli oppioidi ai recettori specifici, riducendo il fenomeno della tolleranza**
- **la risposta terapeutica non è uniforme per possibile prevalenza di attività su siti diversi**

Antiepilettici

- **Carbamazepina**

(Tegretol)

- **Fenitoina (Dintoina)**

- **Acido valproico**

(Depakin)

→ appartengono al gruppo
dei bloccanti del
sodio

Utili nel dolore neuropatico
periferico lancinante

Gabapentina-1

- 1994: introdotto in terapia come antiepilettico
- 1996: utilizzato come adiuvante nel trattamento del dolore neuropatico
- analogo strutturale dell' acido gamma-amminobutirrico (GABA), non si lega ai suoi recettori né a quelli di altri neurotrasmettitori noti
- si lega al sito subunità alfa-2-delta di un canale Ca^{++} Volt/dipendente
- ha un'attività antinocicettiva centrale, secondaria al blocco della sensibilizzazione dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale

Gabapentina-2

Principali applicazioni:

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

Bifosfonati

INDICAZIONI:

- Trattamento dell'ipercalcemia
- Trattamento del dolore da metastasi ossee
- Prevenzione delle complicanze scheletriche nei pz con M+ ossee
- In ambito oncologico vengono utilizzati: Pamidronato (Aredia 60-90 mg in 1-2 ore o Zometa 4 mg in 15-20 min una volta al mese)

Inibiscono l'attività degli osteoclasti, esercitano un effetto antiinfiammatorio e possono provocare l'apoptosi degli osteoclasti



**Quale è l'efficacia degli
oppioidi sul dolore
neuropatico?**



Dolore neuropatico

- La risposta agli oppioidi non è matematica
- La dose e l'effetto antalgico sono variabili



Oppioidi nel dolore neuropatico

- METADONE
 - OSSICODONE
 - TRAMADOLO
- 

