

T E R A P I A



OBBIETTIVI

- Riduzione/abolizione dolore a riposo
- Riduzione/abolizione del dolore in posizione eretta o movimento
- Aumento ore di sonno libere dal dolore



MIGLIORARE LA

QUALITA' DI VITA

Riflessioni su interventi farmacologici e non farmacologici

- La formazione deve coinvolgere il personale sanitario delle équipe assistenziali e toccare tutti i punti della rete.
- La formazione dei professionisti, oltre agli aspetti clinico terapeutici deve prestare attenzione alle criticità anche di tipo relazionale ed emozionale che possono interferire con l'adesione al programma terapeutico.
- La formazione deve essere finalizzata a promuovere:

- 1. una diffusa cultura della valutazione e gestione del dolore come competenza di base in tutti i professionisti (medici, infermieri, operatori socio-sanitari, psicologi);**
- 2. livelli di competenza più specialistici/avanzati in alcuni professionisti;**
- 3. un approccio clinico integrato e lo sviluppo di relazioni tra équipes assistenziali, malato e contesto familiare, in ogni fase del processo diagnostico, terapeutico e assistenziale.**

Riflessioni su interventi farmacologici e non farmacologici

- Numerosi interventi non farmacologici si sono dimostrati efficaci, da soli o in associazione a quelli farmacologici, nel trattamento del dolore cronico, soprattutto dell'anziano.
- In genere affiancano la terapia farmacologica e ne potenziano gli effetti; talvolta consentono di ridurre la posologia dei farmaci o la frequenza di assunzione.
- Alleviano lo stress che accompagna il dolore stesso e aiutano il paziente a recuperare la capacità di controllo nella vita di relazione.

Riflessioni su interventi farmacologici e non farmacologici

MULTIMODULARITA'

- Le strategie non farmacologiche del controllo del dolore possono essere subordinate a quelle farmacologiche solo quando la strategia esistenziale complessiva di chi soffre è una strategia biologica che riconosce nel controllo del dolore un fine in sè.
- In tutti quei casi in cui la strategia del controllo del dolore è un mezzo al fine di realizzare una strategia esistenziale non biologica, non è corretto subordinare le strategie non farmacologiche del controllo del dolore a quelle farmacologiche.
- In altre parole, non possiamo chiedere a chi soffre di rinunciare alle **modalità “non scientifiche” di controllo del dolore**. La formazione dei professionisti, oltre agli aspetti clinico terapeutici, deve prestare attenzione alle criticità anche di tipo relazionale ed emozionale che possono condizionare l'adesione al programma terapeutico.

10 REGOLE PER L'USO ANALGESICI

- 1) Utilizzare la via orale
- 2) Somministrare a ore fisse
- 3) Seguire una sequenza nella somministrazione dei farmaci
- 4) Individualizzare i trattamenti
- 5) Dettagliare la posologia
- 6) Controllare frequentemente i risultati
- 7) Usare adeguate associazioni farmacologiche
- 8) Essere a conoscenza delle controindicazioni ed effetti collaterali
- 9) Impiegare utilmente i farmaci adiuvanti
- 10) Non usare mai i farmaci placebo

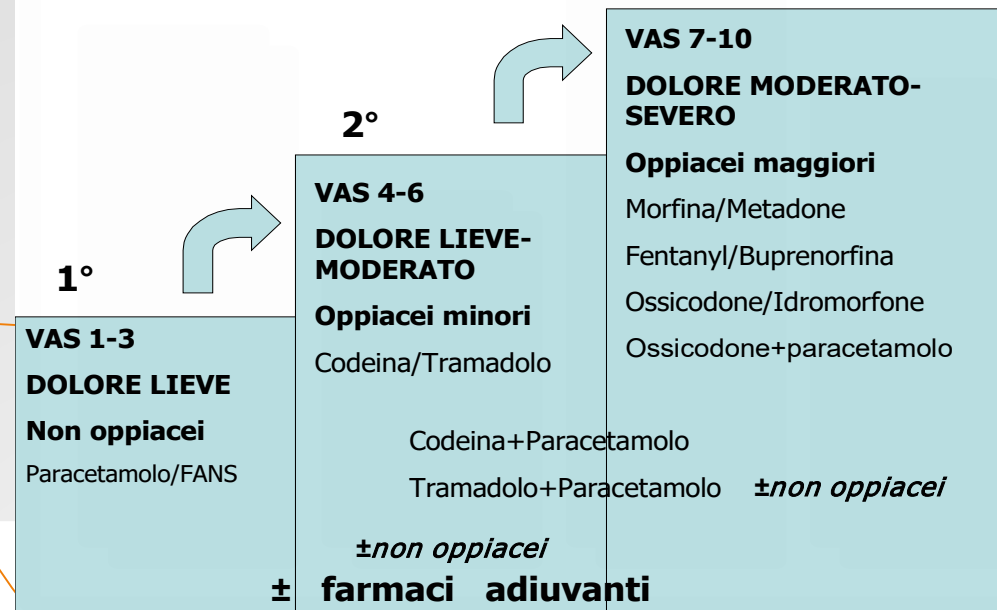
L'intensità e le caratteristiche del dolore devono guidare il tipo di farmaco da utilizzare

SCALA OMS

La storica scala a “tre gradini” dell’OMS

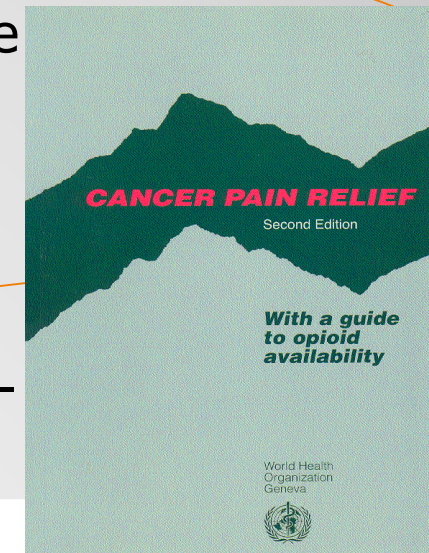
L'OMS nel 1996 ha proposto una scala a tre gradini per la gestione farmacologica del dolore in prima istanza applicabile a quello oncologico, utilizzata successivamente anche per il trattamento del dolore non oncologico.

- **Dolore lieve** (1-3) : è indicato il trattamento con FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- **Dolore moderato** (4-6): è indicato il trattamento con oppioidi minori ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- **Dolore severo** (7-10): è indicato il trattamento con oppioidi maggiori ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti. 3°



La storica scala a “tre gradini” della OMS

- La scala a tre gradini OMS: il caposaldo della strategia farmacologia per una appropriata gestione del dolore.
- Uso flessibile della scala OMS: procedere rapidamente al gradino successivo, in caso di inefficacia terapeutica.
- Corretta scelta della strategia terapeutica: intensità del dolore, tipologia e caratteristiche soggettive del paziente.
- L'approccio a tre gradini, secondo l'OMS, andrebbe inserito in una strategia complessiva che comprenda anche terapie non farmacologiche (anestesiologiche, oncologiche, radioterapiche, fisiatriche, psicosociali e spirituali).



La storica scala a “tre gradini” della OMS

- L'uso degli analgesici oppioidi per il dolore cronico negli ultimi 10 anni sta diventando a livello mondiale sempre più diffuso.
- Vi sono studi randomizzati e controllati che dimostrano l'efficacia analgesica e la tollerabilità, anche in terapia cronica degli oppioidi, in particolare nei dolori artrosici gravi e in alcuni tipi di dolore neuropatico legati a patologie del sistema nervoso periferico.
- Non del tutto definitive sono tuttavia le conoscenze circa gli effetti collaterali e la tossicità a lungo termine degli oppioidi nei pazienti con malattie croniche degenerative a lunga sopravvivenza (in particolare riguardo gli effetti sedativi, le funzioni cognitive e gli effetti sul sistema immunitario).

1.	Sbadiglio 0 = assente 1 = ≥ 1 sbadiglio			
	Rinorrea 0 = < 3 sniffi 1 = ≥ 3 sniffi			
	Piloerezione (osservare braccio) 0 = assente 1 = presente			
4.	Sudorazione 0 = assente 1 = presente			
5.	Lacrimazione 0 = assente 1 = presente			
6.	Tremore 0 = assente 1 = presente			
7.	Midriasi 0 = assente 1 = presente			
8.	Vampate di caldo – Brividi 0 = assente 1 = tremore			
9.	Irrequietezza 0 = assente 1 = cambi frequenti di posizione			
10.	Vomito 0 = assente 1 = presente			
11.	Spasmi muscolari 0 = assente 1 = presente			
12.	Crampi addominali 0 = assente 1 = presente			
13.	Ansia 0 = assente 1 = lieve-severa			

OBJECTIVE WITHDRAWAL SCALE

La storica scala a “tre gradini” della OMS

Precauzioni universali e approcci multimodali

- La vigilanza e le frequenti interazioni possono in alcuni casi essere inadeguate alla prevenzione di comportamenti problematici;
- Le strategie farmacologiche atte a limitare condizioni d'abuso devono essere prese in considerazione

Considerare approcci multimodali e usare la massima cautela in contesti di dolore cronico con disturbi da sostanze d'abuso

La storica scala a “tre gradini” della OMS

- Qualora la terapia del dolore attuata non sia efficace, è indispensabile il coinvolgimento del Terapista del Dolore essenziale per l'inquadramento diagnostico e una buona riuscita del progetto terapeutico
- **Non esiste un paziente con una farmacocinetica degli oppioidi uguale ad un altro** ed anche il fenomeno della Tolleranza, e gli stessi effetti indesiderati si possono manifestare in modo diverso.
- Utile è il supporto di centri specialistici per condividere l'uso di oppioidi ad alte dosi specie quando si renda necessaria la pratica di **“rotazione oppioide”**
- Alcune tecniche invasive che possono ridurre o abolire il dolore, sono applicabili nel malato con dolore cronico. Si utilizzano nelle sindromi dolorose croniche non rispondenti alle terapie farmacologiche

La storica scala a “tre gradini” della OMS

- Si tratta di **interventi di natura fisica** (es. esercizio) o **comportamentale** (es. tecniche di auto-aiuto), che per lo più richiedono la consapevole ed attiva partecipazione del paziente al programma terapeutico.
- In genere affiancano la terapia farmacologica e ne potenziano gli effetti; talvolta consentono di ridurre la posologia dei farmaci o la frequenza di assunzione. Alleviano lo stress che accompagna il dolore stesso e aiutano il paziente a recuperare la capacità di controllo nella vita di relazione.
- Alcune di queste modalità (distrazione, rilassamento, immaginazione-visualizzazione) sono in grado di distogliere l'attenzione del paziente, determinando la rottura del circolo vizioso dolore ansia-tensione.
- Il coinvolgimento attivo del paziente aiuta a rafforzare l'autostima, il senso di fiducia nei trattamenti e il controllo sul dolore.

Interventi non farmacologici

Numerosi interventi non farmacologici si sono dimostrati efficaci, da soli o in associazione a quelli farmacologici, nel trattamento del dolore cronico, soprattutto dell'anziano e dovrebbero far parte dell'approccio multidisciplinare alla terapia del dolore

Le strategie non farmacologiche: i metodi d'associazione

La storica scala a “tre gradini” della OMS

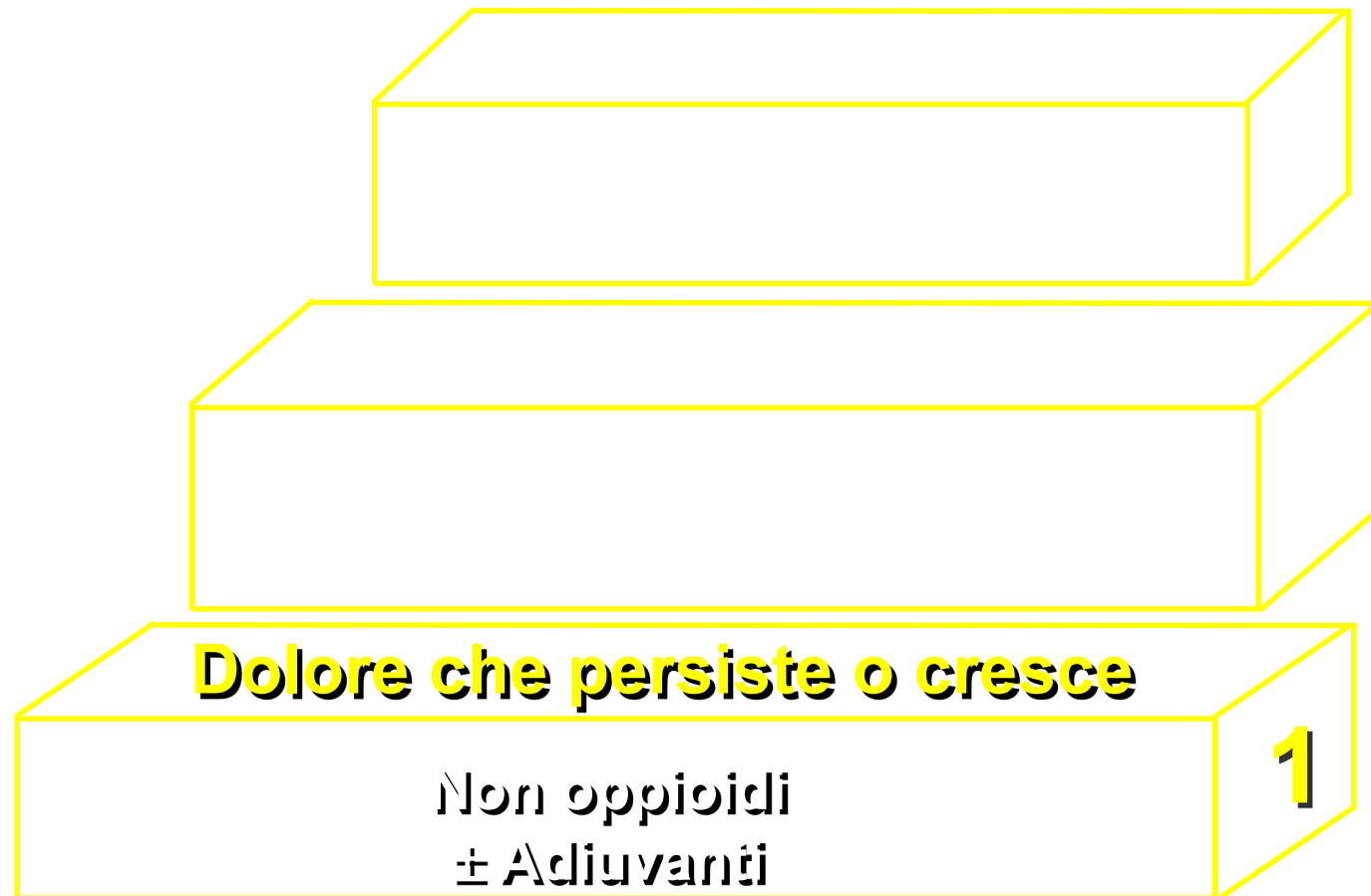
- Per alleviare il dolore è necessario ridurre la **tensione muscolare**, distogliere l'attenzione e intervenire sulla **depressione**.
- L'intervento psicologico deve prendere in considerazione anche le specifiche emozioni correlate al dolore: tristezza, rabbia, preoccupazione, senso di vulnerabilità e senso di precarietà esistenziale.
- **Gli interventi psicologici** sono efficaci sul trattamento del dolore sia acuto sia cronico in tutte le sue manifestazioni (dolore da cancro, muscolo-scheletrico, miofasciale, artrite reumatoide, osteoartrosi, fibromialgia, emicrania e cefalea, ecc.), come pure nella riduzione della disabilità, dell'ansia, della depressione, dei disturbi psicosomatici, dell'assunzione di farmaci e nell'aumento della compliance alle cure

Interventi psicologici maggiormente efficaci:

- 1) Interventi di sostegno esistenziale
- 2) Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)
- 3) Biofeedback
- 4) Ipnosi
- 5) Visualizzazione attraverso immagini
- 6) Tecniche di rilassamento

I metodi clinico-psicologici

SCALA OMS PER IL DOLORE CRONICO



**Le terapie mediche rimangono il fondamento
per la gestione del Dolore**

1° GRADINO FANS - PARACETAMOLO

- ✓ Da soli nel dolore lieve - moderato
- ✓ Come FARMACI ADIUVANTI, in associazione con oppioidi deboli e/o forti nel dolore moderato o forte
- ✓ Nonostante l'uso estensivo non esistono studi controllati sul loro uso cronico nel dolore da cancro

FANS

- ❑ Sono particolarmente importanti nel dolore osseo metastatico, poiché le cellule tumorali, ivi localizzate, producono una grande quantità di prostaglandine.

FANS

- ❖ HANNO EFFETTO TETTO
- ❖ AUMENTANDO LE DOSI AUMENTANO GLI EFFETTI COLLATERALI NON QUELLI TERAPEUTICI
- ❖ LE ASSOCIAZIONI FANS AUMENTANO GLI EFFETTI COLLATERALI, NON L' AZIONE ANALGESICA
- ❖ DOSI INFERIORI ALLE DOSI PIENE, NON SONO ESENTI DA EFFETTI COLLATERALI

- ❖ **Agisce inibendo la COX 3 presente in grande quantità a livello del SNC**
- **Forse stimola la via serotoninergica inibitrice**

**E' QUINDI UN ANALGESICO CENTRALE
NON OPPIACEO**

PARACETAMOLO

✓ **Quando somministrato in associazione con i FANS, ne potenzia l'effetto analgesico e ne consente un utilizzo a dosi più basse**

➤ **Tossicità EPATICA**

❖ **Dosaggio massimo fino a 6 grammi per 6 -7 giorni**

❖ **Dosaggio massimo 4 grammi per lunghi periodi**

PARACETAMOLO

Trattamento con paracetamolo

**In letteratura vi è evidenza scientifica
(GRADO A)
che il Paracetamolo deve essere
considerato l'analgésico non oppioide
di primo impiego a
dosaggio di 3 grammi/die**

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**



OPPIOIDI

OP

Uso dei farmaci analgesici (WHO "ladder")

Libertà dal dolore

Oppioidi forti

+/- Non oppioidi +/- Adjuvanti

Dolore persistente o aumentato

Oppioidi deboli

+/- Non oppioidi +/- Adjuvanti

Dolore persistente o aumentato

Analgesici non oppioidi

+/- Adjuvanti



Approccio razionale al dolore: 1° Step

- Alla comparsa del dolore vanno somministrati ad intervalli regolari Fans per un periodo massimo di sette - dieci giorni.
- Possono essere associati, eventualmente e secondo i casi, farmaci adiuvanti.

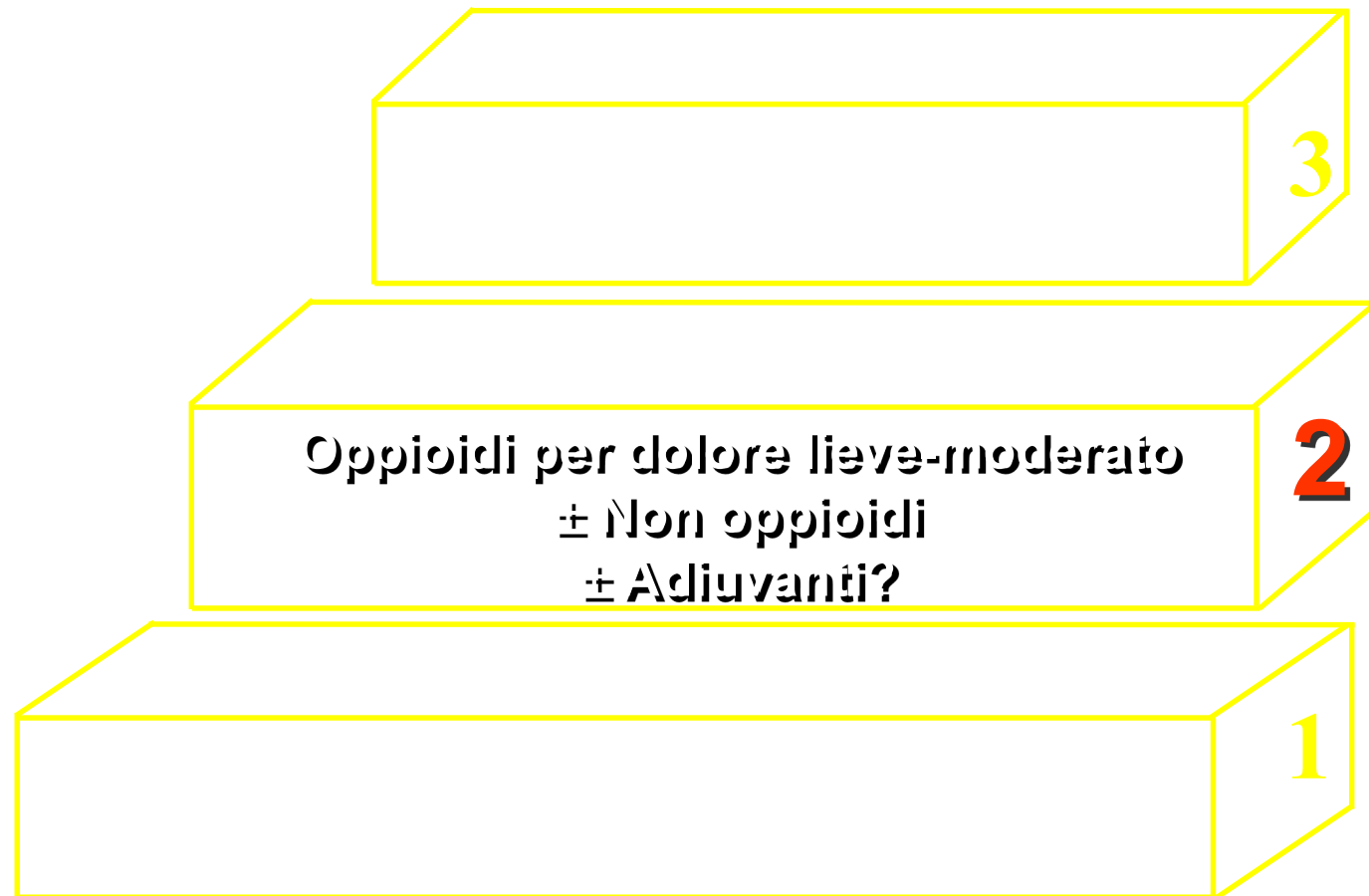
Approccio razionale al dolore: 3° Step

- Quando gli Oppioidi minori sono vicini ai massimi dosaggi, risultando insufficienti, si utilizzano gli Oppioidi maggiori associati o meno ai Fans (al bisogno per dolori incidenti improvvisi), e/o agli adiuvanti.

Approccio razionale al dolore: 2° Step

- Quando i Fans non sono più sufficienti per controllare il dolore, a causa del cosiddetto “effetto tetto”, si introducono gli Oppioidi minori, che possono essere associati a seconda dei casi, agli stessi Fans e/o agli adiuvanti.

SCALA OMS PER IL DOLORE CRONICO



2° GRADINO
OPPIACEI PER DOLORE LIEVE-MODERATO

CODEINA

TRAMADOLO

OSSICODONE 5 mg

PUNTI CHIAVE

❖ **Il passaggio dal I° al II° gradino non dà necessariamente una migliore analgesia**

➤ **L'uso degli oppiacei forti come primo trattamento nel dolore in pazienti con cancro in fase avanzata**

Mercadante S.; Low morphine doses in opioid naive cancer patients with pain. *Jour. of Pain and Sympt. Manag*
Vol 31. N° 3 March 2006. pp242 – 247.

✓ **La paura degli oppiacei forti può stimolare ad incrementare le dosi di farmaci del II gradino, ottenendo, come risultato, una maggiore incidenza di effetti avversi rispetto agli oppiacei forti a basse dosi.**

Dibattito scientifico sul 2° e 3° gradino

Ragioni contro il 2° gradino

- **Non differenze di efficacia analgesica quando oppioidi deboli sono aggiunti ai FANS**
- **Moderata evidenza di possibilità di passaggio diretto dal I al III con safety**
- **Oppioidi deboli ad alte dosi safe ed efficaci come oppioidi forti a basse dosi**
- **Causa di ritardo nell'utilizzo del III ("indugio" nel II)**

Ragioni a favore del 2° gradino

- **Insufficiente evidenza di non utilità**
- **Linee-guida mai modificate**
- *** Importante strumento educativo e "politico"**
- **Accettabilità del paziente**
- **"Convenienza"**
- **Facilità di prescrizione**
- *** Se si salta il II: ritardo e ritrosia a passare al III?**

CODEINA

Agonista parziale.

7-10% delle persone non è dotata del sistema di metabolizzazione

La sua azione analgesica marcata in associazione con paracetamolo o FANS

Attiva in quanto nell'organismo viene trasformato in morfina

10 volte meno potente della morfina

Dosaggio ideale 60 mg x 4. Dosaggio massimo 360 mg/24 ore.

PREPARAZIONE GALENICA: Codeina 60 mg e paracetamolo 325 mg
Codeina 60 mg e acido acetilsalicilico 125 mg

DOSE MASSIMA: 1 cialda ogni 4 ore

PREPARAZIONI IN COMMERCIO

CO-EFFERALGAN (compresse 500 mg di paracetamolo e 30 mg di codeina).

SPASMOPLUS (supposte Codeina 40 mg Propifenazone 500 mg)

LONARID (supposte Codeina 20 mg Paracetamolo 400 mg)

CODEINA

- ❖ Circa il 10% viene demetilato a formare morfina dal CYP2D6
- ❖ L'effetto antalgico è legato alla sua metabolizzazione, poiché la codeina in quanto tale, ha bassissima affinità per i recettori oppioidi
- ❖ Esistono metabolizzatori ultrarapidi in percentuali diverse a seconda delle popolazioni
- ❖ Il 5 -10% della popolazione manca del CYP2D6 per cui non metabolizzano la codeina

TRAMADOLO

Farmaco sintetico con proprietà oppioidi e non.

HA affinità per i recettori μ ma inibisce la ricaptazione di NA e 5HT, questo spiega perché può essere efficace in dolori resistenti agli oppiacei.
Efficace nel dolore neuropatico

▪ Dosaggio medio: 200 mg

Dosaggio massimo : 400 mg die

Oltre 75 anni dosaggio massimo : 300 mg

TRAMADOLO/MORFINA= Per via parenterale 10: 1

Per OS 5:1

Tramadolo: dipendenza, astinenza, abuso

- Il Tramadolo e' il TERZO principio attivo piu' frequentemente coinvolto in sindromi di astinenza
- La letteratura riporta casi di pazienti, con o senza storia di ABUSO, trattati con tramadolo per il dolore cronico benigno (dosi fino a 400 mg/die), che presentano dipendenza e sintomi da astinenza dopo improvvisa interruzione del farmaco
- www.farmacovigilanza.org
- Withdrawal syndrome and dependence: tramadol too. Prescrire Int 2003
- Medicines Control Agency. July 2002 Website
- European J of Pain 2000



OPPIOIDI FORTI

OP

OPPIOIDI PER DOLORE MODERATO FORTE

- ✓ MORFINA
- ✓ EROINA
- ✓ BUPRENORFINA
- ✓ IDROMORFONE
- ✓ FENTANYL
- ✓ METADONE
- ✓ OSSICODONE

OPPIOIDI

- Farmaci naturali, semisintetici o sintetici, che esplicano i loro effetti legandosi a recettori specifici, diffusamente presenti nel cervello e nel midollo spinale, che vengono antagonizzati dal naloxone.

- Esistono 4 tipi di recettori per gli oppioidi:
 - * **MU (MOR)** prevalentemente sovraspinali
 - * **KAPPA(KOR)** prevalentemente sovraspinali
 - * **DELTA(DOR)** prevalentemente spinali
 - * **NOR** recettori per il peptide nocicettina
- **SIGMA** a sede non completamente localizzata

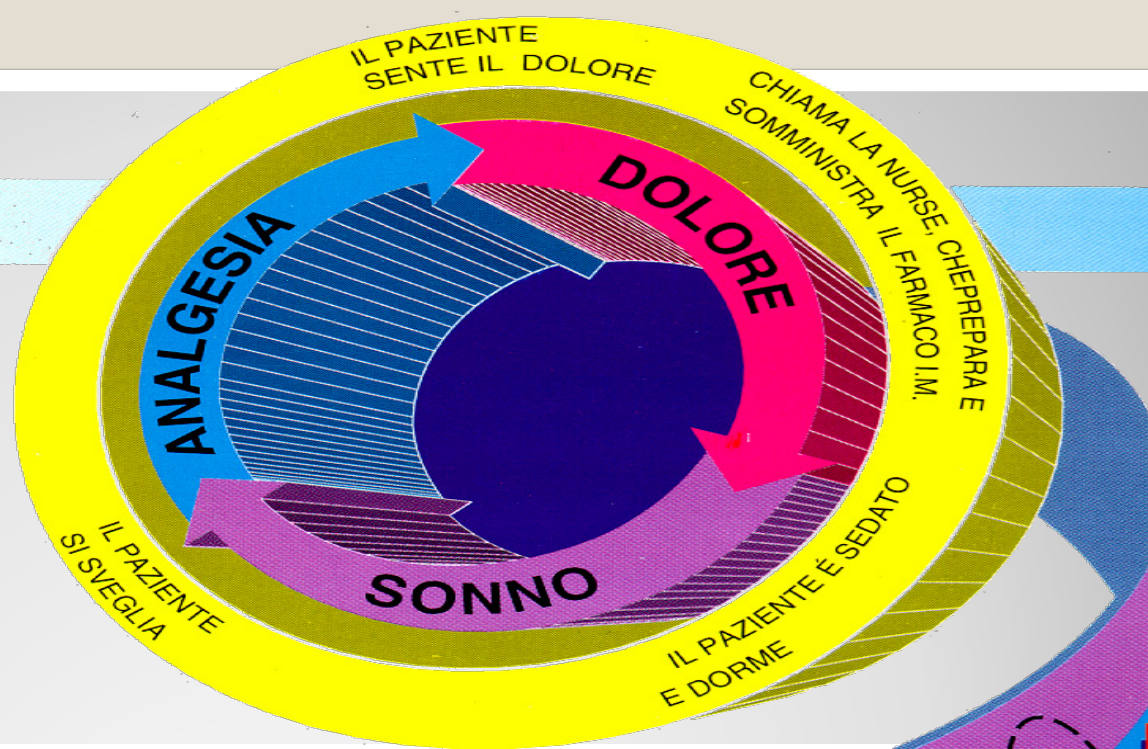
Si usano per tutti i dolori **MEDIO - SEVERO**

OPPIOIDI

- **AGONISTA:** si lega al recettore con attivazione massimale del recettore (Morfina)
- **ANTAGONISTA:** si legano al recettore antagonizzandone gli effetti o scalzando un agonista che lo sta occupando. Sono i farmaci per il trattamento del sovradosaggio (Naloxone)
- **AGONISTA PARZIALE:** attivazione submassimale del recettore presentando effetto tetto (Codeina)
- **AGONISTA ANTAGONISTA:** agiscono su più recettori, come agonisti su un tipo, ed antagonista su un altro (Pentazocina)

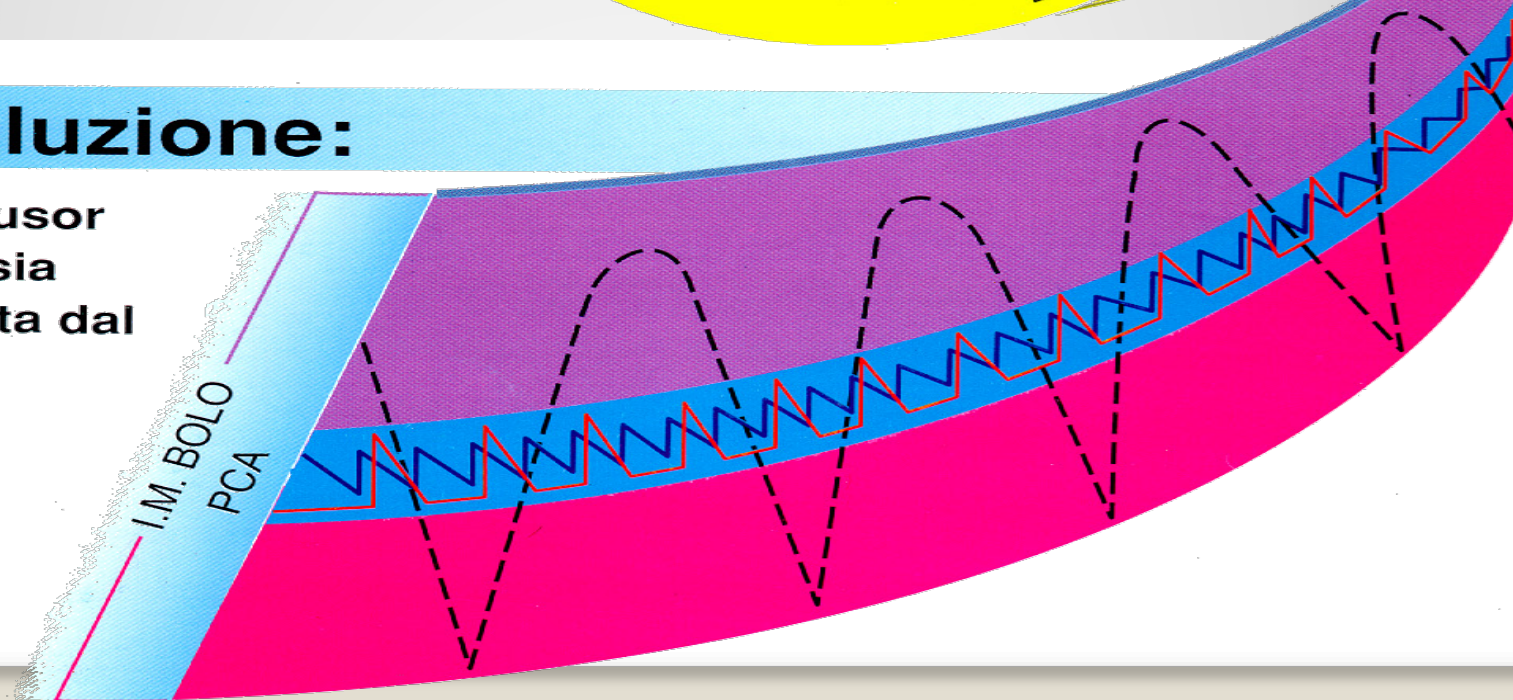
Il problema:

Con le convenzionali iniezioni a bolo passa molto tempo tra la percezione del dolore da parte del paziente, l'intervento ed il sollievo!



La soluzione:

PCA - Infusor
l'Analgesia
Controllata dal
Paziente.



FARMACI ANALGESICI : OPPIOIDI

- **EFFICACIA NEL DOLORE INCIDENTE**
- **FACILE SOMMINISTRAZIONE**
- **NON EFFETTO TETTO**
- **BUON RAPPORTO ANALGESIA /% EFFETTI INDESIDERATI**
- **LARGAMENTE DISPONIBILI**



Analgesici oppioidi

Agonisti forti



Morfina
Meperidina
Metadone
Fentanil
Alfentanil
Sufentanil
Remifentanil

Agonisti deboli

Codeina
Destropossifene
Tramadolo

Agonisti-antagonisti
Agonisti parziali

Pentazocina
Buprenorfina

Antagonisti

Naloxone

Dose efficace oppioidi

	<i>i.m.</i>	<i>orale</i>
<i>Morfina</i>	<i>10</i>	<i>30-60</i>
<i>Meperidina</i>	<i>100</i>	<i>400</i>
<i>Codeina</i>	<i>130</i>	<i>200</i>
<i>Fentanyl</i>	<i>0.1</i>	<i>-</i>
<i>Buprenorfina</i>	<i>0.4</i>	<i>0.8 sublinguale</i>
<i>Pentazocina</i>	<i>40-60</i>	<i>150</i>

MORFINA :farmacocinetica

- ***Molto idrofila per cui l'effetto si evidenzia molto precocemente (15 min);***
- ***La inattivazione avviene per glicuronoconiugazione con formazione di morfina-3-glicuronide e morfina-6-glicuronide metaboliti dotati di proprietà analgesiche.***
 - ***Eliminazione per via renale***

MORFINA

- *Analgesia : dose dipendente, cioè aumenta di intensità con l'aumentare della dose*
- *Effetti collaterali: sedazione*

*disforia-euforia
depressione respiratoria
depressione della tosse
nausea e vomito
tolleranza o assuefazione
dipendenza fisica*



MORFINA

- ***Azione costipante intestinale***
- ***Iper tono del detrusore e dello sfintere vescicale***
- ***Costrizione dello sfintere di Oddi***

Possibili vie di somministrazioni della MORFINA

- **Sottocutanea**
- **Intramuscolare**
- **Endovenosa**
- **Orale**
- **Transcutanea**
- **Rettale**
- **Peridurale**
- **Sottodurale**
- **Perinervosa**
- **Intra-articolare**

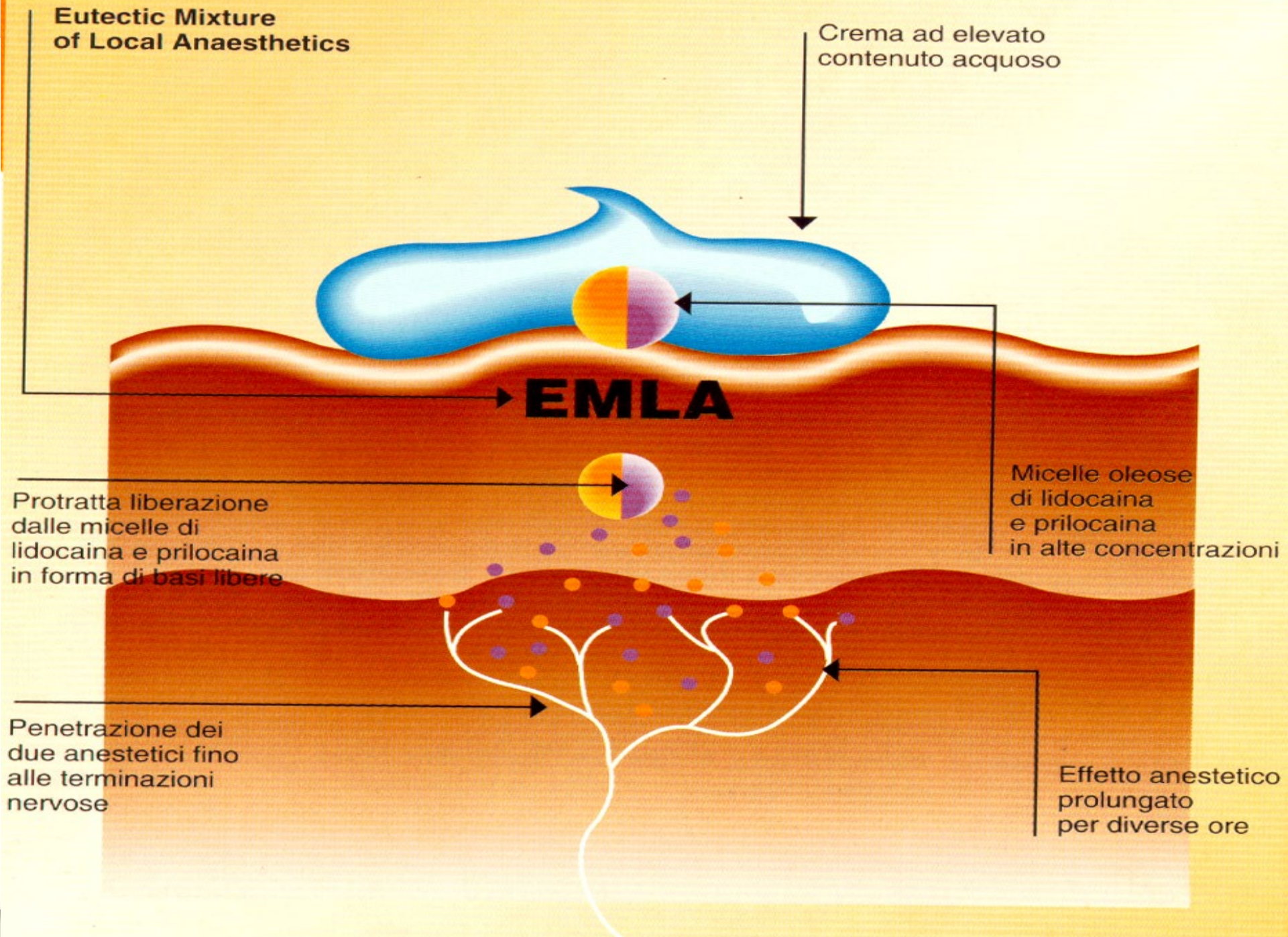


Inizio, effetto massimo e durata di alcuni oppioidi

<i>Farmaco</i>	<i>Dose (mg)</i>	<i>Inizio effetto (min)</i>	<i>Effetto max (min)</i>	<i>Durata (h)</i>
<i>Meperidina</i>	<i>30-100</i>	<i>5-10</i>	<i>12-30</i>	<i>6.6 ± 3.3</i>
<i>Morfina</i>	<i>5</i>	<i>23.5 ± 6</i>	<i>37 ± 6</i>	<i>18.1 ± 6.8</i>
<i>Metadone</i>	<i>5</i>	<i>12.5 ± 2</i>	<i>17 ± 3</i>	<i>7.2 ± 4.6</i>
<i>Fentanyl</i>	<i>0.1</i>	<i>4-10</i>	<i>20</i>	<i>2.6 ± 4</i>

Eutectic Mixture
of Local Anaesthetics

Crema ad elevato
contenuto acquoso



Protratta liberazione
dalle micelle di
lidocaina e prilocaina
in forma di basi libere

Micelle oleose
di lidocaina
e prilocaina
in alte concentrazioni

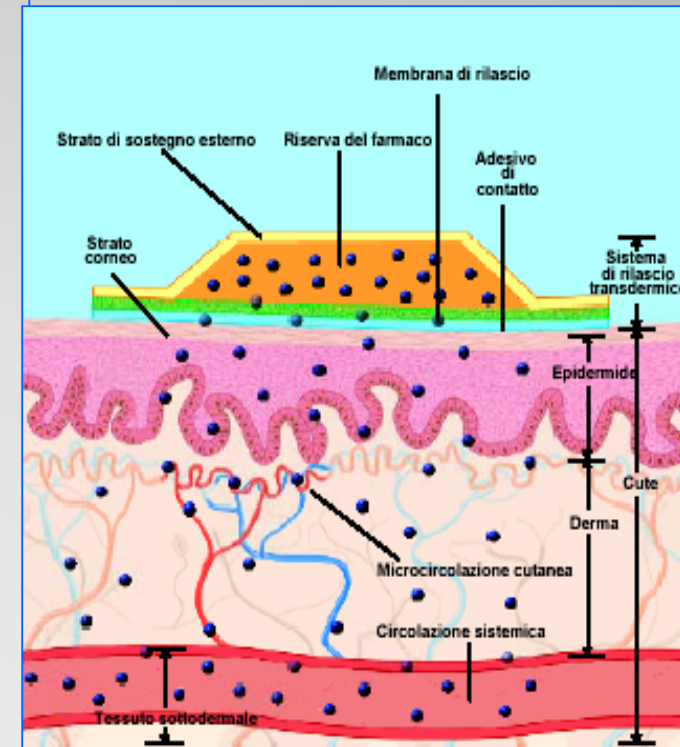
Penetrazione dei
due anestetici fino
alle terminazioni
nervose

Effetto anestetico
prolungato
per diverse ore

Somministrazione transdermica

Sezione schematica del cerotto *DUROGESIC*

- Il cerotto va sostituito ogni 72 ore
- Assorbimento lento
- Concentrazioni ematiche relativamente costanti
- 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





..... **ALLA PROSSIMA LEZIONE**