

Principali cause di dolore cronico

60% Malattie muscolo-scheletriche

degenerative

**OSTEO-
ARTROSI**

**LOW
BACK
PAIN**

infiammatorie

**ARTRITE
REUMATOIDE**

extrarticolari

FM

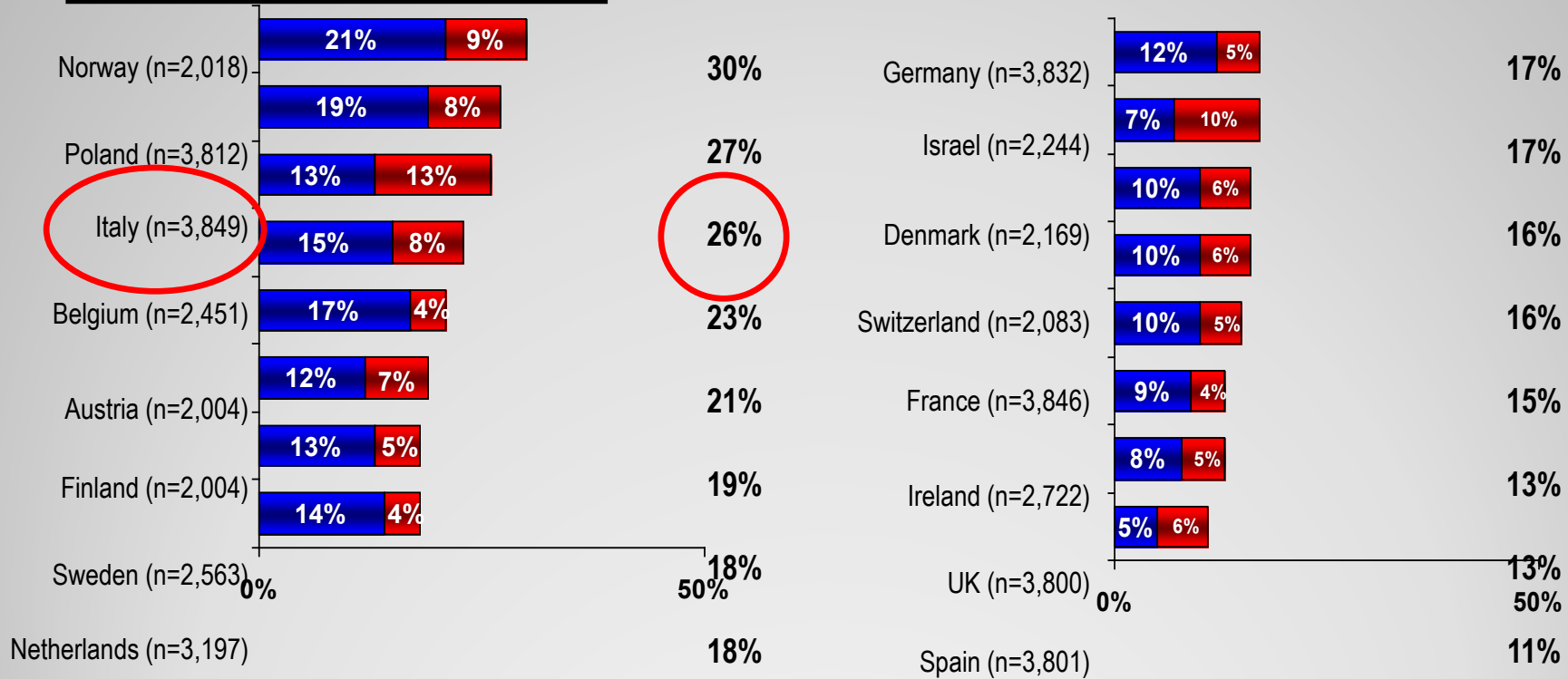
**SDR
CORRELATE**

Prevalenza del dolore Cronico in Italia

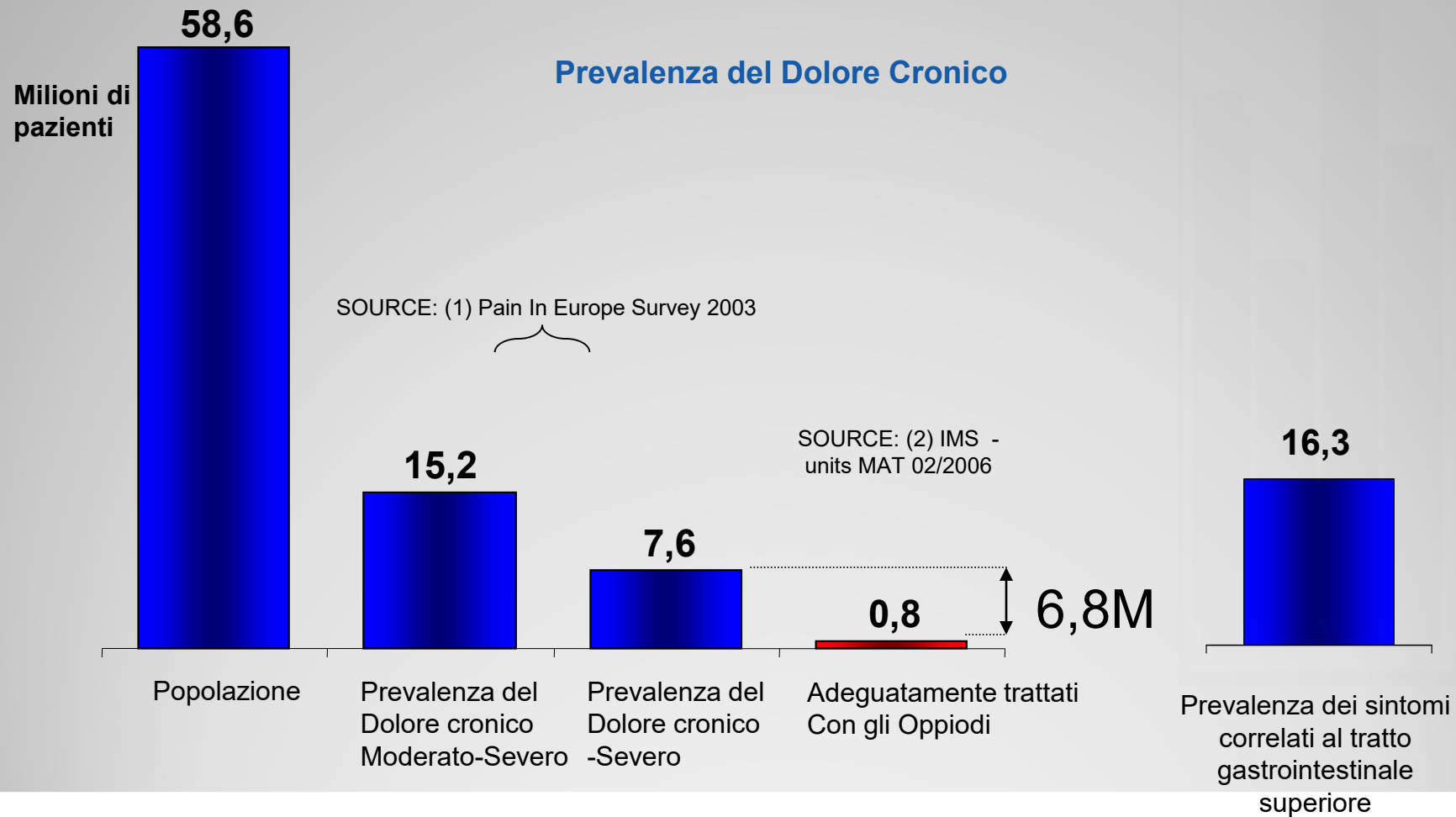
Prevalenza generale = 19%
(n=46,394)

Moderato 13% Severo 6%

■ Moderato
■ Severo

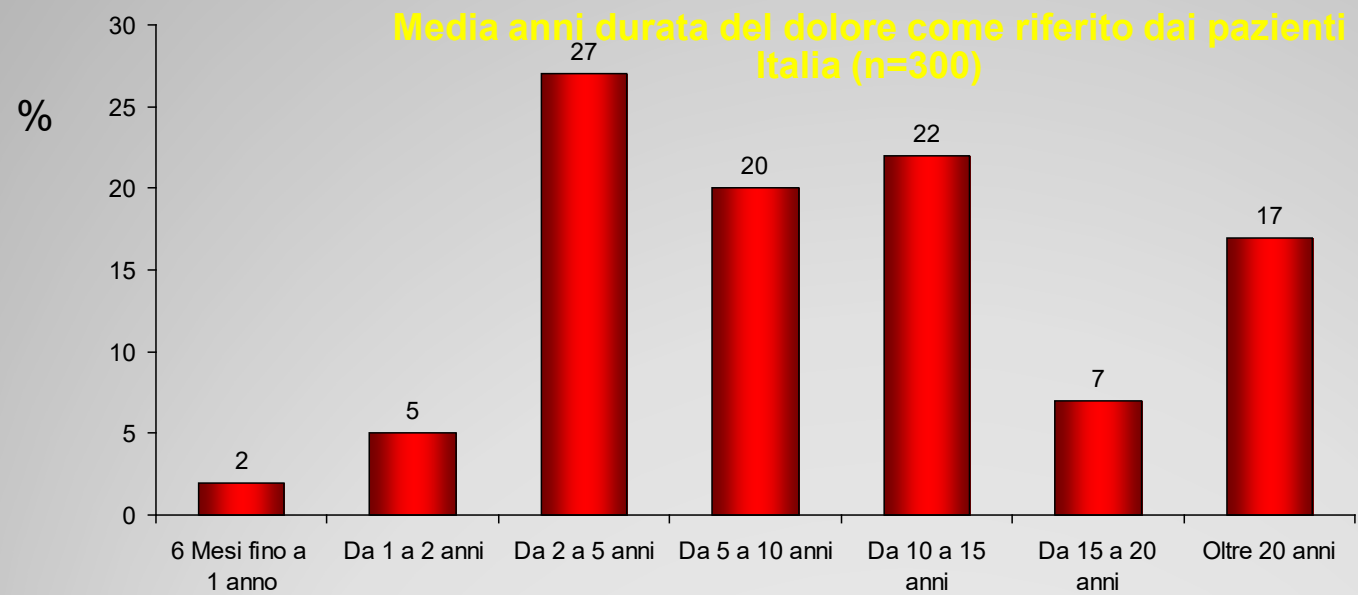


Epidemiologia in Italia



Modalità di trattamento distinte per paese

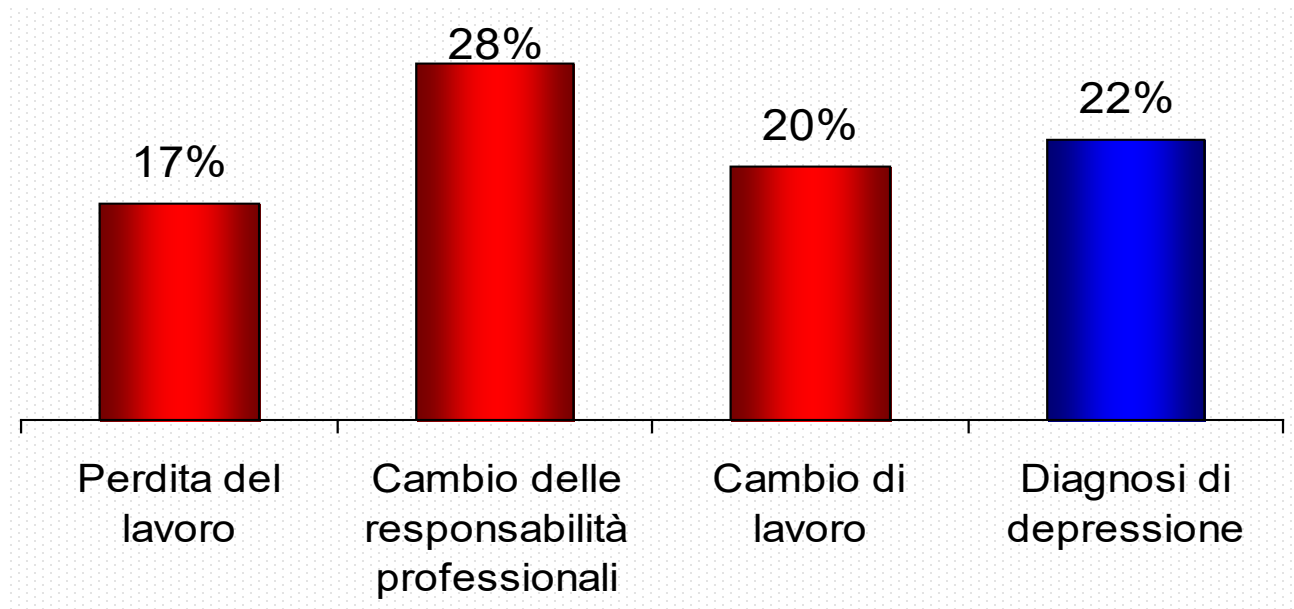
	Totale pesato	UK (n=300)	France (n=300)	Germany (n=302)	Italy (n=300)	Spain (n=301)	Poland (n=300)	Sweden (n=300)	Norway (n=304)	Denmark (n=303)
NSAIDs	44%	23%	25%	54%	68%	49%	71%	27%	24%	38%
oppiacei Deboli	23%	50%	19%	20%	9%	13%	28%	36%	50%	8%
Paracetamolo	18%	38%	38%	2%	6%	8%	8%	26%	45%	0%
COX-2 Inibitori	6%	3%	6%	8%	7%	2%	1%	7%	11%	8%
oppiacei Forti	5%	12%	4%	4%	0%	1%	4%	3%	6%	11%



Durata del Dolore Cronico

L'impatto sociale del dolore cronico

Impatto del dolore nella vita sociale e professionale del paziente
– Italia – (n=299)



I pregiudizi prevalenti riguardanti la terapia con oppioidi

- 1. Depressione respiratoria**
- 2. Tossicodipendenza**
- 3. Tolleranza**
- 4. "...non sarà più la stessa persona"**
- 5. Gli oppiacei sono i farmaci per i morenti e avvicinano la morte**

**Cio' che fa paura
al paziente:**

1 .Morfina = allora sto morendo

2 .Metadone = allora sono un drogato

Morfina = diventerà un drogato

Metadone= lo trattano come un drogato

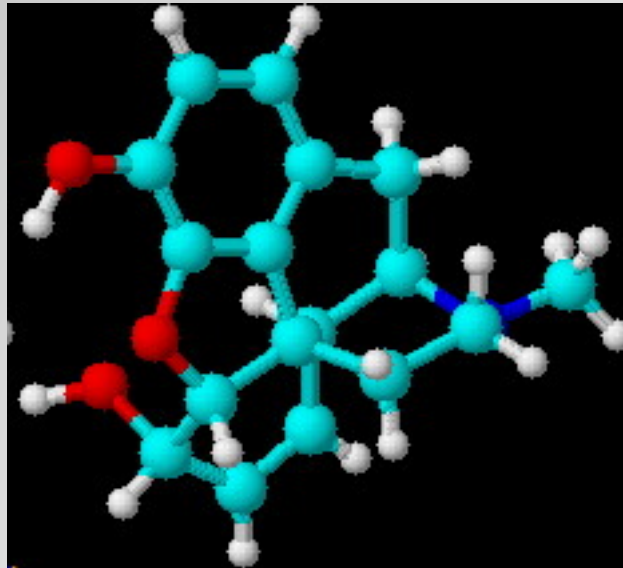
cosa dirà la gente?

potremo comunicare con lui?

gli accorciano la vita?

ma questi farmaci non si danno solo ai morenti?

MORPHINE KILLS THE PAIN, NOT THE PATIENTS



- Sykes Nigel; The Lancet
- Vol.369 Issue 9570
- April 21 -2007
- pp 1325-1326

MORPHINE KILLS THE PAIN, NOT THE PATIENTS

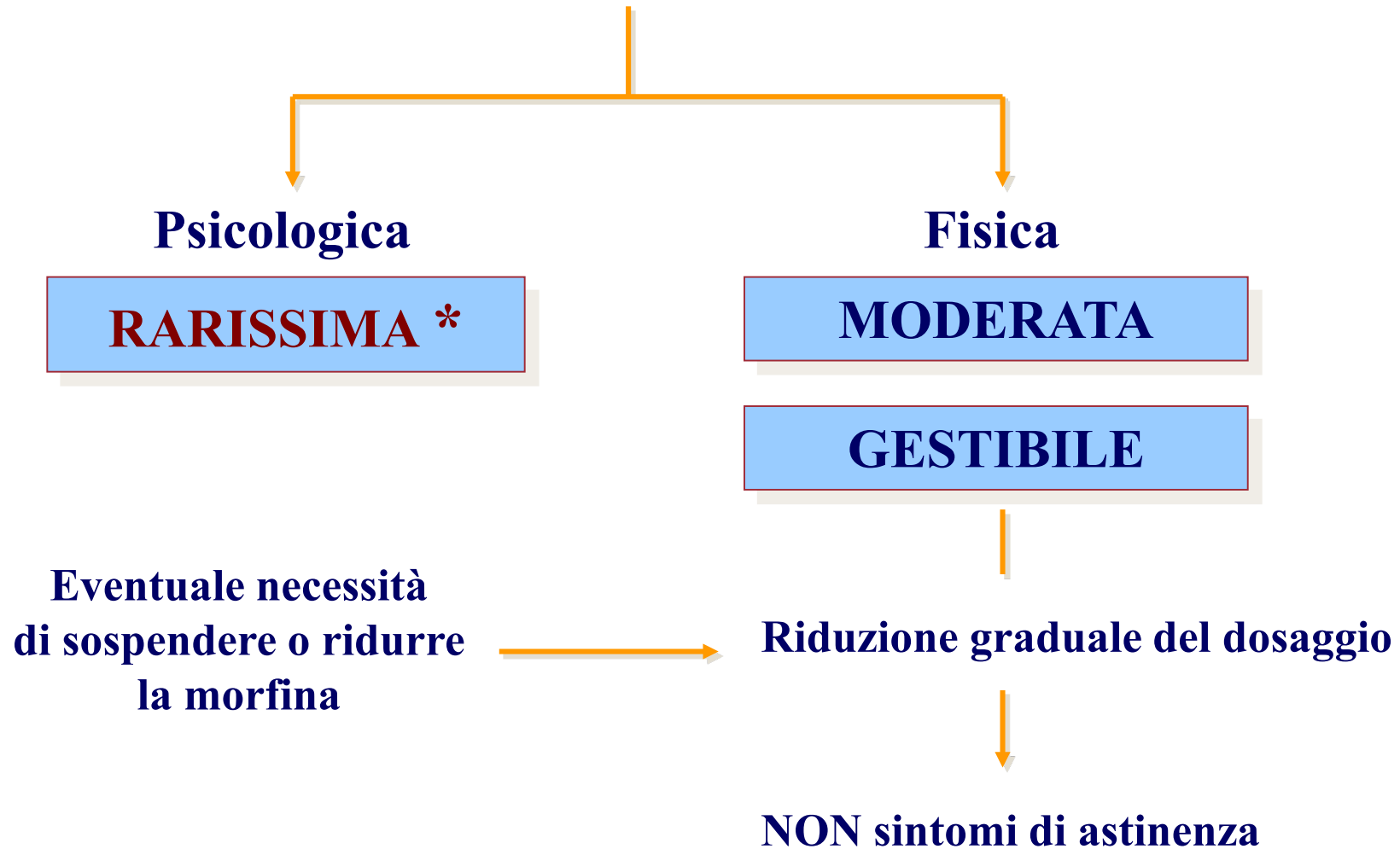
1) *Morfina determina dipendenza*



Rischio determinato in 0.01%

- ▶ La **tossicodipendenza** (cioè la dipendenza psicologica) è estremamente rara quando la morfina viene usata per alleviare un dolore grave.
- ▶ La **dipendenza fisica** (insorgenza di una crisi di astinenza per brusca interruzione della terapia o somministrazione di un antagonista) non è clinicamente importante purchè il paziente venga istruito. E' del tutto ovviabile con la sospensione graduale.

DIPENDENZA



**In una casistica USA: 4 casi su circa 12.000 pazienti*

ROTAZIONE OPPIOIDI

ROTAZIONE OPPIOIDI

Sostituzione di un oppioide con un altro

QUANDO?

- ❖ Dolore controllato, ma gli effetti collaterali sono eccessivi e non controllabili.
- ❖ Analgesia inadeguata, nonostante l'aumento di dosaggio.
- ❖ Analgesia inadeguata e non è possibile aumentare il dosaggio, per la comparsa di effetti collaterali.

ROTAZIONE OPPIACEI

STRATEGIE TERAPEUTICHE

- ✓ ADOTTARE MISURE GENERALI (ridurre dose, idratare, ridurre numero associazioni farmacologiche)
- ✓ SOMMINISTRARE FARMACI ADIUVANTI
- ✓ MODIFICARE LE VIE DI SOMMINISTRAZIONE DELLA MORFINA
- ✓ CAMBIARE TIPO DI OPPIACEO
- ✓ CAMBIARE VIA DI SOMMINISTRAZIONE E TIPO DI OPPIACEO CONTEMPORANEAMENTE

ROTAZIONE OPPIOIDI

- ❖ Variabilità individuale ai diversi oppiacei, incluso lo sviluppo di tolleranza.
- ❖ La rotazione ha dato risultati positivi indipendentemente dal tipo di oppiaceo utilizzato.
- ❖ Nel passaggio da un oppiaceo all'altro, la dose calcolata teorica equipotente, dovrebbe essere ridotta del 30%.
- ❖ Non ridurre la dose se la sostituzione riguarda il fentanyl transdermico

Farmaci che, pur non possedendo effetto analgesico diretto, vengono utilizzati per ridurre il dolore e/o migliorare la qualità della vita

FARMACI ADIUVANTI

FARMACI ADIUVANTI EFFETTO ANALGESICO INTRINSECO

- ✓ ANTIDEPRESSIVI
- ✓ ANTICONVULSIVANTI
- ✓ ANESTETICI LOCALI
- ✓ STEROIDI
- ✓ BIFOSFONATI
- ✓ CLONIDINA
- ✓ NEUROLETTICI
- ✓ FARMACI AGISCONO NMDA (KETAMINA)
- ✓ MIORILASSANTI
- ✓ ANTISTAMINICI

FARMACI ADIUVANTI

EFFETTO ANALGESICO INDIRETTO

- ANTIEDEMA
- ANTISPASTICI
- ANTISECRETORI
- ANTITOSSE
- MIORILASSANTI
- ANSIOLITICI
- ANTIBIOTICI
- ANTIACIDI

Principali adiuvanti degli analgesici

<i>Categoria</i>	<i>Effetti</i>	<i>Impiego</i>
<i>Antidepressivi</i>	<i>Controllo della depressione Attivazione vie discendenti</i>	<i>Depressione Dolore cronico Dolore neurogeno Dolore nevrotico</i>
<i>Corticosteroidi</i>	<i>Azione antiinfiammatoria Azione antiedema Miglioramento umore</i>	<i>Compressioni nervose Rachialgie Dolore da neoplasia</i>
<i>Anestetici locali</i>	<i>Anestesia locale Azione antiinfiammatoria</i>	<i>Dolore incident</i>
<i>Anticonvulsivanti</i>	<i>Stabilizzazione membrane</i>	<i>Dolore neurogeno Dolore nevralgico</i>
<i>Neurolettici</i>	<i>Controllo della psicosi</i>	<i>Psicosi Iperemesi Insonnia</i>
<i>Ansiolitici</i>	<i>Controllo dell'ansia</i>	<i>Ansia Insonnia</i>
<i>Rilassanti muscol</i>	<i>Azione diretta Azione colinergica Azione GABAergica</i>	<i>Rilasciamento muscolare Inibizione input spinale Dolore nevralgico</i>
<i>Antiadrenergici</i>	<i>Inibizione simpatico-periferica Inibizione mediatori spinali</i>	<i>Dolore mantenuto dal simpatico</i>
<i>Clonidina</i>	<i>Inibizione mediatori spinali</i>	<i>Potenziamento degli oppioidi Sedazione</i>
<i>Capsaicina</i>	<i>Deplezione nocicettori</i>	<i>Dolore miofasciale</i>
<i>Somatostatina</i>	<i>Mediatore trasmissione spinale</i>	<i>Analgesia spinale</i>

FARMACI ADIUVANTI CONTRASTANTI EFFETTI COLLATERALI

- ❖ LASSATIVI
- ❖ ANTIEMETICI
- ❖ PSICOSTIMOLANTI
- ❖ STIMOLANTI LA MINZIONE

BENZODIAZEPINE INDICAZIONI

- Stati d'ansia
- Indurre/mantenere il sonno
- Crisi epilettiche
- Come premedicazione in situazioni dolorose

- Sono farmaci di prima scelta nel dolore neuropatico
- **POTENZIANO L'AZIONE DI TUTTI GLI ANTIDOLORIFICI**
- Agiscono in particolare sul dolore continuo sia urente che sordo.
- Si possono anche associare alla CMZ nel dolore a flush.

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

- ❖ Il 50 - 90% dei pazienti ottengono riduzione del dolore almeno del 50%
- ❖ Agiscono sia sul dolore stabile, che nel dolore lancinante, mentre è più difficile giudicare l'effetto sull'allodinia
- ❖ La dose efficace è compresa tra 25 - 150 mg
- ❖ La breve latenza d'azione, entro una settimana, ed il mancato effetto sull'umore, fanno ipotizzare che l'effetto analgesico è sganciato da quello antidepressivo

Mercadante S. Il dolore valutazione diagnosi e trattamento. Masson Editore

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

- ❑ I farmaci ad attività mista sono i più efficaci; quelli con maggior componente NA hanno effetto antalgico superiore rispetto ai farmaci selettivamente attivi sulla serotonina
- ❑ Imipramina (**TOFRANIL**) Amitriptilina (**LAROXYL**) Clomipramina (**ANAFRANIL**) causano una inibizione bilanciata del re-uptake delle amine
- ❑ Desipramina (**NORTIMIL**) Maprotilina (**LUDIOMIL**) sono maggiormente NA selettive



SSRI

- CITALOPRAN (Elopram)
- PAROXETINA (Sereupin)
- VENLAFAXINA(Efexor)
- FLUOXETINA (Prozac)
- Duloxetina (Cymbalta)

Alcuni RCT (con casistiche però limitate) hanno dimostrato la loro efficacia nel dolore neuropatico.

Sono indicati come farmaci di seconda scelta, quando i triciclici sono controindicati o non funzionano

NON vi è evidenza che i nuovi antidepressivi siano più efficaci dei triciclici

Il particolare Fluoxetina e Paroxetina hanno NNT: 5 - 15

Mercadante S. Il dolore valutazione diagnosi e trattamento Masson Editore

ANTICONVULSIVANTI

- ❑ Epilessia
- ❑ Dolore neuropatico
- ❑ Dolori parossistici di tipo trafittivo
- ❑ Disestesie persistenti
 - CARBAMAZEPINA (TEGRETOL)
 - FENITOINA (DINTOINA)
 - VALPROATO SODIO (DEPAKINE)
 - CLONAZEPAN (RIVOTRIL)
 - GABAPENTIN (NEURONTIN)
 - PREGABALIN (LYRICA)

CORTICOSTEROIDI

DOSI EQUIVALENTI ED EMIVITA PLASMATICA

	DOSE IN MG	EMIVITA ORE
IDROCORTISONE	20	12 - 18
PREDNISONE	5	18 - 36
PREDNISOLONE	5	18 - 36
TRIAMCINOLONE	4	18 - 36
METILPREDNISOLONE	4	18 - 38
BETAMETASONE	0.75	36 - 54
DESAMETASONE	0.75	36 - 54

CORTICOSTEROIDI

CORTICOSTEROIDI

Nelle cure palliative il DESAMETASONE sembra il farmaco si scelta in quanto ha una lunga durata d'azione e minima attività mineralcorticoide (ma determina rapidamente atrofia muscolare)

Sarebbero preferibili trattamenti di breve durata (1 - 2 settimane) da iniziare eventualmente ad alte dosi, piuttosto che trattamenti prolungati con bassi dosaggi, sia per migliorare, nel minor tempo possibile la qualità di vita, sia per la frequenza con cui gli steroidi somministrati cronicamente provocano effetti indesiderati; non troppo gravi ma particolarmente sfavorevoli in pazienti terminali. Nei trattamenti a lungo termine conviene somministrarli a giorni alterni.

BIFOSFONATI

• Agiscono inibendo il riassorbimento osseo da parte degli Osteoclasti, con azione antiinfiammatoria.

Da 18 trials randomizzati vi è livello I di evidenza che:

- Riducono l'ipercalcemia da neoplasia maligna
- Riducono il dolore e l'uso di analgesici
- Devono essere usati nella prevenzione delle complicanze scheletriche in pazienti affetti da malattia metastatica ossea
- Hanno effetto analgesico diretto

Si dividono in:

1 Generazione: CLODRONATO - ETIDRONATO

2 Generazione: PAMIDRONATO - ZOLEDRONATO-
IBANDRONATO

EFFETTI - NEUROLETTICI

- SEDATIVI
- ANTIEMETICI
- ANTIPSICOTICI

1) Nausea e vomito

2) Dispepsia

1) Subocclusione intestinale

PROCINETICI

- 1) Dolori colici di qualsiasi genere
- 2) Occlusione intestinale
- 3) Per ridurre l'ipersecrezione

ANTISPASTICI

Da utilizzare **SEMPRE** in ogni paziente
che utilizza oppiacei come prevenzione
della stipsi

LASSATIVI

DOLORE NEUROPATICO

Raccoglie tutte le sindromi dolorose, unite da un comune denominatore rappresentato da:

- Danno/Disfunzione strutture nervose centrali e/o periferiche
- **Dolore**
- Segni sensitivi e/o motori negativi
- Segni sensitivi e/o motori positivi

DOLORE NEUROPATICO

- ✓ E' molto difficile da trattare
- ✓ Spesso richiede una politerapia
- ✓ Spesso i dosaggi dei farmaci utilizzati sono molto alti, al limite della tolleranza

DOLORE NEUROPATICO

Raccoglie tutte le sindromi dolorose, unite da un comune denominatore rappresentato da:

- Danno/Disfunzione strutture nervose centrali e/o periferiche
- Dolore
- Segni sensitivi e/o motori negativi
- Segni sensitivi e/o motori positivi

DOLORE NEUROPATICO

Raccoglie tutte le sindromi dolorose, unite da un comune denominatore rappresentato da:

- **Danno/Disfunzione strutture nervose centrali e/o periferiche**
- Dolore
- Segni sensitivi e/o motori negativi
- Segni sensitivi e/o motori positivi

TIPO DOLORE

- ❖ SPONTANEO e CONTINUO spesso nel dolore centrale, da arto fantasma o in certe neuropatie periferiche
- ❖ SPONTANEO PAROSSISTICO INTERMITTENTE
nevralgia trigeminale, nevralgia post-erpetica
- ❖ EVOCATO IN MODO ANOMALO da tocco o movimento

Dolore Episodico Intenso

Impatto sul controllo del dolore

- ✦ Il DEI si associa a dolore di base in media più intenso e severo
- ✦ Si associa a sindromi dolorose di più difficile controllo con le terapie farmacologiche.
- ✦ Si associa a minor risposta agli oppiacei per il dolore di base
- ✦ Si associa a minor soddisfazione del paziente sul controllo del dolore (25% soddisfatti vs 78% soddisfatti senza DEI)
 $p < 0,0005$

*Mercadante S, Pain 1992 e 1994
Bruera E, JPSM 1995
Portenoy RK, Pain 1999
Zeppetella G, JPSM 2000
Hwang S, et al. Pain 2003*

CARATTERISTICHE CLINICHE

- ❑ Rapida insorgenza. (1)
- ❑ L'intensità dolore severa: 6 - 7
- ❑ Da 1 a 6 episodi al giorno
- ❑ Quasi il 75% degli episodi di DEI dura meno di 30 minuti; nel 46% casi si raggiunge la massima intensità del dolore in 5 minuti
- ❑ Spesso imprevedibile 50 -60% dei casi (2 -3)
- ❑ Nel 50% casi è possibile identificare un fattore precipitante correlato col tumore (localizzazioni ossee o viscerali), con trattamenti antineoplastici (neuropatie), con quadri patologici concomitanti (ulcere cutanee)
- ❑ Nella maggior parte dei casi il dolore si localizza nella stessa sede del dolore di base e viene descritto come "acuto" o "lancinante"

1) Coluzzi PH, Pain 2001, 91: 123-130

2) Portenoy RK, Pain 1999, 81:129-134

3) Zeppetella G. JPSM 2000, 20: 87-92

TERAPIA

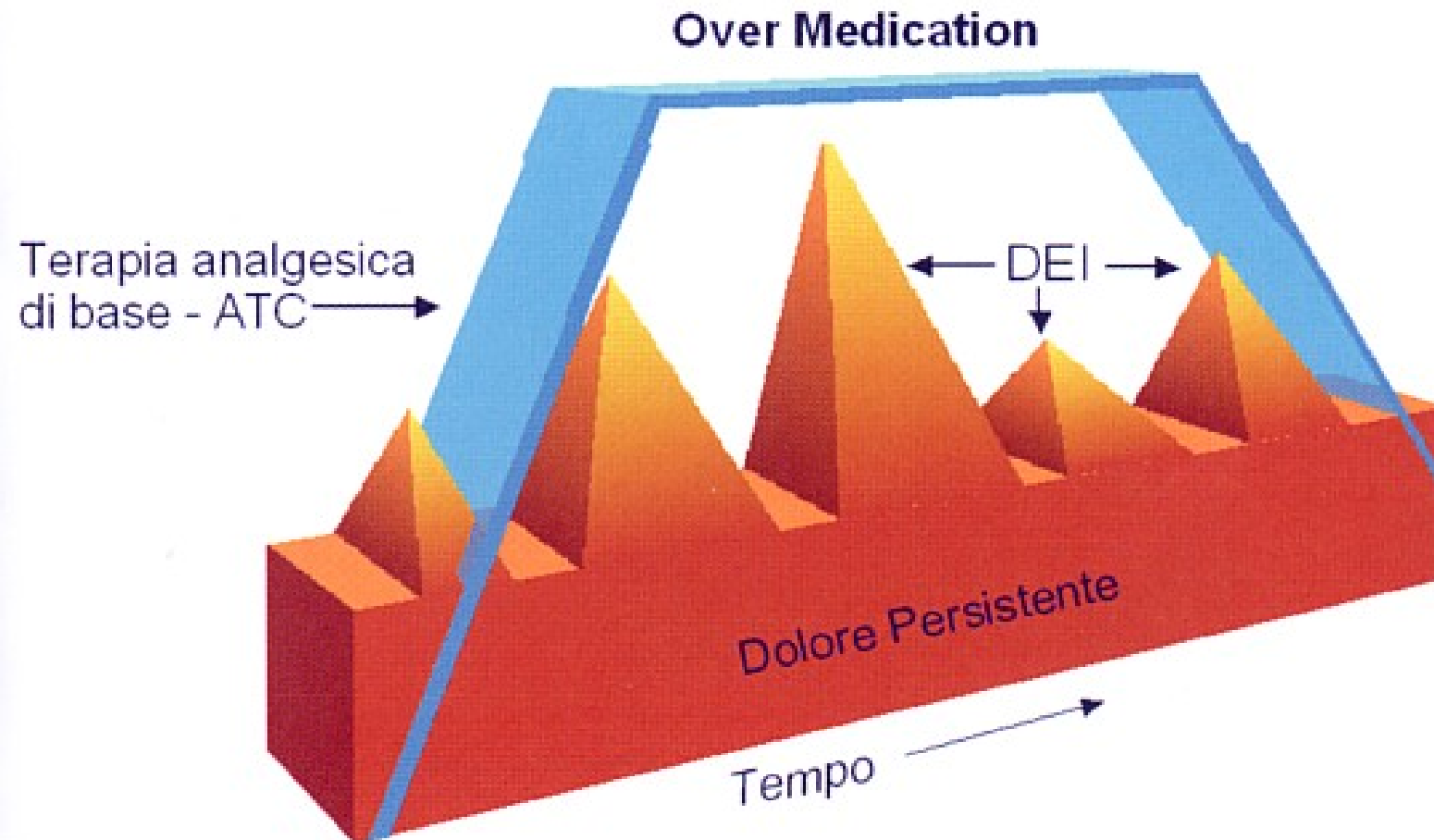
Dolore Episodico Intenso

Non può essere trattato semplicemente modificando la terapia di base

- ✚ Non è legato alla mancata risposta agli oppioidi
- ✚ Non è legato ad una terapia di base inadeguata
- ✚ Necessita di un trattamento specifico nel rispetto del rapporto efficacia/tollerabilità

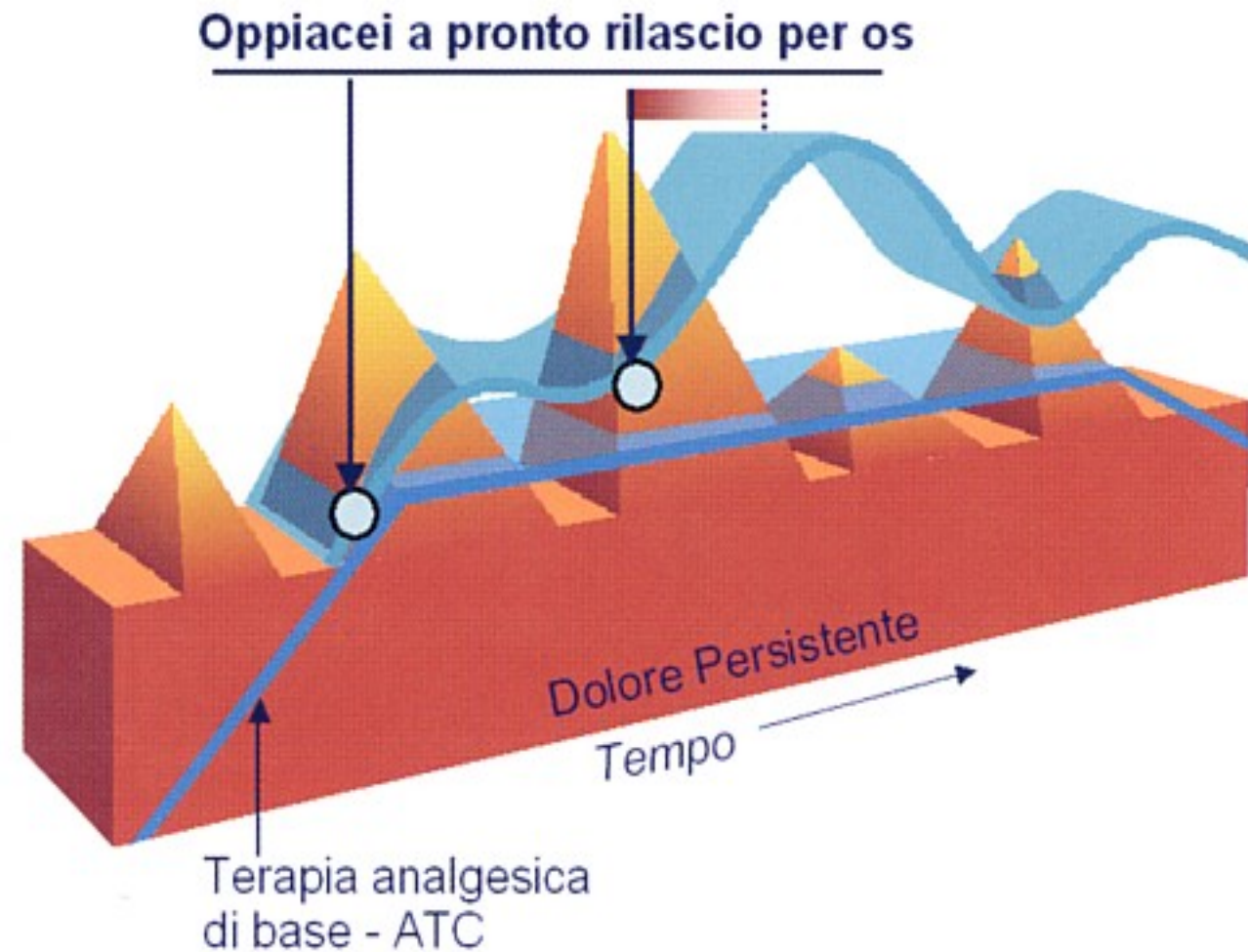
Over Medication: trattamento non ottimale

Controllo del dolore con effetti iatrogeni e tossici



Dolore Episodico Intenso

Trattamento con oppiacei a pronto rilascio per os



Le vie rapide - The Fast Routes



Le vie più rapide per produrre un effetto analgesico sono quella parenterale (endovenosa e sottocutanea) e quella transmucosale

- ✦ Via endovenosa: invasiva, richiede un livello intensivo costante di osservazione
- ✦ Via sottocutanea: relativamente più lenta, richiede comunque la presenza permanente di un ago-cannula
- ✦ Via transmucosale: consente una rapidità di effetto simile alla via endovenosa, risultando però più facilmente praticabile, grazie alla semplicità d'uso



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