

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

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%
- ❖ NNT: 2 - 3
- ❖ 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

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
- ❑ Amitriptilina
Imipramina → Nortriptilina (**NORITREN**)
Desipramina

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

ATTIVITA' ANTINFIAMMATORIA E SODIO RITENTIVA

	POTENZA ANTINFIAMMATORIA	RITENZIONE SODIO
BETAMETASONE	25	0
DESAMETASONE	25	0
TRIAMCINOLONE	5	0.5
METILPREDNISOLONE	5	0.5
PREDNISONE	4	0.8
PREDNISOLONE	4	0.8
IDROCORTISONE	1	1

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 di scelta in quanto ha una lunga durata d'azione e minima attività mineralcorticoide (ma determina rapidamente atrofia muscolare)

Sono 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.

CORTICOSTEROIDI

Le indicazioni all'uso degli steroidi, nel campo delle cure palliative, sono:

- *Sindrome Anoressia/Cachessia*
- *Astenia*
- *Nausea/Vomito da Chemioterapia*
- *Controllo del dolore di vario tipo*
- *Edema/Infiammazione*
- *Azione Euforizzante*

I meccanismi che determinano questi effetti non sono ben chiari.

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

EFFETTI COLLATERALI OPPIACEI



— Lasciamo perdere gli effetti secondari, signor Bianchi: quella medicina ha curato o no il suo mal di testa?

STRATEGIE GENERALI

- Ridurre, se possibile, la dose complessiva di oppiaceo
- Sospendere, temporaneamente, la somministrazione dello oppiaceo fino alla normalizzazione dei livelli plasmatici
- **Stimolare la diuresi**
- Ridurre le associazioni con altri farmaci che possono aumentare la tossicità degli oppiacei

- Utilizzare farmaci sintomatici specifici
- Cambiare la via di somministrazione dell'oppiaceo
- Rotazione degli oppiaceo
- Cambiare via di somministrazione e oppiaceo

STRATEGIE GENERALI

NAUSEA - VOMITO

DA STIMOLAZIONE AREA POSTREMA (Recettori D2)

- ◆ Frequenza 30%
- ◆ Dose dipendente
- ◆ Sviluppo di tolleranza in 7 giorni

TERAPIA: Aloperidolo os 1.5-3 mg alla sera per 15 giorni

DA STASI GASTRICA

- Frequenza 15%-20%
- Non si sviluppa tolleranza
- Dose dipendente
- TERAPIA: Metoclopramide o Domperidone

STIPSI

- Sempre presente
- Non si sviluppa tolleranza
- Farmacodipendente

CAUSA: Inibizione della muscolatura liscia e riduzione delle secrezioni biliari, pancreatiche ed intestinali

TERAPIA:

- ✓ Idratazione
- ✓ Lassativi: l'associazione lattulosio e senna è la più indicata
- ✓ Microclismi o enteroclismi: vale la regola delle 72 ore
- ✓ Cambio via somministrazione dell'oppiaceo
- ✓ Rotazione dell'oppiaceo (Fentanyl)
- ✓ Utilizzo antagonisti degli oppiacei, per via orale, sperimentale

DISTURBI - COGNITIVI

(Confusione - Incubi - Allucinazioni - Delirio)

- Frequenza: ?
- Dose dipendente
- Non si sviluppa tolleranza

TERAPIA

- Idratazione
- Interventi sull'ambiente
- Ridurre dose oppiaceo
- Rotazione oppiaceo
- Ridurre o sospendere farmaci attivi sul SNC
- Aloperidolo
- Clorpromazina
- Midazolam SC o IV

SEDAZIONE

Se il dosaggio è adeguato, nelle prime 72 ore, sedazione e sonnolenza sono costanti

- Dose dipendente
- Si sviluppa tolleranza in 3 - 7 giorni

TERAPIA

- Ridurre dose oppiaceo
- Rotazione oppiaceo o via somministrazione
- Ridurre o sospendere eventuali farmaci che agiscono sul SNC
- Caffaina
- Metilfenidato (non commercio in Italia)

MIOCLONIE - CONVULSIONI

- ❑ Sono manifestazioni da neurotossicità farmaco indotte, per il legame con recettori diversi rispetto a quelli degli oppioidi, che antagonizzano l'effetto inibitorio mediato dal GABA e Glicina
- ❑ La neurotossicità sembra legata alla rapida progressione dei dosaggi più che ai dosaggi elevati in sé
- ❑ Le mioclonie possono precedere un quadro convulsivo conclamato
- ❑ E' stata vista una sequenza cronologica di eventi che parte dalle mioclonie notturne, che divengono anche diurne per sfociare infine nella comparsa di convulsioni
- ❑ Le mioclonie sono più frequenti per i trattamenti intratecali
- ❑ Frequenza 5%-
- ❑ Dose dipendenti
- ❑ Sviluppo tolleranza: ?

TERAPIA

- Rotazione oppiaceo o via somministrazione
- Idratazione
- Baclofen iniziando con 5 mg x 3 Dosaggio max 100 mg die
- **Clonazepan** 0.25 - 2 mg ripetibili dopo 12 ore
- Midazolam
- Diazepan
- Gabapentin
- Dantrolene 50- 100 mg die

MIOCLONIE - CONVULSIONI

PRURITO

- ◆ Frequenza 2 - 10% Morfina > Fentanyl
- ◆ E' più frequente dopo somministrazione intratecale
- ◆ Antistaminici
- ◆ Steroidi
- ◆ Ranitidina
- ◆ Sostituzione oppioide
- ◆ Paroxetina
- ◆ Antagonisti oppioidi (Naloxone) Sperimentale

SUDORAZIONE

- Frequenza 14%- 28%
- Anticolinergici

DEPRESSIONE RESPIRATORIA

- ✓ Gli oppiacei determinano una riduzione della frequenza respiratoria di 3 o 4 atti al minuto.
- La depressione respiratoria è legata ad una riduzione della risposta dei centri del respiro alla CO₂
- Raramente, ai dosaggi normalmente utilizzati, il problema è clinicamente importante.
- ❖ Può diventare un problema, clinicamente rilevante, per aumenti eccessivi di morfina, in particolare per via EV o SC, in seguito ad interazioni con altri farmaci ad azione depressiva sul centro del respiro, in seguito ad improvvisa abolizione del dolore dopo blocchi nervosi.

DEPRESSIONE RESPIRATORIA DA OPPIOIDI

- ❖ Se frequenza respiratoria > 8 minuto "aspetta ed osserva"
- Se frequenza respiratoria < 8 minuto:
NALOXONE EV: 1 fiala 0.4 mg diluita in 10 cc fisiologica infondendo subito 0.5 ml (0.02 mg naloxone) e successivi boli di 1 ml (0.04 mg) ogni 2 minuti fino alla normalizzazione del respiro.
- ✓ Ulteriori dosi EV possono essere necessarie dopo 30- 60 minuti