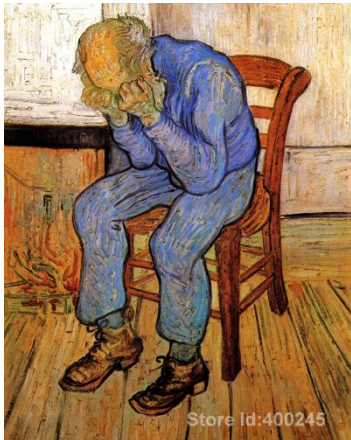


FARMACI NEL DOLORE

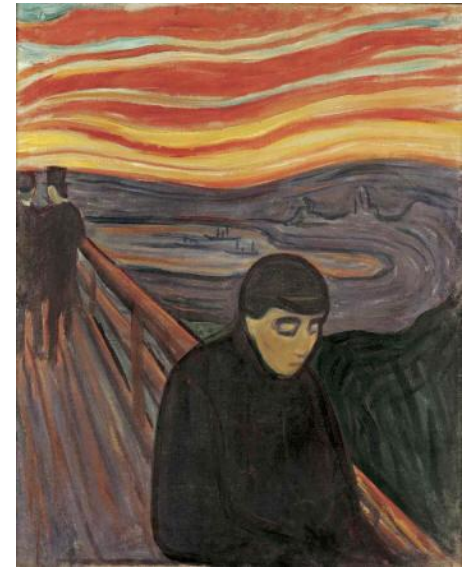
- Il dolore

- Principali terapie nel dolore



• **Dolore** è “un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale”. ([Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore \(IASP\)](#)). Esiste ogni volta che il paziente lo esprime.

Il segnale doloroso, una volta generato, viene modulato (limitato o amplificato) a vari livelli (segmentario e centrale) da stimoli provenienti da strutture nervose (sensoriali, psichiche, della memoria...) e non (metaboliche, immunologiche..), prima di arrivare, alle sedi naturali che ne danno l'interpretazione clinica. Si spiega così come il dolore sia il risultato di **un complesso sistema di interazioni**, dove diversi fattori (ambientali, culturali, religiosi, affettivi, fisici,...) ne modulano, entità e caratteristiche.



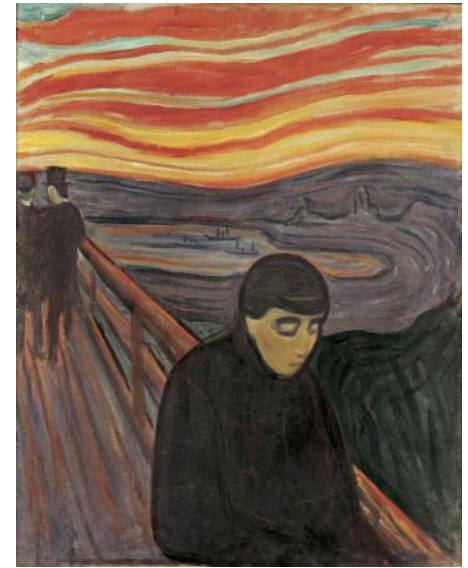
E. Munch “Dolore”

A livello clinico, il dolore è un sintomo trasversale e frequente: spesso segnale importante per la diagnosi iniziale di malattia, fattore sensibile nell'indicare evoluzioni positive o negative durante il decorso, innegabile presenza in corso di molteplici procedure diagnostiche e/o terapeutiche e costante riflesso di paura e ansia per tutto quello che la malattia comporta.

E' fra tutti il sintomo che più mina **l'integrità fisica e psichica** del paziente e più angoscia e preoccupa i suoi familiari, con un notevole impatto sulla qualità della vita.

In maniera molto sintetica, si possono distinguere tre tipologie diverse di dolore, con caratteristiche eziopatogenetiche, cliniche, di durata, e responsività terapeutica, specifiche. Si parla infatti di:

Dolore acuto, Dolore cronico, Dolore procedurale.



E. Munch "Dolore"

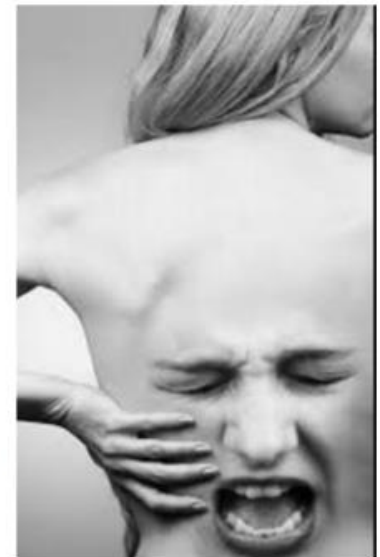
DOLORE ACUTO

- Il **dolore acuto** è **sintomo** di una patologia o di un danno e ne indica l'andamento.
- Persiste per un tempo limitato

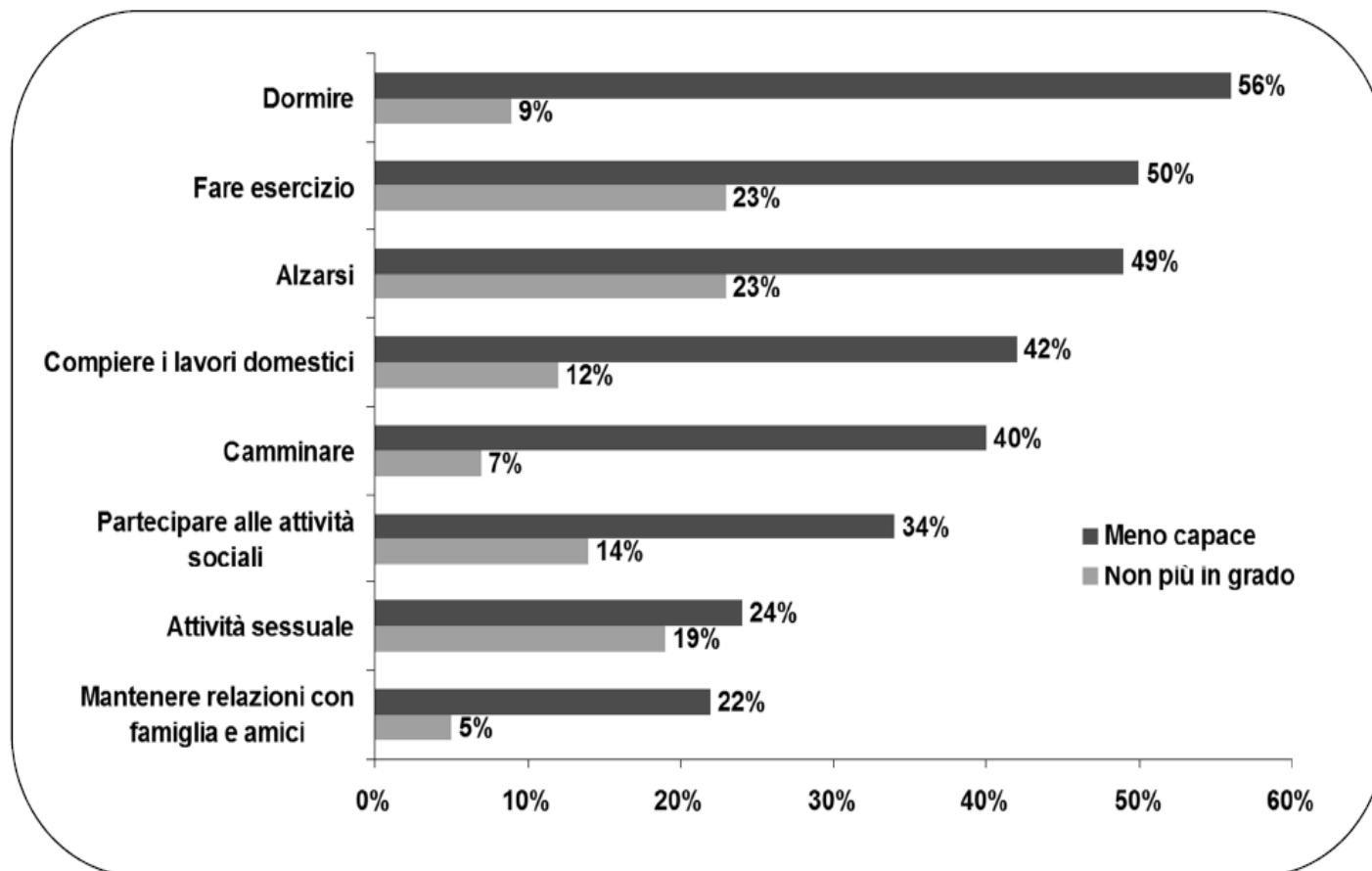


DOLORE CRONICO

- Il **dolore cronico** è **una malattia a sé stante**.
- Forma più invalidante del dolore.
- Può peggiorare la qualità della vita
- Può determinare danni psico-relazionali e cambiamenti della personalità.
- Spesso presenta una componente emozionale tanto da richiedere interventi terapeutici multidisciplinari.
- Persiste oltre il tempo di guarigione



IL DOLORE CRONICO HA UN IMPATTO SIGNIFICATIVO SULLE ATTIVITÀ QUOTIDIANE



Da un punto di vista eziopatogenetico, il dolore può essere classificato in:
nocicettivo (attivazione diretta dei recettori della nocicezione),
neuropatico (da interessamento del sistema nervoso centrale e/o periferico),
psichico (attivato da stazioni psico-relazionali),
misto (con la presenza di tutte le componenti precedenti).

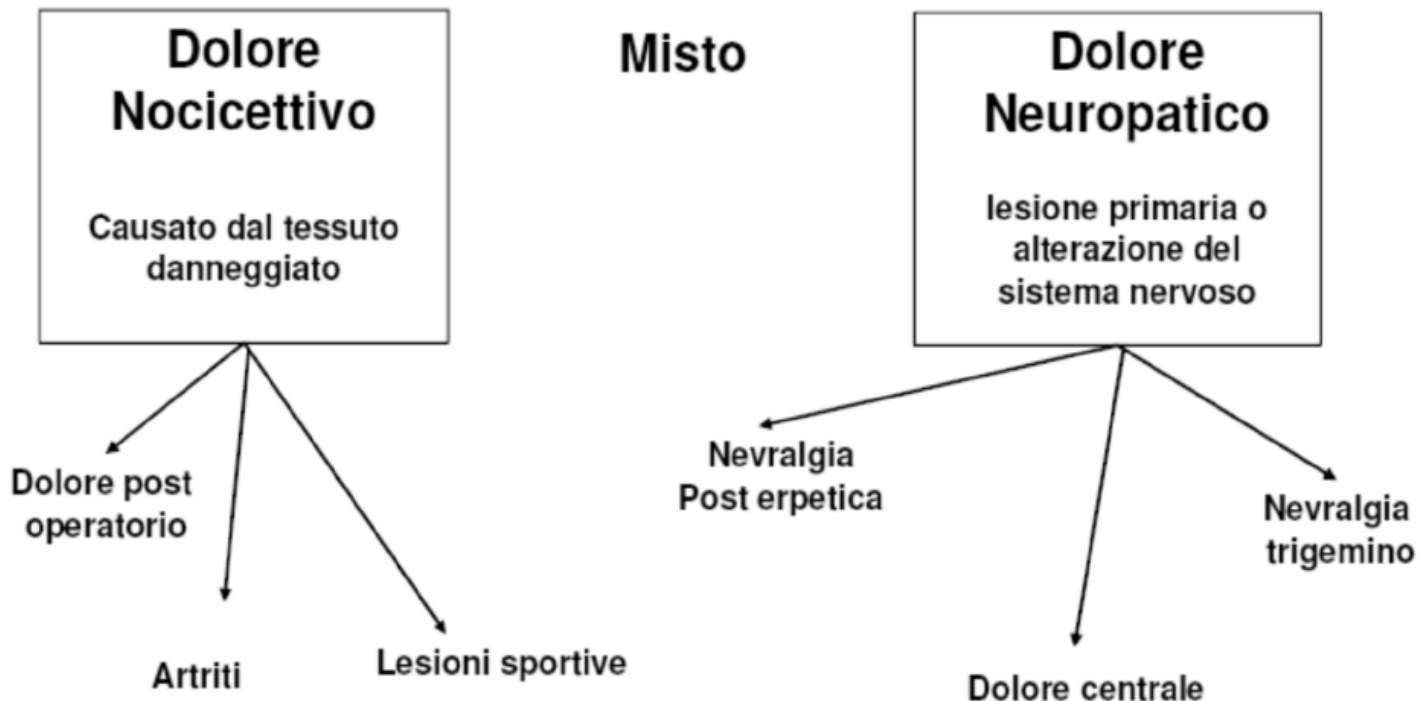
Nocicezione: si riferisce al processo fisiologico nel quale lo stimolo nocivo attiva recettori periferici che alternativamente trasmettono questa informazione sensoriale fino al cervello, dove viene riconosciuto come una risposta potenzialmente dannosa. Quindi si riferisce alla ricezione, la trasmissione e l' elaborazione centrale dello stimolo nocivo.



DOLORE CRONICO

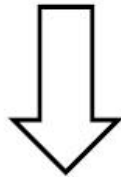
Se è associato all'attivazione diretta dei nocicettori a causa di un danno tissutale è definito **nocicettivo**.

Se è legato a disfunzioni del sistema nervoso centrale e/o periferico è definito **neuropatico**.



DESCRIZIONE

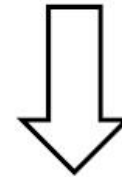
DOLORE NOCICETTIVO



- ACUTO
- SORDO
- PULSANTE
- COME UN MAL DI DENTI
- RISPONDE AGLI OPIOIDI



DOLORE NEUROPATICO



- BRUCIANTE, PENETRANTE
- LANCINANTE
- FORMICOLIO
- IMPROVVISO
- COME UNA CORRENTE ELETTRICA
- PUÒ ESSERE RESISTENTE AGLI OPIOIDI



Classificazione del dolore

- Secondo la patogenesi
Es. dolore tessutale, neuropatico, psicogeno
- Secondo la durata
Es. dolore acuto, persistente, cronico
- Secondo il sito di origine
Es. dolore addominale, dolore dell' arto...
- Secondo la causa
Es. dolore da cancro ...

Tipi di dolore

TIPO	ORIGINE	SEDE		ESEMPI
Tessutale (Nocicettivo)	Da lesione delle terminazioni nervose dei tessuti (stimolo dei nocicettori)	<ul style="list-style-type: none"> • Superficiale • Profondo 	1. Cutaneo 2. Mucoso 3. Somatico Viscerale (vero, riferito, riflesso, misto)	<ul style="list-style-type: none"> • Ferita cutanea • Lesione mucosa • Dolore osseo, muscolare, • nerve trunk pain (nevrite) • Distensione capsula epatica, peritonite, pleurite

TIPO	ORIGINE	SEDE		ESEMPI
Neuropatico (Non nocicettivo)	Da lesione neuronale <ul style="list-style-type: none"> • periferica • centrale • mista 	<ul style="list-style-type: none"> • Danno ai nervi periferici • lesione SNC 	Demielinizzazione danno nel SNC danno misto	<ul style="list-style-type: none"> • da neuroma • dolore post-ictus • nevralgia post-erpetica (NPH)

Scale unidimensionali

SCALA NUMERICA (NRS)

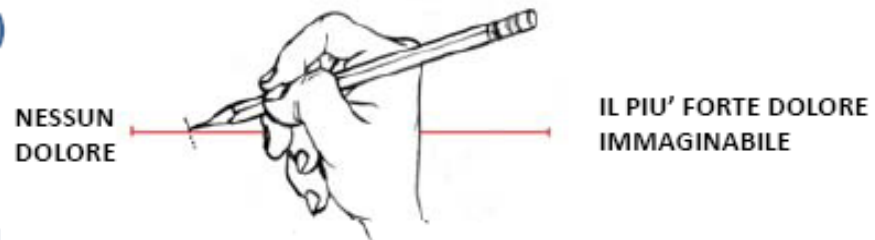
0 = nessun dolore

10 = massimo dolore immaginabile

SCALA VERBALE

Assente – lieve – fastidioso – penoso – orribile – atroce

SCALA ANALOGICA VISIVA (VAS)

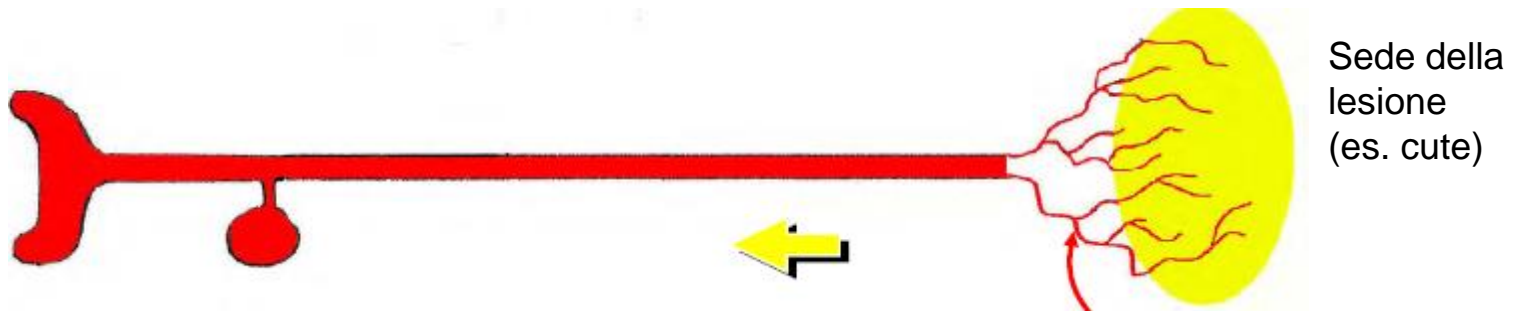


SCALA DI ESPRESSIONI FACCIALI



Dolore nocicettivo

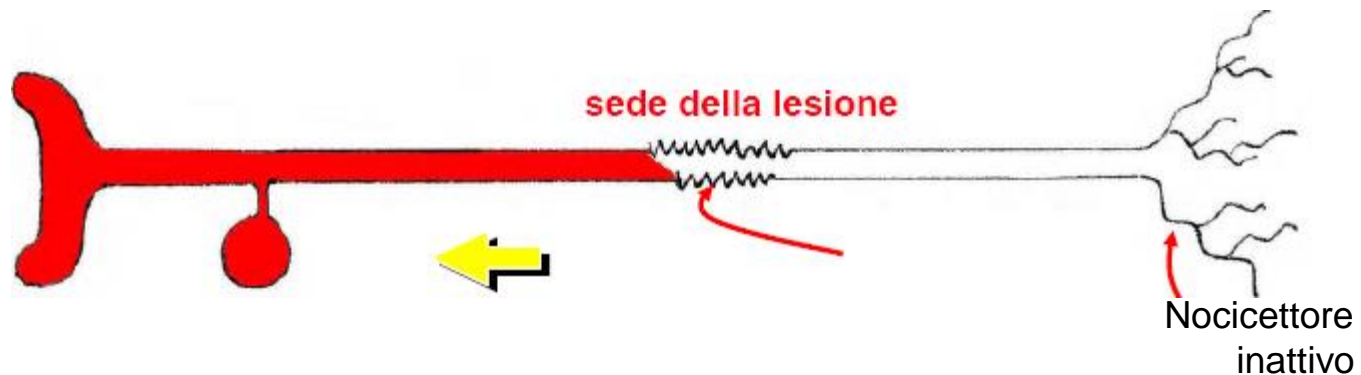
Un evento lesivo di un tessuto extra nervoso produce uno stato infiammatorio con liberazione di mediatori chimici da parte del tessuto stesso, dei vasi e delle terminazioni nervose. Il dolore nocicettivo è, dunque, una reazione fisiologica ad uno stimolo potenzialmente lesivo per il tessuto.



Il nocicettore segnala al centro che il tessuto circostante è danneggiato (avviso di pericolo) = DOLORE NOCICETTIVO

Dolore neuropatico

Dolore che insorge nel sistema nervoso periferico o centrale, senza che vi sia una stimolazione dei nocicettori, ma come conseguenza di una alterazione funzionale o di una lesione organica del nervo periferico o lungo le vie afferenti di conduzione nervosa a livello del SNC.



Una lesione della fibra nervosa provoca una anormale attività lungo la via periferica che trasmette il dolore = DOLORE NEUROPATICO.

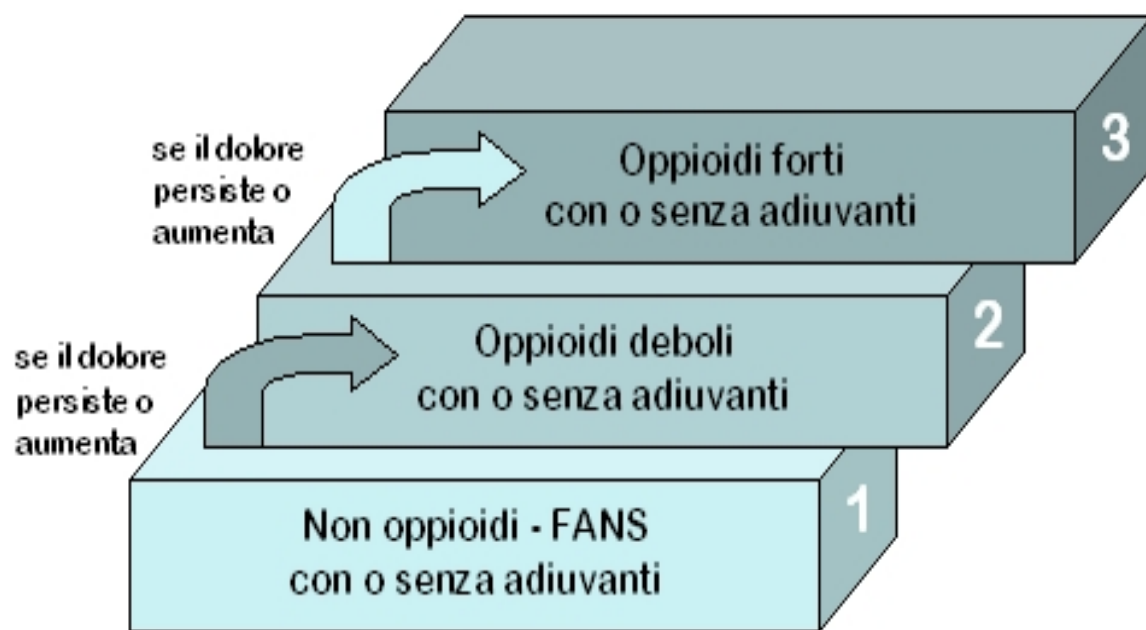
Terapia del dolore

- **FANS** (Azione periferica. Agiscono sulla lesione riducendo il dolore e l'infiammazione interferendo con la sintesi degli ormoni prostaglandinici).
- **OPPIACEI** (Azione centrale. Agiscono su specifici recettori nel midollo centrale e nel sistema nervoso centrale, riducendo intensità e trasmissione degli impulsi dolorosi).
- **ASSOCIAZIONI TRA FARMACI**
- **APPROCCIO PSICOLOGICO**

L'approccio farmacologico di scelta, nel trattamento antalgico, è quello sequenziale "a tre gradini" che

prevede:

- una I fase in cui si somministrano i farmaci **antiinfiammatori non steroidei** (FANS), associati o meno a farmaci adiuvanti;
- in assenza di un efficace controllo del dolore, si passa alla II fase associando **oppioidi deboli** (con o senza adiuvanti);
- per poi passare alla III fase in cui si fa ricorso agli **oppioidi forti** (con o senza adiuvanti).

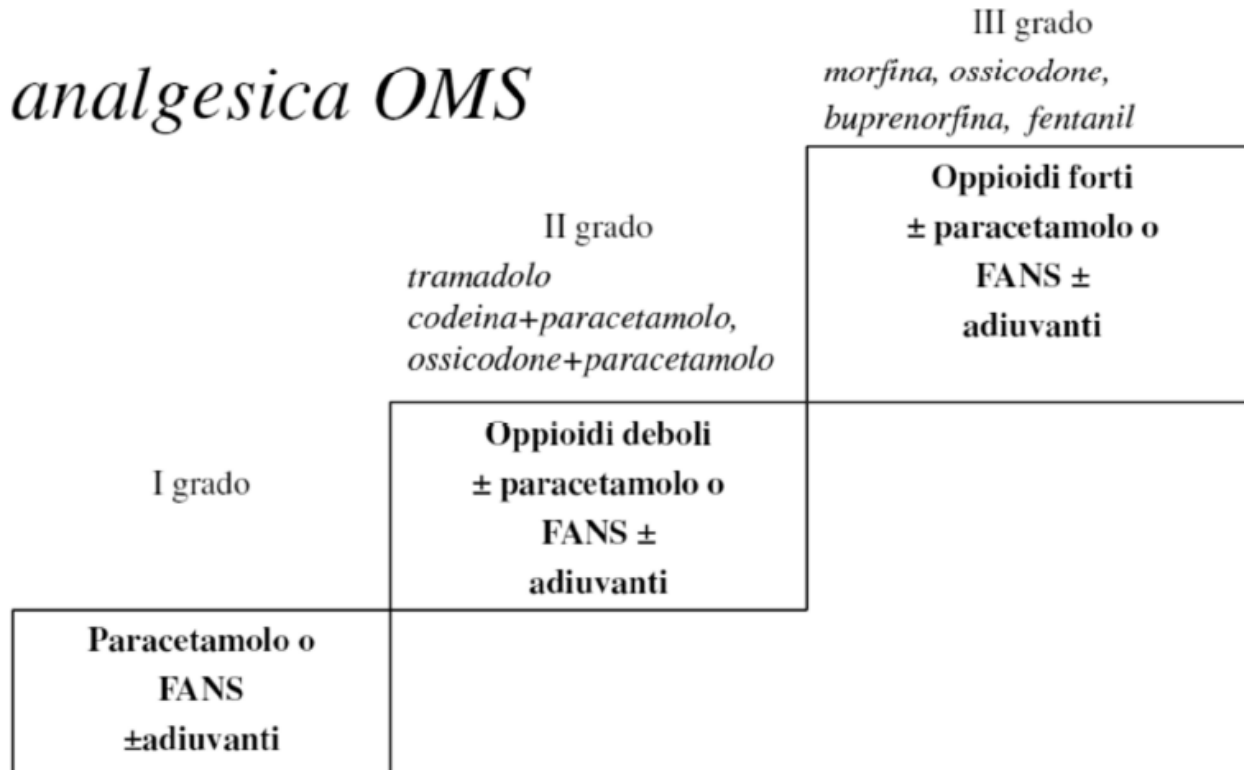


DOLORE CRONICO/ONCOLOGICO

Scala del dolore OMS

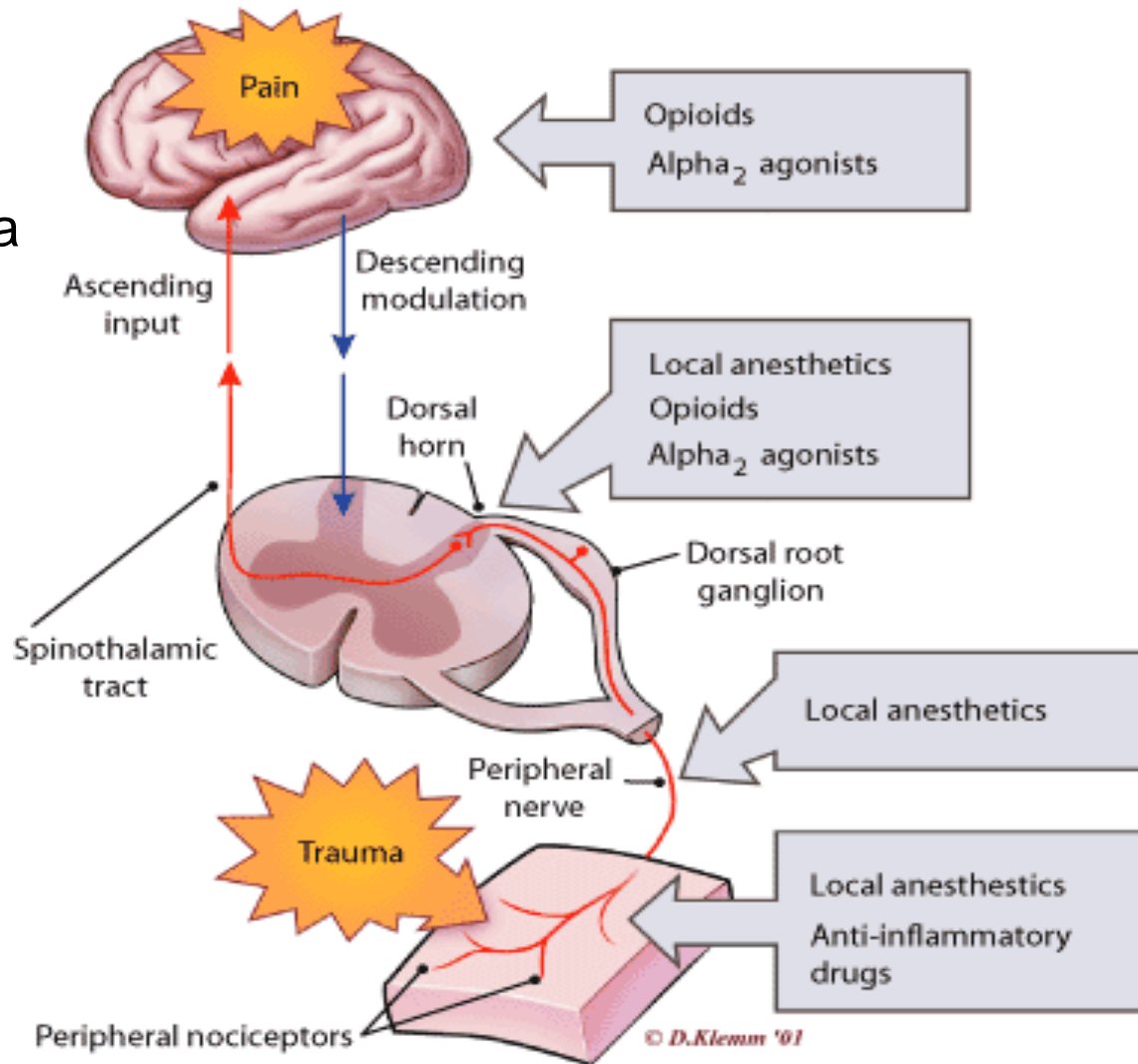
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
lieve (I grado)				moderato (II grado)			severo (III grado)		

Scala analgesica OMS

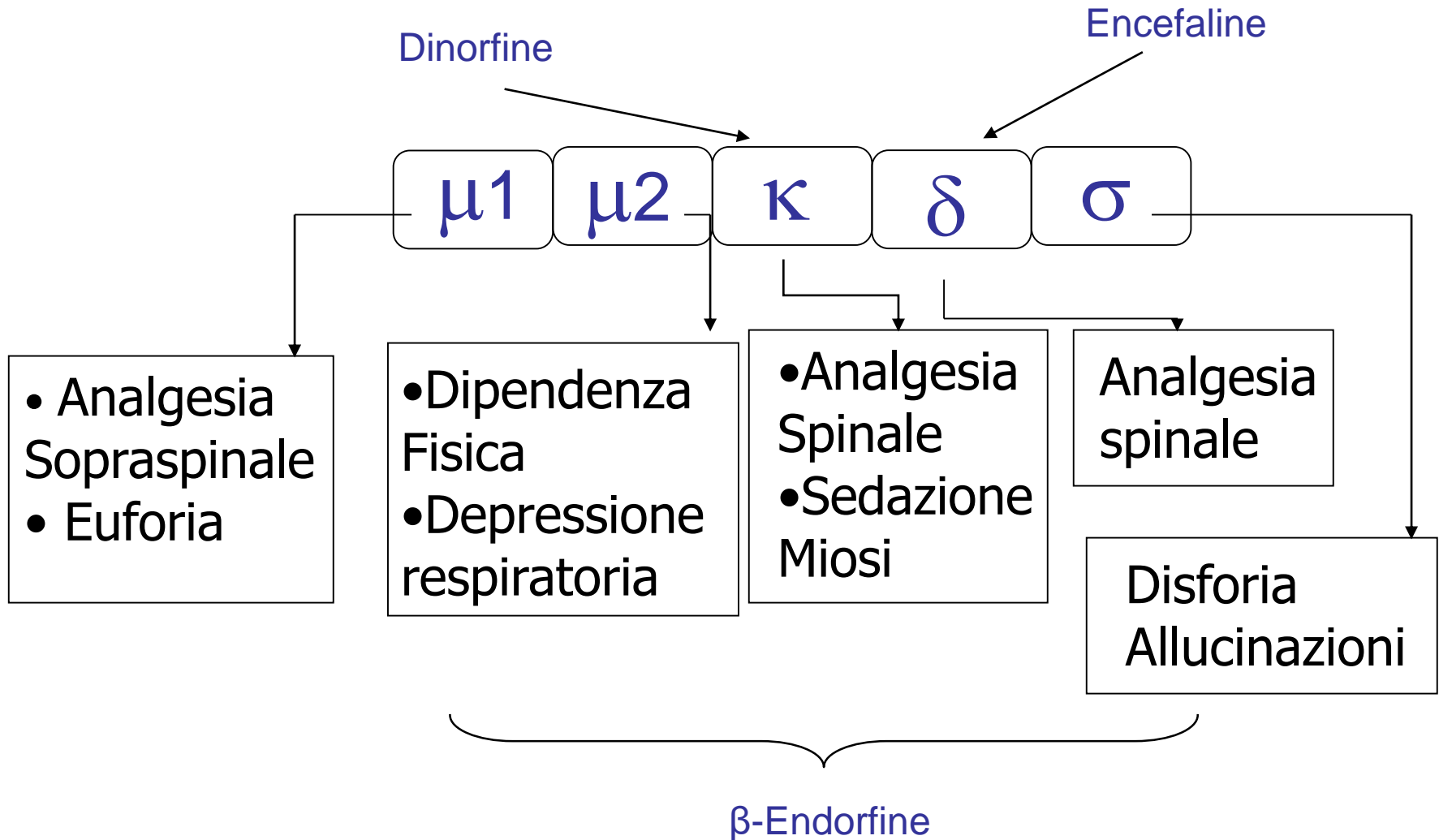


Oppioidi: meccanismo d'azione

- Blocco della liberazione di mediatori algogeni (sostanza P) sulle terminazioni presinaptiche
- Attivazione di neuroni dei centri soprasspinali con impulsi inibitori sulle cellule del corno posteriore
- Soppressione diretta dei potenziali eccitatori



Recettori degli oppioidi



Recettori mu (μ)

- Hanno un'elevata affinità per la morfina, ma legano anche alcuni oppioidi endogeni come la β -endorfina e le encefaline. Si dividono in μ 1 situati a livello sovraspinale (analgesia) e μ 2 situati a livello spinale (stipsi e depressione respiratoria).
- La morfina e gli altri agonisti oppioidi producono analgesia principalmente attraverso l'interazione con tali recettori.
- I morfiniti si accoppiano alla proteina G che inibisce l'adenilciclasi: \downarrow cAMP intracellulare, apertura dei canali del K^+ ed iperpolarizzazione della membrana

Recettori kappa (κ)

- Hanno un'elevata affinità per le endorfine endogene.
- La stimolazione di questi recettori produce analgesia a livello soprasspinale, miosi e depressione respiratoria.
- Determina, inoltre, effetti psicotomimetici disforici (stati di disorientamento e/o depersonalizzazione).
- I morfiniti agiscono su di essi riducendo la conduttanza per gli ioni Ca^{2+} tramite chiusura diretta dei canali stessi.

Recettori delta (δ)

- Legano le encefaline.
- Danno un'analgesia sia spinale che soprasspinale.
- Legano sia gli agonisti che gli antagonisti degli oppioidi.
- I morfiniti si accoppiano alla proteina G che inibisce l'adenilciclasi: \downarrow cAMP intracellulare, apertura dei canali del K^+ ed iperpolarizzazione della membrana.

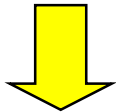
Recettori σ

Modulano la trasmissione nocicettiva soprasspinale mediante interazioni con i recettori NMDA del glutammato.

Oppioidi endogeni

Sono raggruppati in tre grosse famiglie sintetizzate da geni diversi:

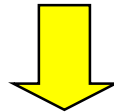
Enkefaline



- La maggior concentrazione di Proencefalina è stata trovata a livello surrenalico assieme all'adrenalina

Precursori: Pro-enkefalina

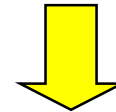
Dinorfine



- ↑ concentraz. nell'ipofisi (post)
- Rinvenuta anche nel tratto GI

Pro-dinorfina

β-Endorfine



- > sintesi ipofisaria (ant)
- Secreta assieme all' ACTH

Pro-oppiomelanocortina

Oppioidi endogeni

Nel 1975 vennero scoperti due pentapeptidi endogeni con un'elevata affinità per i recettori oppioidi, che furono denominati **ENCEFALINE**.

Successivamente furono identificate due nuove classi di peptidi oppioidi: le **ENDORFINE** e le **DINORFINE**.

Hanno i loro recettori in varie zone del SNC dove si concentrano soprattutto nelle aree deputate alla percezione dolorifica. Esercitano quindi sull'organismo un effetto antidolorifico simile a quello dell'oppio.

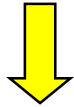
Nel 1995 venne clonato un peptide analogo alla dinorfina A: la **nocicettina** che interagisce con specifici recettori NOP, riduce i disturbi di ansia e lo stress.

Oppioidi esogeni

- Mimano le azioni degli oppioidi endogeni
- La loro azione è diretta esclusivamente sul sintomo DOLORE → essi non modificano la soglia di sensibilità, ma modificano la componente affettiva nei confronti del dolore stesso: “aboliscono il dolore inteso come sofferenza, ma non la sua percezione. ”
- ***Esplicano la loro azione farmacologica a livello del sistema nervoso centrale agendo sui recettori oppiacei del cervello e del midollo spinale.***
- Tra gli oppioidi usati come analgesici, vi sono la **morfina**, la **codeina**, la **buprenorfina**. Anche l' **eroina** (poi divenuta una delle più note droghe di abuso) ed il **metadone** (utilizzato, per i suoi minori effetti collaterali, per la terapia sostitutiva dell'eroina) erano stati sviluppati in origine con la funzione di oppioidi analgesici.
- Pur avendo *minore affinità* per i recettori oppioidi che ne mediano gli effetti, l'eroina possiede un'attività analgesica circa doppia. Questa apparente contraddizione è legata alla sua *maggiore lipofilia*, che le consente di attraversare rapidamente la barriera ematoencefalica ed esplicare i suoi effetti euforici a livello centrale.

Gli oppioidi esogeni si possono classificare:

In base al loro grado di lipofilia



- Liposolubili e idrosolubili

In base alla loro affinità recettoriale



- Agonisti e Antagonisti

Classificazione in base al grado di lipofilia

ALTAMENTE LIPOFILI

buprenorfina, sufentanil, fentanyl, remifentanil

MODERATAMENTE LIPOFILI

alfentanil, metadone, meperidina

SCARSAMENTE LIPOFILI

morfina, tramadolo

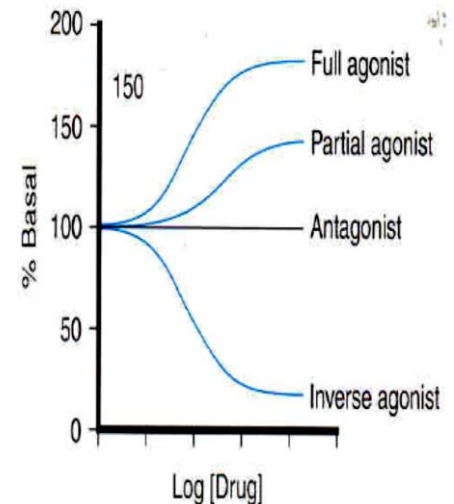
Classificazione in base all'attività recettoriale

agonisti: si legano al recettore attivandone la risposta (*morfina, meperidina, fentanyl, remifentanyl*).

agonisti-antagonisti: hanno azione agonista su un tipo di recettore ed antagonista su di un altro (*pentazocina*).

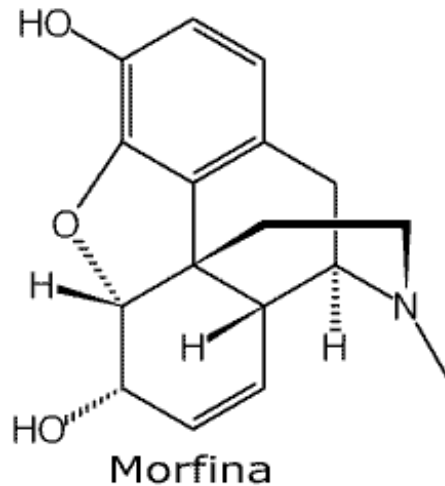
agonisti parziali: si legano al recettore attivando una risposta inferiore a quella dell'agonista puro (*buprenorfina*).

antagonisti: si legano al recettore senza attivarlo e bloccando l'effetto degli agonisti (*naloxone*).



Agonisti: Morfina

- La morfina è uno dei 30 alcaloidi presenti nell'oppio, una polvere ricavata dal liquido lattiginoso raccolto, dopo incisione, dalla capsula immatura del *Papaver somniferum*.
- Agisce sui recettori μ degli oppioidi endogeni, ma ad alte dosi possono agire anche sulle altre classi recettoriali



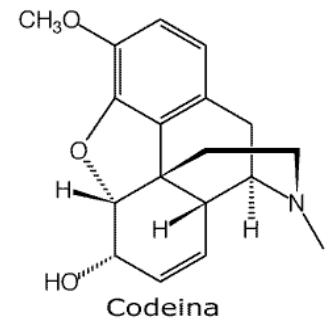
- La **MORFINA** è un potentissimo analgesico; la somministrazione di soli 10 mg (0,01 grammi) per via parenterale, è in grado di ridurre di almeno l' 80% la percezione del dolore.
- Utilizzata come **presidio terapeutico nel trattamento del dolore di tipo cronico** - profondo di intensità medio elevata (dolore neoplastico in fase terminale).
- La capacità della morfina di interagire con i recettori oppioidi di tipo μ , spiega lo stato di **euforia**. L'eccitazione è tuttavia transitoria: dopo pochi minuti subentrano sintomi depressivi e narcotici.

Morfina

- La morfina somministrata per via sottocutanea raggiunge l'apice dell'effetto analgesico in un tempo che va dai **30 ai 60 minuti**; tale effetto permane dalle 4 alle 6 ore. L'iniezione endovenosa consente invece un più rapido raggiungimento del picco d'azione.
- Il più pericoloso effetto collaterale della morfina è la sua potente **azione depressiva sul centro del respiro**, che in caso di intossicazione acuta può portare a **coma e a morte per paralisi respiratoria**. E' quindi controindicata per i soggetti asmatici o di altre patologie caratterizzate da ridotta efficienza respiratoria.

Codeina

La **CODEINA** è un agonista dei recettori per gli oppioidi, che agisce a livello del sistema nervoso centrale e periferico con effetti simili a quelli della morfina quali **analgesia, sedazione della tosse, costipazione, depressione respiratoria**. Come **antitussivo** la codeina viene somministrato con una dose minima di 10 mg/die. Per l'effetto analgesico è necessaria una dose pari o superiore a 30 mg/die. Soltanto una piccola frazione di codeina assorbita, approssimativamente il 10% viene metabolizzata in morfina. Ha un'elevata efficacia quando somministrata per via orale. Ha una scarsa affinità per i recettori degli oppioidi e la sua azione analgesica dipende dalla trasformazione in morfina da parte del Citocromo P450.



Antagonisti:

Naloxone, Naltrexone

- Hanno affinità in particolare per i recettori μ , ma dopo che si sono legati non esplicano alcuna attività.
- Neutralizzano completamente gli effetti degli oppiacei agonisti sui loro recettori.
- Hanno effetti debolissimi o nulli in individui non dipendenti da oppiacei, mentre scatenano subito l'effetto astinenza nei soggetti dipendenti.

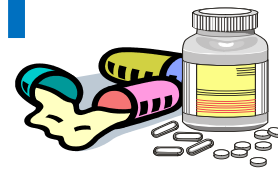
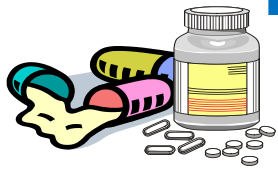
OPPIACEI

Oppiacei naturali: Morfina (analgesico)
Codeina (antitosse)

Oppiacei di sintesi: Eroina
Levorfano
Buprenorfina
Metadone
Meperidina
Fentanyl
Destropropossifene
Pentazocina
Tramadolo

Antagonisti: Naloxone
Naltrexone

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)



Sono un ampio gruppo di farmaci, chimicamente differenti tra di loro, che hanno come meccanismo d'azione comune

l'inibizione della sintesi delle prostaglandine.

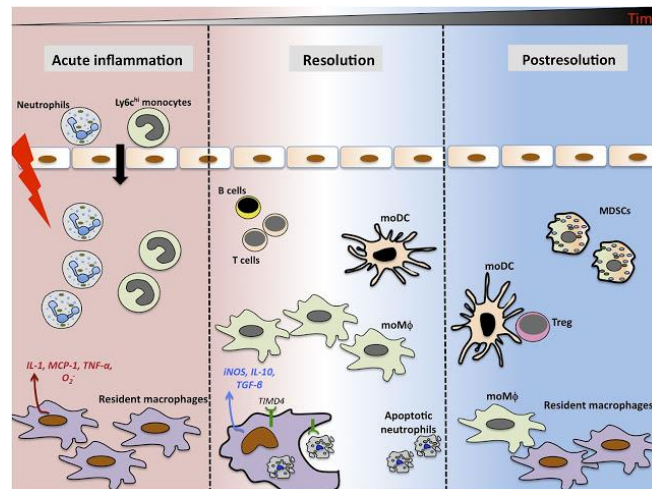
- I FANS sono i farmaci utilizzati più ampiamente in terapia, si stima che il 20-30% delle persone anziane li consumano abitualmente.
- Vengono prescritti per dolori reumatici muscolo scheletrici e vengono spesso assunti senza una prescrizione medica per dolori di lieve entità.
- Esistono più di 50 diversi FANS sul mercato e nessuno di questi rappresenta il trattamento ideale per controllare o modificare i sintomi dell'infiammazione.
- Tutti i FANS hanno effetti indesiderati significativi (soprattutto nell'anziano).

Infiammazione

Deriva dal latino "inflammare": "bruciare, dare alle fiamme". Può essere di tipo locale o generalizzato.

È una risposta normale ed essenziale dell'organismo a stimoli nocivi che lo mettono in pericolo. È un processo volto al mantenimento dell'integrità dei tessuti, in cui ha un ruolo di fondamentale importanza il circolo sanguigno, che trasporta un'enorme varietà di cellule e di mediatori chimici che hanno il compito di proteggere l'organismo.

I tipi di infiammazione sono numerosi e diversi ma tutti riconducibili ai seguenti meccanismi: - alterazione della permeabilità della parete dei vasi alle proteine; - migrazione di leucociti e di cellule di origine leucocitaria con attività fagocitaria





reazione nei tessuti connettivi vascolarizzati

INFIAMMAZIONE

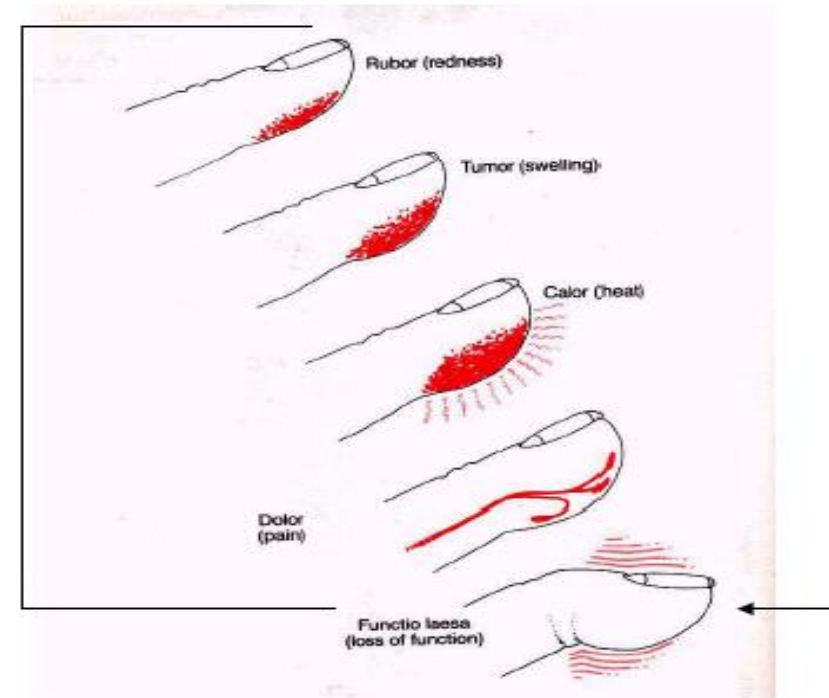
accumulo di liquidi e leucociti nei tessuti extravascolari



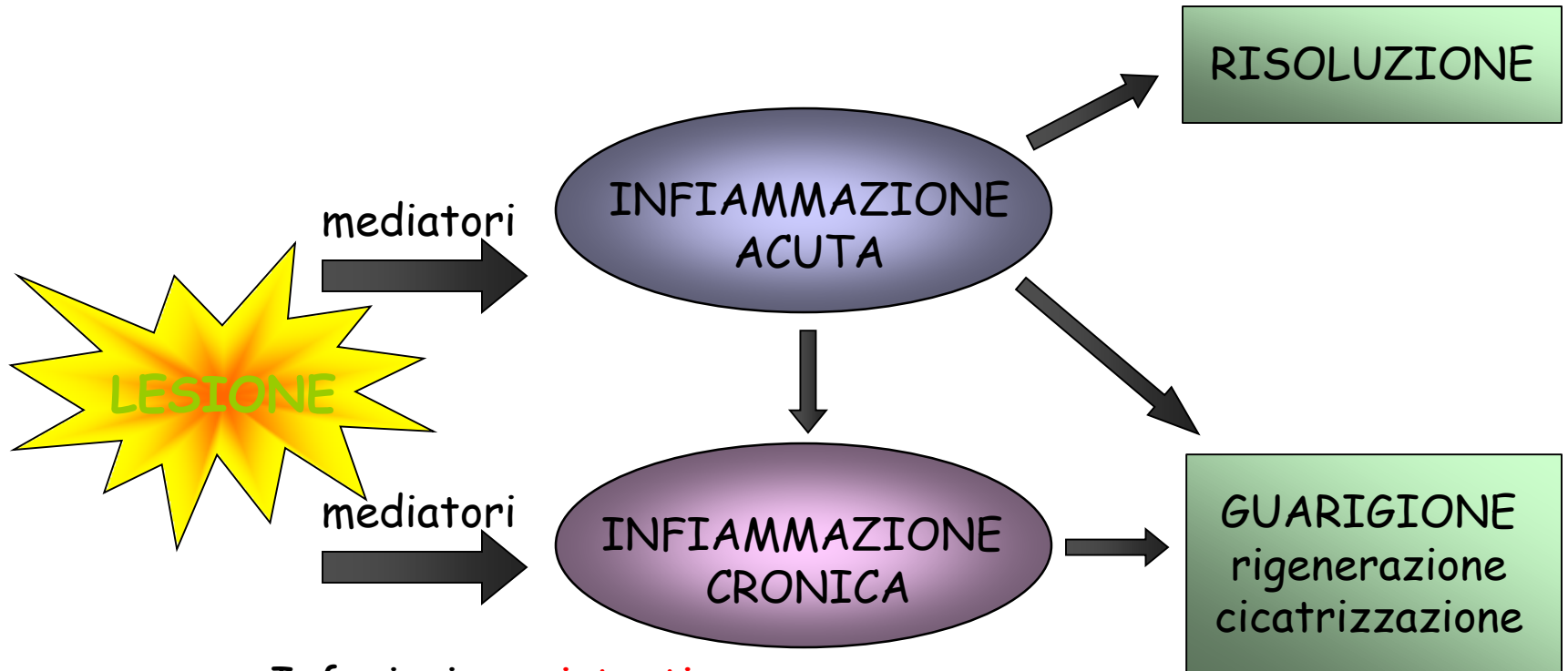
rimozione stimolo lesivo

I segni dell'infiammazione sono:
rossore, gonfiore, calore,
dolore
e perdita della funzione

SIGNS OF INFLAMMATION

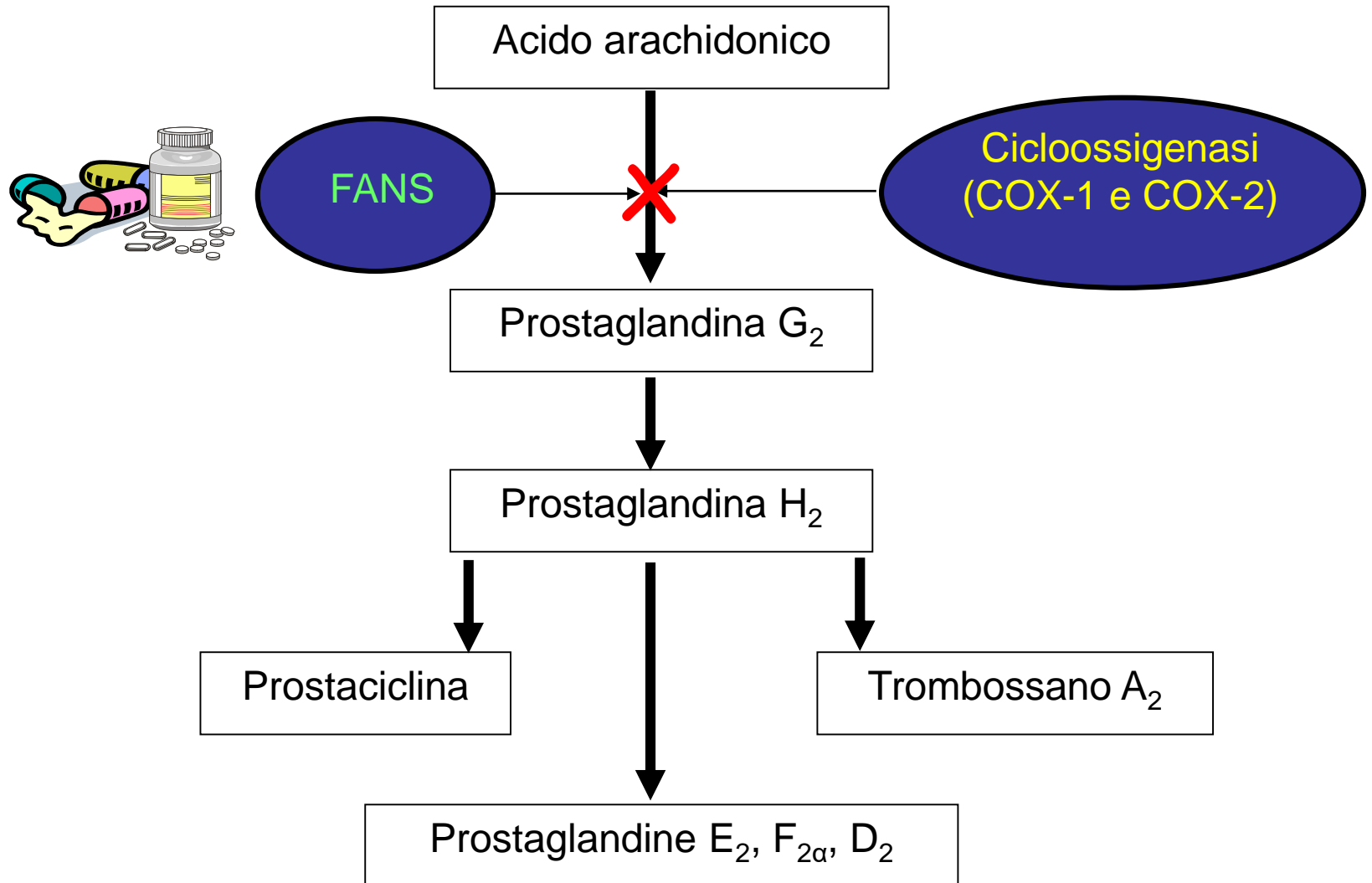


ESITI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA



Infezioni **persistenti**
Presenza persistente di tossine
Malattie autoimmuni

Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione dei FANS



SI E' DIMOSTRATA LA PRESENZA DI DUE
ISOENZIMI:

PGH SINTASI 1 e 2

PGH SINTASI-1: UN ENZIMA COSTITUTIVO

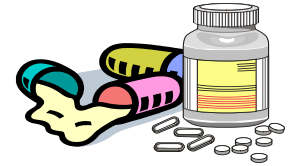
Espresso da quasi tutte le cellule dell'organismo umano. E' una glicoproteina legata alle membrane cellulari. Contiene i due siti per l'attività ciclo-ossigenasica e perossidasi strutturalmente distinti

PGH SINTASI-2: UN ENZIMA INDUCIBILE

Presente in cervello, testicoli, prostata e rene. 60% di omologia con PGH sintasi-1. Prevalentemente a livello della membrana nucleare
Stimoli pro-infiammatori ne inducono l'espressione in monociti, fibroblasti e nelle cellule endoteliali dei vasi

IPOTESI: l'inappropriata produzione di eicosanoidi che contribuisce alla nascita dei processi infiammatori sia conseguenza della **induzione locale dell'espressione di PGH sintasi-2** in cellule come i monociti/macrofagi

EFFETTI FARMACOLOGICI dei FANS



Azione antinfiammatoria: attraverso l'inibizione dell' enzima cicloossigenasi (COX), che regola la sintesi di prostaglandine, prostacicline e trombossani. L'effetto antinfiammatorio clinicamente si evidenzia più tardi rispetto a quello analgesico.

Azione antipiretica: attraverso l'inibizione della sintesi e liberazione della prostaglandina E_2 da parte dei centri termoregolatori dell'ipotalamo.

Azione analgesica: attraverso un meccanismo soprattutto periferico in quanto le prostaglandine aumentano la sensibilità delle terminazioni nervose ai mediatori chimici del dolore. L'effetto è rapido e la piena analgesia si ottiene in genere entro 1 settimana.

Azione antiaggregante: attraverso l'inibizione della sintesi di trombossano a livello piastrinico; l'azione antiaggregante è caratteristica in particolare dell'aspirina.

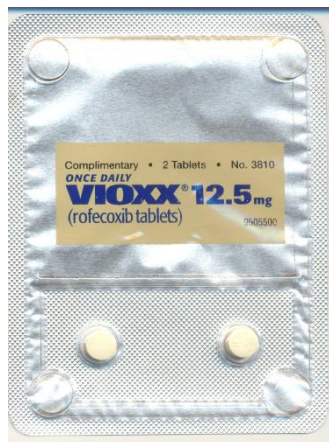
La vicenda dei COX-2 inibitori

I COX-2 inibitori (rofecoxib, celecoxib, ecc.) sono stati sviluppati con l'idea di ottenere dei FANS meno gastrolesivi

I dati degli studi pre-marketing sembravano confermare questa idea.

Gli studi post-marketing e la segnalazione delle reazioni avverse da parte dei medici hanno evidenziato che anche i COX-2 provocano gravi effetti gastrointestinali. L'aspetto preoccupante di questi farmaci, che ha portato già al ritiro dal mercato del rofecoxib, valdecoxib e parecoxib, è la possibilità di incrementare eventi avversi cardiovascolari come l'infarto del miocardio.

CLASSIFICAZIONE DEI FANS IN BASE ALLA SELETTIVITA' PER COX-1 E COX-2



FANS COX-1 SELETTIVI:

ASPIRINA a basse dosi

FANS NON SELETTIVI:

FANS classici

FANS COX-2 PREFERENZIALI:

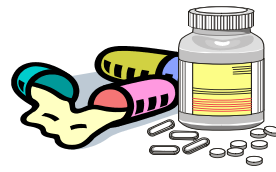
NIMESULIDE

FANS COX-2 SELETTIVI:

CELECOXIB ROFECOXB

FANS sistemici in commercio in Italia

(31 principi attivi circa 200 specialità medicinali)



Derivati acido salicilico: ac. acetilsalicilico (*Aspirina*[®], *Aspro*[®], *Cemirit*[®])

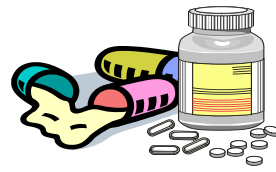
Derivati dell'acido propionico: ac. tiaprofenico (*Tiaprofen*[®],...),
dexketoprofene (*Kettesse*[®],...), ibuprofene (*Brufen*[®], *Moment 200*[®]...),
ketoprofene (*Artrosilene*[®], *Orudis*[®], *Zepelindue*[®]...), naproxene (*Naprosyn*[®],
Synflex[®], *Xenar*[®]...), flurbiprofene (*Froben*[®])

Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate

aceclofenac (*Airtal*[®], *Gladio*[®]), acemetacina (*Acemix*[®],...), amtolmetina (*Artromed*[®],
Eufans[®]), diclofenac (*Novapirina*[®], *Voltaren*[®]...), etodolac (*Lodine*[®]), fentiazac
(*Oflam*[®]), ketorolac (*Toradol*[®], *Lixidol*[®]), indometacina (*Indoxen*[®], *Metacen*[®],...),
proglumetacina (*Afloxan*[®],...), sulindac (*Algocetil*[®], ..)

FANS sistemici in commercio in Italia

(31 principi attivi circa 200 specialità medicinali)



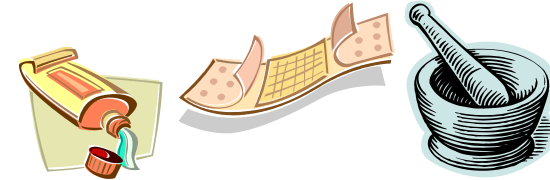
Oxicami: cinnoxicam (*Sinartrol*[®], *Zelis*[®]), lornoxicam (*Taigalor*[®]), meloxicam (*Mobic*[®]), piroxicam (*Feldene*[®], *Reucam*[®],...), tenoxicam (*Dolmen*[®],...)

Fenamati: ac. mefenamico (*Lysalgo*[®]), ac. meclofenamico (*Lenidor*[®], *Movens*[®])

Altri: nimesulide (*Aulin*[®], ...), nabumetone (*Artaxan*[®], ...), ac. niflumico (*Niflam*[®]), glucosamina (*Dona*[®]), benzidamina (*Tantum*[®]), diflunisal (*Artrodol*[®], *Dolobil*[®])

Coxib: celecoxib (*Celebrex*[®], *Solexa*[®],...), rofecoxib (*Arofexx*[®], *Vioxx*[®],...)

FANS topici in commercio in Italia (più di 20 principi attivi)



Derivati acido salicilico: metile salicilato + canfora (*Vegetallumina*[®])

Derivati dell'acido propionico: ibuprofene (*Brufen crema*[®], ...), ketoprofene (*Artrosilene gel*[®], *Orudis ung.*[®], *Fastum gel*[®], *Lasonil*^{CM}[®], ...), naproxene (*Naprosyn gel*[®], ...), flurbiprofene (*Transact Lat cerotto*[®])

Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate

diclofenac (*Voltaren Emulgel*[®]...), felbinac (*Traxam ung.*[®], ...) bufexamac (*Viafen ung.*[®]), indometacina (*Indocil gel*[®]), proglumetacina (*Proxil pomata*[®],...), bendazac (*Versus crema*[®])

Pirazolonici: fenilbutazone (*Kadol pomata*[®]), feprazone (*Zepelin crema*[®]),

Oxicami: cinnoxicam (*Sinartrol crema*[®], *Zelis crema*[®]), piroxicam (*Feldene cremadol*[®], *Reucam crema*[®], ...)

Fenamati: etofenamato (*Bayro gel*[®])

Altri: nimesulide (*Aulin gel*[®], ...), ac. niflumico (*Niflam crema*[®]), benzidamina (*Tantum gel*[®]), associazioni varie (*Mobilisin pom.*[®], *Algolisina ung.*[®], ...)

Aspirina



L'aspirina è un farmaco analgesico molto efficace. A dosi superiori ai 4 g al giorno riduce il gonfiore dell'articolazione infiammata. Non mancano gli effetti collaterali.

Altera l'equilibrio tra il TXA₂, che promuove l'aggregazione, e la prostaciclina (PGI₂), che la inibisce.

L'aspirina inattiva la ciclo-ossigenasi acetilando irreversibilmente un residuo serinico del suo sito attivo; il bersaglio principale è la forma costitutiva dell'enzima, la COX-1.

Questo riduce sia la sintesi di TXA₂ nelle piastrine sia della PGI₂ nell'endotelio. TUTTAVIA

Aspirina



TUTTAVIA... Le cellule endoteliali dei vasi sono in grado di sintetizzare nuovamente l'enzima e si formerà di nuovo PGI₂, mentre le piastrine non hanno questa capacità perciò non si formerà più TXA₂. Ecco perché il sangue rimane più fluido !!!

Dopo la somministrazione di aspirina la sintesi di TXA₂ non riprende fino a che il gruppo di piastrine influenzate dal farmaco non viene rimpiazzato - questo processo impiega 7-10 giorni.

Inoltre, l'inibizione della COX nell'endotelio vascolare richiede concentrazioni più elevate di aspirina rispetto a quelle necessarie per inibire la COX piastrinica.

Quindi basse dosi di aspirina diminuiscono la sintesi di TXA₂ senza ridurre drasticamente la sintesi di PGI₂.

Analgesici senza azione antinfiammatoria

PARACETAMOLO (Tachipirina®, Efferalgan®...)

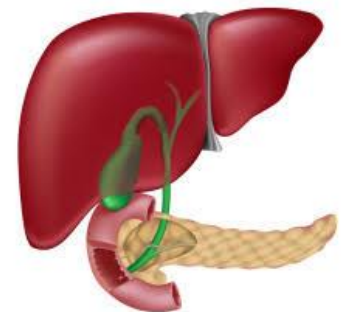
È un efficace analgesico e antipiretico ma ha solo un debole effetto antinfiammatorio. È in commercio in numerose associazioni con FANS (Algopirina®, ...), antistaminici (Triaminic®, Zerinol®,...), vitamina C (Tachiflu®, ...), codeina (Co-efferalgan®, Tachidol®,...) altri analgesici (Veramon®, Saridon®,...). È preferibile l'uso come singolo principio attivo (a parte insieme alla codeina per il dolore neoplastico)

Alle dosi terapeutiche consigliate è di solito ben tollerato e non si verificano danni gastrointestinali. La dose terapeutica è di 325-1000 mg ogni 4-6 ore. Si consiglia di non somministrare più di 4 g al giorno

Meccanismo della tossicità epatica da paracetamolo

Il più grave effetto tossico è la epatotossicità, dose dipendente, potenzialmente fatale. L'**avvelenamento da paracetamolo** è una forma di intossicazione farmaceutica ottenuta per elevata somministrazione del farmaco. L'avvelenamento da paracetamolo causa danni a livello epatico ed è una delle più comuni cause di avvelenamento nel mondo. Negli Stati Uniti d'America e nel Regno Unito è la più comune causa di insufficienza epatica fulminante.

Il danno al fegato non deriva dal paracetamolo tal quale, ma da uno dei suoi metaboliti, l'**N-acetil-p-benzochinoneimmina (NAPQI)** che riduce la concentrazione di glutathione, un antiossidante naturale, a livello epatico e causa un danno diretto alle cellule del fegato portando all'insufficienza epatica. Fattori di rischio per la tossicità includono un'assunzione eccessiva e cronica di alcool, digiuno o anoressia nervosa e l'uso di alcuni farmaci quali l'isoniazide (antibiotico antitubercolare).



Indicazioni terapeutiche ed efficacia dei FANS

I FANS sono indicati per le patologie infiammatorie quali osteoartriti, periartriti, lombalgie, miositi, sciatalgie, fibrositi, tenosinoviti, **da traumatologia sportiva** e accidentale, artrite reumatoide, ecc., per i dolori di diversa origine, per la febbre.

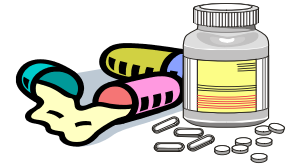
Sono farmaci efficaci con, in generale e se utilizzati correttamente, un buon profilo beneficio/rischio.

Le differenze di efficacia tra i singoli FANS sono minime e la scelta è largamente su base empirica.

La risposta varia molto da un soggetto all'altro, pazienti che non hanno beneficio da un determinato FANS possono al contrario rispondere ad un altro farmaco della stessa classe.

La scelta iniziale più che sull'efficacia dovrebbe basarsi, così, sulle differenze di tossicità.

Reazioni Avverse da FANS



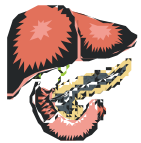
Apparato gastrointestinale: Sono le più frequenti e vanno da manifestazioni non gravi come la dispepsia a effetti seri come l'ulcera o l'emorragia gastrointestinale



Reni: In corso di terapie prolungate e in pazienti a rischio o che assumono altri farmaci nefrotossici o che agiscono a livello renale (es. diuretici), si possono verificare nefropatie e insufficienza renale



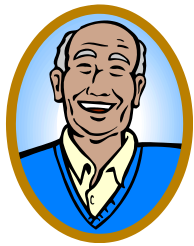
Allergie: In particolare con l'aspirina ma possono verificarsi con tutti i FANS (anche per via topica). I sintomi vanno dall'orticaria generalizzata, alla broncocostrizione all'edema. Raro lo shock anafilattico



Fegato: Si possono manifestare epatopatie dose-dipendenti e su base allergica anche indipendentemente dalla dose assunta



Blocco dell'aggregazione piastrinica: Tendenza alle emorragie soprattutto aspirina



Età ed eventi avversi



Con l'aumentare dell'età si assiste ad una diminuita capacità della mucosa gastrica di resistere agli "insulti", anche nelle persone sane.

Un certo numero di fattori risulta importante nella citoprotezione gastrica, tra questi il flusso ematico della mucosa, le prostaglandine, il glutatione, i bicarbonati, e la secrezione di muco diminuiscono con l'età.

Queste modificazioni possono spiegare la ridotta capacità protettiva della barriera gastrica e l'aumento di rischio di ulcera peptica nell'anziano, in particolare in associazione con l'uso di FANS.

Il rischio di **epatopatie da FANS** è complessivamente molto basso, meglio fare attenzione nei soggetti anziani o con patologie epatiche.

Tutti i FANS possono dare **danno renale** e sono da evitare nei pazienti con malattia renale attiva. I pazienti anziani sono quelli a maggior rischio per la possibile ridotta funzionalità renale causata dall'età (es. il 50% degli ultraottantenni ha un 50% di riduzione della funzionalità renale).

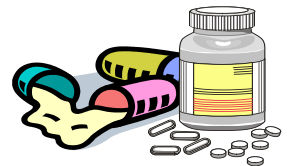


Riassumendo

I FANS danno effetti avversi su molti organi ed apparati, ma le emorragie digestive rappresentano il rischio maggiore per numerosità e gravità.

Per diminuire i rischi da FANS si deve:

- Somministrare i FANS meno rischiosi al minimo dosaggio utile per il minor tempo possibile;
- Evitare co-medieazioni pericolose (es. antiaggreganti, anticoagulanti, steroidi, ecc.), alcool e fumo;
- Valutare attentamente i fattori di rischio del paziente (età, patologie, etc).



TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DOLORE

I° LIVELLO DOLORE LIEVE

PARACETAMOLO

Ha effetto analgesico

Non ha effetto antiinfiammatorio

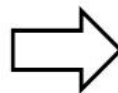
A dosi terapeutiche ben tollerato

A dosi eccessive causa danno epatico

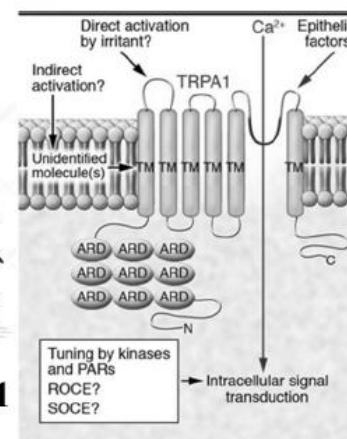
Non superare 4g/die



MECCANISMO D'AZIONE



RECELTTORE CANALE TRPA1



IMPULSO
DI
ALLARME

Transient Receptor Potential Cation Channel, subfamily member 1

I° LIVELLO DOLORE LIEVE

➤ FANS

- Ketorolac (*Lixidol, Toradol*)
- Diclofenac (*Voltaren, Dicloream*)
- Diclofenac+misoprostolo (*Misofenac*)
- Ketoprofene (*Oki*)
- Ibuprofene (*Brufen*)
- Nimesulide (*Aulin, Mesulid*)



Molto efficaci nelle mts scheletriche

Controindicati nell'insufficienza renale ed epatica.

La durata del trattamento con FANS non dovrebbe superare le 2-3 settimane per gli effetti tossici d'organo.

Associare sempre gastroprotezione con inibitori di pompa protonica o antagonisti del recettore H2 dell'istamina.

Mypersonaltrainer



I° LIVELLO DOLORE LIEVE

➤ COX2 inibitori

- Etoricoxib (*Arcoxia*)



Nell'uso prolungato da preferire ai FANS.

Controindicati nell'insufficienza renale ed epatica.

I COX2 inibitori possono aumentare il rischio di eventi tromboembolici e cardiaci.

Associare sempre gastroprotezione con inibitori di pompa protonica o antagonisti del recettore H2 dell'istamina.



FANS E COX-2 NEL PAZIENTE ANZIANO

Age and Ageing 2013, 42: ii–i57
doi: 10.1093/ageing/afs200

© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society.
All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Guidance on the management of pain in older people

- *Responsabili del 23% dei ricoveri ospedalieri per reazioni avverse nell'anziano*
- *Aumentato rischio di effetti avversi gastrointestinali in co-trattamento con Aspirinetta per prevenzione CV*
- *Aumentato rischio di nefrotossicità in co-trattamento con diuretici e/o ACEinib*
- *Aumento dei valori pressori*
- *COX-2 inib ~~controindicati~~ se precedenti CV, cautela in presenza di fattori rischio CV*

Aulin e Nimesulide

La **nimesulide** è un FANS dotato di proprietà analgesiche e antipiretiche. La nimesulide inibisce entrambe le isoforme dell'enzima (COX-1 e COX-2), ma preferenzialmente, anche se non in modo esclusivo, inibisce la COX-2. Tale caratteristica lo colloca a metà strada tra i FANS classici non selettivi (naprossene, diclofenac) e i COX-2 selettivi (celecoxib).

Le segnalazioni di **tossicità epatica** a carico del principio attivo hanno portato a un riesame cautelare degli effetti avversi.

Gli studi condotti dall'EMA tra il 2002 e il 2007 ritengono però accettabile il rapporto rischi/benefici del principio attivo, anche alla luce del suo profilo di tollerabilità gastrica particolarmente favorevole.



L'EMEA inserisce delle condizioni nell'uso di **AULIN**, limite massimo di **15 giorni di trattamento** al confezionamento di non più di 30 dosi (compresse o bustine) per scatola. Il ritiro dal commercio della nimesulide ridurrebbe il numero di ospedalizzazioni correlate a problemi al fegato secondari all'assunzione del farmaco, ma nel contempo comporterebbe un incremento di ospedalizzazioni causate da problemi di gastro-intestinali correlati all'uso di altri FANS in sostituzione della nimesulide. Inoltre ribadisce che, poiché la gran parte degli effetti collaterali si è verificata dopo 2 settimane di trattamento, è bene che il trattamento stesso venga limitato a un **massimo di 15 giorni**. **Le preoccupazioni sugli effetti avversi hanno indotto, a partire dal 2002, le autorità del farmaco di vari paesi a intervenire per disporre precauzioni e restrizioni nell'uso e nella vendita del farmaco.**

Modifiche sulla prescrizione di Nimesulide (GU n. 197 del 24.8.2012)

- **Nella versione precedente della Nota 66 (GU n. 45 del 22.2.2008)** veniva specificato che:

La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche: artropatie su base connettivica, osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, dolore neoplastico ed attacco acuto di gotta, per FANS non selettivi e Coxib senza alcuna particolare disposizione per Nimesulide

Nella **versione attuale (GU n. 197 del 24.8.2012)** viene stabilito che:

- *La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche: artropatie su base connettivica, osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, dolore neoplastico e attacco acuto di gotta, per tutti i FANS non selettivi (ad eccezione di Nimesulide) e Coxib.*
- Mentre per Nimesulide, viene specificato che la rimborsabilità è limitata al trattamento di breve durata del dolore acuto nell'ambito delle patologie già in Nota 66 (artropatie su base connettivica, osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, dolore neoplastico ed attacco acuto di gotta).

II° LIVELLO DOLORE MODERATO

CODEINA

Debole agonista dei recettori μ (potenza vs morfina 1/10)

Buona disponibilità per os

Metabolismo epatico: il 10% viene demetilata a morfina

Azione: inizio 15-30 min; picco 30-60 min; durata 4-6 ore

Particolarmente utilizzata è l'associazione codeina – paracetamolo

EFFETTI CODEINA:

NO EUFORIA

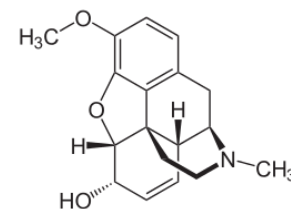
NO/POCA DIPENDENZA

POTENTE ANTITOSSE



Effetti collaterali: **Costipazione**, Modesta sedazione, Nausea

Effetto tetto



INDICAZIONI: tratt. affezioni dolorose acute e croniche anche accompagnate da iperpiressia (es. dolore odontostomatologico, osteoarticolare, postoperatorio e ginecologico)

Comunicato Stampa EMA su Codeina del 14 giugno 2013.

Codeina è un oppioide autorizzato come antidolorifico in adulti e bambini. E' in commercio come singolo principio attivo o in associazione con altri principi attivi come acido acetilsalicilico o paracetamolo.

L'effetto di codeina sul dolore è dovuto alla sua conversione, nell'organismo, in morfina operata dall'enzima CYP2D6. E' noto che alcuni pazienti "metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6", tra cui anche bambini, convertono codeina in morfina più velocemente del normale. Ciò si traduce in alti livelli di morfina nel sangue, che possono provocare effetti tossici come la depressione respiratoria.

Al fine di minimizzare il rischio di depressione respiratoria, il PRAC di EMA ha raccomandato alcune misure quando i medicinali contenenti codeina sono usati per alleviare il dolore in particolare nei bambini:

Farmacovigilanza

Comunicato Sicurezza Farmaci

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale

Coordinamento di Farmacovigilanza

- i medicinali contenenti codeina devono essere utilizzati soltanto per il trattamento acuto del dolore moderato nei bambini al di sopra dei 12 anni di età e solo se non sostituibili con altri antidolorifici come paracetamolo o ibuprofene;

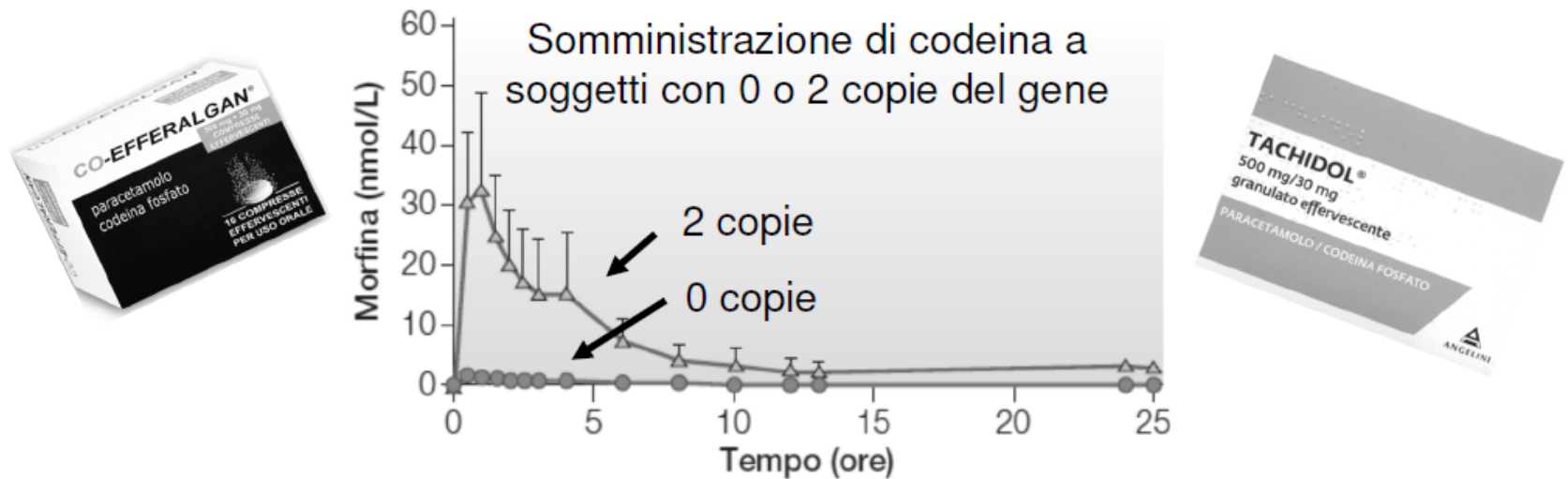
- codeina non deve essere usata in tutti i bambini (di età inferiore ai 18 anni) che si sottopongono ad un intervento chirurgico per l'asportazione delle tonsille o delle adenoidi a causa di apnea ostruttiva nel sonno, poiché questi pazienti sono più suscettibili a problemi respiratori;

- codeina non deve essere usata in bambini con condizioni associate a problemi respiratori.

Si segnala inoltre che effetti indesiderati con codeina possono verificarsi anche negli adulti metabolizzatori ultra-rapidi.

REMEMBER DAL CORSO DI FARMACOLOGIA GENERALE

I polimorfismi del CYP2D6 influenzano la risposta terapeutica ad alcuni oppiacei orali



Il CYP2D6 converte la codeina in morfina. I soggetti con 0 copie del gene per CYP2D6, sono incapaci di trasformare il farmaco in morfina, il suo metabolita più potente.

Cosa potrebbe succedere in soggetti con CNV portatori da 3 fino a 13 copie del gene? L'eccessiva produzione di morfina potrebbe dare: nausea, vomito (numero basso di copie) fino a allucinazioni, depressione respiratoria, coma (numero di copie elevato).

II° LIVELLO DOLORE MODERATO

TRAMADOLO



- Debole azione sui recettori μ (Basso potenziale di abuso, assenza di depressione respiratoria)
 - Azione sul sistema monoaminergico (dopaminergico e serotoninergico) Buona potenza analgesica

Effetti collaterali: Nausea, Vomito, Sedazione

Utile nel trattamento del dolore post-operatorio moderato ma non severo

On set time: 10-20 min

Durata media effetto: 6 h

Potenza: 1/100 vs fentanil

OSSICODONE + PARACETAMOLO (Depalgos®)

Associazione fissa di ossicodone a rilascio immediato (5-10-20 mg) e paracetamolo (325 mg) (durata:6 ore)



-Indicazioni: trattamento del dolore di origine degenerativa da moderato a grave in corso di malattie muscolo-osteoarticolari non controllato da FANS/paracetamolo utilizzati da soli. Trattamento del dolore di origine oncologica da moderato a grave.



3

Depalgos

opinioni

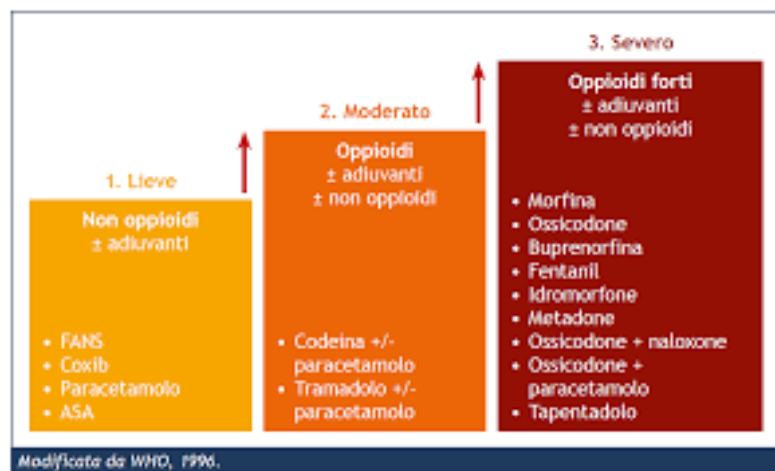
oxicodone / paracetamolo



III° LIVELLO DOLORE SEVERO

Oppioidi forti

- **Morfina**
- **Fentanyl**
- **Ossicodone**
- **Buprenorfina**
- **Tapentadolo**
- **Idromorfone**



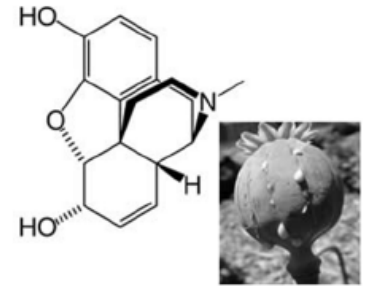
**DEI RIMEDI CHE L'ONNIPOTENTE PIACQUE
DARE ALL'UOMO PER LENIRE LE
SOFFERENZE,
NESSUNO E' TANTO UNIVERSALE ED
EFFICACE
QUANTO L'OPPIO**



THOMAS SYDENHAM, 1680

Lo portarono alla notorietà le sue attività per il trattamento del vaiolo, l'uso del laudano, prima forma di tintura di oppio e per l'appoggio dato al trattamento della malaria tramite i principi della corteccia dell'albero della china (chinino).

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE DELLA MORFINA



CENTRALI

PERIFERICHE

ANALGESIA
Dose dipendente
No effetto tetto
Toll, Dip.



EUFORIA/SEDAZIONE

MIOSI

DEPRESSIONE DELLO STIMOLO
DELLA TOSSE

DEPRESSIONE RESPIRATORIA

↑ NAUSEA ED EMESI

BRONCOSPASMO

LIBERAZIONE DI
ISTAMINA

IPOPENSIONE

↓ SECREZIONE HCl
↓ MOTILITÀ

CONTRAZIONE
DELLA DIURESI

MORFINA per os (Oramorph®) sciroppo/gocce

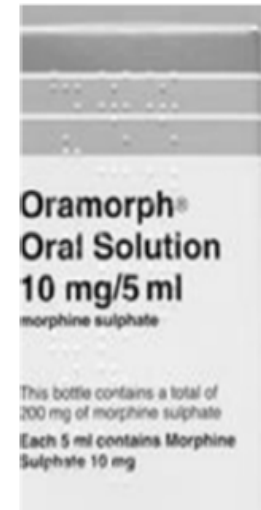
ONSET TIME < 60 min, durata effetto 4 ore

- permette un EFFICACE CONTROLLO DEL DOLORE;
- NON PRESENTA “EFFETTO TETTO”;
- presenta un BASSO PROFILO DI TOSSICITÀ (l’incidenza di effetti collaterali intollerabili si registra solo nel 4% dei pazienti)

Può essere usata in modo continuativo per lunghi periodi ed è disponibile in molte formulazioni e dosaggi con costi relativamente contenuti.

ASSORBITA BENE PER VIA ORALE, BIODISP. 25%
METABOLIZZATA DAL FEGATO
RICIRCOLO ENTEROEPATICO

la morfina non genera maggior dipendenza rispetto agli altri agonisti puri, a parità di efficacia delle dosi impiegate.



MORFINA solfato a rilascio graduale, (MsContin®) compresse

Mantenimento

Picco plasmatico 2-4h; secondo picco 4-6h

Durata effetto: 8-12 h

Vie alternative di somm. della morfina nel dolore cronico

Via sottocutanea

Picco plasmatico 15-30 min; onset time 5-15 min

Bolo o infusione continua

Dosaggio-efficacia paragonabile s.c.-e.v.

Via endovenosa

Cateteri venosi a permanenza

Impossibilità di utilizzo via sottocutanea



EFFETTI AVVERSI

Sonnolenza, nausea, vomito, stipsi,
depressione respiratoria, aritmia, collasso

INTOSSICAZIONE ACUTA

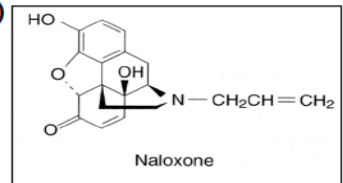
Frequenza respiratoria ridotta (2-3 atti al minuto)

Miosi

Sedazione...Coma

Ipotensione progressiva...shock

Ipotermia, ipotono muscolare, anuria

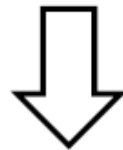


CONTROLLO DEL DOLORE

CIRCA 80/90% DEI PZ OTTIENE CONTROLLO ADEGUATO DEL DOLORE

LA SENSIBILITA' AGLI OPPIOIDI PUO' VARIARE FINO A 10 V PER:
N° REC MU, MUTAZ. GLIC P, MUTAZ CYP450

ROTAZIONE DEGLI OPPIOIDI O DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE PER
↑ LA % DI RISPOSTA



FARMACO:

- *morfina*
- *idromorfone*
- *fentanyl*
- *ossicodone*

VIA:

- *orale*
- *transdermica*
- *endovena*
- *sottocute 5%*



Terapie complementari

La House of Lords Select Committee ha suddiviso le terapie complementari in tre gruppi principali

House of Lords. Science and Technology—Sixth Report <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld199900/ldselect/ldsctech/123/12301.htm> (25 August 2012, last date accessed).

Primo gruppo

osteopatia
chiropratica
agopuntura
fitoterapia
omeopatia



Secondo gruppo

aromaterapia
tecnica Alexander
massaggio
riflessologia
shiatsu

la medicina ayurvedica

Terzo gruppo

medicina tradizionale cinese