



Dott. Carlo Grizzetti

U.O. Anestesia, Rianimazione e Cure Palliative

Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi VARESE

Dolore e trattamento nel dopo Pronto Soccorso: le nuove associazioni

Como, 27 Ottobre 2017



Ascoltare
Aiutare
Accompagnare

La Terapia combinata

- La corretta scelta terapeutica implica una valutazione diagnostica
- La patogenesi del dolore: nella pratica quotidiana il dolore riconosce la compresenza di diversi meccanismi pertanto il trattamento deve prevedere più modalità di azione
- Il presupposto del trattamento “combinato” o “multimodale”.

Obiettivo della Terapia combinata

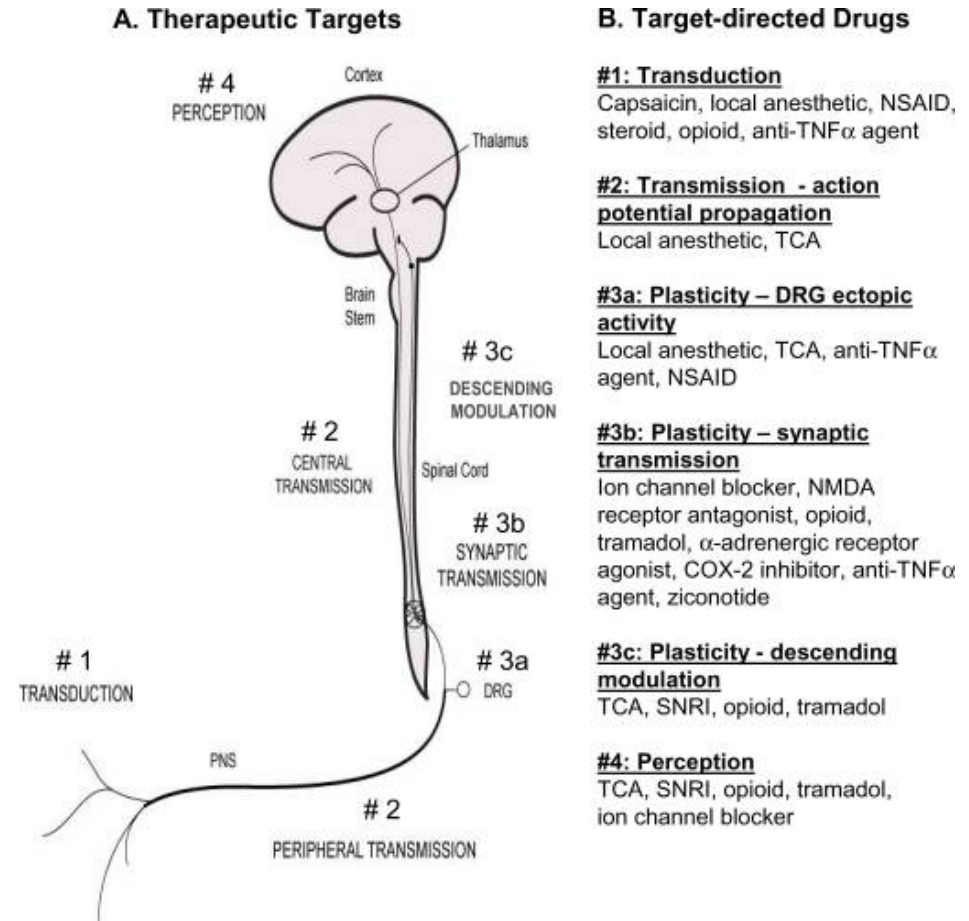
- Efficacia terapeutica
 - Azione su tutti i meccanismi patogenetici coinvolti
 - Azione sinergica di reciproco potenziamento
 - Azione combinata sia sul meccanismo patogenetico del dolore che sulla condizione tissutale e sulla riparazione del danno
- Prevenzione degli effetti collaterali:
 - Riduzione del dosaggio con riduzione indiretta degli effetti collaterali
 - Riduzione della incidenza e dell'entità degli effetti collaterali

Dolore postoperatorio

- Oppioidi e FANS sono certamente efficaci nel ridurre gli effetti collaterali e migliorano in maniera rilevante il PR in particolare nella piccola – media chirurgia. L'attività dell'ibuprofene è però statisticamente poco rilevante quando associato alla codeina.
- Le evidenze dimostrano che nel dolore postoperatorio moderato e severo il dolore è significativamente ridotto dalla associazione di oppioide debole e FANS
- Analgesia epidurale con anestetico locale viene notevolmente potenziata dalla somministrazione di basse dosi di fentanyl senza aumento significativo degli effetti collaterali.

Complessità del dolore

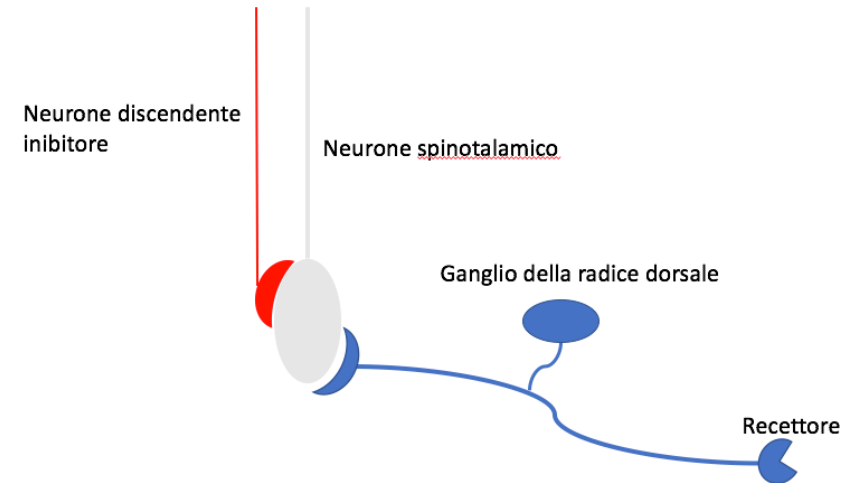
- Complessità dei meccanismi patogenetici del dolore:
- Trasduzione #1 conversione dello stimolo doloroso in segnale nocicettivo.
- Trasmissione #2 dalla periferia attraverso un potenziale d'azione dal nococettore alla corteccia attraverso il midollo spinale. periferica e centrale
- Modulazione del segnale #3 a),b) e c). Amplificazione e l'inibizione del potenziale d'azione è il risultato della risposta combinata che il danno ha evpcato nel SNC a diversi livelli: dall'attività ectopica dei gangli delle radici dorsali alle alterazioni sinaptiche alla attivazione dei sistemi inibitori discendenti. Attivazione di meccanismi ridondanti.
- Percezione #4 Esperienza del dolore.



Pain Generators Factors

- Tessuto in cui si genera il dolore.
- Meccanismi di generazione e sostegno della sensibilizzazione
- I sistemi di stimolazione e di modulazione
- Una volta identificato il meccanismo patogenetico coinvolto, più farmaci possono essere associati tra loro, con strategie diverse sia in modo di agire su meccanismi contemporaneamente presenti in modo complementare sia in modo da sfruttarne le sinergie (potenziamento reciproco) o per ridurre o antagonizzare gli effetti collaterali

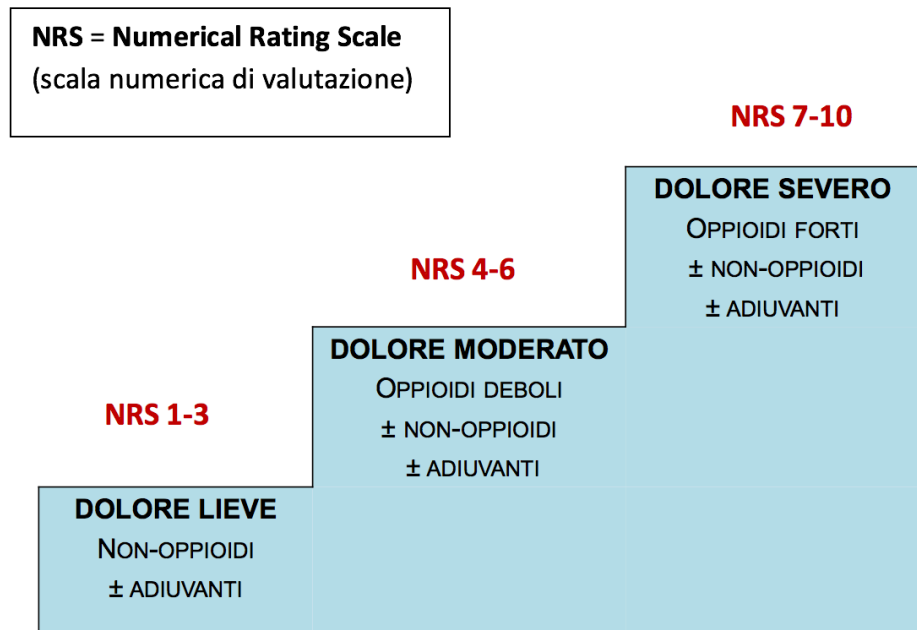
La via nocicettiva



Il trattamento

- Modelli di terapia del dolore. La scala OMS ha il pregio di dare una indicazione nel trattamento della terapia de dolore ma per la prima volta indica la combinazione della terapia utilizzando l'effetto periferico dei farmaci antinfiammatori e quello centrale degli oppioidi. Indica inoltre una serie di farmaci per la prima volta indicati non direttamente analgesici ma adiuvanti in senso terapeutico. Il modello nella sua indiscutibile validità alla luce delle attuali conoscenze dimostra tutti i suoi limiti.

- Scala OMS 1987



Dolore acuto e dolore cronico

- Il dolore cronico è molto più complesso del dolore acuto a causa di molteplici fattori:
- Tipo di danno tissutale: nel dolore acuto l'inflammazione transitoria attiva canali ionici fenotipi diversi da quelli attivati dal danno neuronale nel dolore cronico.
- Sito del danno: il dolore viscerale ha un meccanismo diverso da quello somatico.
- Storia del danno: il tessuto risponde diversamente al danno acuto su tessuto integro che danno cronico su tessuto lesionato
- Sviluppo di meccanismi diversi età-dipendenti
- Genetica e differenze di genere per influenza endòcrina sia nelle manifestazioni cliniche del dolore cronico sia nella sensibilità della risposta ai vari interventi terapeutici

Necessità clinica di trattamento multimodale del dolore

- Il blocco multimodale e precoce dei meccanismi del dolore acuto impedisce la sua cronicizzazione
- La cronicizzazione del dolore è espressione di complesse modificazioni biochimiche, in quanto in grado di generare una sensibilizzazione centrale importante per la ridondanza dei meccanismi di plasticità neuronale.
- Il blocco delle ciclossigenasi da parte dei FANS o COX2 inibitori che potenzia l'azione analgesica così come l'attivazione dei recettori glucocorticoidi da parte degli oppioidi che possono ridurre l'efficacia terapeutica.
- La sensibilizzazione centrale è correlata ad alcune condizioni di dolore cronico (fibromialgia, CPRS, Sindrome da colon irritabile). E anche se non sempre tuttavia in queste sindromi è possibile riconoscere il meccanismo periferico che ne ha attivato la sensibilizzazione la somministrazione di alcuni farmaci come pregabalin e duloxetina sono certamente efficaci.

Efficacia. Dati clinici di letteratura.

- Morfina e clonidina intratecale hanno un dimostrato effetto analgesico con migliore riduzione del dolore rispetto alla sola morfina per via intratecale.
- Migliore effetto analgesico nella polineuropatia dolorosa diabetica dalla associazione tra ossicodone, gabapentinoidi o pregabalin
- Migliore trattamento del dolore nella neuropatia mista con l'uso di pregabalin ed ossicodone
- Tramadolo in associazione con FANS nella patologia dolorosa osteoartrosica, Tramadolo in associazione con acetaminofene hanno una sicura evidenza di efficacia nella patologia osteoartrosico-degenerativa
- Migliore effetto analgesico rispetto ad un solo principio attivo nel trattamento della fibromialgia dalla associazione di duloxetina e pregabalin, tenoxicam e bromazepam, fluoxetina ed amitriptilina, ibuprofene e alprazolam.

Inefficacia

- Tuttavia molte associazioni non hanno dimostrato alcun beneficio in termini di riduzione del dolore, come hanno provato diversi studi condotti con ketamina e amitriptilina, lamotrigina, calcitonina e ketamina o capsaicina e doxepina nel dolore neuropatico.
- Vi sono inoltre associazioni che a dispetto delle caratteristiche farmacologiche e del potenziale terapeutico non hanno prodotto risultati clinicamente apprezzabili come l'associazione tra antagonisti dei recettori NMDA o CCK e oppioidi probabilmente dovuti alla assenza di modelli e sistemi di valutazione

Farmaci che agiscono sulla ipersensibilità del nocicettore

- Farmaci che a livello del terminale nocicettivo agiscono o riducendo le sostanze algogene o direttamente sull'ipersensibilità del nocicettore. Il processo fondamentale alla base del dolore cronico è l'infiammazione e ciascuna situazione clinica possiede un profilo specifico dei mediatori della infiammazione

Nell'artrosi è coinvolto il sistema delle interleuchine, nelle patologie erniarie cervico-lombari anche il TNF alfa, nel dolore neuropatico le PG ed il sistema del glutammato. La presenza di diversi mediatori spiega la variabilità interindividuale della risposta clinica e la ridotta efficacia dei farmaci tradizionali.

Anestetici locali e Capsaicina

- Capsaicina
- Agonista selettivo di recettore vanilloide 1 TRPV1. Attivazione dei recettori cutanei che esprimono questo recettore con puntura ed eritema dovuti al rilascio di neuropeptidi vasoattivi. Il recettore può essere desensibilizzato mediante breve esposizione per 1 h ad alte concentrazioni (8%) o prolungata per a basse dosi. Tale desensibilizzazione permane per settimane.
- Lidocaina
- Blocco dei canali ionici del Na⁺ sia sui siti ectopici. Indicato nel trattamento della neuropatia post erpetica e nelle neuropatie periferiche di estensione limitata. Il sistema è dimostrato efficace anche nel trattamento del dolore articolare da osteoartrite nel dolore infiammatorio con sensibilizzazione del recettore periferico. Utile nel blocco dell'arco riflesso che sottende al dolore miofasciale per infiltrazione dei trigger point.

FANS

- Agiscono sull'enzima Ciclo ossigenasi COX 1 costitutiva e COX 2 inducibile. Il profilo di inibizione è molto variabile e specifico. Vi è una rilevante risposta individuale. Hanno effetto tetto, non sono efficaci su tutti i mediatori della flogosi alcuni FANS possiedono attività sia periferica che spinale. Possono essere combinati con farmaci che agiscono a livello sinaptico e farmaci che agiscono a livello di siti ectopici. L'inibizione dei COX2 può causare uno squilibrio del sistema prostaciclina etrombossano facilitando l'aggregazione piastrinica e la vasocostrizione.

Steroidi

- Glucocorticoidi e derivati sono efficaci nel dolore infiammatorio nonostante gli effetti collaterali
- Inibiscono le collagenasi e le citochine
- Sono efficaci nel dolore neuropatico cronico
- Non sono controindicati nell'HZ acuto perché la riattivazione del virus è mediata da IgG e non dalle IgM
- Metabolizzati da citocromo P450 la somministrazione diretta riduce notevolmente l'effetto di primo passaggio.
- Indicazioni precise per la somministrazione di steroidi particolari.
- Presenza di conservanti potenzialmente neurotossici

Farmaci che agiscono sulla sinapsi spinale

- **Oppioidi**
- Azione mediata dai recettori specifici diffusi sia nel SNC che nel SP. Diffusi nelle strutture sovraspinali correlate alla elaborazione del messaggio nocicettivo e coinvolte nei sistemi discendenti inibitori partecipano ad una importante serie di attività correlate allo stress, respirazione, transito intestinale attività endocrino ed immunitaria. Coinvolti nel sistema di gratificazione ed apprendimento. Efficaci nel trattamento del dolore acuto, nocicettivo e di intensità costane non controlla bene le componenti fasiche (BTcP) e il dolore neuropatico. Presenti anche nel sistema nervoso periferico rendono ragione dell'incidenza elevata di taluni effetti collaterali sino all'80%
- La risposta agli oppioidi è estremamente individuale
- Hanno un effetto tetto
- Presentano effetto collaterali sia a breve che a lungo periodo
- Non sono efficaci nella deafferentazione del neurone spinale
- Possono essere combinati con:
 - Farmaci contro gli effetti collaterali
 - Farmaci che agiscono a livello tissutale
 - Farmaci che agiscono a livello di siti ectopici

Oppioidi deboli

- Tramadolo
- Agonista parziale non selettivo dei recettori μ δ κ e inibitore del reuptake della noradrenalina. Non lega recettori alfa-adrenergici né quelli del 5HT. Non ha effetti rilevanti sulla funzione respiratoria, sulla pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Metabolizzato dal CYP450
- Tapentadolo
- Azione analgesica diretta sui recettori oppioidi e sulla ricaptazione della noradrenalina. Non ha effetti rilevanti sulla frequenza cardiaca. Metabolizzato per glicuronazione.
- Codeina
- Isomero naturale di morfina, necessita per essere efficace di metabolizzazione epatica in composti attivi 3 e 6 glucuronide.

Farmaci in associazione

- Ossicodone e paracetamolo
- Codeina e paracetamolo
- Tramadolo e paracetamolo
- Tramadolo e desketorpofene
- Paracetamolo e caffeina

Farmaci che agiscono sulla fibra (Na⁺).

- Le lesioni del primo neurone causano l'espressione di canali ionici in particolare del Na⁺ che aumentano l'eccitabilità della membrana con l'insorgenza di potenziali d'azione in assenza di stimolo o potenziali d'azione a bassa frequenza in risposta a stimoli non nocivi possono diventare ad alta frequenza, manifestando allodinia
- Carbamazepina
- Oxcarzepina
- Lamotrigina

Farmaci che agiscono sulla fibra (Ca⁺⁺)

- I canali del calcio voltaggio dipendenti diffusi in numerosi tipi di cellule intervengono nella trasmissione sinaptica attraverso eventi molto complessi che coinvolgono la depolarizzazione, la eccitabilità neuronale, la liberazione di neurotrasmettitori e le modificazioni intracellulari. I neuroni sensitivi sono caratterizzati dal loro profilo elettrofisiologico
- Gabapentin e pregabalin
- Sono farmaci che attraverso il recettore specifico limitano l'ingresso del Ca⁺⁺ nella cellula con riduzione della liberazione di neurotrasmettitori. Verosimile azione sul sistema NMDA aumenta il GABA con effetto inibitore centrale. La scarsità di effetti collaterali e gli studi sul dolore nelle neuropatie e nel dolore oncologico lo indicano come farmaco di scelta.

Dolore neuropatico. Eisemberg E. Suzan E.

- Farmaci variamente associati vengono frequentemente utilizzati nel trattamento de dolore neuropatico per la inefficacia di farmaci utilizzati singolarmente. Modelli animali hanno dimostrato la molteplicità dei meccanismi coinvolti nel dolore neuropatico. Studi estesi considerando VAS e SF-MPQ hanno rivelato migliore effetto analgesica e significativo aumento di costipazione e xerostomia.
- Oppioidi ed antiepilettici
 - morfina sr e gabapentin (600-1800mg)
 - ossicodone e gabapentin
 - Ld ossicodone e pregabalin (75-600mg)

Dolore neuropatico

- Anticonvulsivanti ed antidepressivi. In 2 RCTs sono stati valutati sicurezza ed efficacia della associazione tra antidepressivi e anticonvulsivanti in associazione trattando per 6 settimane pazienti con NPH e ND.
- Dosaggi associati di duloxetina (60mg/die) e pregabalin (300mg/die) sono stati rapportati a due gruppi in monotrattamento con solo duloxetina a 120 mg/die o solo pregabalin a 600 mg/die.
- Se a 24 ore il VAS non dimostrava differenze significative tra i due gruppi le valutazioni successive dimostravano una notevole riduzione del dolore nel gruppo in trattamento con farmaci in associazione

Cannabinoidi endogeni (Endocannabinoidi)

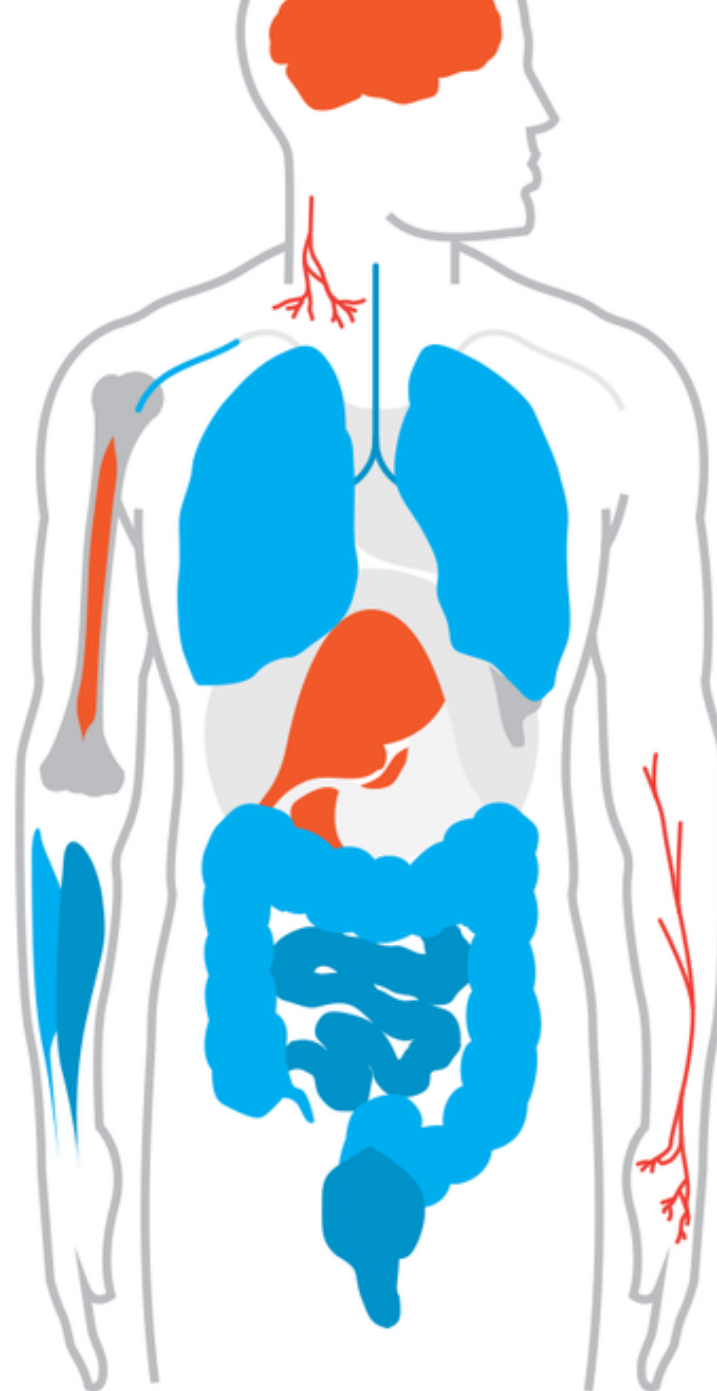
I Cannabinoidi endogeni famiglia prostaglandine attivano i recettori CB1 e CB2.

Chimicamente differenti dai

Fitocannabinoidi sono derivati dall'acido arachidonico. Agonisti dei recettori vanilloidi ma in grado di

Attivare anche recettori quali oppioidi,

N-metil -d-aspartato e recettori Alfa 3 glicina.



CB1 Present:

- Central nervous system (brain & spine)
- Lungs
- Vascular system
- Muscles
- Gastrointestinal tract
- Reproductive organs

CB2 Present:

- Spleen
- Bones
- Skin

CB1 + CB2 Present:

- Immune system
- Liver
- Bone Marrow
- Pancreas

Effetti degli endocannabinoidi

- Modulazione del dolore (amigdala, talamo)
- Controllo del disturbo psicomotorio
- Controllo degli ormoni pituitari, del ciclo sonno-veglia, della termogenesi e dell'ipotalamo (appetito)
- Controllo del tremore e della spasticità
- Effetto inibitorio su dopamine e GABA nel Nucleo striato
- Inibitorio su globus pallidus.
- Effetti neuroprotettivi ed antinfiammatorio: azione elettiva di modulazione sul dolore neuropatico
- Riduzione dell'edema e della risposta infiammatoria nel trauma cranico

Effetti degli endocannabinoidi

- Su sistema cardiovascolare: ipotensione, bradicardia, effetto protettivo nello shock emorragico, vasodilatatore.
- Sistema immunitario: stimola sintesi dell'Interleukina 6, inibitore del fattore alfa-TNF, induzione dell'apoptosi, serotoninergico.
- Antiinfiammatorio ed antiossidante.
- Livelli elevati nel liquor pazienti affetti da schizofrenia
- Livelli elevati nel ratto con spasticità indotta
- Livelli elevati in particolari condizioni cliniche. meningioma, neuroblastoma, linfoma

Evidenze cliniche

- L'evidenza continua ad accumularsi suggerendo che i cannabinoidi possano influenzare normali vie inibitorie e fisiopatologiche nei processi che influenzano la nocicezione negli esseri umani.

Dogrul A, et al.. Involvement of descending serotonergic and noradrenergic pathways in CB1 receptor mediated antinociception. *Prog Neuropsych Biol Psychiatry*. 2012;38:97–105

- Studi clinici di durata variabile con coorti significative, coinvolgendo di più di 1000 pazienti, hanno mostrato efficacia nel trattamento del dolore cronico ed in particolare nel trattamento del dolore neuropatico.

Iversen L, Chapman V. Cannabinoids: a real prospect for pain relief? *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2:50–5.

Definizioni

- Se vi è la dimostrazione che la terapia combinata è certamente efficace quando basata sui meccanismi patogenetici non vi è dimostrazione se sia meglio iniziare un trattamento combinato immediatamente oppure titolare un principio attivo e solo successivamente introdurre farmaci adiuvanti (add-on)
- Nella pratica clinica la scelta è guidata da molti fattori (età, comorbilità, trattamenti in atto, complessità del quadro clinico)
- Il consiglio è iniziare a dosaggio ridotto e titolare lentamente per permettere maggior tolleranza agli effetti collaterali. Valutazione continua del risultato controllo degli effetti collaterali e QoL.
- Il farmaco inefficace va **sostituito**