

Il ruolo della terapia antalgica

Dr.ssa Cristina Mastronicola

Centro Dipartimentale Terapia Antalgica e
Cure Palliative - Azienda Usl di Modena

Modena, 29 Settembre 2012

Legge 38/2010

Art.2 (Definizioni)

Si intende per “terapia del dolore”:

l'insieme di interventi diagnostici e terapeutici
volti a individuare e applicare alle forme morbose e croniche
idonee e appropriate terapie farmacologiche, chirurgiche,
strumentali, psicologiche e riabilitative,
tra loro variamente integrate,
allo scopo di elaborare idonei percorsi diagnostico-
terapeutici per la soppressione e il controllo del dolore

Neuromodulazione farmacologica

- ❖ non interventistica
- ❖ interventistica

Neuromodulazione non farmacologica

Terapia Antalgica

Neuromodulazione interventistica

Blocchi peridurali interlaminari-transforaminali/faccettali

Blocchi di n. periferici (es. ngo, sovrascapolare, ecc.)

Tests farmacologici intratecali/endovenosi

Sistemi Infusionali peridurale/intratecale con reservoir esterno

Sistemi Infusionali intratecale con reservoir meccanico o elettronico completamente interiorizzato

Periduroscopia operativa

Blocchi diagnostici e terapeutici sotto visione ecografica

NeuroModulazione Pulsata (NMP) - Ablazione Termica

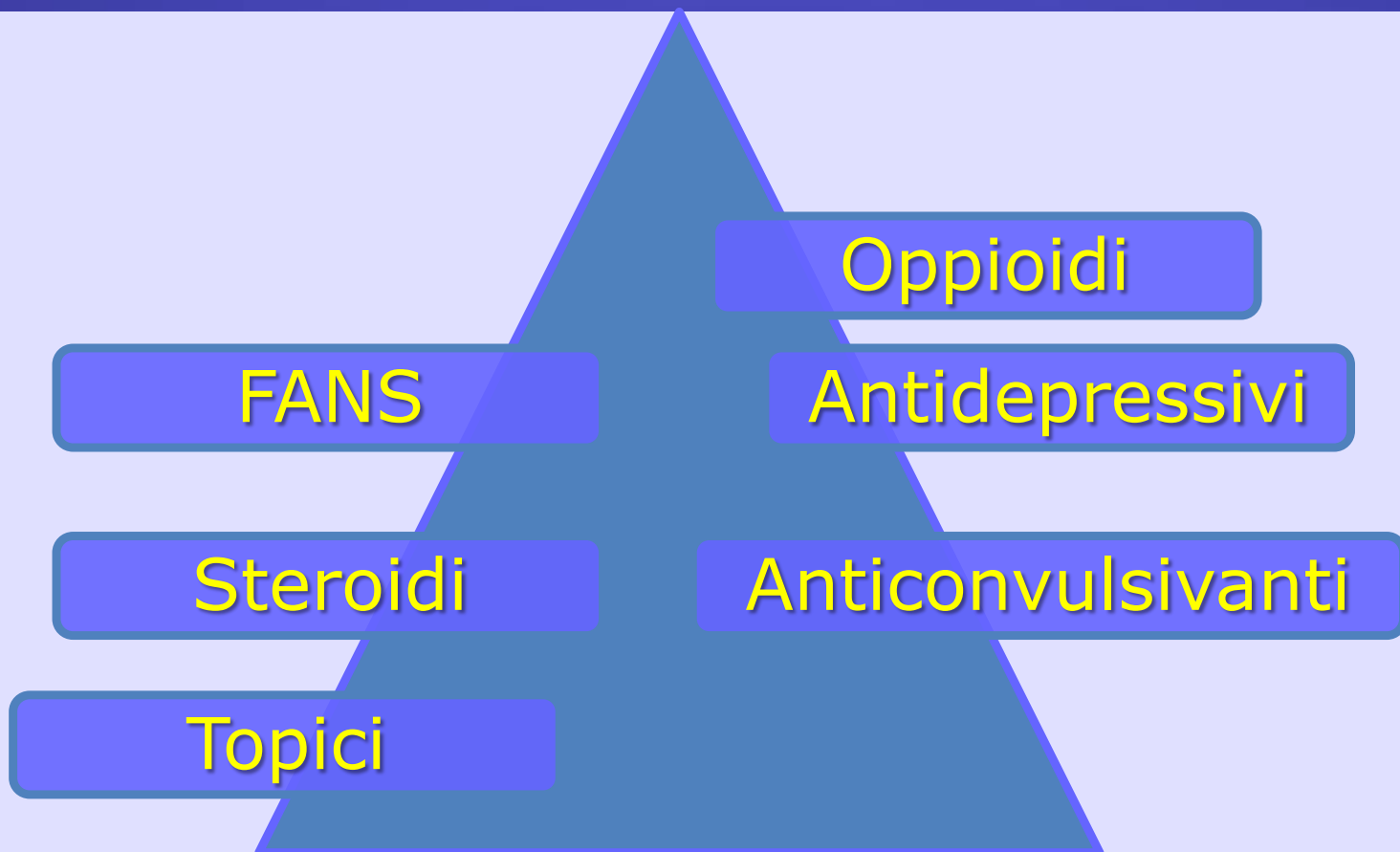
Discectomia percutanea a radiofrequenza

Stimolazione Cordonale Midollare (SCS) e radicolare

Stimolazione periferica (sottocutanea)

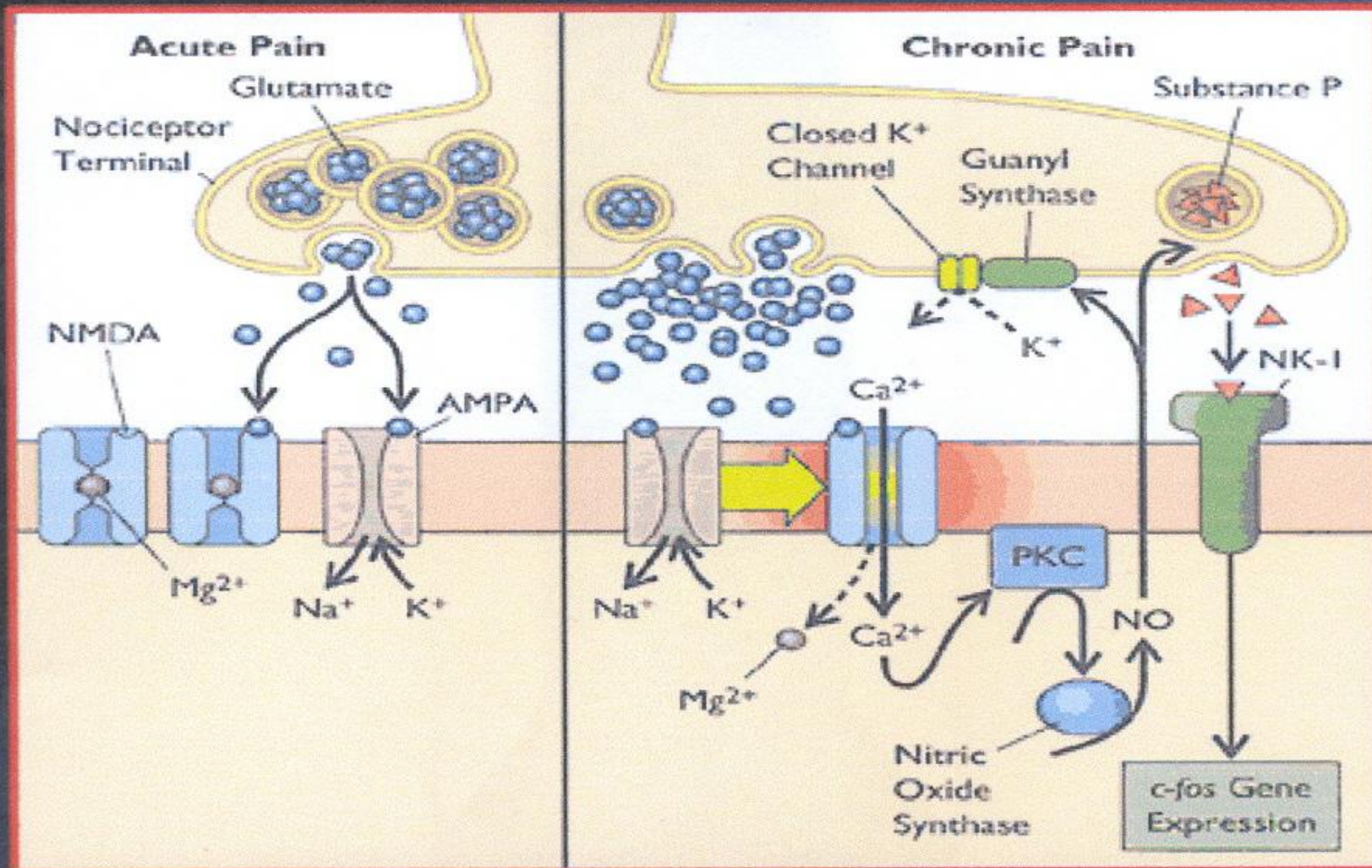
Neuromodulazione farmacologica

Modena, 29 Settembre 2012



Trattamenti farmacologici

Oppiodi

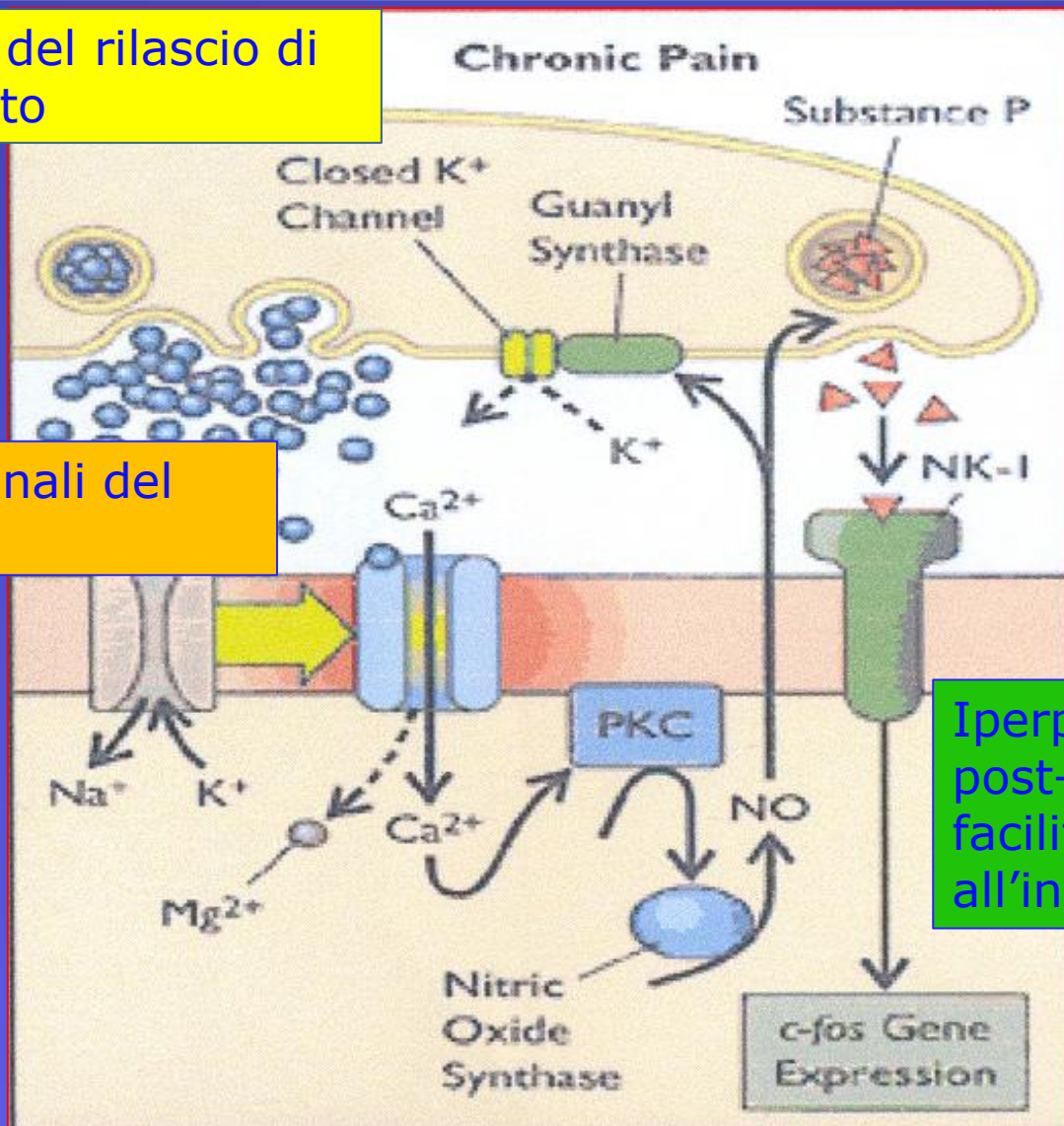


Brookoff D. Hosp Pract. 2000;45-59.

Pain Pathways

Inibizione del rilascio di glutammato

Agonismo canali del calcio



Meccanismo d'azione degli oppioidi

Opioid analgesics should be considered for the treatment of all types of pain

Miaskowski C., Cleary J., Burney R 2005 Guidelines for management of cancer pain in adults and children – American Pain Society

Rowbotham M.C., Twilling L., Davies P.S., The New England Journal of Medicine 2003; 348(13), 1223-1232

Mu (μ^1)	Analgesia Sovrasspinale
Mu (μ^2)	Analgesia Spinale – Depressione Respiratoria – Prurito - Rallentamento del transito gastrico – Nausea - Vomito - Effetti cardiovascolari – Dipendenza Fisica
Kappa (κ^1)	Analgesia Spinale – Diuresi – Sedazione – Miosi
Kappa (κ^2)	Basso potenziale per la tolleranza
Kappa (κ^3)	Analgesia Sovrasspinale
Delta (δ^1, δ)	Analgesia Spinale e sovrasspinale

Recettori degli oppiacei ed effetti clinici

- Agonista: farmaco che si lega al recettore e produce un effetto massimale
- Antagonista: farmaco che si lega al recettore e non produce alcun effetto
- Agonista/antagonista: farmaco che si lega simultaneamente a differenti sottotipi recettoriali

***Modalità di interazione
recettoriale***

Agonisti deboli:codeina, tramadolo

Agonisti forti: morfina, metadone, fentanyl
tapentadolo, ossicodone, idromorfone

Agonisti/Antagonisti: buprenorfina

Antagonisti:naloxone

Interazioni con i recettori mu

Morfina cloridrato

Codeina

Ossicodone cloridrato/naloxone

Idromorfone

Metadone

Fentanyl

Agonisti dei recettori mu

- Buon assorbimento orale
- Metabolismo epatico (glucuro-coniugazione)
 - M6G: metabolita attivo
- Biodisponibilità variabile (30-70%)
- Escrezione renale del metabolita attivo (M-6 glicuronide)
- Onset: 30-40 minuti
- Emivita 2 – 4 ore
- Tossicità: delirium e mioclono, opioid-induced hyperalgesia
- Vie di somministrazione: orale, parenterale (SC,EV) e spinale (subaracnoidea/peridurale)
- Formulazioni: Immediate Release (IR)
Prolungated Release (PR)

Morfina

- Associato a paracetamolo o caffeina (ceiling-effect)
- Assorbimento variabile
- Pro-farmaco → morfina (solo il 10%)
- Metabolismo epatico – poor metabolizers (CYP2D6)
- Onset: 30-60 minuti
- Emivita 2 – 4 ore
- Vie di somministrazione: orale

Attenzione: l'uso di contemporaneo di fluoxetina e paroxetina può inibire il metabolismo della codeina

Codeina

- In Italia solo formulazione a rilascio modificato
- Cibo ed Alcool non modificano l'assorbimento orale
- Metabolismo epatico → hydromorphone-3 glicuronide (metabolita neuroeccitatorio)
- Eliminazione renale
- Peak: 12-16 ore
- Steady State: 48 ore

- Equianalgesia: 5 volte più potente della morfina

- Vie di somministrazione:
orale, endovenosa*, intratecale*, rettale*, IR*

Idromorfone

* Formulazione non disponibile in Italia

- Buon Assorbimento per via orale
- Assorbimento non modificato dalla presenza di cibo
- Biodisponibilità > 60%
+ acetaminofene (IR:ceiling effect), naloxone
- Metabolismo epatico → ossimorfone (metabolita attivo in piccole quantità)
- Eliminazione renale
- Onset IR: 30-60 minuti
- Onset PR: phase¹ 40 minuti_(40%) - phase² 6.2 ore
- Emivita: IR: 3-6 ore – PR: 8.12 ore
- Formulazioni: IR, PR,
- Affinità k: dolore viscerale
- Equianalgesia: 1.5 volte più potente della morfina

Ossicodone

- Buon assorbimento (alta lipofilicità)
- Metabolismo epatico (glicuronidazione)
- Escrezione renale
- Onset_{mucosale}: 1-5 minuti
- Emivita breve: 60 minuti
- Terminal half-life:> 24 ore
- Equianalgesia:100 volte più potente della morfina
- Steady State: 16-24 ore
- Vie di somministrazione: spinale, endovenosa, transdermica, transmucosale (sublinguale/nasale)
- Indicazioni: breakthrough pain, IRC Terminale

Fentanil

Buprenorfina

Agonista/Antagonista

- Agonista parziale del recettore μ
- Antagonista del recettore κ
- Ceiling Effect: $\downarrow$ Intervallo Terapeutico
- Bassa disponibilità orale ($\uparrow$ first-pass metabolism)
- Metabolismo epatico $\rightarrow$ norbuprenorphina
- Escrezione epatica
- Non risente del bagno dialitico
- Emivita_s: 3-5 ore
- Equianalgesia: 25-50 volte più potente
- Vie di somministrazione: transdermica, sublinguale
endovenosa

Buprenorphina

Tapentadolo

Tramadol

Dual Mechanism Analgesics

Doppio Meccanismo d'azione: Oppioide e non Oppioide

- Agonista debole del recettore μ
- Inibizione della ricaptazione di NA e serotonina
- Buona biodisponibilità ($> 70\%$)
- Metabolismo epatico $\rightarrow$ Metabolita M1 attivo sui μ
- Eliminazione renale
- Onset_{IR}: 60 minuti
- Emivita_{IR}: 6 ore
- Equianalgesia: 5 volte meno potente della morfina
- Vie di somministrazione: endovenosa, intramuscolare
orale (formulazioni IR/PR)
- Attenzione: SSRI – seizures

Tramadololo

Legata ad alte concentrazioni di serotonina

Trattamenti combinati di tramadolo e SSRI:

-SSRI → inibizione del metabolismo del tramadolo per interferenza con il citocromo CYP2D6

-Tramadolo → inibisce la ricaptazione della serotonina

- Brividi
- Nausea
- Ipertermia
- Sudorazione
- Confusione mentale
- Agitazione
- Delirio

Inibitori Selettivi Serotonina:

- Citalopram
- Fluoxetine
- Paroxetine
- Sertraline

Sindrome serotoninergica

Doppio Meccanismo d'azione:

Oppioide e non Oppioide (MOR-NRI)

- Agonista forte del recettore mu
- Inibizione della ricaptazione della NA
- Metabolismo epatico senza metaboliti attivi
- Escrezione renale
- Onset 1.30 ore
- Emivita 4-6 ore
- Miglior tollerabilità gastro-intestinale
- Equianalgesia: 1.5 volte più potente della morfina
- Vie di somministrazione: orale (IR)
- Approvazione FDA nella neuropatia diabetica

Tapentadolo

Antidepressivi

Aumento del contenuto di monoamine nel cervello attraverso l'inibizione del reuptake di serotonina e noradrenalina

❑ Tricyclic Antidepressants (TCAs)

Amitriptylina	mg 25 - 75/die
Desipramina	mg 60 - 200/die
Imipramina	mg 50 - 150/die
Nortriptylina	mg 50 - 150/die

+ recettori istaminergici
+ recettori muscarinici
+ recettori adrenergici

❑ Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRIs)

Duloxetina	mg 30 -120/die
Venlafaxina	mg 150 - 225/die

Meccanismo d'azione nella terapia del dolore

Anticonvulsivanti

Blocco pre-sinaptico dei canali del sodio

Fenitoina
Carbamazepina
Lamotrigina
Oxacarbazepina
Fenitoina
Topiramato

Interazione con i canali del calcio

Gabapentin
Pregabalin
Levetiracetam
Carbamazepina
Acido Valproico
Lamotrigina

Inibizione al rilascio di glutammato

Aumentata inibizione gabaergica

Meccanismo d'azione degli anticonvulsivanti

Caratteristiche
del dolore

Caratteristiche del
paziente



Caratteristiche
dei farmaci
disponibili

.....Scelta del piano terapeutico

... in conclusione

Valutazione globale del paziente
Valutazione delle opzioni di
trattamento
Patto Terapeutico

Cardini del trattamento antalgico

Personalizzazione della terapia
Gestione degli eventi avversi



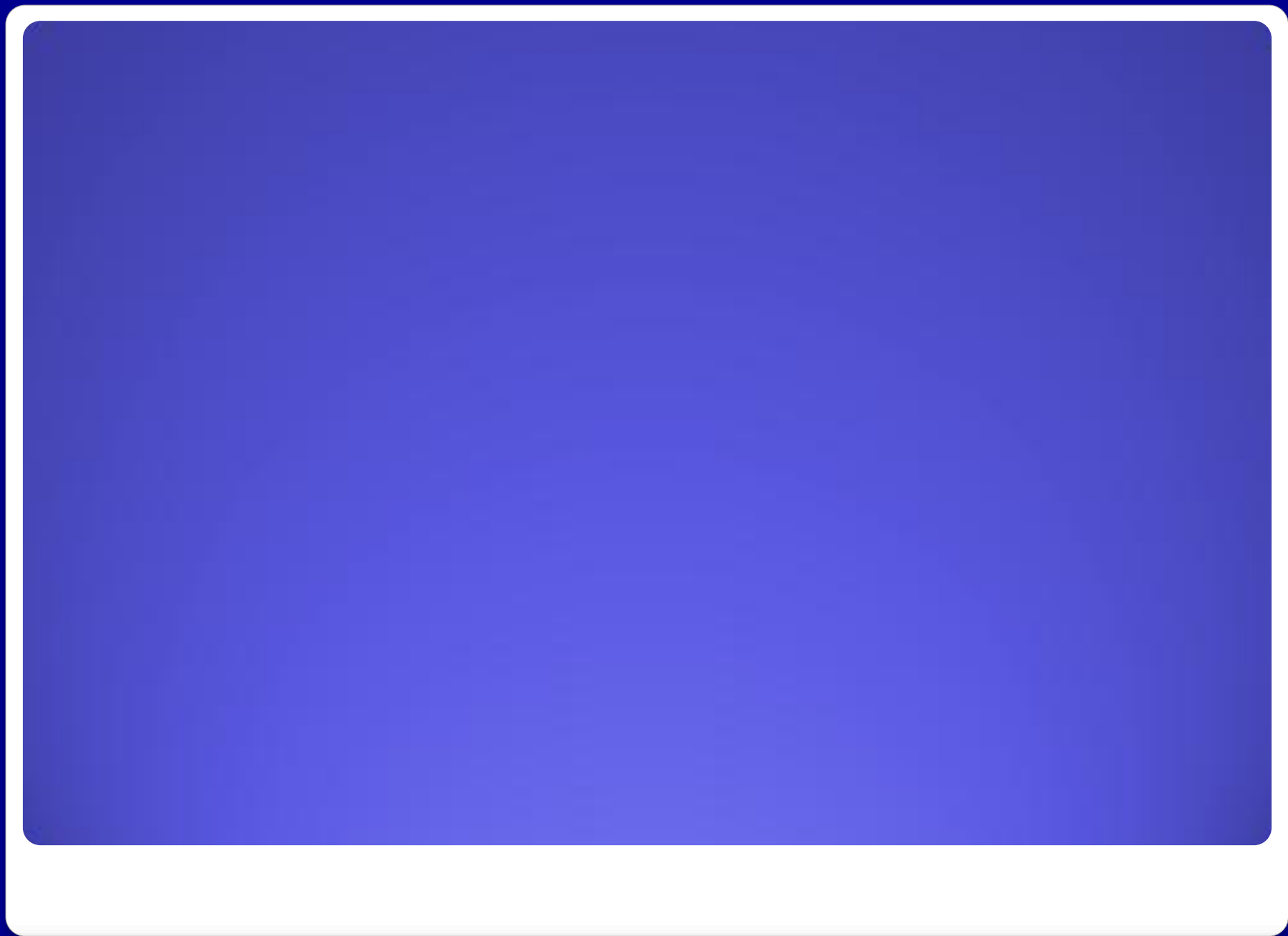
Grazie
per
l'attenzione

c.mastronicola@ausl.mo.it



federDolore
Società Italiana
dei Clinici del Dolore

Dr.ssa Cristina Mastronicola
Responsabile Regionale Emilia-Romagna



- Meissner W., Leyendecker P., Mueller-Lissner S., (2009) “A Randomised Controlled Trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation” *European Journal of Pain* , 13(9), 56-64
- Raffa R.B., Buschmann H., et al (2012)
“Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol” *Pharmacother.*
- Etropolski M., Rauschkolb-Löffler C., Shapiro D. 2009
“A randomized, double-blind, placebo-and active controlled phase III study of tapentadol ER for chronic low back pain: Analysis of efficacy endpoint sensitivity” *The Journal of Pain*, 10 (suppl 4) S51

Morphine, nortriptyline and their combination vs placebo in patients with chronic lumbar root pain” Khoromi S., Cui L., Nachers L., et al *Pain* 2007; 130 (1-2): 66-75

La risposta clinica ai farmaci oppioidi è geneticamente del tutto individuale

Sedi di localizzazione dei recettori oppioidi