



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

# **Il dolore cronico in medicina generale**



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

# La rete di terapia del dolore

## Obiettivi e percorso

**L. Bacchini**



FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*



## Legge 15 marzo 2010, n. 38

### "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore"

Art. 1.

(Finalità).

- 1) La presente legge tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore.
- 2) È tutelato e garantito, in particolare, l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore da parte del malato, nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Rete terapia del dolore

Volta a garantire la continuità assistenziale dalla struttura ospedaliera al suo domicilio e viceversa

Nuovo modello organizzativo, integrato nel territorio nel quale il livello assistenziale viene scomposto in tre nodi complementari:

- centri di riferimento di terapia del dolore (**HUB**)
- l'ambulatorio di terapia antalgica (**SPOKE**)
- ambulatori dei MMG: forme di organizzazione funzionale previste dall'Accordo collettivo nazionale della medicina generale.



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Rete terapia del dolore**

I MMG ed i PLS costituiscono una rete che intercetta i bisogni dei cittadini con dolore e devono garantire una prima risposta alla patologia dolorosa, indirizzarli, se necessario agli ambulatori di terapia antalgica o ai centri di riferimento in relazione alla complessità del caso, interagendo con i nodi della rete.

La gestione del dolore deve essere garantita a tutti i pazienti in ogni area di degenza.



FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

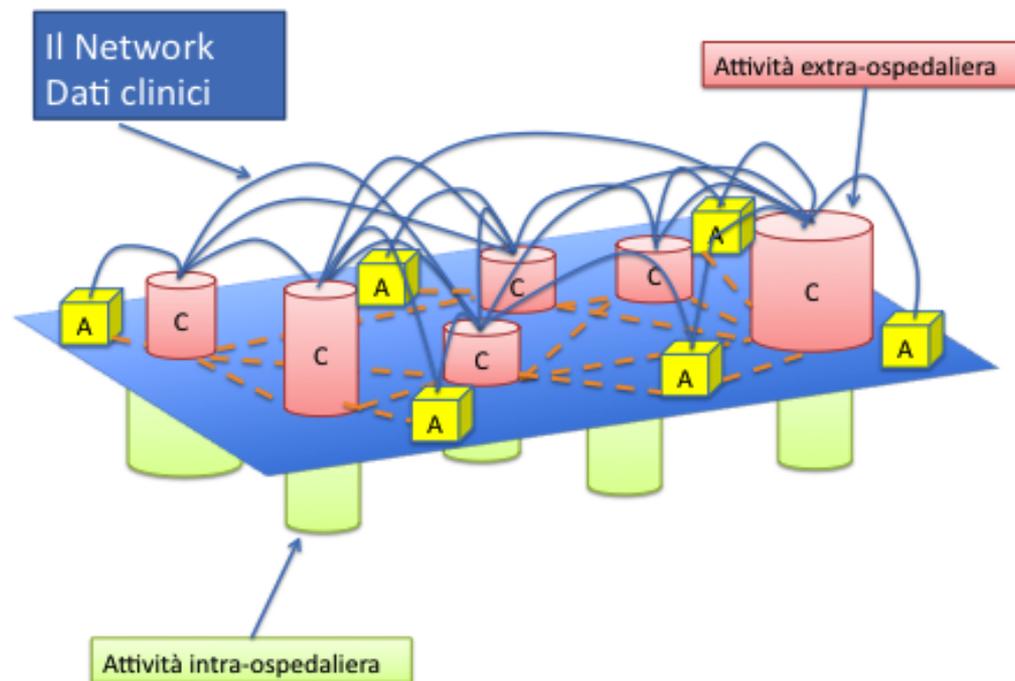
La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## La rete è composta

- AFT
- Spoke
- Hub



Entrano nella rete le attività specialistiche orientate alla diagnosi, terapia, riabilitazione di patologie dolorose specifiche (con particolare riferimento a fisioterapia e riabilitazione, reumatologia, neurologia, oncologia) e i servizi territoriali di assistenza domiciliare



FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Il percorso



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

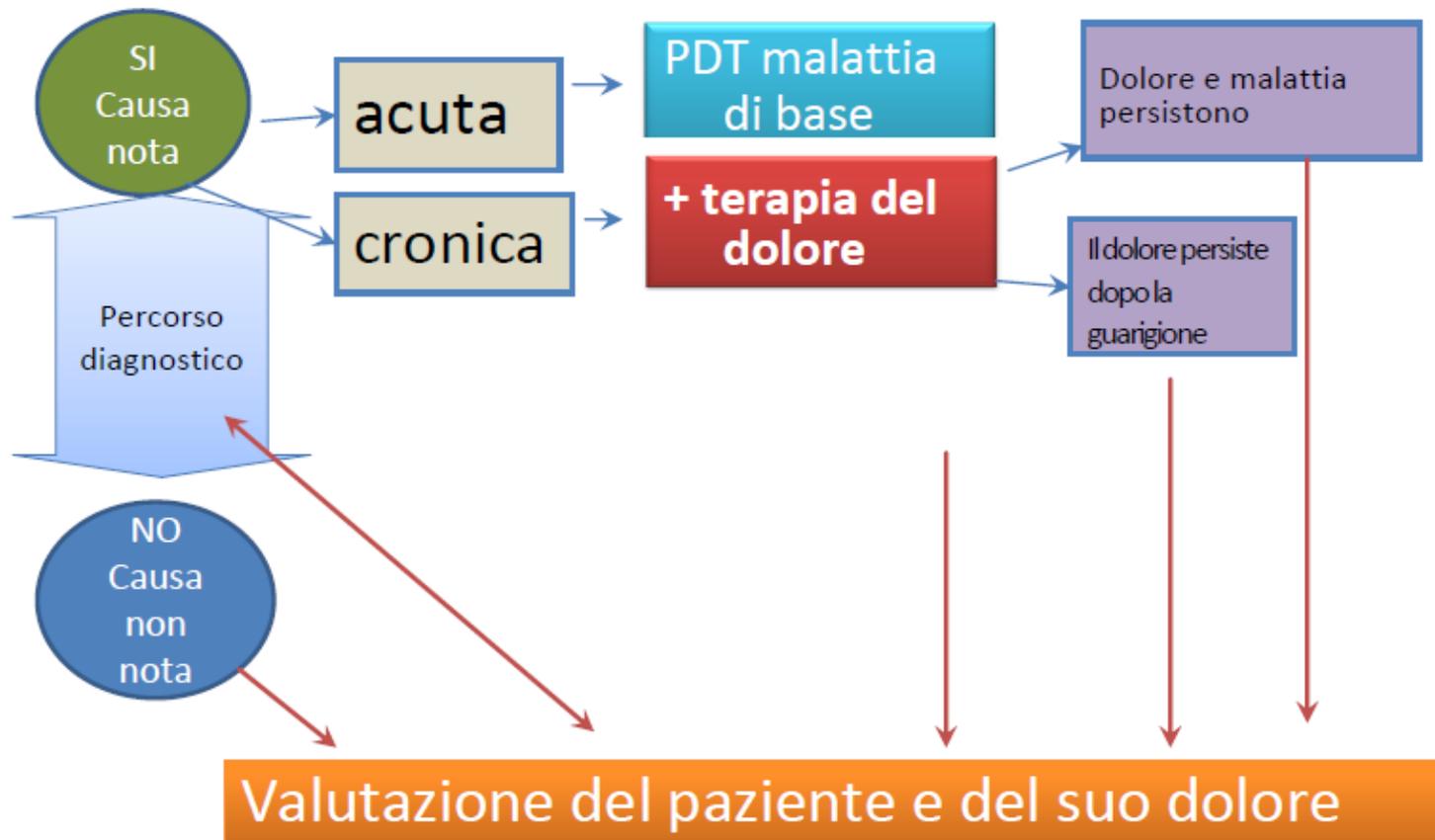
La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

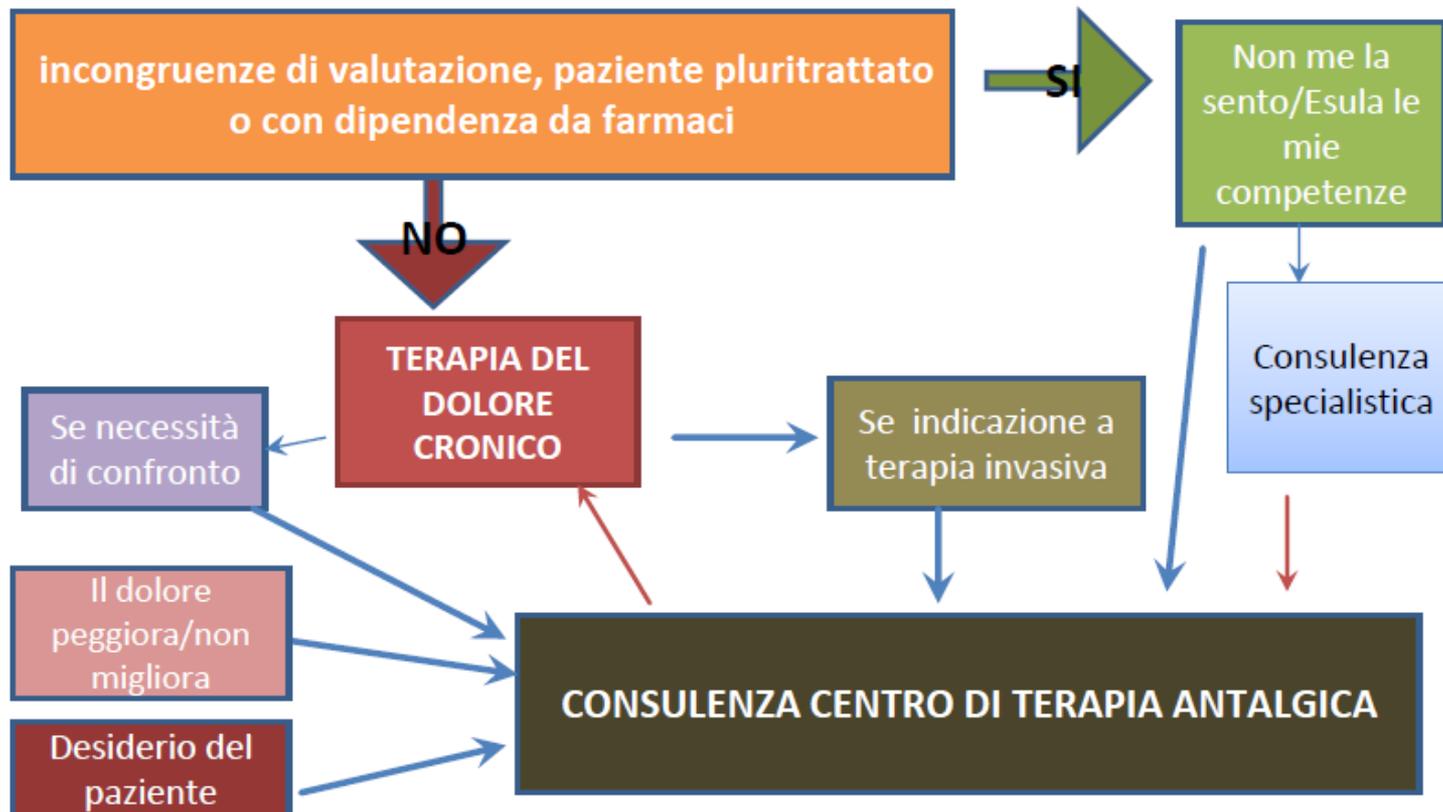
## PDTA: Piano Diagnostico Terapeutico

### Paziente con dolore: la causa è nota?



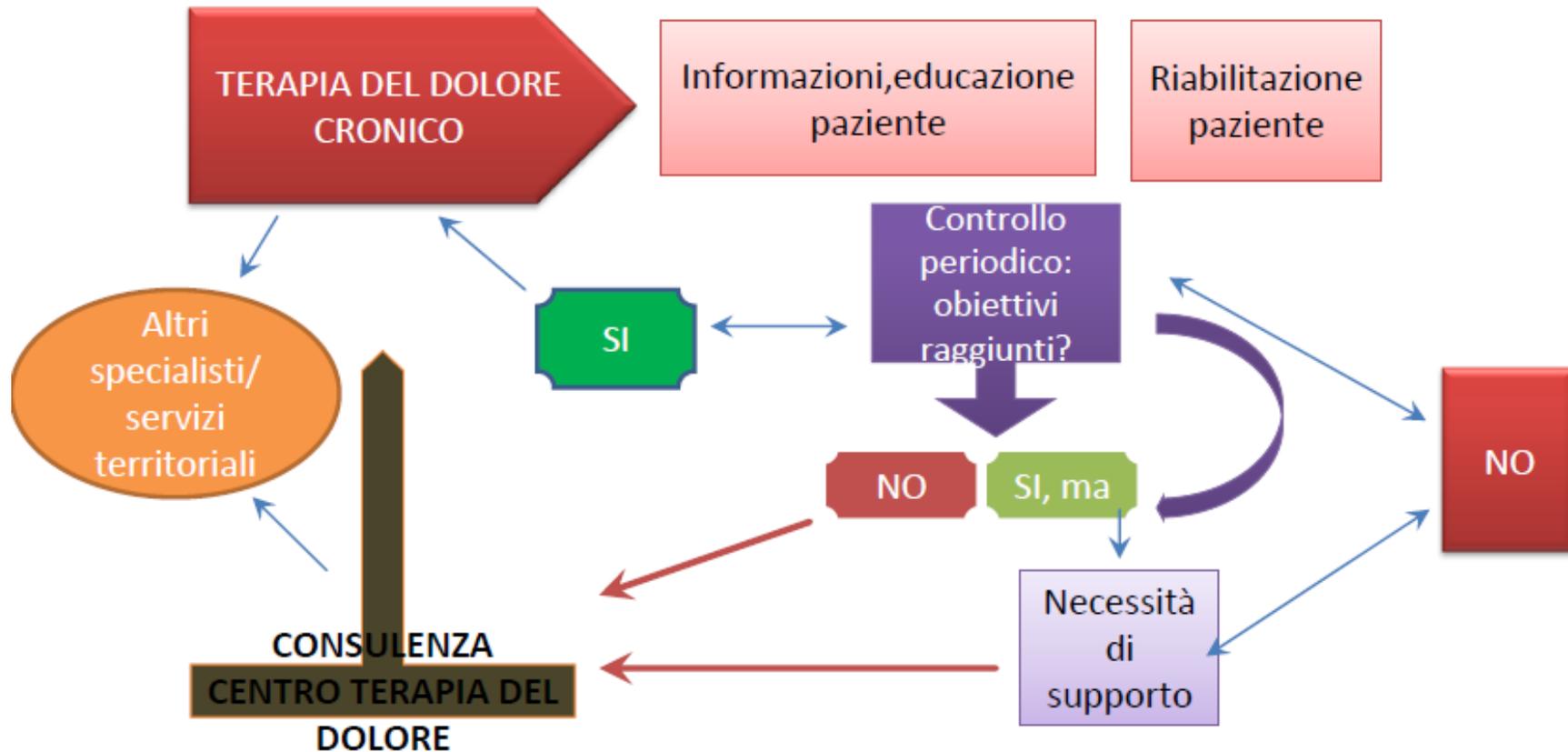


## PDTA: Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Valutazione del paziente e del dolore





## PDTA: Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Il controllo della rete





FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Criteria per l'invio del paziente con dolore ai Centri di Terapia del Dolore**

- Il dolore peggiora o non migliora nonostante la terapia. Invio:
  - o se peggiora: entro 7 giorni (canale preferenziale con i CTD)
  - o se stazionario: dopo 30-40 giorni
- Gli obiettivi di salute non sono raggiunti o lo sono solo parzialmente
- Vi è il dubbio sulla necessità di terapie invasive
- Vi è necessità di una conferma della terapia
- Il MMG si sente in qualche modo “inadeguato” a seguire il paziente
- Vi è il desiderio del malato e/o dei famigliari



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

# Le basi biologiche del dolore

**P. Lora Aprile, R. Casale**



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Il dolore: di che cosa parliamo

### •Dolore

“una sgradevole esperienza sensoriale ed emotiva associata a un danno tissutale attuale o potenziale, e descritta come tale dal paziente”.

*(IASP, Pain terms: a list with definitions and notes on usage.  
Pain 1979, 6, 3, p. 249)*

### •Dolore cronico

Dolore che persiste più a lungo del corso naturale della guarigione che si associa a un particolare tipo di danno o di malattia

Dolore che persiste >3 mesi.

*(AA VV. Il dolore cronico in medicina generale.  
Ministero Salute, 2010)*



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## C'è dolore e dolore

• **DOLORE-SINTOMO** → **ACUTO**  
(informativo, protettivo)

• **DOLORE-MALATTIA** → **CRONICO**  
(afinalistico)



FNOMCeO e IPASVI

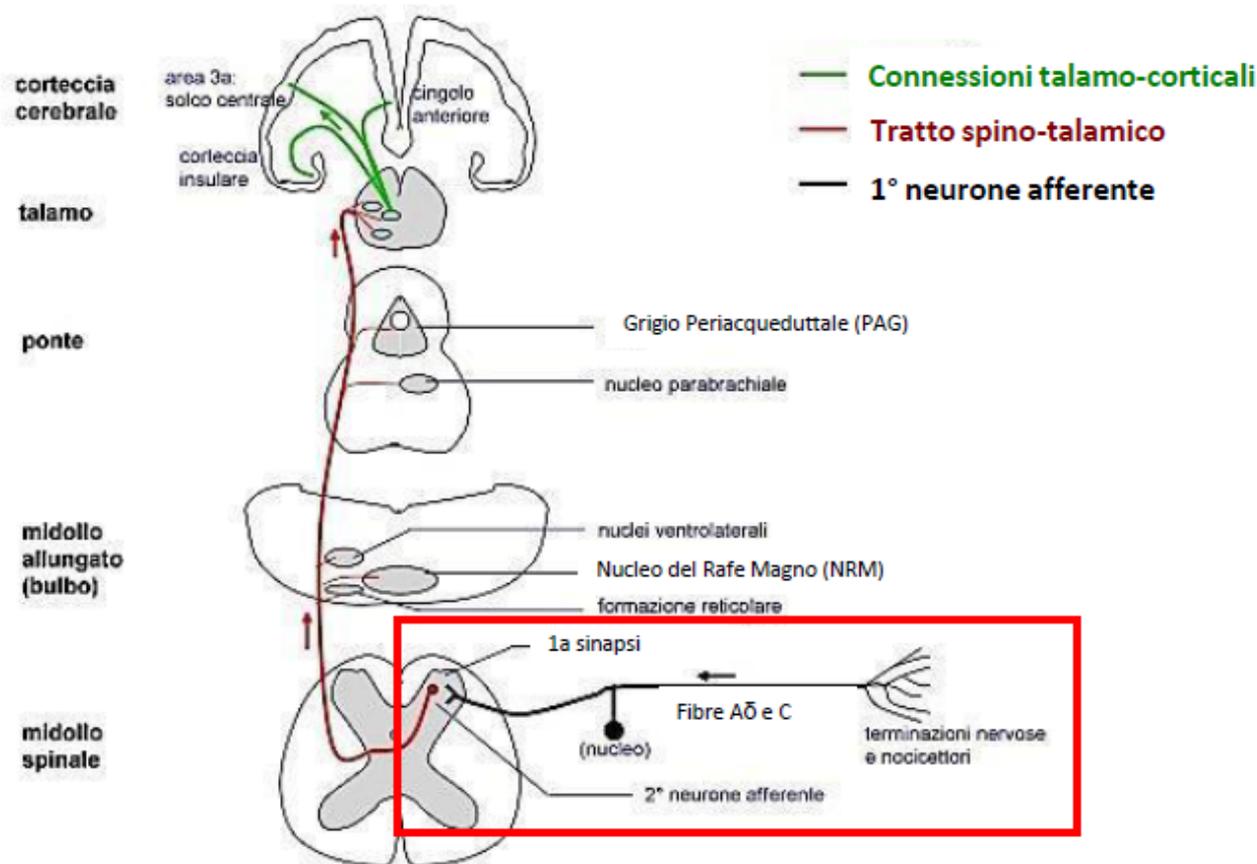
# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



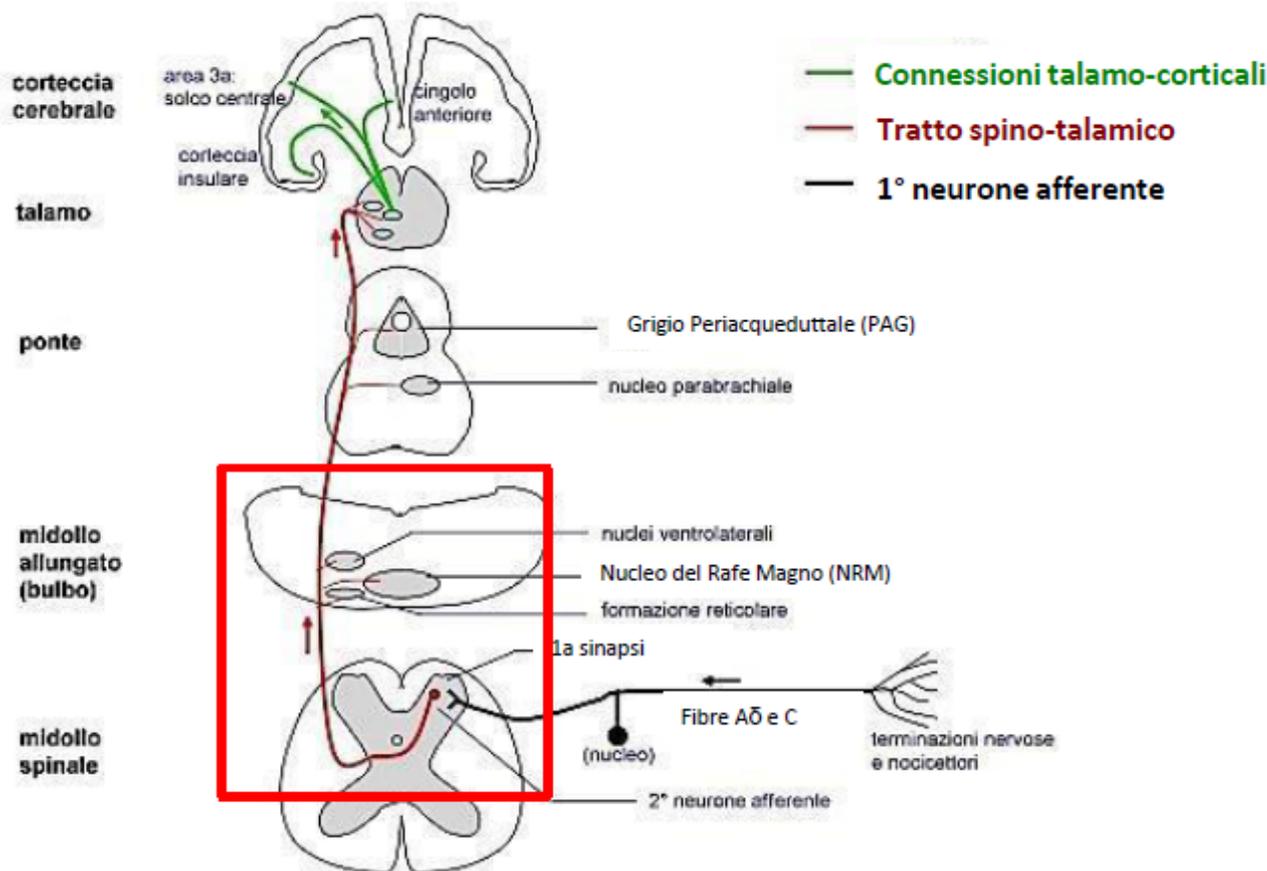
Ministero della Salute

## Il dolore somato-sensoriale (1)



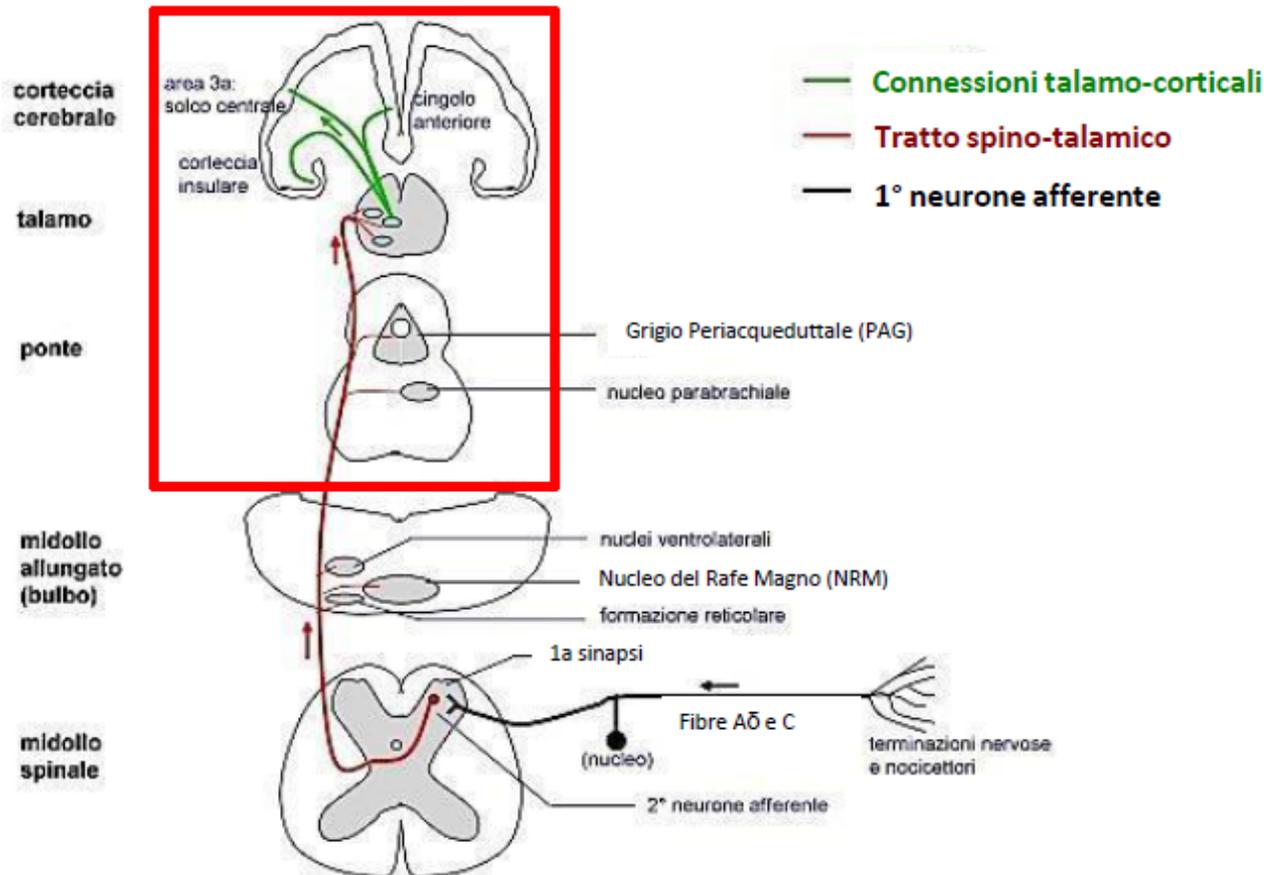


## Il dolore somato-sensoriale (2)





## Il dolore somato-sensoriale (3)





FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Il sistema somato-sensoriale

### Dolore acuto

- **Dolore delle fibre A $\beta$  tattili (mieliniche)**

Primo dolore - rapido ben localizzato

- **Dolore delle fibre C (amieliniche)**

Secondo dolore - lento - sordo - mal localizzato -  
profondo

- **Dolore delle fibre A $\delta$  (scarsamente mielinizzate)**

Primo dolore- rapido - sensazione di scarica  
elettrica/puntura



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

# I meccanismi del dolore

**P. Lora Aprile, R. Casale**



FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

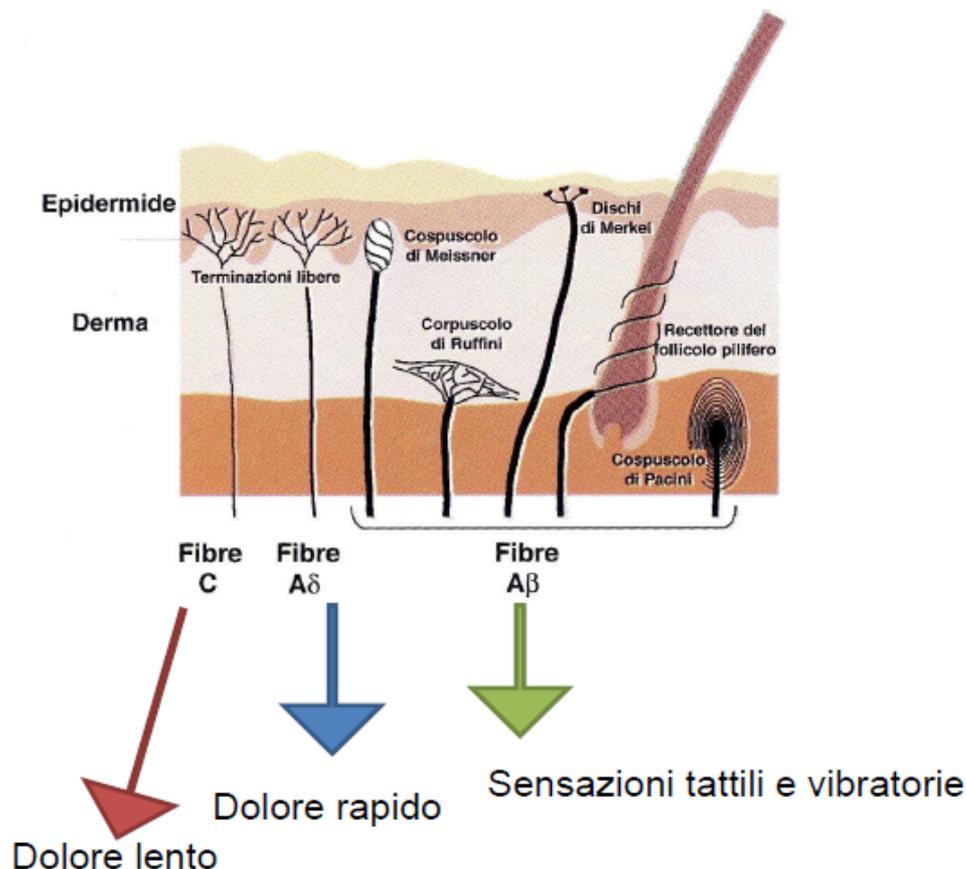
La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## I meccanismi del dolore: la nocicezione fisiologica (1)

**TRASDUZIONE DEL DOLORE:  
I RECETTORI CUTANEI E LE FIBRE**





FNOmCeO e IPASVI

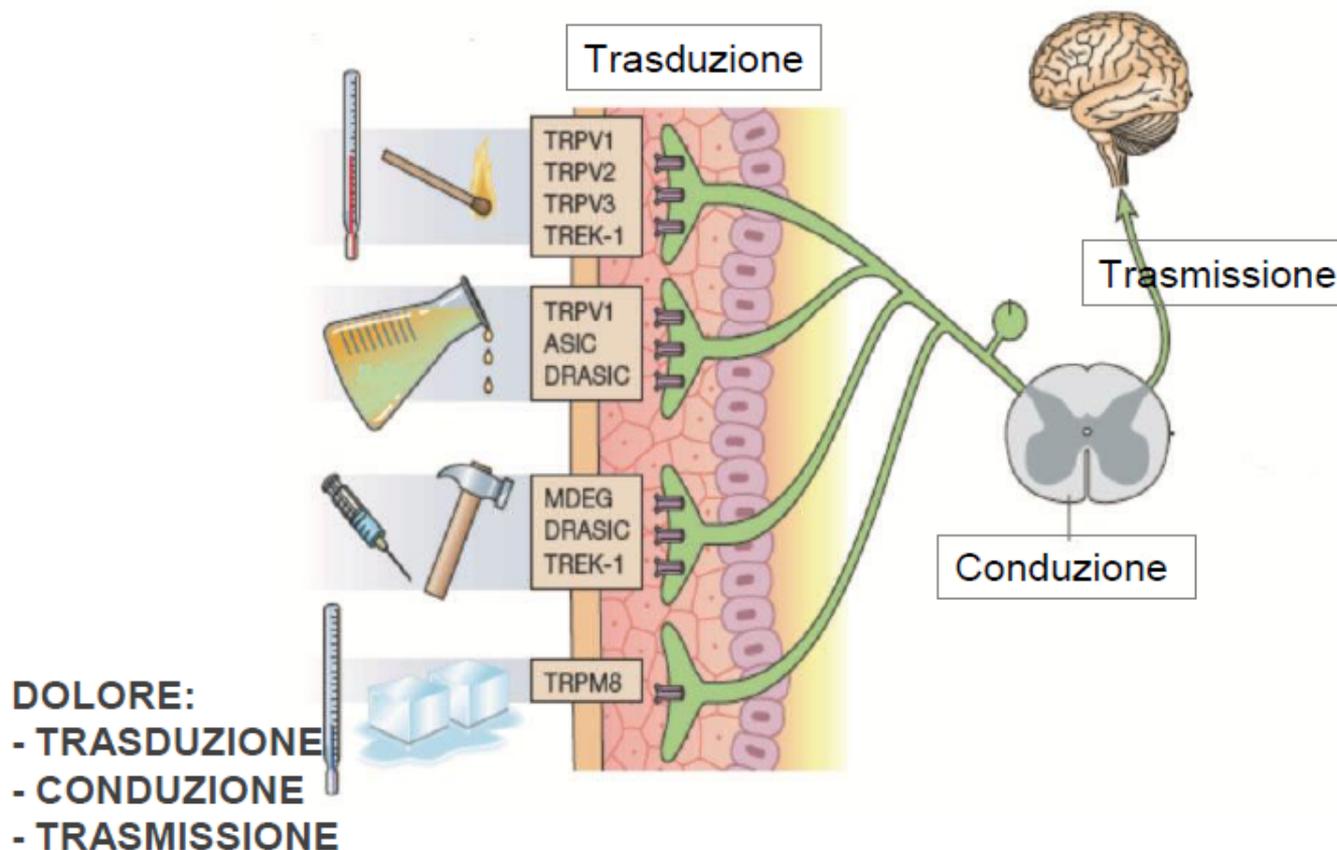
# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## I meccanismi del dolore: la nocicezione fisiologica (2)





FNOmCeO e IPASVI

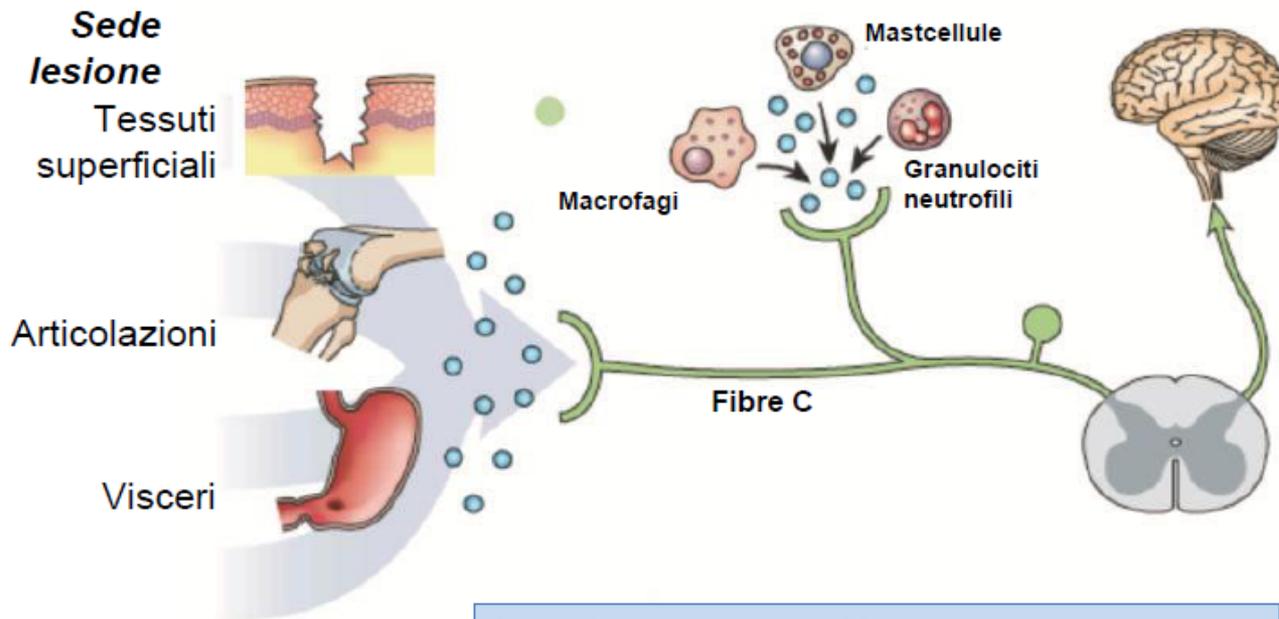
# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

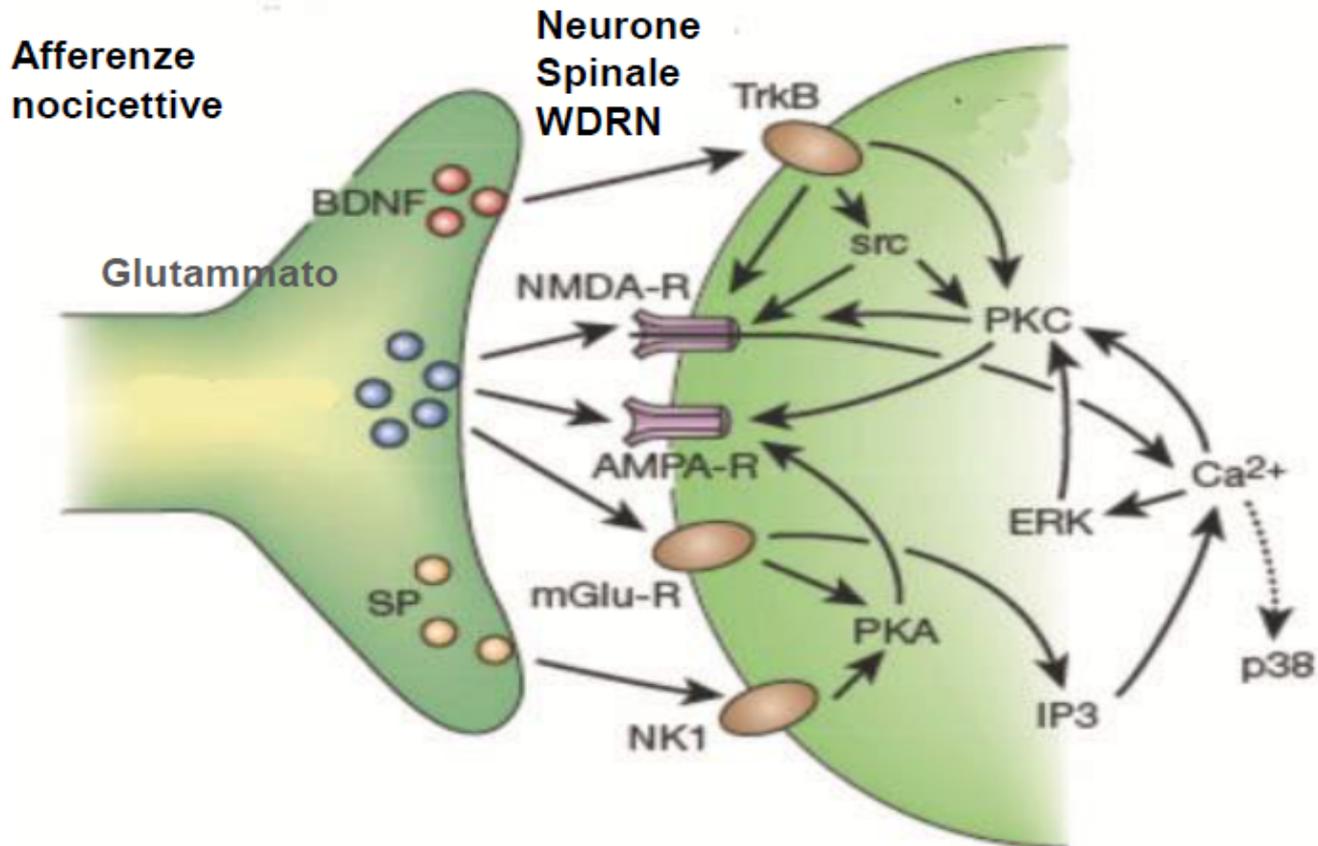
## Il dolore di matura infiammatoria



Istamina	H+
Serotonina	Nerve Growth Factor
Bradichinina	TNF $\alpha$
Prostaglandine	Endoteline
ATP	Interleuchine



## L'ipersensibilizzazione spinale





FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## L'esame obiettivo

**P. Lora Aprile, R. Casale**



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



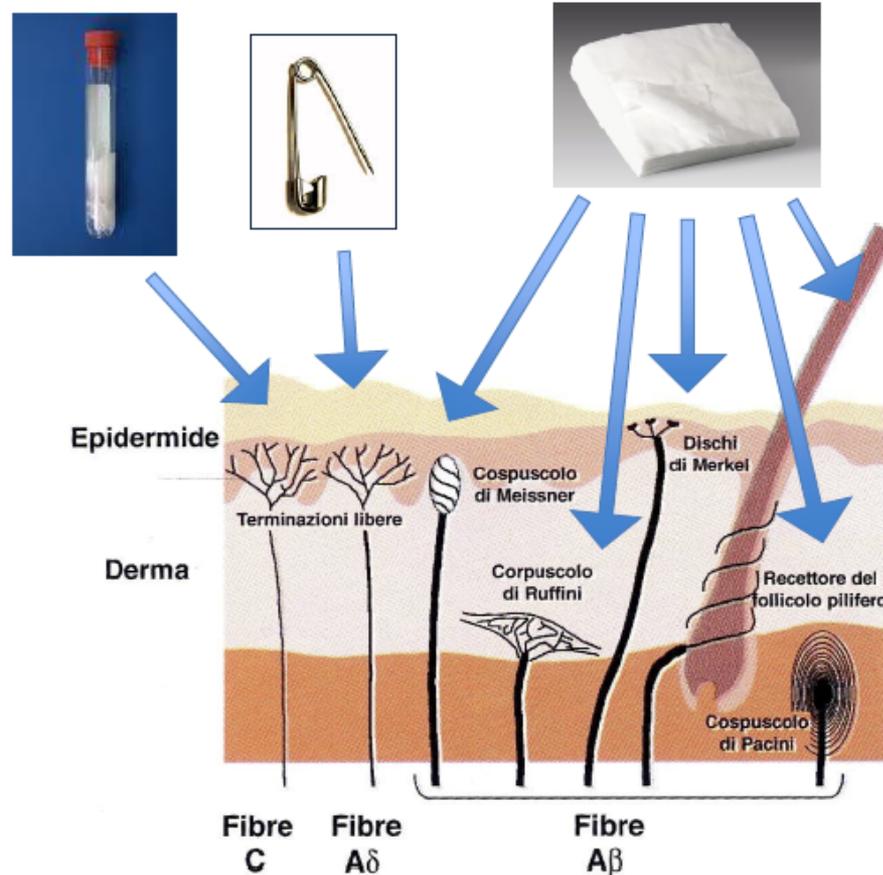
*Ministero della Salute*

## **Dolore acuto – Dolore cronico**

- I meccanismi del dolore acuto sono ben noti e possono rappresentare un modello a cui rifarsi per la visita e l'esame obiettivo ai pazienti. La maggioranza dei dolori lamentati dai pazienti sono dolori acuti
- Per contro il dolore cronico può aver generato meccanismi patologici molto complessi per cui i concetti di seguito esposti possono rappresentare una eccessiva semplificazione
- E' vero poi che nella pratica quotidiana ogni medico (non-specialista del dolore) incontra nella grande maggioranza dei casi dolori persistenti, ma in cui il modello fisiopatologico riproduce quello del dolore acuto: il dolore persiste nel tempo ma in quanto riacutizzazione e anche in questo caso il modello fisiopatologico è quello del dolore acuto
- Una apposita unità didattica tratterà del dolore cronico vero



## Valutare l'integrità del sistema somato-sensoriale (1)





FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Valutare l'integrità del sistema somato-sensoriale (2)

- Test **negativo** (percezione normale)
  - sistema sensitivo integro
  - dolore nocicettivo
- Test **“incerto”**
  - incongruenza...
  - situazione da approfondire
- Test **positivo** (percezione assente)
  - sistema somato-sensoriale alterato
  - dolore neuropatico



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Identificazione dello stato di eccitazione del nocicettore

- Nocicettori “sensitivizzati” da processi infiammatori con soglia abbassata (identificabili perché è presente Allodinia Primaria)
- Nocicettori non “sensitivizzati” perché non vi sono processi infiammatori, con soglia normale (non è presente Allodinia Primaria)



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Identificare la soglia dei nocicettori periferici

- **Sede dei recettori:**  
in genere nei tessuti profondi
- **Manovre da applicare:**  
pressione digitale; movimento
- **Intensità stimolo:** adeguata alla sede  
(in genere pressione digitale moderata o intensa o movimento se dolore articolare)
- **Esecuzione:**  
applicare gli stimoli nella sede del dolore,  
al di fuori e in sede controlaterale sana



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Significato delle manovre per il dolore evocato

- **Test positivo** (soglia algica ridotta – **ALLODINIA PRIMARIA**)  
lo stimolo normalmente non doloroso suscita dolore  
nell'area indicata dal paziente come sede del suo dolore  
(ma non al di fuori di quest'area).  
→ più lieve è lo stimolo algogeno  
→ maggiormente ridotta la soglia algica dei recettori  
superficiali o profondi dell'area indagata
- **Test negativo**  
lo stimolo risulta non doloroso o doloroso in egual misura  
dentro e fuori l'area indicata dal paziente come sede del  
dolore



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Quando sorge il dubbio Test con farmaci antinfiammatori

“**Dubbio**”: soglia normale o ridotta?

- Eseguire **test ex-adjuvantibus** (se le condizioni del malato lo permettono)
- Somministrare prednisone 25 o 50 mg/die (o FANS a dose piena) per 3 giorni
  - **TEST POSITIVO**
    - Effetto antalgico >4-6 ore
    - Riduzione intensità del dolore almeno 2 step NRS
  - **TEST NEGATIVO**
    - Non variazioni del dolore o riduzione di rapida insorgenza e breve durata



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Identificare la soglia dei neuroni spinali (1)

- **Sede dei recettori:**  
corni posteriori del midollo spinale
- **Manovre da applicare:**  
sfregamento con pennello o piccola pressione digitale
- **Intensità stimolo:**
- molto lieve (sfregamento) o lieve (piccola pressione digitale nella sede del dolore riferito dal malato)
- **Esecuzione:**  
applicare gli stimoli nella sede del dolore, al di fuori e in sede controlaterale sana



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Identificare la soglia dei neuroni spinali (2)

- **Test positivo** (soglia algica ridotta – **ALLODINIA SECONDARIA**)

lo stimolo normalmente non doloroso suscita dolore o fastidio nell'area indicata dal paziente come sede del suo dolore (ma non al di fuori di quest'area)

→ più lieve è lo stimolo algogeno

→ maggiormente ridotta la soglia algica dei neuroni spinali

- **Test negativo**

lo stimolo risulta non doloroso/non fastidioso dentro e fuori l'area indicata dal paziente come sede del dolore



FNOMCeO e IPASVI

# Fad In Med

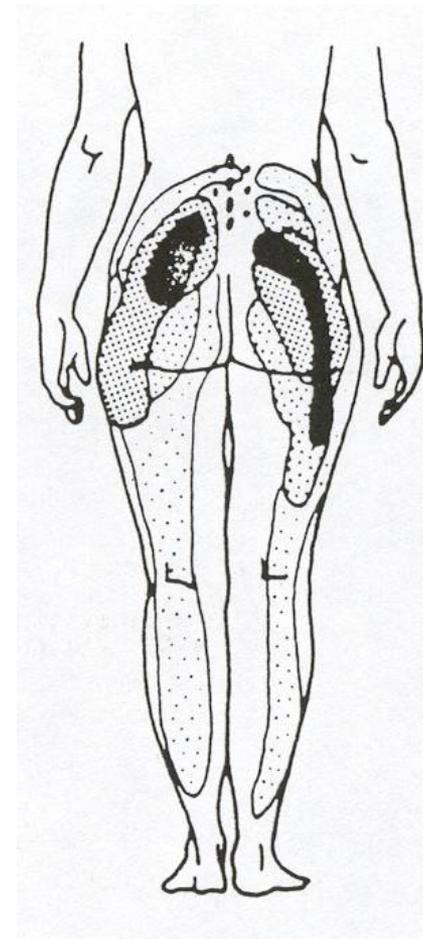
La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## E' presente ipersensibilizzazione spinale?

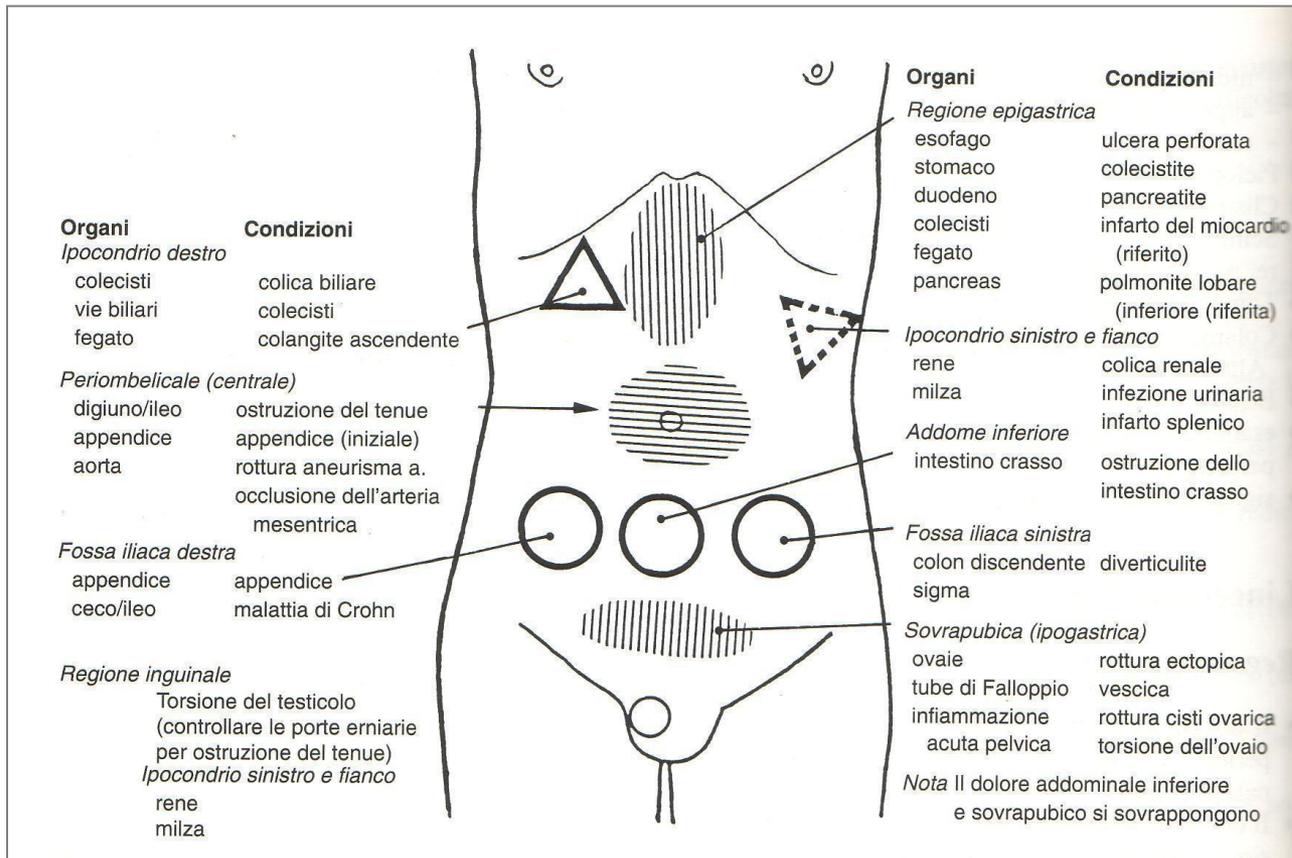
Allodinia secondaria



***Aree di dolore riferito di origine somatica***



## Ipersensibilizzazione spinale o dolore riferito da convergenza-dicotomia?



**Arete di dolore riferito di origine viscerale**



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Misurare il dolore

**P. Lora Aprile, R. Casale**



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Perché misurare il dolore

- Migliorare la relazione medico/paziente e il rapporto di fiducia
  - si mostra al malato di credere al suo dolore
- Quantificare con un numero la soggettività del dolore
  - importante per la scelta del regime terapeutico
- Disporre di un parametro di riferimento
  - valutare nel tempo l'efficacia del trattamento
- Confrontare i risultati tra medici rispetto a uno standard pre-definito (benchmark)
- Ricavare dati per la ricerca in medicina generale



FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici

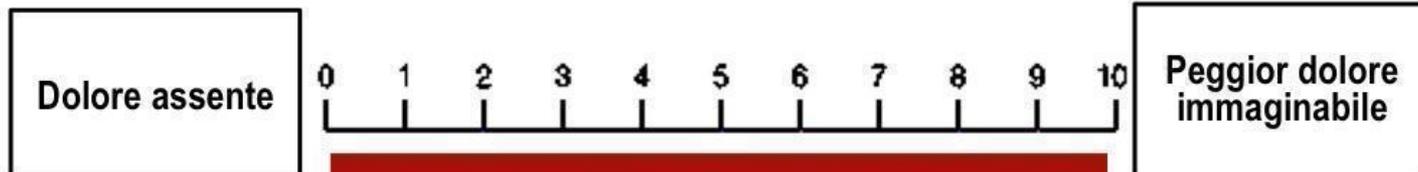


*Ministero della Salute*

## Le scale unidimensionali



Visual Analog Scale (VAS)



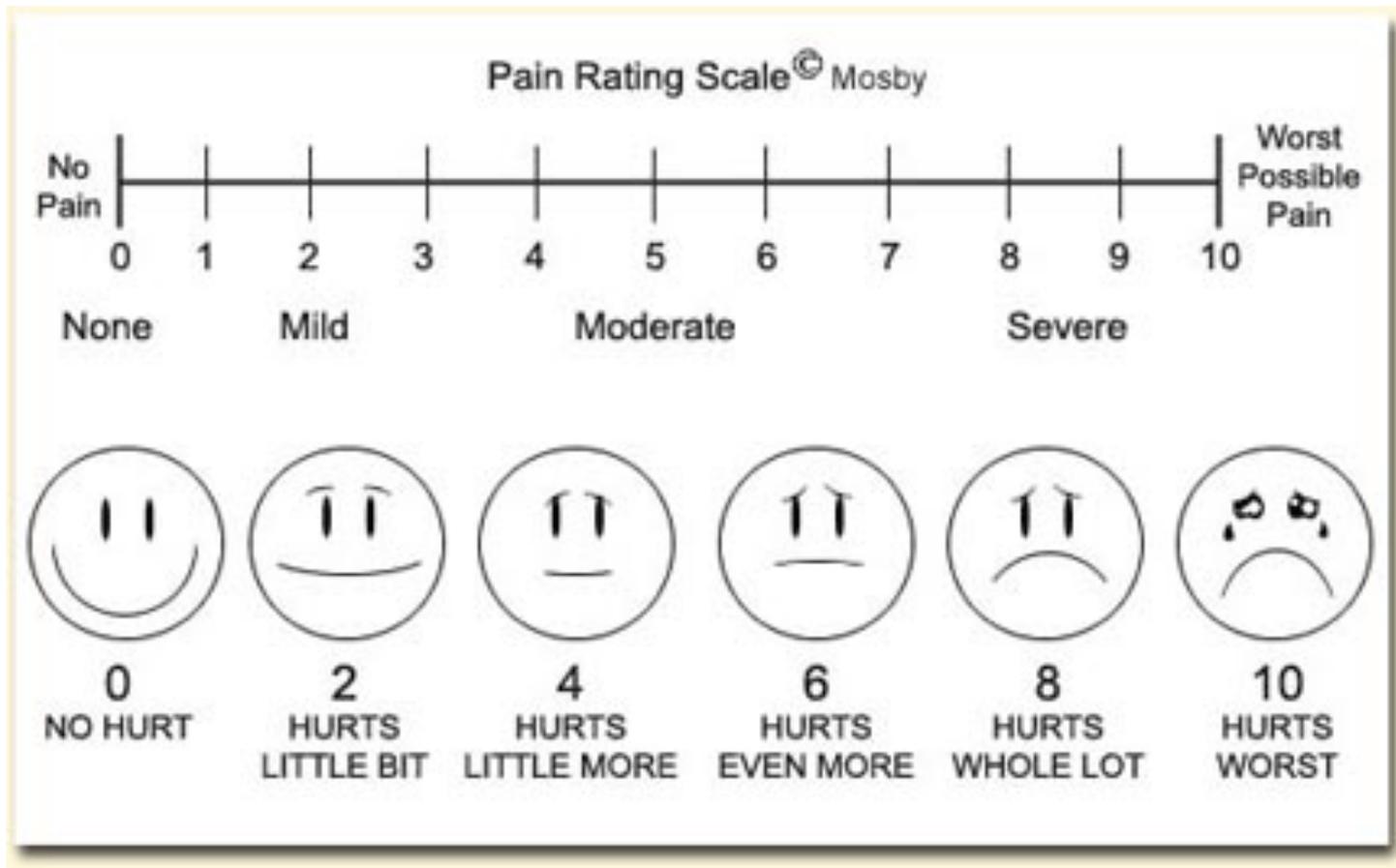
Numerical Rating Scale (NRS)



Verbal Rating Scale (VRS)



## FPS - Face Pain Scale





FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Registrare il dolore: la scheda Pain di Millewin®

**Durata del dolore:**  
 Da quanto tempo? N°  di:  Giorni  Settimane  Mesi  Anni  Non valutabile

E' la prima volta che ha avvertito il dolore in questa sede:  Sì  No  
 Ha assunto in modo autonomo farmaci per questo dolore:  Sì  No

**Con periodi di remissione completa senza l'assunzione di farmaci ?**  Sì  No

**Tipologia:**  
 Localizzato:  Sì  No      Irradiato neurologico:  Sì  No

**Frequenza:**  
 Poche volte ( <= 3 )  al dì  alla settimana  al mese  all'anno  continuo  
 Più volte ( > 3 )  al dì  alla settimana  al mese  all'anno  non valutabile

**Tipo di dolore:**  
 Nocicettivo somatico  Meccan.-Strutt.  
 Nocicettivo viscerale  Break-Trough  
 Neuropatico

**Ipersens. Spinale:**  
 Presente  
 Assente

**Massima intensità algica:**  
 Mattino  
 Pomeriggio / Sera  
 Notte  
 Senza Variazioni

**Intensità del dolore:**  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**Tollerabilità:**  
 Molto tollerabile  
 Tollerabile  
 Poco tollerabile  
 Insopportabile

**Problemi a svolgere le attività quotidiane:**  
 Nessuno  
 Pochi  
 Qualche volta  
 Molti  
 Da non riuscire a fare niente

**Giudizio globale sul dolore nel periodo intercorso dall'ultimo controllo:**  
 Risolto  Deceduto  
 Migliorato  Stazionario  
 Peggiorato  Non valutabile  
 Trasferito

Chiusura indagine



FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Dall'esame obiettivo alla scelta terapeutica

**P. Lora Aprile, R. Casale**



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Dall'esame obiettivo alla scelta dei farmaci (1)

- **DOLORE NEUROPATICO**

- Amitriptilina
- Carbamazepina
- Oxcarbazepina (*Attivi sui canali del sodio*)



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Dall'esame obiettivo alla scelta dei farmaci (2)

- **DOLORE NOCICETTIVO**

- SOGLIA ALGICA RIDOTTA

- (DOLORE INFIAMMATORIO)**

- Antinfiammatori (steroidi o FANS)
    - Associati/non associati ad altri farmaci

- SOGLIA ALGICA NORMALE

- (DOLORE MECCANICO-STRUTTURALE)**

- Antinfiammatori inutili
    - Analgesici



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Dall'esame obiettivo alla scelta dei farmaci (3)

- **IPERSENSIBILIZZAZIONE SINAPTICA**

- Gabapentinoidi (*attività inibitoria canali del calcio*)
- Amitriptilina (*attività noradrenergica*)
- SSRI (*attività serotoninergica*)
- Paracetamolo
- Oppiacei (*attività recettoriale specifica*)



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

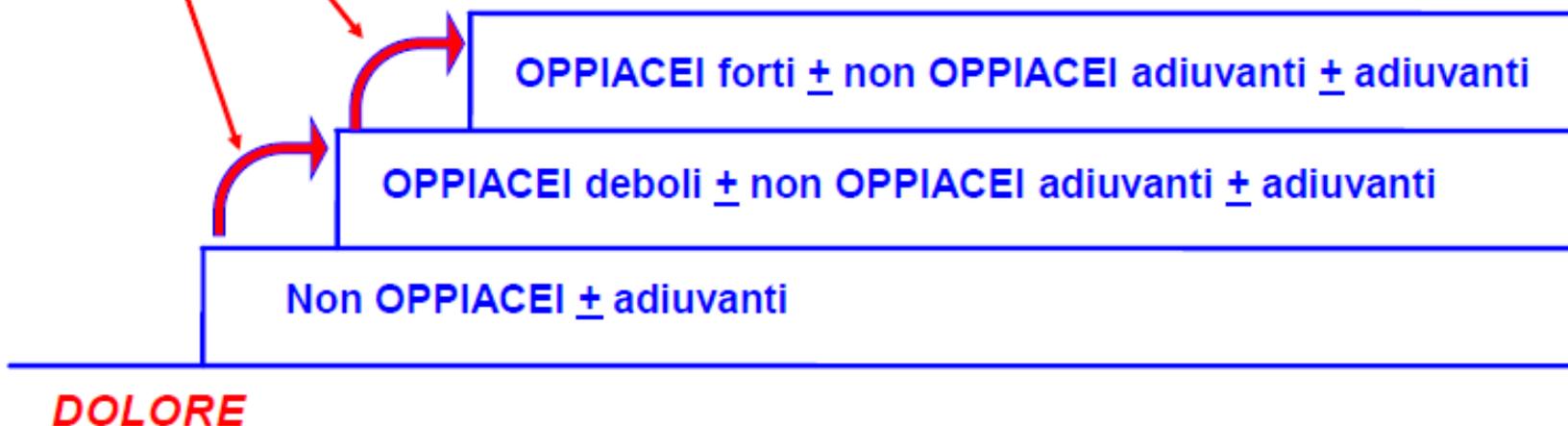
La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## La scelta dei farmaci: la scala analgesica OMS, 1996

*Se il dolore persiste o aumenta*





FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## I farmaci per la terapia del dolore

- Paracetamolo
- FANS e COXIB
- Amitriptilina
- Lidocaina
- Carbamazepina e oxcarbazepina
- Gabapentina e pregabalin
- Venlafaxina e duloxetina
- Clonazepam
- Oppiacei: fentanyl, morfina solfato, tramadolo, ossicodone, idromorfone, buprenorfina, associazioni con paracetamolo



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

# **La terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico (DCNO)**

**C. Manfredi**



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## DCNO – Farmaci non oppioidi



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Quali sono i farmaci per il dolore cronico non oncologico?

- 1) Analgesici non oppioidi
  - paracetamolo
  - antinfiammatori non steroidei (FANS tradizionali e COXIB)
- 2) Analgesici oppioidi
  - agonisti puri
  - agonisti/inibitori ricaptazione
  - agonisti/antagonisti
- 3) Farmaci adiuvanti (antidepressivi, anticonvulsivanti, benzodiazepine, corticosteroidi)

## Conosci le caratteristiche e le modalità d'azione del paracetamolo?

- Il paracetamolo è un farmaco dotato di spiccate proprietà analgesiche e antipiretiche, con un buon profilo di efficacia e tollerabilità nel dolore lieve-moderato
- Il paracetamolo, a differenza dei FANS, non interferisce con la produzione delle PGs periferiche implicate nella protezione gastrica e nella funzionalità renale
- E' sprovvisto di azione antinfiammatoria e di attività antiaggregante piastrinica
- Presenta una tollerabilità superiore a quella dei FANS



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Paracetamolo: meccanismo d'azione**

L'effetto analgesico deriva da:

- 1) inibizione della sintesi di PGs nel SNC
- 2) attivazione delle vie discendenti serotoninergiche
- 3) aumento della soglia del dolore da blocco della sintesi di PGs per inibizione del sito perossidasico della COX
- 4) attivazione dei recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1)



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Paracetamolo: farmacocinetica (1)

- Assorbimento rapido e completo lungo tutto il tratto gastrointestinale
- $C_{max}$ : 30-60 minuti
- Inizio d'azione: entro 30 minuti circa
- Distribuzione rapida e uniforme in tutti i tessuti
- Legame proteico trascurabile
- Durata effetto analgesico: 4-6 ore
- Emivita: 2-3 ore
- Eliminazione:
  - o glucuronoconiugazione o solfatazione (>90%) a prodotti non tossici
  - o metabolizzato dal citocromo P450 (5-10%) isoforme CYP2E1e CYP1A2 a NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinoneimine)



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Paracetamolo: farmacocinetica (2)

- Il NAPQI (N-acetil-p-benzoquinoneimine), rapidamente detossificato attraverso l'interazione con il glutathione a **cisteina e acido mercapturico**
- Il **glutathione**, se disponibile in quantità sufficiente, protegge dal danno epatico
- Dosi eccessive di paracetamolo possono esaurire la disponibilità di glutathione, favorendo la formazione di legami covalenti del NAPQI con proteine e acidi nucleici dell'epatocita
- L'acetilcisteina previene l'epatotossicità grazie alla capacità di ripristinare le riserve di glutathione



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Paracetamolo, alcool e CYP2E1**

- L'ingestione cronica di etanolo determina induzione del CYP2E1
- Se si interrompe l'assunzione di alcool, CYP2E1 aumenta la produzione del metabolita tossico NAPQI
- Il glutathione disponibile può essere insufficiente a detossificare l'organismo dal NAPQI con possibile danno epatico irreversibile!
- Se il paziente assume alcol non dovrebbe sospenderlo, in caso di terapia con paracetamolo!



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Tossicità epatica da paracetamolo, alcol e CYP2E1**

- Il paracetamolo a dosi  $>150$  mg/kg assunte in 8 ore causa insufficienza epatica
- Nei bevitori forti e moderati può manifestarsi tossicità epatica anche a dosi terapeutiche di paracetamolo: diminuire la posologia del 50-75%
- Principali fattori di rischio di epatotossicità da paracetamolo: disidratazione (febbre, vomito e/o diarrea), malnutrizione e assunzione di alcol



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Posologia del paracetamolo

- La dose iniziale di 500 mg ogni 6 ore, può essere aumentata dopo 4-6 dosi se il controllo del dolore non è soddisfacente fino alla dose massima di 4 g die.
- La posologia **analgesica ottimale** in monoterapia è:  
**nell'adulto 1.000 mg fino a 3 volte al giorno**  
**nel bambino 15 mg/kg ogni 4-6 ore**



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Margine terapeutico del paracetamolo

- Dose media/die epatotossica di paracetamolo: 5-7,5 g
- Dose massima die: 4 g (2 g nell'alcolista)
- L'età non modifica significativamente la cinetica: non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani
- E' l'analgesico non oppioide di scelta per l'utilizzo episodico nei nefropatici



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Paracetamolo: controindicazioni, cautele e interazioni**

- Controindicazioni: grave anemia emolitica, grave insufficienza epatocellulare
- Cautele: sindrome di Gilbert, carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- Anticolinergici rallentano la velocità di svuotamento gastrico e possono determinare una riduzione dell'assorbimento
- Procinetici possono aumentare la velocità di assorbimento
- Colestiramina ne riduce l'assorbimento
- Rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina determinano l'induzione delle monossigenasi epatiche



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## In base a quali elementi scegli il paracetamolo?

- Per l'eccellente profilo di sicurezza è il farmaco di prima scelta per il trattamento del dolore lieve-moderato
- Assenza di gastrolesività, epatotossicità e di interferenza con la sintesi di PGs a livello renale
- Assenza di attività antiaggregante piastrinica, sicuro in presenza di disordini della coagulazione
- La tollerabilità è superiore a quella dei tFANS e dei COXIB
- Può essere somministrato nei soggetti a rischio gastrointestinale e cardiovascolare in assenza di patologia epatiche o di abuso alcolico
- Si può usare nel cardiopatico e nell'iperteso (non ha interazioni con diuretici e altri farmaci antipertensivi)
- Non ha effetti sul sistema respiratorio ed è ben tollerato negli asmatici
- Se l'effetto analgesico è insufficiente, valutare il rischio cardiovascolare, renale o gastrointestinale per decidere se può essere preso in considerazione un tFANS o un COXIB da impiegare anche in associazione



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Conosci caratteristiche e modalità d'azione di FANS e COXIB?

- La classe di farmaci antinfiammatori non steroidei comprende:
- **FANS tradizionali (tFANS)**
- Inibitori selettivi della ciclossigenasi -2 (**COXIB**)
- tFANS e COXIB bloccano l'enzima ciclossigenasi (COX) che svolge un ruolo chiave nella trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandine (PGs)



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Metabolismo dell'acido arachidonico

- L'acido arachidonico (AA), liberato dai fosfolipidi della membrana cellulare a seguito di stimoli di varia natura, è ossidato dalla COX a endoperossidi ciclici che, a loro volta, sono trasformati da sintasi specifiche in prostaglandine (PGs) e in trombossano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)
- Le PGs sono autoacoidi con attività autocrina e paracrina che modulano intensità e durata di importanti risposte cellulari



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## L'isoforma COX-1 della ciclossigenasi (1)

Espressa in modo costitutivo in tutte le cellule dell'organismo, determina la sintesi di derivati dell'AA, variabili a seconda del tipo di cellula o del tessuto interessato:

- la PGE1, prodotta nelle cellule parietali della mucosa gastrica, contribuisce alla citoprotezione gastrica
- il TXA2, sintetizzato nelle piastrine, esercita un potente effetto pro aggregante e vasocostrittore
- la prostaciclina (PGI2), originata dalle cellule endoteliali, è dotata di azione vasodilatatrice e antiaggregante



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## L'isoforma COX-2 della ciclossigenasi

- L'espressione dell'isoforma COX-2 della ciclossigenasi, indotta da stimoli pro infiammatori nei monociti/macrofagi, nei fibroblasti e nelle cellule endoteliali dei vasi, determina la sintesi di PGs flogogene che producono vasodilatazione, edema e iperalgesia
- L'iperalgnesia deriva dall'infiammazione e dalla sensibilizzazione indiretta dei nocicettori dovuta all'effetto alogeno di 5-HT e bradichinina



FNOmCeO e IPASVI

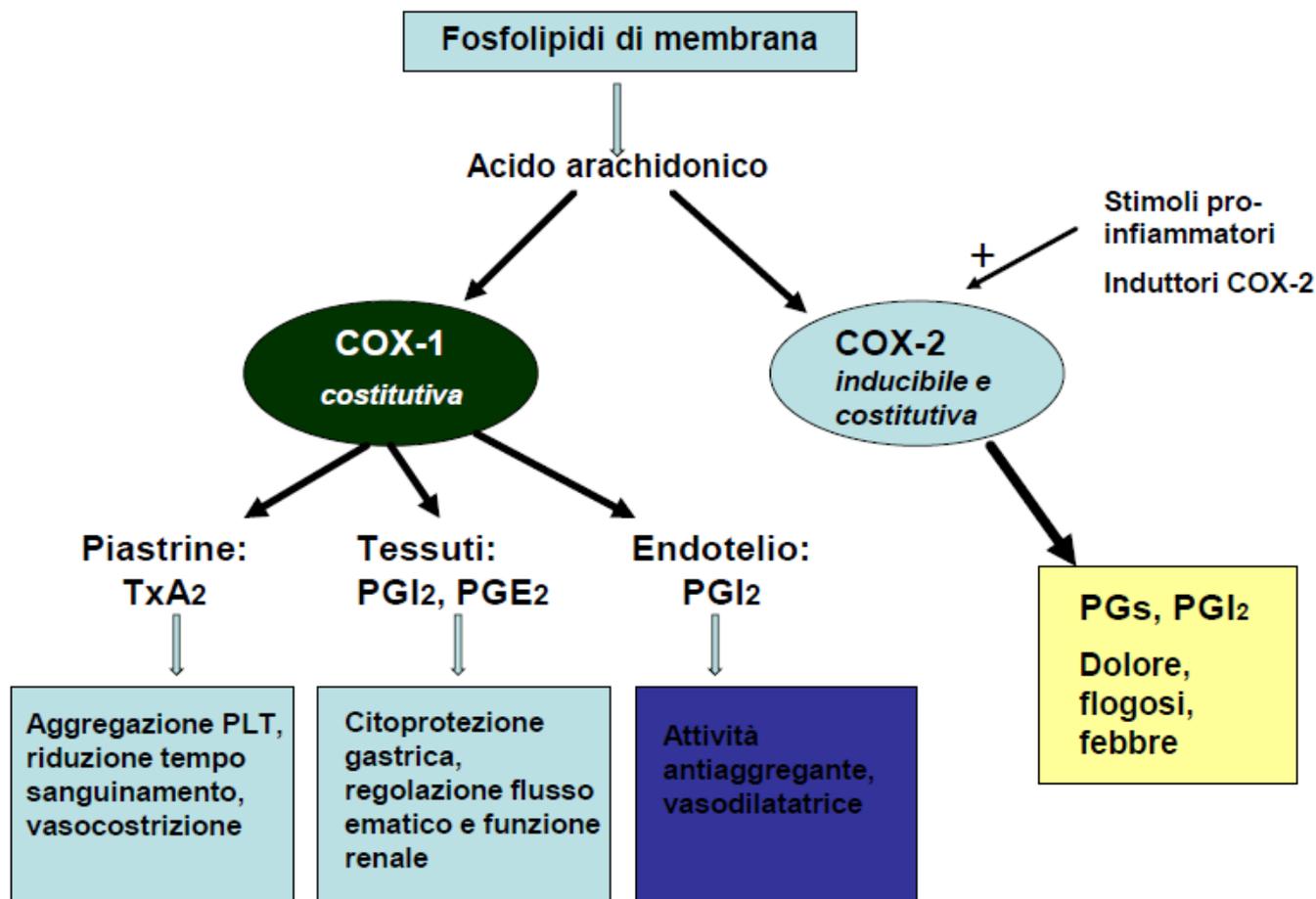
# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



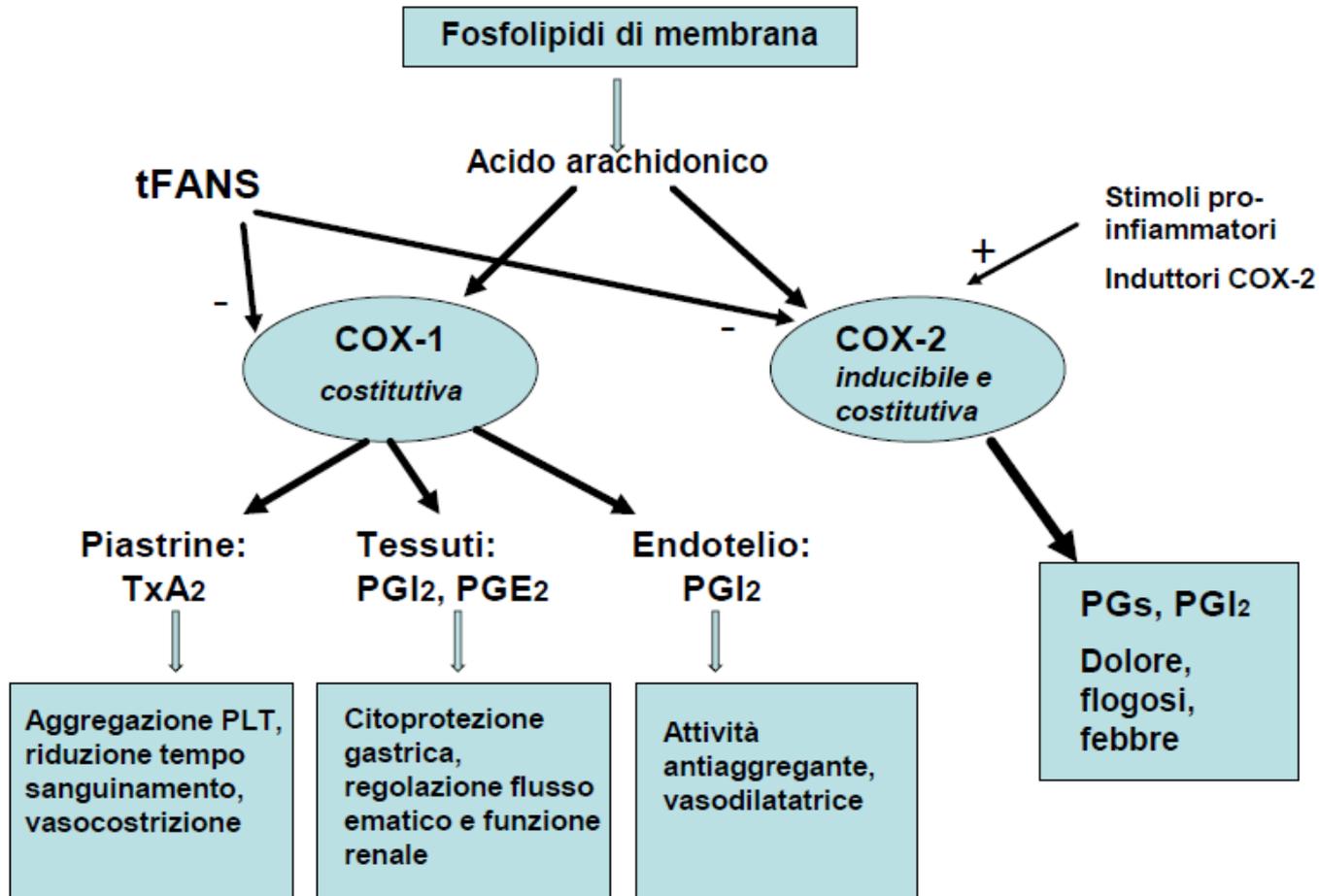
Ministero della Salute

## Metabolismo dell'AA





## Meccanismo d'azione dei tFANS





FNOmCeO e IPASVI

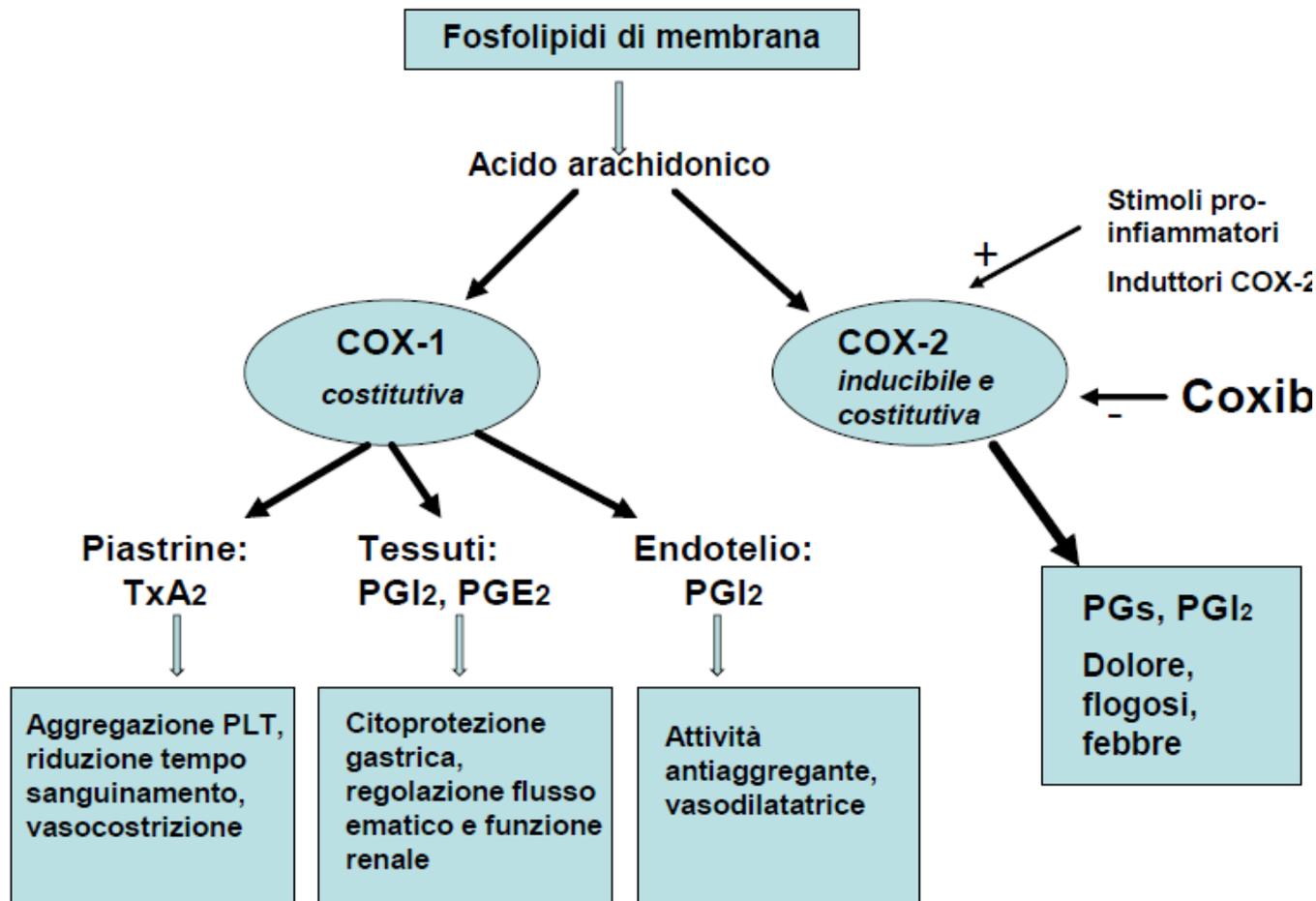
# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Meccanismo d'azione dei COXIB





FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## La selettività nei confronti della COX-2

- Non è una proprietà tutto o nulla, ma una variabile continua
- La maggior parte dei tFANS sono relativamente non selettivi e i COXIB sono solo più selettivi per la COX-2
- Nimesulide, meloxicam e diclofenac, ad esempio, di solito inseriti fra i tFANS, mostrano una inibizione preferenziale in vitro della COX-2 paragonabile a quella del celecoxib
- Etoricoxib è il COXIB in commercio in Italia dotato della selettività maggiore



# Fad In Med

FNOMCeO e IPASVI

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Selettività espressa come COX-1/COX-2 IC<sub>50</sub>

Inibitori della COX	Valori di COX-1/COX-2 IC <sub>50</sub>
Naproxene	0.49
Ibuprofene	0.56
Indometacina	2.9
Piroxicam	3.1
Meloxicam	13.8
Diclofenac	24.4
Celecoxib	32
Etoricoxib	162
Rofecoxib*	255
Lumiracoxib**	400
*ritirato dal commercio; ** non in commercio in Italia	



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Effetto antinfiammatorio e analgesico dei tFANS e dei COXIB**

- L'effetto analgesico sia dei tFANS sia dei COXIB deriva dall'inibizione della COX-2 inducibile
- tFANS e COXIB hanno pertanto la stessa efficacia terapeutica
- I tFANS, ma non i COXIB, compromettono la citoprotezione gastrica e prolungano il tempo di sanguinamento per l'inibizione della COX-1 piastrinica



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Aspirina a basse dosi, blocco della Cox piastrinica e rischio trombotico

- L'acido acetilsalicilico (ASA), bloccando irreversibilmente la COX-1 piastrinica, inibisce la sintesi di TXA2 per tutta la vita della piastrina che, essendo priva di nucleo, non può sintetizzare *nuovo* enzima
- L'equilibrio TXA2/PGI2 è spostato a favore della PGI2 la cui produzione da parte della COX-2 endoteliale, impedisce l'aggregazione delle piastrine all'interno dei vasi
- In condizioni di rischio CV elevato la sintesi di TXA2 aumenta ma i COXIB non possono contrastarla perché non inattivano la COX-1 piastrinica
- La sintesi di PGI2 da parte della COX-2 endoteliale è ridotta in presenza di una lesione aterosclerotica. I COXIB la diminuiscono ulteriormente
- I COXIB favoriscono l'aumento del rischio trombotico perché abbassano la produzione di PGI2 e lasciano inalterata la produzione di TXA2
- L'associazione di ASA a basse dosi a un COXIB blocca la produzione di TXA2 e riduce il rischio CV ma annulla anche la minore gastrolesività dei COXIB a causa della inibizione della sintesi di PGE1 gastrica



FNOmCeO e IPASVI

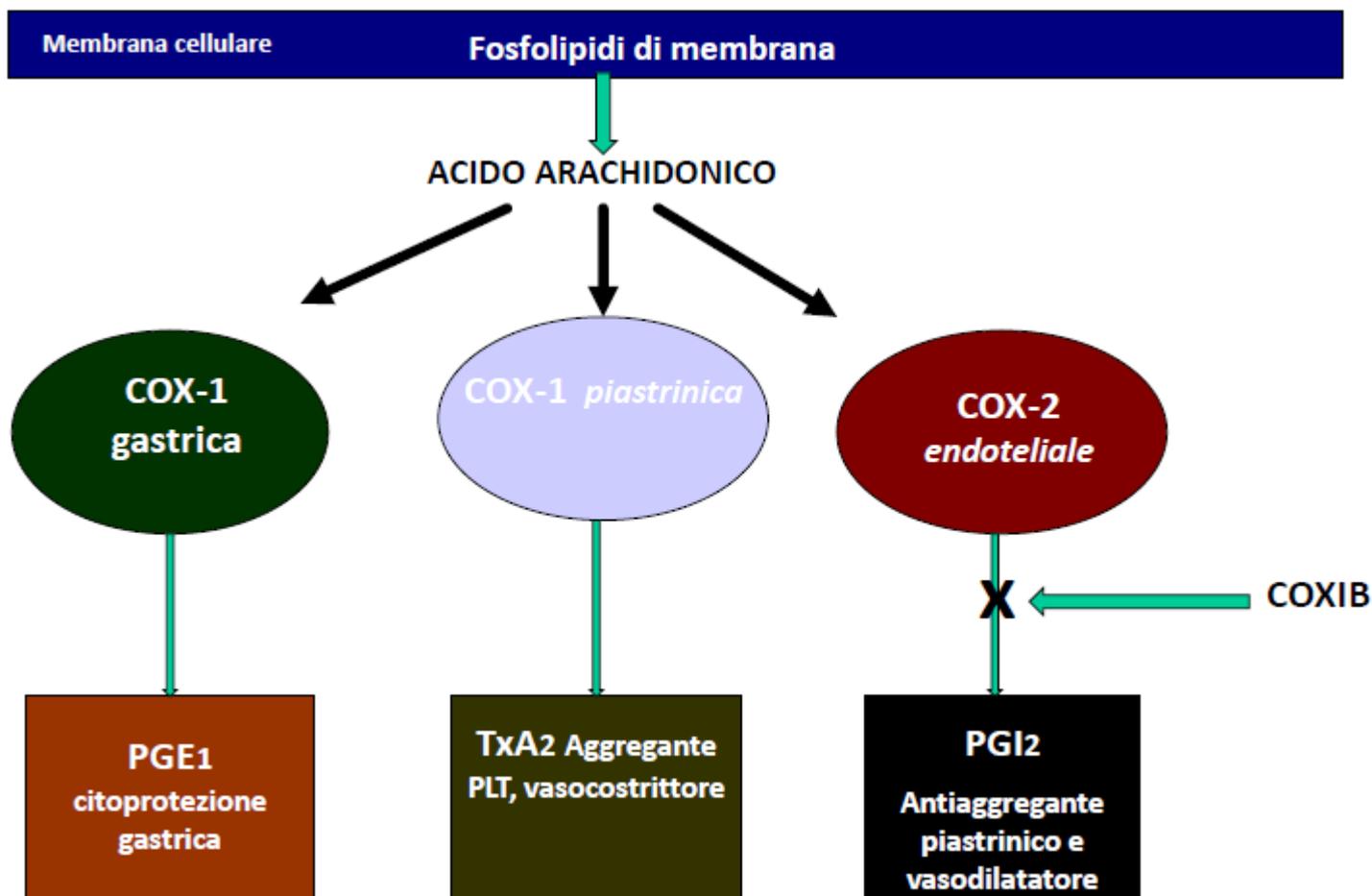
# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Aspirina a basse dosi, blocco della COX piastrinica e rischio trombotico





# Fad In Med

FNOMCeO e IPASVI

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## I principali FANS suddivisi per famiglie di appartenenza

<b>Famiglie</b>	<b>Molecole (principali)</b>
<i>Derivati dell'acido salicilico</i>	<b>Acido acetilsalicilico</b>
<i>Derivati dell'acido propionico (aril-propionici)</i>	<b>Ibuprofene</b>
	<b>Ketoprofene</b>
	<b>Naproxene</b>
<i>Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate (aril-acetici)</i>	<b>Aceclofenac</b>
	<b>Diclofenac</b>
<i>Oxicami</i>	<b>Meloxicam</b>
	<b>Piroxicam</b>
<i>Piranocarbossilici</i>	<b>Ketorolac</b>
<i>Indolici</i>	<b>Indometacina</b>
<i>COXIB</i>	<b>Celecoxib</b>
	<b>Etoricoxib</b>



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Conosci il profilo rischio beneficio di tFANS e COXIB?

### FANS e tossicità gastrointestinale

- Nella gastropatia da tFANS (dispepsia, pirosi, nausea, vomito o dolori addominali) spesso non è documentabile un danno della mucosa gastrica
- Il 20% di chi assume tFANS con regolarità mostra all'endoscopia ulcere e/o erosioni gastroduodenali ( $\geq 3$  mm di diametro) non correlate a sintomi soggettivi né allo sviluppo di complicanze
- Le complicanze gastrointestinali gravi (ulcera gastroduodenale, sanguinamento o perforazione a livello gastrico e intestinale [PUB]) si manifestano nell'1,5% dei pazienti trattati per un anno con tFANS
- I tFANS danno un rischio di PUB 2-3 volte superiore ai COXIB. I COXIB hanno un rischio gastrointestinale più basso, ma non assente
- ASA a basse dosi aumenta di 2-4 volte il rischio di PUB
- Il potenziale intrinseco di gastrolesività è maggiore per piroxicam e ketorolac e più basso per ibuprofene e diclofenac



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Odds Ratio (95% IC) per sanguinamento e perforazione del tratto GI o di emorragia acuta GI attribuito ad alcuni FANS.

<b>Farmaco</b>	<b>sanguinamento e perforazione GI</b>	<b>emorragia acuta GI</b>
Ibuprofene	2.9 (1.8 – 5.0)	2.0 (1.4 – 2.8)
Naproxene	3.1 (1.7 – 5.9)	9.1 (5.5 – 15.1)
Diclofenac	3.9 (2.3 – 6.5)	4.2 (2.6 – 6.8)
Ketoprofene	5.4 (2.6 – 11.3)	23.7 (7.6 – 74.2)
Indometacina	6.3 (3.3 – 12.2)	11.3 (7.1 – 26.3)
Piroxicam	18.0 (8.2 -39.6)	13.7 (7.1 – 26.3)
Totale	4.7 (3.8 – 5.7)	4.5 (3.6 – 5.6)

## Fattori di rischio di tossicità gastrointestinale da FANS

- Anamnesi positiva per un evento del tratto gastrointestinale superiore da tFANS
- Età  $\geq 65$  anni
- Uso concomitante di altri FANS
- Assunzione di corticosteroidi (per dosi  $\geq 10$  mg/die di prednisone)
- Terapia anticoagulante orale (warfarin)
- Impiego di antiaggreganti piastrinici e duplice terapia antiaggregante
- Impiego di inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)
- Infezione da *Helicobacter pylori* (in soggetti con pregresso sanguinamento da tFANS o da ASA a basse dosi)
- L'eradicazione dell'infezione da HP prima dell'inizio del trattamento con tFANS riduce nettamente l'incidenza di ulcere all'endoscopia



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## FANS e tossicità cardiovascolare

- I COXIB determinano 3 eventi vascolari maggiori in più, specie IMA e ictus, per 1.000 pazienti a basso rischio CV trattati per un anno rispetto al placebo
- Diclofenac (150 mg/die) e ibuprofene (2.400 mg/die) usati cronicamente mostrano un incremento del rischio trombotico simile
- Il naprossene (500 mg x 2/die) è l'unico tFANS che, come l'ASA a basse dosi, determina un'inibizione superiore al 95% della COX-1 piastrinica persistente per tutta la durata dell'intervallo posologico
- Nei soggetti a rischio CV elevato il naprossene riduce del 50% il rischio di IMA rispetto agli altri tFANS e ai COXIB
- Ibuprofene a dosi  $\leq 1.200$  mg/die non aumenta il rischio CV ma potrebbe impedire all'ASA di acetilare la COX-1 piastrinica per competizione per lo stesso sito di legame
- Questa interazione non si verifica con i COXIB e con i tFANS più COX-2 selettivi come il diclofenac e può essere evitata somministrando l'ibuprofene un'ora dopo ASA



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Rischio cardiovascolare elevato

- Malattia cardiaca in atto
- Evento ischemico cerebrovascolare
- Sindrome coronarica acuta
- Rischio CV a 10 anni superiore al 20%
- Pazienti che assumano ASA a scopo preventivo
- Diabete associato a danno della funzione renale
- Soggetti con ipercolesterolemia familiare o con ipertrofia ventricolare sinistra



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## FANS e rischio GI e CV

- Il rischio di complicanze GI dei COXIB è inferiore rispetto a quello dei tFANS ma non è del tutto assente
- I COXIB aumentano il rischio di eventi cardiovascolari
- Anche i tFANS a dosi elevate e nei trattamenti a lungo termine mostrano un lieve aumento del rischio di eventi trombotici (IMA e ictus)
- Attività e reazioni avverse di COXIB e tFANS sono parzialmente embricate, non solo perché la selettività per la COX-2 è una variabile continua, ma anche perché la COX-2 nel rene e nell'endotelio vasale è espressa costitutivamente



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## FANS, pressione arteriosa e funzione renale

- La COX-2 costitutiva renale sintetizza PGs che modulano flusso ematico, filtrazione glomerulare ed escrezione di sodio e di potassio
- **COXIB e tFANS riducono l'escrezione renale di  $K^+$  e di  $Na^{++}$  favorendo:**
  - un aumento della pressione arteriosa di circa 5 mm Hg (95% CI 1,2 – 8,7)
  - la comparsa di edema periferico e di scompenso cardiaco congestizio (SCC) o del loro aggravamento, se già presenti
- Edema e SCC sono più frequenti con etoricoxib che con diclofenac
- COXIB e tFANS possono ridurre l'efficacia di diuretici,  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori (ACE-I) e sartani (ARBs)



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **FANS e tossicità renale**

- I FANS possono causare insufficienza renale acuta (IRA) o cronica (IRC), sindrome nefrosica, nefrite interstiziale e necrosi papillare
- Il rischio di IRA è 3 volte più elevato fra coloro che assumono FANS rispetto ai controlli
- L'espressione renale della COX-2, correlata ai livelli di sodio ematico, aumenta nelle situazioni di ridotta funzionalità renale, di restrizione dietetica di sodio, nell'ipovolemia, negli anziani e in chi assume diuretici dell'ansa



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Fattori di rischio di nefrotossicità da FANS

- La nefrotossicità da tFANS e COXIB, dose e tempo correlata, può indurre insufficienza renale nel 20% dei pazienti con più di uno dei seguenti fattori di rischio:
  - **ipovolemia**
  - **scompenso cardiaco cronico**
  - **cirrosi epatica**
  - **clearance della creatinina  $\leq 60$  mL/min**
  - **età  $\geq 65$  anni**
  - **dieta iposodica**
  - **terapia con diuretici, ACE-I, ARBs o ciclosporina**



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Conosci i criteri per la prescrizione di FANS? (1)

- Prescrivere la dose efficace più bassa. Se dopo 1 settimana non si ottiene un buon effetto analgesico, passare a un altro FANS o rivalutare
- I FANS presentano un effetto tetto: l'aumento della posologia o l'associazione con un altro FANS non dà vantaggi e aumenta il rischio di reazioni avverse
- I COXIB hanno attività analgesica uguale di tFANS
- Negli anziani e nei soggetti a rischio renale è preferibile impiegare FANS a breve emivita (ibuprofene, ketoprofene, indometacina, diclofenac e celecoxib)
- Nello scompenso cardiaco grave tutti i FANS sono controindicati
- I COXIB sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle arteriopatie periferiche, nello scompenso cardiaco moderato e grave



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Conosci i criteri per la prescrizione di FANS? (2)

- I COXIB devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, di edema e in presenza di fattori di rischio CV
- Controllare peso corporeo, pressione arteriosa, elettroliti e funzionalità renale in coloro che assumono tFANS e COXIB, specie se ipertesi, nefropatici o affetti da SCC
- La somministrazione parenterale di tFANS è a rischio di gastrolesività ed è potenzialmente nefrotossica
- Prima di prescrivere un tFANS individuare e trattare i fattori di rischio modificabili per gastropatia da FANS, in particolare l' infezione da HP
- I COXIB sono preferibili rispetto ai tFANS in caso di rischio elevato di PUB se il rischio CV lo consente

## Come proteggere il paziente dagli effetti indesiderati dei FANS?

- Nei pazienti a basso rischio GI l'eccesso di PUB da tFANS è a 2-5 eventi per anno di trattamento
- La prevenzione farmacologica del danno (gastroprotezione) non è giustificata per l'elevato numero dei soggetti da trattare per evitare un evento
- La gastroprotezione con misoprostol o con inibitori della pompa protonica (IPP) ha un'efficacia sovrapponibile
- Il misoprostol (800 mg in 2-4 frazioni/die) procura spesso una fastidiosa diarrea, causa di interruzione del trattamento
- Gli IPP, meglio tollerati, riducono l'incidenza di ulcere endoscopicamente documentate rispetto al placebo e favoriscono la guarigione delle ulcere da FANS
- Il profilo di sicurezza GI di tFANS + IPP è simile a quello dei COXIB
- NNH per un caso di dispepsia in più è 17 con i COXIB e 11 con tFANS + IPP rispetto ai tFANS da soli
- Nella prevenzione delle complicanze GI, l'associazione COXIB + IPP non è migliore o peggiore di quella fra un tFANS e un IPP.



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## In sintesi come scegliere fra un tFANS e un COXIB?

- L'effetto analgesico dei tFANS e dei COXIB è analogo perché dipende dal blocco della COX-2 inducibile
- Il rischio di complicanze GI gravi da tFANS dipende dal blocco della produzione di PGE<sub>2</sub> gastrica
- Il rischio di complicanze GI dei COXIB è più basso perché non bloccano la PGE<sub>2</sub> gastrica
- I COXIB aumentano il rischio trombotico perché bloccano la produzione di PGI<sub>2</sub> ma non quella del TXA<sub>2</sub>
- Anche i tFANS a dosi elevate e nei trattamenti a lungo termine mostrano un lieve aumento di eventi trombotici
- tFANS e COXIB sono nefrotossici specie in condizioni di ipovolemia
- Attività e reazioni avverse di COXIB e tFANS sono parzialmente embricate, perché la selettività per la COX-2 è una variabile continua, e la COX-2 è espressa costitutivamente nel rene e nell'endotelio vasale
- ASA a basse dosi e naprossene riducono il rischio di IMA rispetto agli altri tFANS e ai COXIB nei soggetti a rischio CV elevato
- La sicurezza GI dei COXIB è simile a quella di tFANS + IPP
- L'associazione COXIB + IPP per prevenire le complicanze GI equivale a un tFANS+ un IPP
- La scelta di un COXIB riduce le complicanze GI ma aumenta il rischio CV



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## In base a quali criteri scegli tra un tFANS e un COXIB?

Nella scelta appropriata devono essere considerati:

- i benefici possibili e i rischi inevitabili
- i fattori di rischio CV, GI e renali individuali
- le caratteristiche dei vari principi attivi:
  - selettività per la COX-2
  - emivita
  - interazioni farmacologiche
  - potenziale aterotrombotico e di gastrolesività
- le preferenze del paziente



FNOMCeO e IPASVI



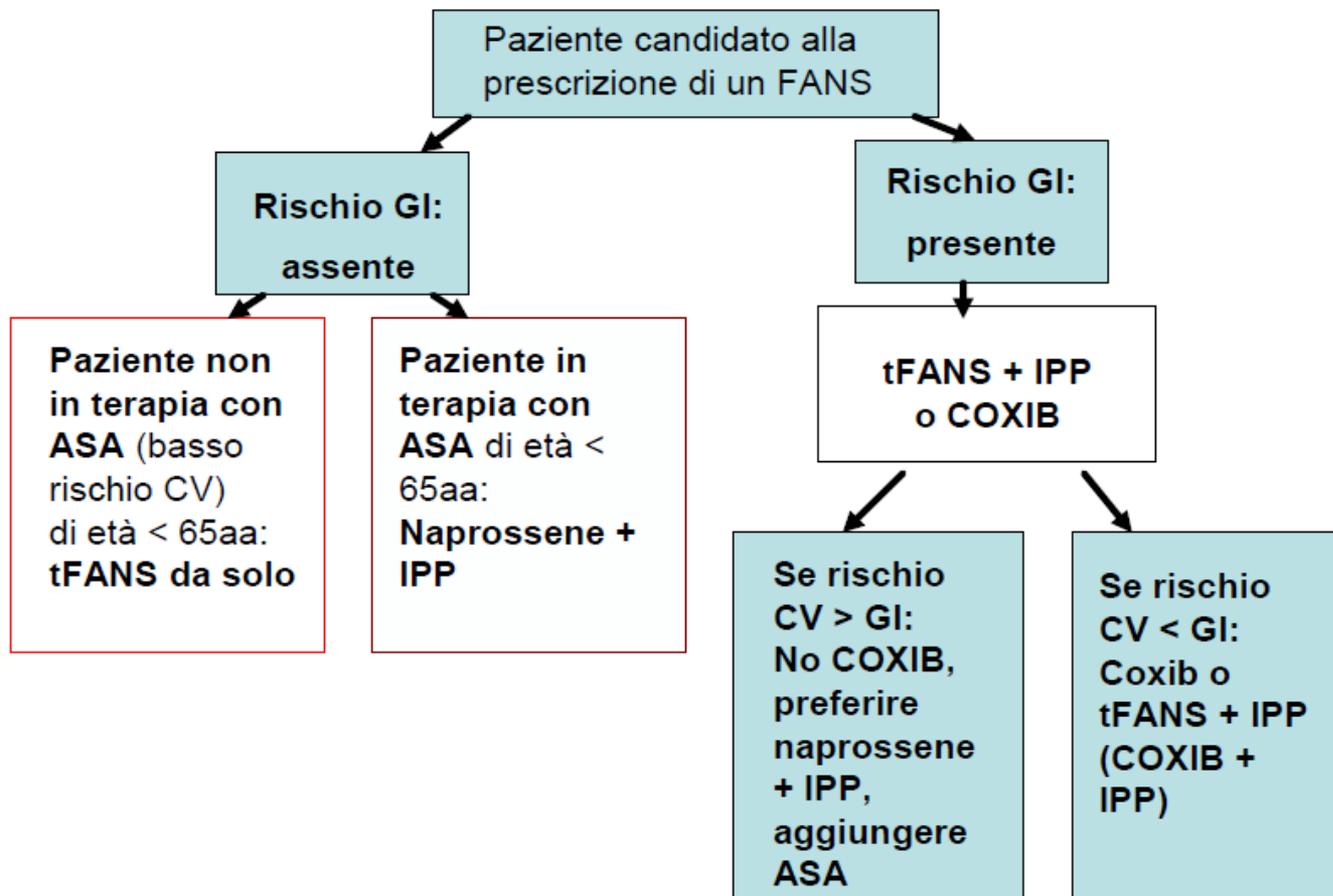
# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Algoritmo per la scelta del FANS in relazione al rischio GI e CV





FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## DCNO – Farmaci oppioidi



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Conosci caratteristiche farmacologiche e attività degli oppioidi?

### Farmacologia degli analgesici oppioidi

Gli oppioidi esercitano la loro attività analgesica legandosi a specifici recettori distribuiti a livello del SNC e periferico rappresentati da:

- recettori  $\mu$
- recettori  $\kappa$
- recettori  $\delta$

Questi recettori sono il bersaglio naturale dei peptidi endogeni encefaline, endorfine, dinorfine e nocicettine.

Gli effetti indotti dai peptidi endogeni comprendono:

- controllo e modulazione delle sensazioni dolorose
- controllo degli stati emozionali
- modulazione delle funzioni gastrointestinali, endocrine e autonome
- controllo delle capacità cognitive



# Fad In Med

FNOMCeO e IPASVI

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Selettività per i principali recettori per gli oppioidi dei farmaci oppioidi e dei peptidi oppioidi

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
<b>Peptidi endogeni</b>			
<b>Beta-endorfina</b>	+++	+++	+++
<b>Leu-encefalina</b>	+	+++	-
<b>Met-encefalina</b>	++	+++	-
<b>Dinorfina</b>	++	+	+++
<b>Farmaci oppioidi</b>			
<b>Morfina, codeina, ossicodone</b>	+++	-	-
<b>Metadone</b>	++	+	+
<b>Fentanil</b>	+++	+	-
<b>Agonisti parziali/misti</b>			
<b>Pentazocina</b>	x	+	++
<b>Buprenorfina</b>	(+++)	-	XX
<b>Antagonisti: naloxone</b>	xxx	x	XX

+ azione agonista; () azione agonista parziale; x azione antagonista; - azione nulla o trascurabile



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Attività analgesica degli oppioidi**

- Inibizione delle vie ascendenti del dolore a partenza dalle corna dorsali del midollo spinale
- Attivazione delle fibre inibitrici adrenergiche e serotoninergiche del sistema inibitore discendente che origina dai neuroni del midollo allungato (rafe magno, nucleo reticolare magnocellulare)
- Modulazione della sostanza grigia periacqueduttale e nucleo dorsale del rafe
- Azione sui recettori  $\mu$  periferici localizzati nel sito di danno tissutale e di infiammazione



# Fad In Med

FNOmCeO e IPASVI

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Effetti clinici mediati dai recettori degli oppioidi

<i>Recettore</i>	<i>Risposta alla sua attivazione</i>
<b><math>\mu</math></b>	Analgesia soprasspinale, spinale e periferica, Depressione respiratoria, miosi Euforia, Sedazione, Diminuzione motilità gastrointestinale, Dipendenza fisica, Rilascio di prolattina, anoressia, Nausea e vomito (stimolazione diretta del Chemoreceptor Trigger Zone [CTZ]),
<b><math>\kappa</math></b>	Analgesia spinale e periferica, disforia, miosi, depressione respiratoria, sintomi psicotici, sedazione, anoressia, Allucinazioni Disforia
<b><math>\delta</math></b>	Analgesia spinale, Diminuzione motilità gastrointestinale, Depressione respiratoria,



# Fad In Med

FNOmCeO e IPASVI

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Intensità degli effetti associati ai principali recettori per gli oppioidi

<b>Effetto</b>	<b><math>\mu</math></b>	<b><math>\delta</math></b>	<b><math>\kappa</math></b>
<b>Analgesia Sopraspinale</b>	+++	-?	-
<b>Analgesia Spinale</b>	++	++	+
<b>Analgesia Periferica</b>	++	-	++
<b>Depressione respiratoria</b>	+++	++	-
<b>Miosi</b>	++	-	+
<b>Ridotta motilità intestinale</b>	++	++	+
<b>Euforia</b>	+++	-	-
<b>Disforia</b>	-	-	+++
<b>Sedazione</b>	++	-	++
<b>Tolleranza/dipendenza</b>	+++	-	+
<b>+ associazione; - attività nulla o trascurabile</b>			



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Potenza farmacologica degli oppioidi

Dipende da:

- affinità tra la molecola e il recettore
- capacità di superare la barriera emato-encefalica
- potenza farmacologica specifica della molecola variabile a seconda dell'oppioide e della via di somministrazione

### Classificazione degli oppioidi in relazione alla potenza analgesica

**Oppioidi deboli o minori  
(effetto tetto)**

**Codeina, tramadolo.  
Buprenorfina (tetto molto elevato)**

**Oppioidi forti o maggiori  
(NO effetto tetto)**

**Morfina, ossicodone, metadone fentanil,  
idromorfone, tapentadolo**



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Classificazione degli oppioidi in base ad attività intrinseca e interazione recettoriale

<b>AGONISTI PURI</b> (morfina, codeina, ossicodone, fentanil)	attività intrinseca = 1 attivazione massimale del recettore rapporto dose/effetto lineare assenza di “effetto tetto”
<b>AGONISTI PARZIALI</b> (buprenorfina)	attività intrinseca fra 0 e 1 attivazione submassimale del recettore risposta inferiore a quella dell’agonista puro rapporto dose/effetto non lineare presenza di “effetto tetto”
<b>AGONISTI-ANTAGONISTI</b> (pentazocina)	azione agonista su un tipo di recettore e antagonista su altri
<b>ANTAGONISTI</b> (naloxone)	si legano al recettore senza attivarlo e bloccando l’effetto degli agonisti



# Fad In Med

FNOMCeO e IPASVI

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici

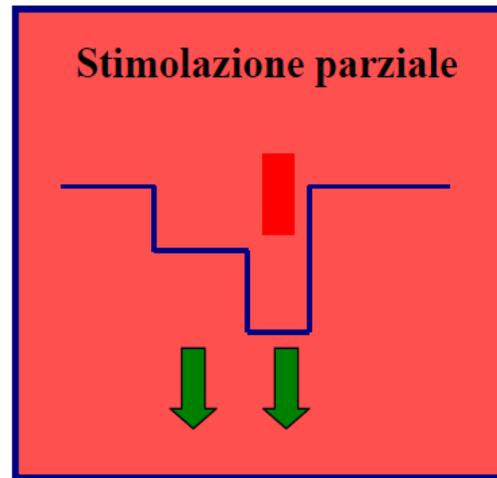


*Ministero della Salute*

## Interazione recettore/oppioidi: agonismo puro, agonismo parziale, antagonismo



**Agonista puro**



**Agonista parziale**



**Antagonista**



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Classificazione in base alla natura chimica della molecola

<b>Alcaloidi dell'oppio</b>	Morfina, codeina
<b>Derivati semisintetici degli alcaloidi dell'oppio</b>	Buprenorfina, ossicodone
<b>Derivati sintetici</b>	Metadone, meperidina, fentanil



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Classificazione in base al grado di lipofilia

<b>Oppioidi altamente lipofili</b>	Buprenorfina, fentanil
<b>Oppioidi moderatamente lipofili</b>	Metadone, meperidina, ossicodone
<b>Oppioidi scarsamente lipofili</b>	Morfina, tramadolo

## Oppioidi: effetti collaterali

- Sedazione, capogiri, nausea, vomito (stimolazione diretta della CTZ nel pavimento del IV ventricolo), sudorazione, stipsi, depressione respiratoria
- Liberazione di istamina dai mastociti con vasodilatazione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, prurito, talora broncospasmo e ipotensione
- Aumento livelli di prolattina, riduzione livelli ormoni sessuali e della libido, infertilità, disturbi umore, riduzione massa ossea



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Oppioidi: dipendenza e tolleranza

- Gli oppioidi possono causare tolleranza, dipendenza fisica
- Lo sviluppo di tolleranza è dovuto a desensitizzazione e sottoregolazione *down-regulation* e internalizzazione dei recettori oppioidi
- La tolleranza è rara a dosi terapeutiche anche protratte per lungo tempo, si instaura per l'analgesia e per la depressione respiratoria, ma non per la stipsi
- La dipendenza fisica può provocare sindrome da astinenza da brusca riduzione della dose o da somministrazione di un antagonista degli oppioidi
- La sospensione graduale della dose non procura difficoltà

## Classificazione degli oppioidi in base a rapidità e durata d'azione

<b>Rapido inizio di azione (ROO - Rapid Onset Opioid)</b>	Formulazioni ad assorbimento transmucoale Rapido inizio di azione e breve durata Trattamento mirato del BTcP
<b>Breve durata di azione (SAO - Short Acting Opioid)</b>	Formulazioni a rilascio immediato per via orale o parenterale Durata dell'effetto: 4-6 h Impiego: dolore acuto e titolazione della dose nel dolore cronico
<b>Lunga durata di azione (LAO - Long Acting Opioid)</b>	Formulazione a rilascio prolungato per via orale o transdermico Durata dell'effetto: 12-24 ore Impiego: terapia di mantenimento successiva alla titolazione (solo nel dolore cronico)



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Conosci gli oppioidi deboli (codeina e tramadolo), le loro associazioni con paracetamolo e la loro posologia?

### Codeina: farmacodinamica e farmacocinetica

- Profarmaco dotato di buona biodisponibilità per os
- Convertita in morfina, stimola i recettori degli oppioidi  $\mu$  (potenza pari a 1/10 di quella della morfina)
- Metabolizzazione epatica:
  - Il 10-20% dal CYP3A4 a norcodeina
  - il 5 -15% dal CYP2D6, essenziale per l'azione analgesica, a morfina
- Il CYP2D6 è soggetto a polimorfismo:
  - metabolizzatori ultrarapidi (5%) raggiungono più velocemente concentrazioni ematiche più elevate di morfina (possibile tossicità: sonnolenza, stipsi)
  - metabolizzatori poveri: scarsa formazione di morfina e scarso effetto
- Emivita: 3-4 h per la codeina e 2 h per la morfina
- Eliminazione: principalmente con le urine
- Bassa incidenza di tolleranza e dipendenza fisica
- Effetti collaterali: meno frequenti e intensi rispetto agli oppioidi maggiori



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Codeina + paracetamolo

- La codeina è disponibile solo in associazione con paracetamolo (30 mg + 500 mg)
- Dosaggio: 30-60 mg codeina ogni 4-6 ore
- Dose tetto: 360 mg/die
- Poiché la dose massima precauzionale del paracetamolo è di 3 g/die la dose massima somministrabile di codeina è di 180-240 mg/die pari al 50-75% della dose tetto
- **Indicazioni:** segni clinici di dolore nocicettivo di intensità moderata/severa; acuto e persistente
- **Posologia:** adulti: 1-2 cpr/buste da 500 mg di paracetamolo + 30 mg di codeina, fino a 3 volte al dì
- **Effetti indesiderati** (incidenza molto bassa): nausea, vomito, sonnolenza e vertigini, non interferisce con i processi della coagulazione



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Tramadolo

- Agonista dei recettori oppioidi  $\mu$  e in misura minore dei recettori  $\kappa$  e  $\delta$
- Inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina
- Efficace nel dolore nocicettivo e neuropatico. L'efficacia analgesica aumenta in associazione ai FANS e al paracetamolo
- Metabolizzato da CYP3A4 e CYP2D6 che trasforma il tramadolo nel metabolita attivo (O-desmetitramadolo, o metabolita M1)
- Gli scarsi metabolizzatori attraverso il CYP2D6 (7% dei caucasici) possono avere un effetto analgesico inferiore
- Controindicazioni assolute: epilessia, fattori di rischio per epilessia, assunzione di farmaci che abbassano la soglia convulsivante
- Controindicazioni relative: ipertensione endocranica, depressione respiratoria, associazione con carbamazepina



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Tramadolo: posologia e confezioni

- Dose massima/die: 400 mg nell'adulto,
- 300 mg nei pazienti di età >75 anni
- 100 mg nell'insufficienza renale (cautela se clearance della creatinina <30 mL/min)
- **Preparazioni:**
  - o gocce 10 ml, cps 50 mg
  - o preparati a lento rilascio *sustained-release* (da assumere 2 volte al giorno) 100 mg, 150 mg, 200 mg cps e 300 mg
  - o *extended-release* (dose unica serale per controllare il capogiro) cps 200 mg
  - o 5 fiale iniettabili 100 mg/2 ml
- **Aggiustare la dose nei soggetti di età >75 anni, in presenza di disfunzioni renali ed epatiche**



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Tramadolo: effetti indesiderati

- Nausea, vertigini e **capogiro** (attenzione alle cadute!) e sonnolenza
- Cefalea e tremori, confusione, alterazioni dell'umore (ansia, nervosismo, euforia), disturbi del sonno, disturbi gastrointestinali (vomito, stitichezza, secchezza delle fauci, dolore addominale, dispepsia), sudorazione e prurito
- Può causare o esacerbare un deterioramento cognitivo nell'anziano
- Può dare dipendenza, anche in pazienti senza anamnesi positiva per abuso di farmaci
- La sospensione improvvisa, anche se usato alle dosi consigliate, può indurre sintomi da astinenza
- Sospendere gradualmente, specie dopo trattamento prolungato



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Tramadolo: interazioni farmacologiche

- Aumenta il rischio di convulsioni nei pazienti con storia di attacchi epilettici, in coloro che assumono SSRI, inibitori della MAO o neurolettici o nelle condizioni di rischio aumentato (es. sindrome da astinenza alcolica)
- La carbamazepina ne riduce l'effetto analgesico
- Aumenta l'attività del warfarin
- L'associazione di tramadolo ad alte dosi con farmaci che incrementano i livelli di 5HT (SSRI, alcuni triciclici, IMAO e sibutramina e iperico) provoca una sindrome serotoninergica
- Cautela con benzodiazepine, barbiturici, neurolettici per l'aumento del rischio di depressione del SNC



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Paracetamolo + tramadolo

- L'associazione precostituita tramadolo + paracetamolo (37,5 + 325 mg pro dose) ha effetto analgesico additivo rispetto ai singoli componenti e analogo a quello dell'associazione codeina + paracetamolo, con minore tendenza a causare stitichezza e sonnolenza ma con maggiore incidenza di cefalea
- Indicazioni: trattamento sintomatico del dolore acuto da lieve a moderato
- **Posologia:** adulti, compresse da 37,5 mg di tramadolo + 325 mg di paracetamolo, da somministrare ogni 6 ore; iniziare con 2 compresse/die, aumentare, se necessario, fino a 8 al giorno



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Conosci gli oppioidi forti e le loro associazioni?

### Morfina

- Alcaloide naturale dell'oppio, agonista recettori  $\mu$  e  $\kappa$
- Assorbita rapidamente per via orale
- Esteso metabolismo epatico di primo passaggio, biodisponibilità 35% circa
- Eliminazione prevalente per via urinaria
- Accumulo di un metabolita neurotossico nei pazienti con insufficienza renale grave con agitazione, confusione mentale, delirio
- **Forme farmaceutiche:**
  - o **soluzione a rilascio immediato:** utile nella fase di titolazione (da somministrare ogni 4 ore)
  - o **compresse a rilascio prolungato 10-30-60-100 mg:** indicate nel trattamento a lungo termine (da somministrare ogni 12 ore)
  - o **infusione/Iniezione IV o SC**



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Formulazioni orali liquide di morfina

- Inizio azione rapido e breve durata d'azione permettono un aggiustamento posologico rapido e l'individuazione della dose pro die efficace in 2-3 giorni
- $C_{max}$ : entro la prima ora
- Durata di azione: l'effetto analgesico si esaurisce in 4 ore
- Utilità della forma orale:
  - "al bisogno" nei pazienti già in trattamento con le compresse a lento rilascio
  - nei pazienti con difficoltà di deglutizione
  - nei pazienti terminali che hanno bisogno di dosi elevate di morfina
- Dose iniziale nei pazienti già trattati con un oppiaceo debole: 10 mg ogni 4 ore
- Dose totale giornaliera per l'adulto: **100 - età in anni**
- Dopo 24 ore, la dose giornaliera totale va ridefinita in rapporto alle dosi supplementari richieste e, per approssimazioni successive, si può raggiungere il risultato analgesico desiderato
- Il trattamento orale può essere poi proseguito con i discoidi e le capsule a cessione controllata che hanno un picco di concentrazione più lento e una durata d'azione più prolungata (12 ore)



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Fentanil

- Agonista puro dei recettori  $\mu$ , basso peso molecolare, elevata lipofilia, 80 volte più potente della morfina
- Non impiegato per via parenterale per breve durata d'azione (30 minuti), né per os per effetto di primo passaggio del 70% della dose
- La forma transdermica prevede una cessione continua di farmaco per 72 ore
- Il tempo di latenza per la minima concentrazione efficace è di 13 ore (range 1-30 h)
- Assorbimento dell'80% della dose nelle prime 48 h e lenta riduzione della concentrazione plasmatica dalle 48 alle 72 h (possibile riduzione effetto analgesico in questa fase)
- Concentrazione allo *steady state* raggiunta a 72 ore con variabilità interindividuale fino a 5 volte
- Esteso metabolismo epatico con formazione di metaboliti inattivi
- L'eliminazione essenzialmente per via urinaria (75%) e per via fecale (9%)
- L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (ketoconazolo, claritromicina, fluvoxamina, amprenavir, ritonavir, ciprofloxacina, succo di pompelmo) provoca consistenti aumenti dei livelli sierici di fentanil con rischio di depressione respiratoria.



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Fentanil

- Forme farmaceutiche:
  - o cerotto transdermico 25-50-75-100  $\mu\text{g}$
  - o cpr transmucosali 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg
  - o spray nasale 50, 100, 200 mcg
  - o infusione/Iniezione IV, IM
- Effetti indesiderati: deprime il centro del respiro e il riflesso della tosse, procura nausea e vomito per stimolazione diretta del CTZ, miosi e stipsi
- Con il cerotto rischio di depressione respiratoria per esposizione del sistema TD a fonte di calore esterna o interna (esercizio fisico, febbre elevata)
- Impiegare solo in pazienti già in trattamento con oppioidi maggiori (60 mg morfina/die almeno da una settimana o 30 mg di ossimorfone o 8 mg di idromorfone)



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Ossicodone

- Derivato semisintetico della tebaina
- Agonista puro dei recettori  $\mu$  e  $\kappa$
- Assorbito rapidamente per via orale (Cmax dopo 3 ore)
- Biodisponibilità: 60% circa
- Metabolizzato dal Cit P450 a norossicodone e ossimorfone e a vari glucuronidi coniugati inattivi eliminati con le urine
- Emivita: 4-5 ore, durata d'azione di circa 12 ore
- L'eliminazione avviene essenzialmente per via urinaria
- Potenza analgesica 9,5 volte superiore a quella della codeina
- Dosi equianalgesiche di ossicodone: morfina orale pari a 1:2
- Negli anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Ossicodone a rilascio controllato

- Effetti indesiderati: analoghi a quelli della morfina, tendono a diminuire col passare del tempo, salvo la stipsi
- Potenzia gli effetti depressivi centrali delle fenotiazine, degli antidepressivi triciclici, degli ipnotici, dei sedativi e dell'alcol
- Il metabolismo dell'ossicodone può essere ridotto dagli inibitori del citocromo P450 come gli antimicotici azolici (es. ketoconazolo) e i macrolidi (in particolare l'eritromicina)



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Ossicodone compresse a rilascio prolungato

- Compresse a rilascio prolungato 5-10-20-40-80 mg
- La liberazione di ossicodone avviene in due fasi:
  - o la fase iniziale, relativamente veloce, in grado di produrre l'insorgenza dell'effetto analgesico precoce
  - o seguita da un rilascio più controllato che determina una durata d'azione di 12 ore
- Indicato nel trattamento a lungo termine
- Somministrazione ogni 12 ore
- Le compresse vanno deglutite intere. Non frantumare o masticare per evitare un rapido rilascio del principio attivo e l'assorbimento di una dose potenzialmente letale di ossicodone



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Buprenorfina

- Derivato semisintetico della tebaina agonista parziale recettori  $\mu$ ; antagonista recettori  $\kappa$
- Come agonista parziale ha effetti farmacologici dose-dipendenti entro un determinato arco posologico, oltre il quale, all'aumento della dose, non corrisponde incremento dell'attività
- Oppioide altamente lipofilo
- Subisce metabolismo epatico di primo passaggio
- L'eliminazione avviene prevalentemente per via fecale
- Forme farmaceutiche:
  - o cerotto transdermico 35, 52,5 e 70 mcg/h
  - o infusione IV, IM



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Buprenorfina

- Per via transdermica le concentrazioni plasmatiche aumentano gradualmente e raggiungono livelli minimi efficaci dopo 12-24 ore e un picco di concentrazione dopo 57-59 ore
- La buprenorfina somministrata per via transdermica presenta una potenza mg per mg pari alla metà di quella del fentanyl transdermico
- Effetti indesiderati sistemici: nausea, vomito, stitichezza, vertigini, stanchezza, cefalea, sedazione e sonnolenza
- La dose iniziale raccomandata è quella più bassa (35 mcg/ora)
- La dose deve essere determinata individualmente finché non si ottiene un buon controllo del dolore; data la lentezza di comparsa dell'effetto analgesico, una prima valutazione va fatta solo dopo 24 ore



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Idromorfone

- Oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori  $\mu$
- Proprietà farmacologiche e farmacocinetiche molto simili a quelle della morfina e potenza 7,5 volte superiore
- Assorbimento rapido ma incompleto dal tratto gastrointestinale
- Biodisponibilità media del 50%
- Presenta un elevato volume di distribuzione tessutale e attraversa la placenta
- Emivita plasmatica (cpr a rilascio modificato): circa 16 ore.
- Oltre il 95% è metabolizzato a livello epatico mediante glucuronidazione:
  - a idromorfone-3-glucuronide (H3G), sprovvisto di attività analgesica ed eliminato prevalentemente con le urine
- Idromorfone, a differenza di morfina, **non** ha come metabolita il 6-glucuronide (M6G), che invece possiede attività analgesica e depressiva sul SNC
- Nell'insufficienza renale grave, l'emivita viene triplicata: disporre un intervallo più lungo tra le dosi
- Se clearance della creatinina di 40-60 ml/min, i livelli ematici di idromorfone risultano 2 volte più elevati rispetto alla norma, ma l'emivita di eliminazione rimane invariata



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Idromorfone

- Forme farmaceutiche: cpr a rilascio controllato 8, 16, 32, 64 mg
- Posologia: dose iniziale nei pazienti non in terapia con oppiacei 8 mg ogni 24 ore, da aumentare in funzione della risposta analgesica.
- Dose iniziale nei pazienti in terapia con oppiacei: basarsi sulla dose/die in atto di oppiacei, adottando dosi equianalgesiche standard
- La compressa deve essere assunta intera con un bicchiere d'acqua, ogni giorno circa alla stessa ora, senza masticarla, dividerla o frantumarla
- Effetti indesiderati: a dosi equianalgesiche, il profilo degli effetti indesiderati dell'idromorfone è del tutto sovrapponibile a quello della morfina e degli altri oppiacei. Negli studi di confronto, le reazioni avverse più frequenti sono state nausea e vomito, stitichezza, sonnolenza e vertigini



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Metadone

- Potente agonista recettori  $\mu$  (analgesia sovraspinale) e dei recettori  $\delta$  (analgesia spinale)
- Attività agonista sui recettori NMDA (N-Metil-D-aspartato) (dolore neuropatico?)
- Inibitore reuptake NA e 5HT (efficacia paragonabile a un TCA?)
- Meno soggetto a tolleranza a lungo termine rispetto a morfina
- Polimorfismo geni codificanti per recettore  $\mu$
- Prolungamento dose dipendente del QT (possibile torsione di punta)



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Metadone

- Elevata lipofilia. Assorbimento prevalentemente gastrico
- Biodisponibilità: 80% (41-98%)
- T<sub>max</sub>: 1.5-2.8 ore
- Emivita: 24 ore (13-100 h) con ampia variazione interindividuale influenzata dal pH urinario
- Tempo per il raggiungimento dello steady state: 35-325 ore
- Volume distribuzione ampio, allo steady state solo 1-2% del metadone contenuto nell'organismo è presente nel sangue
- La "riserva" tissutale mantiene la concentrazione plasmatica
- Legame proteico: 85-90%
- Inizio attività analgesica: 30-60 minuti
- Durata azione: 4-8 ore
- Somministrazione: ogni 6-8 ore
- Eliminazione: principalmente epatica (CYP3A4, CYP2B6, Cyp2C9, CYP 2C19); escrezione renale meno importante influenzata dal pH urinario
- Metaboliti NON farmacologicamente attivi



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Tapentadolo

- Analgesico oppioide agonista recettore  $\mu$  affinità 50 volte inferiore a morfina
- Inibitore ricaptazione noradrenalina
- Biodisponibilità: 32%
- $C_{max}$ : 3-6 h
- Metabolismo: coniugazione con formazione metaboliti glucuronati o solfati
- Eliminazione: renale
- Emivita: 4 h



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Tapentadolo

- Forme farmaceutiche: cpr rilascio prolungato 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg da assumere intere senza frantumare iniziando con 50 mg x 2/die aumentando di 50 mg ogni 12 h ogni 3 giorni
- Dose massima: 500 mg/die
- Tapentadolo/morfina: 2,5:1
- Tapentadolo/ossicodone: 5:1



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Tapentadolo effetti indesiderati e avvertenze

- Eventi avversi gastrointestinali: nausea, vomito e stitichezza
- Xerostomia, diarrea, prurito e dispepsia
- Cefalea, vertigine e sonnolenza
- Disturbi di tipo psichiatrico in particolare insonnia, ansia, depressione, irritabilità e irrequietezza
- Il tapentadolo ha un potenziale di abuso e di dipendenza
- In seguito a improvvisa interruzione del trattamento possono verificarsi sintomi di astinenza



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Paracetamolo + ossicodone

- Meccanismo d'azione: paracetamolo: interazione con sistema oppioide, cannabinoide e serotoninergico + ossicodone agonista oppioide completo con azione simile alla morfina con affinità per i recettori  $\kappa$ ,  $\mu$  e  $\delta$  del cervello e del midollo spinale. Ha una potenza 2 volte superiore alla morfina
- Obiettivo: modulazione dell'impulso nocicettivo di diversa origine
- 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
- Posologia: adulti, compresse da 325 mg di paracetamolo + 5, 10 o 20 mg di ossicodone, 3-4 volte al giorno



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Ossicodone + naloxone

- Meccanismo d'azione: ossicodone, oppioide semisintetico agonista puro dei recettori  $\mu$  e  $\kappa$  del cervello, del midollo spinale e degli organi periferici + naloxone, antagonista di tutti i tipi di recettori per gli oppioidi, associato per contrastare la stipsi indotta dall'ossicodone per blocco della sua azione a livello dei recettori per gli oppioidi del tratto gastrointestinale
- Biodisponibilità naloxone per os: < 3% (metabolismo di primo passaggio epatico). Con ridotta funzionalità epatica e renale, l'assorbimento sistemico di naloxone aumenta in modo consistente: attenzione negli anziani!
- Effetti indesiderati gastrointestinali: in genere di lieve o modesta entità in un paziente su 5, con maggiore incidenza di diarrea (5,1%) e dolore addominale (3,8%). La diarrea è un possibile effetto del naloxone
- **N.B.:** Nei trattamenti a lungo termine con alte dosi di oppioidi, il passaggio all'associazione ossicodone/naloxone può provocare una sindrome da astinenza

## Ossicodone + naloxone

- Forme farmaceutiche: cpr da 5 mg + 2,5 mg rilascio prolungato, 10 mg + 5 mg rilascio prolungato, cpr da 20 mg + 10 mg rilascio prolungato
- Somministrare a intervalli di 12 ore
- Indicazione: trattamento del dolore grave che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici
- Posologia:
  - o in caso di inizio di terapia con oppioidi o di aggiustamento della dose è indicato iniziare con 5 mg/2,5 mg
  - o i pazienti già in trattamento con oppioidi possono iniziare con dosi più alte in base alla precedente esperienza
- La dose massima giornaliera è di 80 mg/20 mg



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Conosci i farmaci adiuvanti, la classificazione e le indicazioni d'impiego?

### Analgesici adiuvanti

- **Antidepressivi triciclici (TCA) e antidepressivi non triciclici (SNRI)**
- **Antiepilettici (AED)**
- Una chiara superiorità dei TCA sugli AED nel dolore cronico non è stata dimostrata
- I TCA sono di prima scelta per costo inferiore e se necessita anche terapia dei disturbi del sonno
- Trattamento con TCA e AED: iniziare piano (dosi basse) e aumentare gradualmente
- Di solito non servono dosi elevate per raggiungere il risultato terapeutico
- La mancata risposta a basse dosi: titolare prima di considerare il farmaco come inefficace
- La durata del periodo di prova è 6 settimane



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Antidepressivi triciclici (TCA)

- Composti a **struttura terziaria**: imipramina, amitriptilina, clorimipramina, doxepina
- Composti a **struttura secondaria**: desipramina, nortriptilina
- Le amine terziarie bloccano maggiormente la ricaptazione della serotonina, quelle secondarie sono più efficaci nel bloccare quella della noradrenalina
- Attività analgesica non dipendente da effetto antidepressivo. Effetto analgesico in parte diretto e in parte indiretto (riduzione dell'ansia e della depressione)
- L'effetto analgesico è più rapido (3-10 giorni) di quello antidepressivo (2-4 settimane) e compare a dosi inferiori
- La dose efficace è più bassa (dal 30 al 50%) di quella antidepressiva
- I TCA sono efficaci nel dolore neuropatico diabetico e post-erpetico, nella fibromialgia, nella cefalea e nella lombalgia



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Meccanismo d'azione dei TCA

- Blocco della ricaptazione di 5HT e NA a livello sinaptico
- La maggior disponibilità di questi neurotrasmettitori aumenta l'attività inibitoria sulla trasmissione nocicettiva (attivazione vie modulatorie discendenti con inibizione sulla trasmissione degli impulsi lungo le vie della nocicezione)
- L'azione degli AT deriverebbe anche da blocco dei canali del sodio
- Una revisione di 31 RCT fornisce una prova robusta dell'efficacia dei TCA nel trattamento del dolore neuropatico (RR 2,1; 95% CI 1,8-2,5)
- Efficacia dell'amitriptilina NNT = 3,1 (95% CI 2,5-4,2)



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Effetti indesiderati degli ATC

- Da blocco dei recettori colinergici di tipo muscarinico: xerostomia, stitichezza, visione offuscata, tachicardia, difficoltà alla minzione
- Da blocco dei recettori istaminergici  $H_1$ : sedazione e confusione mentale
- Da blocco dei recettori  $\alpha_1$ -adrenergici: ipotensione ortostatica, disturbi sessuali
- Incidenza: 33%
- Frequenza degli effetti collaterali minori (secchezza della bocca, stitichezza e visione confusa): 1 paziente su 3 (NNH=2, 7)
- Gli effetti più seri (che determinano abbandono del farmaco) si verificano in 1 paziente su 14

## **Controindicazioni dei TCA**

- Disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca (blocco A-V di secondo e terzo grado, intervallo Q-T prolungato)
- Glaucoma ad angolo chiuso



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Amitriptilina

- Iniziare con una bassa dose (10 mg/die nell'anziano anche meno) in unica somministrazione preferibilmente serale per sfruttare l'effetto sedativo e aumentare con molta gradualità
- Il dosaggio efficace per l'uso analgesico, raramente supera i 25-50 mg al giorno
- Sospendere il farmaco gradualmente per la possibilità che si verifichi una sindrome da sospensione, specie per le posologie più alte e per l'uso prolungato



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Duloxetina

- Inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI)
- Biodisponibilità media del 50% (32%-80%)
- Livelli plasmatici di picco: 6 ore a stomaco vuoto e 10 ore dopo i pasti
- Metabolizzazione epatica a metaboliti inattivi eliminati principalmente con le urine (72%)
- Emivita media: 12 ore (8-17 ore) con variabilità interindividuale legata a sesso, età e fumo
- Indicazioni approvate: neuropatia diabetica
- Non è di prima scelta nel dolore neuropatico ma è un'alternativa quando altri trattamenti hanno fallito o non sono appropriati
- **Posologia:** Nel dolore neuropatico, il dosaggio di partenza e raccomandato per il mantenimento è di 60 mg una volta al giorno



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Duloxetina

- Effetti indesiderati: nausea, xerostomia, insonnia, affaticamento, capogiri, sonnolenza, aumento della sudorazione, diminuzione dell'appetito, aumento della pressione arteriosa. Nei maschi disfunzione erettile, ritardata eiaculazione, disturbi della eiaculazione, anorgasmia e diminuzione della libido
- Sintomi da brusca sospensione: capogiri, nausea, insonnia, cefalea e ansia
- Controindicazioni: insufficienza renale grave (clearance della creatinina  $<30$  ml/min), pazienti emodializzati o con epatopatia moderato-grave (classe B Child-Pugh)
- Avvertenze. la comparsa di midriasi in pazienti trattati con duloxetina ne sconsiglia l'uso nel glaucoma o nell'aumentata pressione intraoculare
- Interazioni: aumento concentrazioni di duloxetina in associazione a inibitori del CYP1A2 (es. fluvoxamina e ciprofloxacina) e CYP2D6 (es. fluoxetina, paroxetina, chinidina)
- La duloxetina è un induttore del CYP2D6 con possibile aumento dei livelli sierici degli antidepressivi triciclici, di flecainide, propafenone e fenotiazine



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Carbamazepina (CMZ)

- Bloccante dei canali del sodio voltaggio dipendente agisce sull'eccitabilità del nervo lesionato
- Rallenta la velocità di ripresa dei canali del sodio dalla fase di inattivazione
- Inibisce la scarica ripetitiva dei potenziali d'azione evocati da una depolarizzazione prolungata dei neuroni
- Diminuisce la liberazione di NT eccitatori, modula i canali del calcio di tipo L ad alta soglia coinvolti nel meccanismo della sensibilizzazione centrale
- Aumenta la liberazione di 5HT e accresce la trasmissione dopaminergica
- Indicazioni: nevralgie facciali, in particolare per le forme essenziali delle nevralgie trigeminale e glossofaringea
- L'efficacia è stata dimostrata in studi controllati anche nella neuropatia diabetica
- La posologia ottimale, solitamente compresa tra 600 e 900 mg, viene raggiunta gradualmente per evitare effetti indesiderati come sonnolenza o capogiri



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Carbamazepina (CMZ)

- Effetti collaterali di frequente riscontro sono sedazione, nausea e vomito, disturbi dell'equilibrio, che risultano dose dipendenti ed il più delle volte transitori; possono essere minimizzati partendo da un basso dosaggio (100 mg x 2) e aumentando gradualmente fino a un massimo di 1.200 mg al giorno divisi in 3-4 somministrazioni
- Circa 1 paziente su 4 presenta sonnolenza, atassia, vertigini o stitichezza (NNH=3,7). Effetti collaterali più rari ma più preoccupanti sono la sindrome da inappropriata secrezione di ADH, la leucopenia e piastrinopenia, l'epatotossicità
- In caso di trattamento cronico si ritiene opportuno monitorare la concentrazione ematica di CMZ, la crasi ematica e la funzionalità renale



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Gabapentin

- Aumenta la concentrazione di GABA il neurotrasmettitore inibitorio per stimolazione dell'attività della GAD, l'enzima che ne promuove la sintesi per decarbossilazione dell'acido glutammico
- Agonista del recettore del GABA per legame con proteina di membrana con struttura simile a quella della subunità  $\alpha_2\delta$  del canale del  $\text{Ca}^{++}$  voltaggio dipendente di tipo L
- *Indicazioni:* nevralgia post-erpetica, neuropatia diabetica e tutte le forme di dolore neuropatico NNT 3,2 e 3,8
- Effetti indesiderati: confusione mentale (sonnolenza) e vertigini, edemi periferici



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Gabapentin

- Posologia: varia da 150 a 600 mg al giorno, suddiviso in due o tre somministrazioni  
Al fine di evitare gli effetti collaterali è opportuno testare il farmaco con una dose bassa: 100 mg tre volte al giorno per poi aumentare gradualmente a seconda della presenza o meno di tali reazioni
- La dose massima è di 3.600 mg al giorno, frazionati in 3 o 4 somministrazioni
- Per il suo profilo farmacologico favorevole alcuni autori lo considerano il farmaco di prima scelta per il dolore neuropatico. Tuttavia due revisioni sistematiche non hanno evidenziato una superiorità rispetto a CMZ. E' comunque anche da considerare che si tratta dell'unico farmaco che in Italia ha l'indicazione ufficiale per il dolore neuropatico negli adulti a partire dai 18 anni



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Pregabalin

- Analogo del GABA, il principale neurotrasmettitore cerebrale con funzione inibitoria, si lega alla subunità alfa2-delta dei canali del calcio voltaggio-dipendenti del SNC riducendo la depolarizzazione indotta dall'entrata del calcio nelle cellule. Questa attività, responsabile degli effetti sul dolore neuropatico e sull'ansia, procura una modulazione nel rilascio di glutammato, noradrenalina e sostanza P
- Sebbene il pregabalin sia un analogo del GABA, non ha effetti diretti GABA-mimetici e non si lega direttamente ai recettori GABAA o GABAB o a quello delle BDZ
- Assorbito rapidamente per os, la biodisponibilità è intorno al 90%
- Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in circa 1,5 ore
- Dopo somministrazioni ripetute, raggiunge lo steady-state in 24-48 ore
- Il cibo rallenta la velocità di assorbimento, ma non la quota di farmaco assorbito
- Non si lega alle proteine plasmatiche e viene eliminato pressoché totalmente (98%) immodificato con le urine
- Non sono state rilevate interazioni farmacologiche



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Pregabalin

- Nei pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min) è necessario ridurre la posologia giornaliera
- L'emivita plasmatica è di circa 6,3 ore
- Il volume di distribuzione è 0,5 L/kg
- E' stato usato per il dolore neuropatico di varia origine e la sua efficacia è stata dimostrata mediante studi controllati, nelle neuropatie post-erpetica e diabetica
- Gli effetti collaterali più frequenti sono: sonnolenza, vertigini, astenia e atassia, tuttavia sono meno frequenti che con gli altri anticonvulsivanti
- Xerostomia, spossatezza, offuscamento della vista e diplopia, edemi periferici, soprattutto nei pazienti anziani con neuropatia periferica), disturbi dell'attenzione, aumento di peso, stitichezza, atassia, incoordinazione motoria, euforia, amnesia, confusione e tremori
- Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace
- Nella scheda tecnica del farmaco si raccomanda di sospendere il trattamento in modo graduale nell'arco di almeno una settimana



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Clonazepam

- Benzodiazepina la cui azione è mediata dai recettori GABA-A con aumento della conduttanza al cloro, che crea iperpolarizzazione cellulare e quindi riduzione dell'eccitabilità
- Efficacia dimostrata nella terapia del dolore in pochi studi controllati che nel dolore neuropatico
- Benché i lavori pubblicati presentino casi aneddotici e utilizzo soprattutto in caso di dolore lancinante, a scarica, nella pratica clinica clonazepam si è rivelato efficace, con scarsissimi effetti collaterali, in pazienti con dolore continuo, urente, di origine centrale o periferica.

### Impiego clinico

- La risposta si ottiene solitamente già a un dosaggio molto basso, 1-1,5 mg/die, anche se a distanza di 1 o 2 mesi l'efficacia antalgica risulta attenuarsi e può rendersi necessario un aumento del dosaggio



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Cannabinoidi

- Utilizzabili solo quando i farmaci di prima linea si rivelino poco efficaci o inefficaci, specie nel dolore neuropatico
- Sono farmaci di seconda linea per la loro ridotta efficacia, dimostrata in trial clinici controllati, e per gli effetti collaterali e quindi per il basso indice terapeutico



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Corticosteroidi

- A dosi elevate per:
  - o infiltrazioni dei tessuti molli
  - o compressione del midollo spinale
  - o cefalea da incremento pressione intracranica
  - o compressione acuta di un nervo periferico
  - o per diminuire la distensione dei visceri (es. distensione della glissoniana nei tumori epatici)



FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Il dolore oncologico

**C. Longhi, A. Goisis**



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Premesse

Il dolore è uno dei sintomi principali nel malato oncologico, in ogni fase di malattia, purtroppo spesso sottovalutato e sottotrattato, con un elevato impatto negativo sulla qualità della vita e delle relazioni del malato e della sua famiglia

Il riconoscimento precoce del dolore fisico è indispensabile al fine di evitare che, da sintomo saltuario, possa, se non curato, diventare esso stesso una malattia



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Epidemiologia

La prevalenza del dolore da cancro varia in rapporto al tipo di neoplasia: è del 20% nei malati affetti da linfomi-leucemie, del 65-70% nei pazienti affetti da carcinoma dello stomaco, utero, polmone, prostata, dell'80% nei pazienti affetti da tumori del distretto ORL e delle vie biliari, del 95% nei malati affetti da carcinoma della mammella, colon-retto, tumori cerebrali, del 100% nei malati affetti da carcinoma del pancreas, cervice uterina, ovaio



FNOmCeO e IPASVI

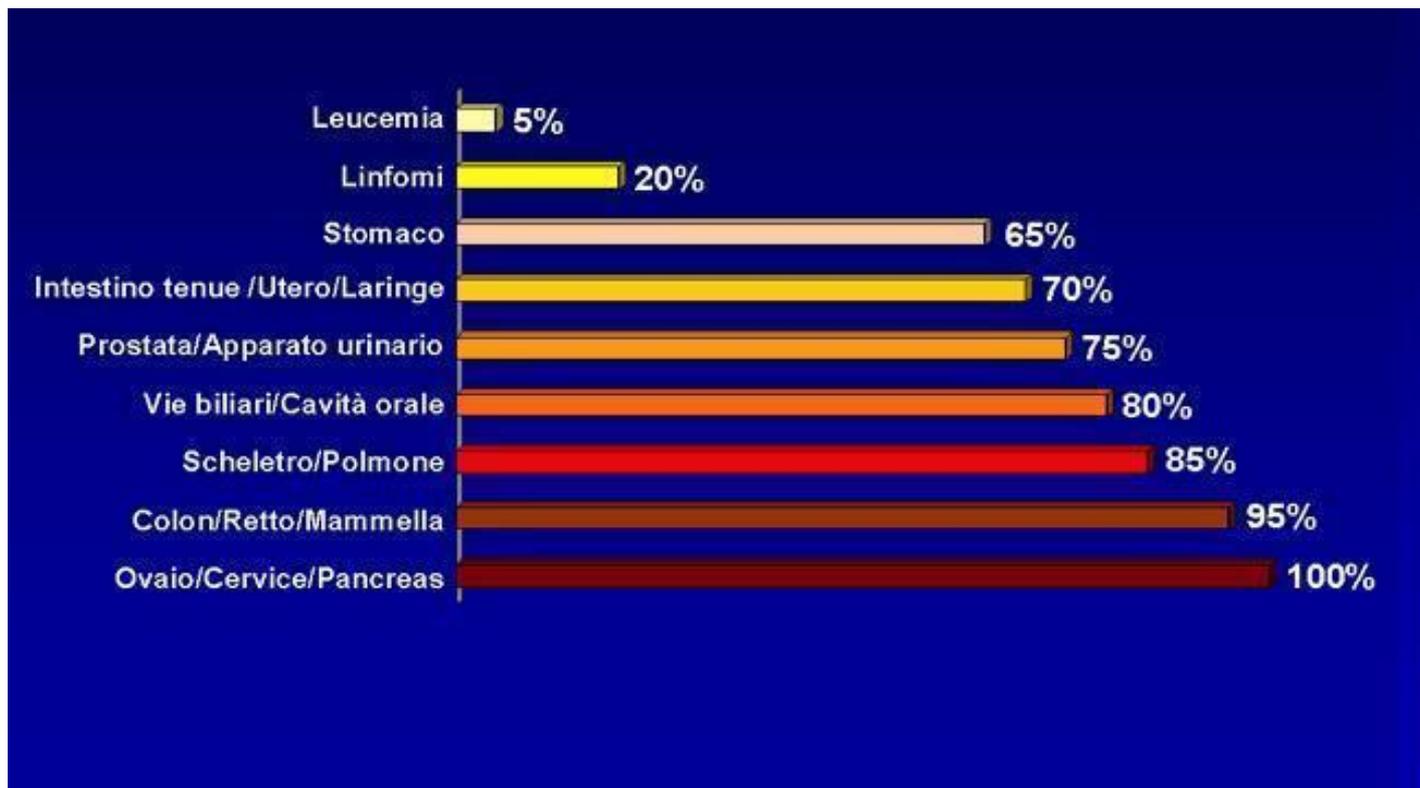
# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Prevalenza del dolore in base alla forma di cancro





FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

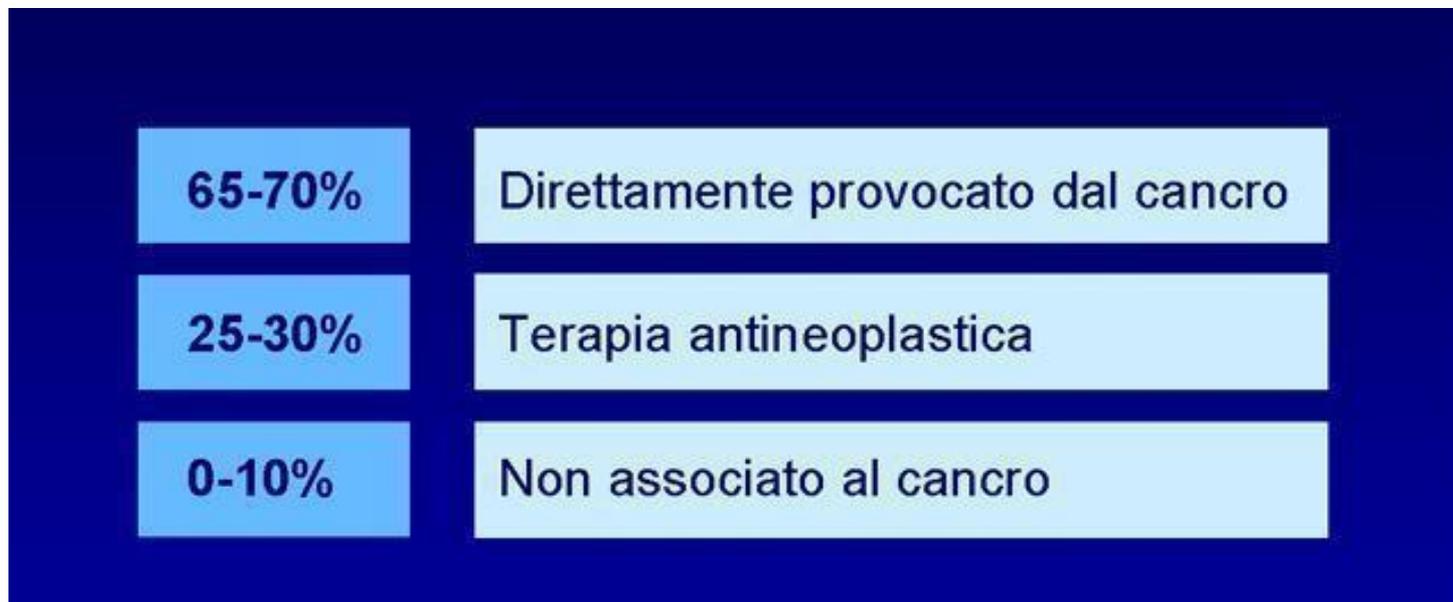
La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Causa del dolore

- Nella maggior parte dei casi il dolore cronico è direttamente provocato dal cancro





FNOMCeO e IPASVI

# Fad In Med

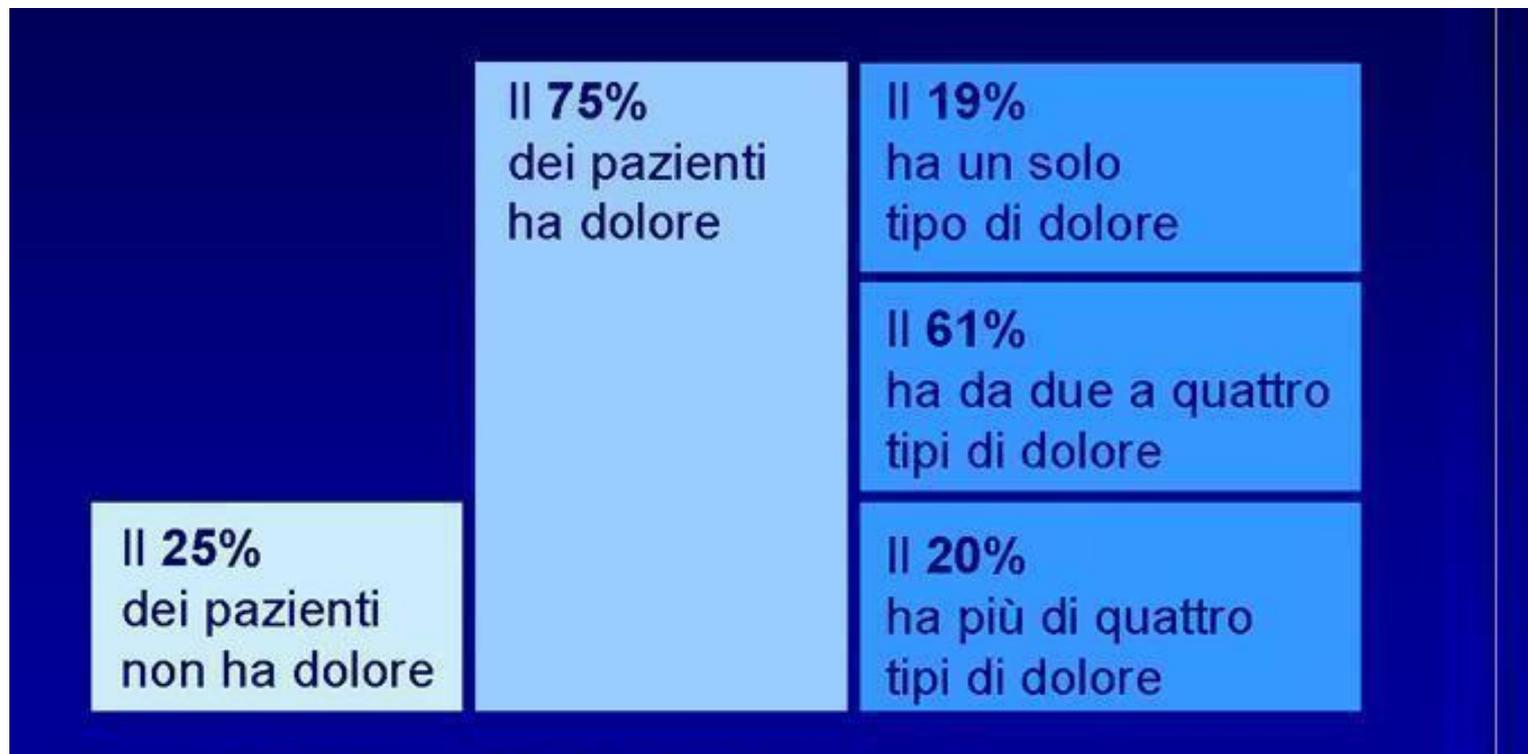
La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Componenti del dolore

- La maggior parte dei pazienti ha 2 o più tipi di dolore





FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## PDTA del malato oncologico con dolore

1. ascoltare la narrazione del paziente relativa al “suo” dolore
2. ricercare la causa del dolore (il tumore, le terapie, altre cause non correlate al tumore)
3. **definire le caratteristiche del dolore (PQRST)**
4. **misurare il dolore** (min e max nelle 24 ore e dolore puntuale)
5. valutare le terapie già prescritte e la loro efficacia e tollerabilità
6. valutare lo stadio della malattia e l’attesa di vita
7. impostare la terapia informando il paziente degli obiettivi stabilendo una **“alleanza terapeutica”**



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Descrivere le caratteristiche del dolore Schema P Q R S T

**P**ROVOCAZIONE: Cosa lo provoca? Cosa lo migliora? Cosa lo peggiora?

**Q**UALITA': A cosa assomiglia? (CARATTERISTICHE QUALITATIVE)

**R**ADIAZIONE: Come si diffonde?

**S**EVERITA': Quanto influisce sulla vita? (SCALE)

**T**EMPO: Peggiora in particolari momenti (giorno o notte)?



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Misurare il dolore (1)

Nonostante il linguaggio comune, è frequente la discrepanza tra la valutazione di intensità riferita dal paziente e la valutazione del medico o dell'infermiere

Per questo motivo il dolore deve essere misurato

Misurazioni successive con lo stesso strumento forniranno indicazioni sulla efficacia della terapia antalgica



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Misurare il dolore (2)

- **VAS** (Visual Analogue Scale) Scala analogico visiva
- **VDS** (Verbal Descriptor Scale) Scala descrittiva semplice dell'intensità del dolore
- **NRS** (Numeric Pain Intensity Scale) Scala numerica da 1 a 10 dell'intensità del dolore
- **PRS** (Happy Face Pain Rating Scale) Scala a faccine ad uso pediatrico



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Misurare il dolore (3)

### Scala analogico visiva (VAS)

**DOLORE**

**Nessun  
dolore**

**Il massimo  
dolore  
possibile**



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Misurare il dolore (4)

### Scala verbale a 6 livelli (VDS)

#### DOLORE

<b>Nessuno</b>	<b>1</b>
<b>Molto lieve</b>	<b>2</b>
<b>Lieve</b>	<b>3</b>
<b>Moderato</b>	<b>4</b>
<b>Forte</b>	<b>5</b>
<b>Intollerabile</b>	<b>6</b>



# Fad In Med

FNOMCeO e IPASVI

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Misurare il dolore (5)

### Scala numerica a 10 livelli (NRS)

#### DOLORE

**Nessun  
dolore**

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

**Il massimo  
dolore  
possibile**



FNOmCeO e IPASVI

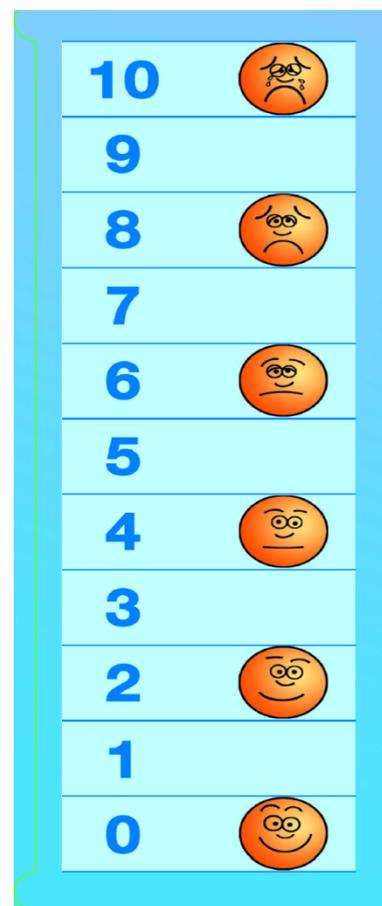
# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Misurare il dolore (6)





FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Misurare il dolore (7)

### Scale intensità

DOLORE LIEVE = da 0 a 4

DOLORE MEDIO = da 5 a 6

DOLORE SEVERA = >7

Una buona terapia antalgica deve mantenere il **dolore <4**



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Trattare il dolore (1)

### Linee guida sul trattamento del dolore oncologico

- Scala OMS (*WHO: Cancer Pain Relief, Ginevra, 1986*)
- Raccomandazioni EAPC sull'uso degli oppioidi nel dolore da cancro (*Hanks, BJC 2001*)



FNOMCeO e IPASVI

# Fad In Med

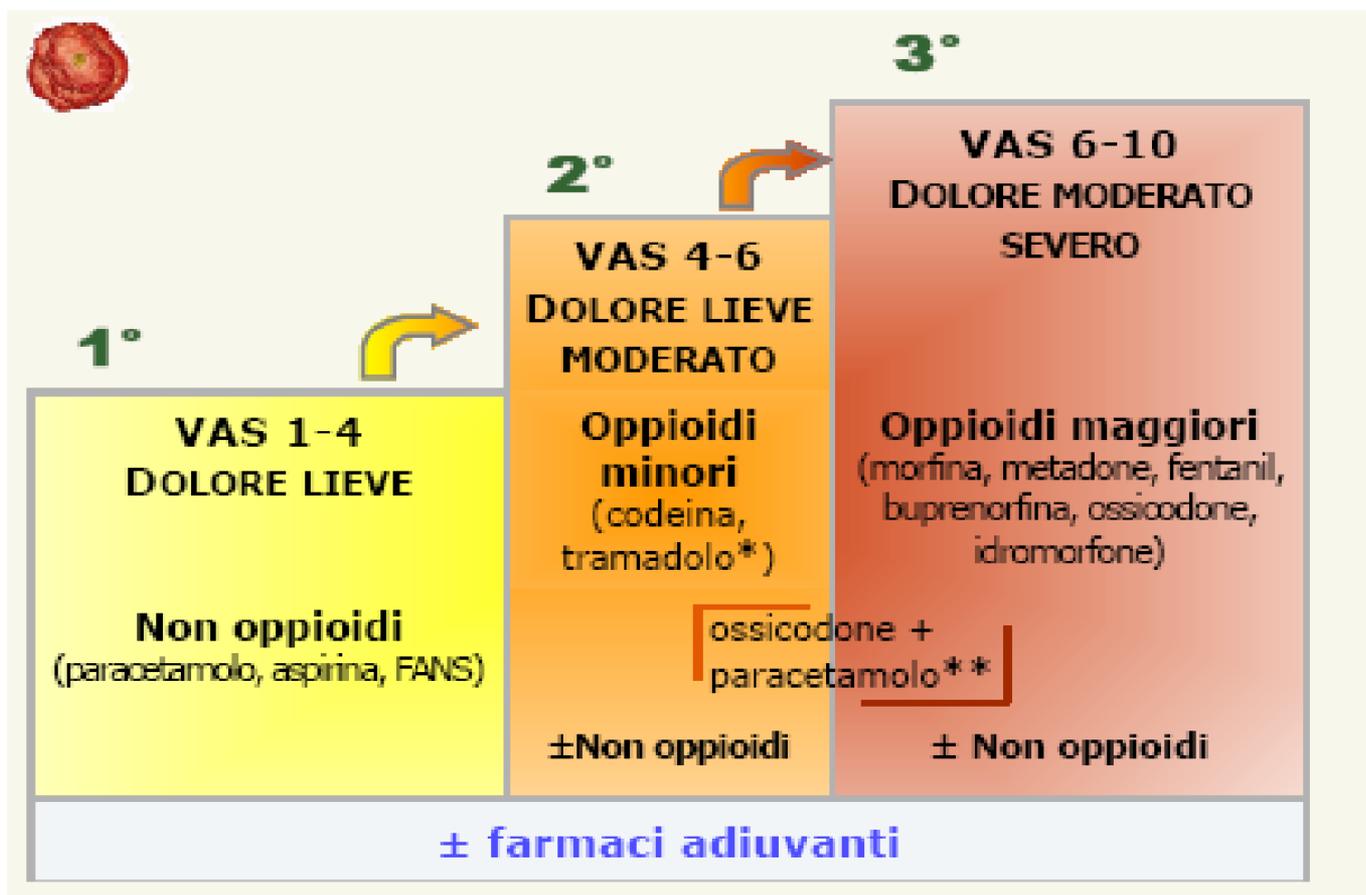
La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Trattare il dolore (2)

Scala OMS (WHO: Cancer Pain Relief, Ginevra, 1986)





FNOMCeO e IPASVI

# Fad In Med

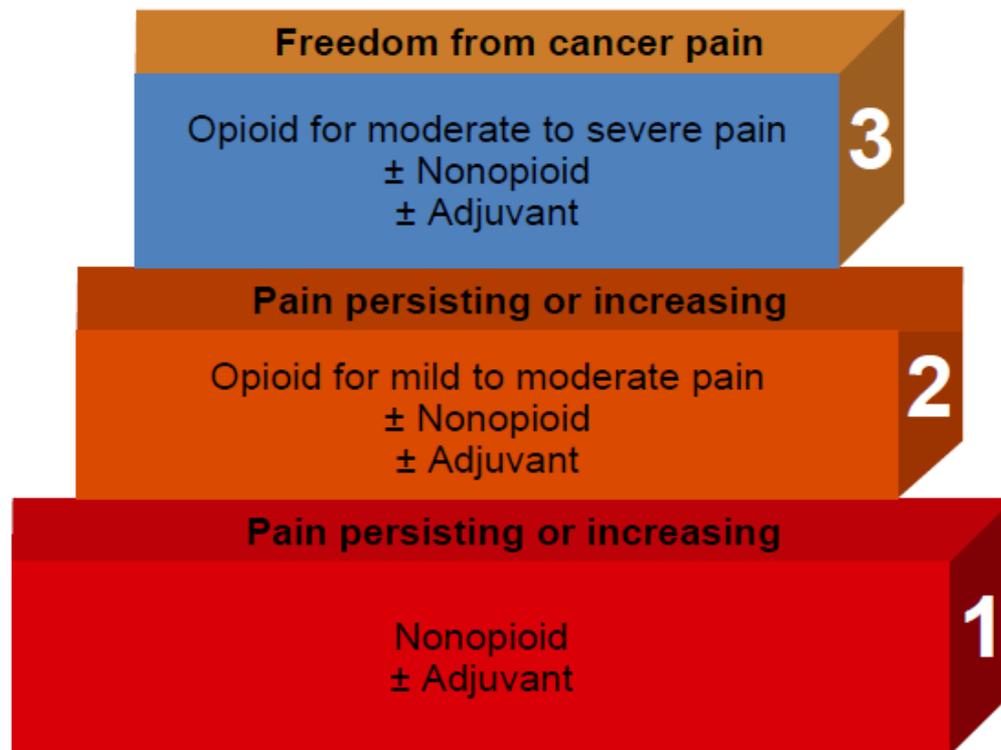
La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Trattare il dolore (3)

Dalla scala OMS di 20 anni  
fa...



The World Health Organization Ladder for Chronic Cancer Pain Management-medical therapies remain the mainstay of chronic cancer pain management



FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

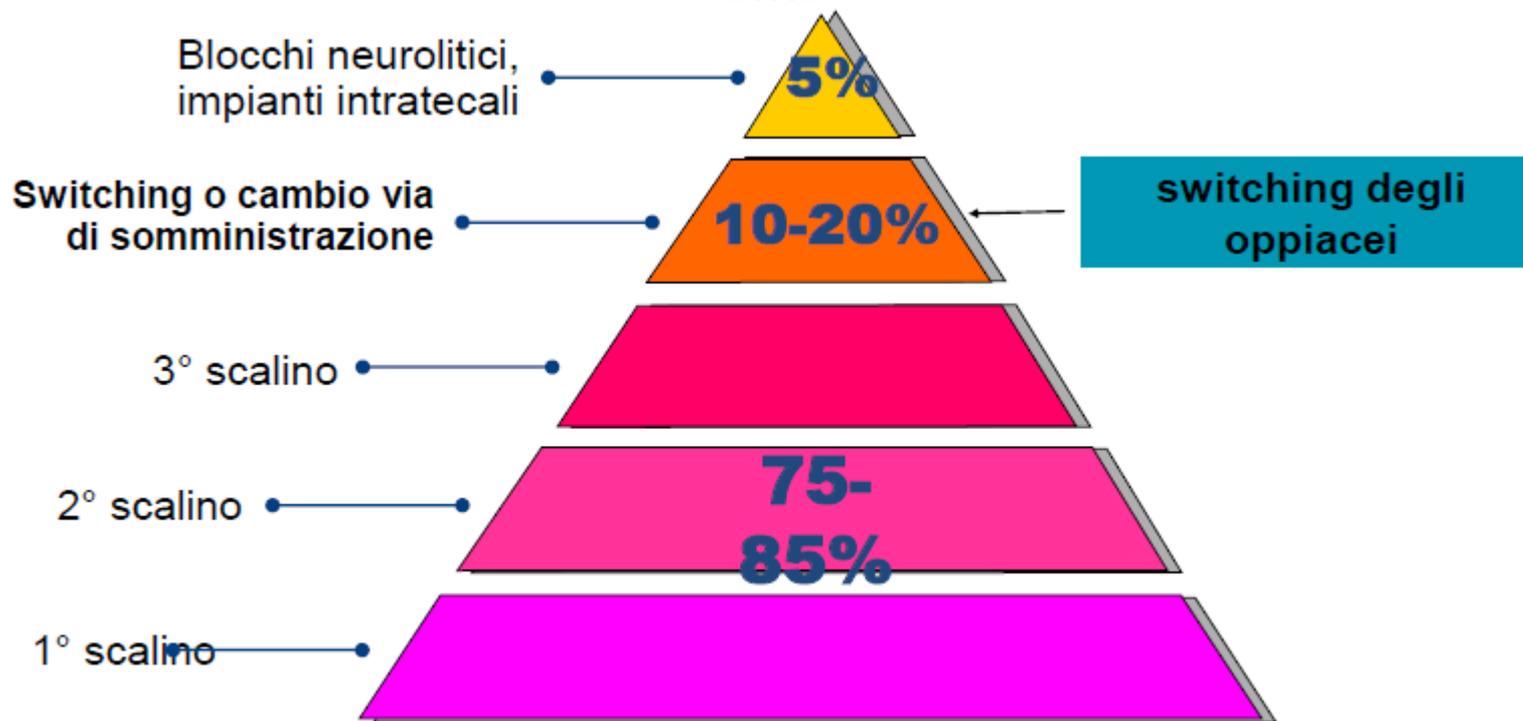
La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Trattare il dolore (4)

...all'attuale piramide OMS





FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Linee guida OMS per il trattamento del dolore cronico da cancro (WHO: Cancer Pain Relief, Ginevra, 1986)**

- La “scala” non è un percorso obbligato
- La “scala OMS” va intesa, piuttosto, come un ventaglio di risposte possibili per situazioni cliniche diverse
- E’ l’intensità (e il tipo) di dolore e non la sequenzialità dei gradini (né, tantomeno, la prognosi del paziente) ad indicare con quale farmaco iniziare il trattamento
- Va mantenuto il 2° gradino? Tutti concordano sul fatto di non indugiare sul 2° gradino



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## In pratica:

- La “scala” OMS funziona
- Rimane il punto di riferimento per il trattamento del dolore da cancro
- Utilizza farmaci economici, efficaci e facilmente reperibili su scala mondiale
- Dati dell’OMS riportano che il 20% dei pazienti necessitano di terapie antalgiche complesse



FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Percorso assistenziale





FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Misure terapeutiche generali per il controllo degli effetti collaterali da oppiacei

- **Ridurre la dose** o sospendere temporaneamente l'oppioaceo
- **Idratare** il paziente
- Ridurre le **associazioni** con farmaci interagenti, ad es. benzodiazepine, antidepressivi, antiepilettici
- Somministrare **farmaci sintomatici** ad es. lassativi, antiemetici
- Cambiare via di somministrazione dell'oppioaceo, cambiare oppioaceo, cambiare entrambi (**SWITCH = rotazione**)



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Rotazione degli oppioidi

Qualora gli effetti collaterali non siano controllabili adeguatamente ed ostacolino eventuali incrementi delle dosi per un completo controllo del dolore, è necessario cambiare il tipo di oppioide, via di somministrazione o entrambe le cose

E' importante rilevare che una buona idratazione che favorisca la rimozione dei metaboliti attivi della morfina (M3G e M6G) è spesso sufficiente a controllare i più comuni effetti collaterali



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## 10 regole per l'uso degli analgesici

- 1) Utilizzare la via orale
- 2) Somministrare a ore fisse
- 3) Seguire una sequenza nella somministrazione dei farmaci
- 4) Individualizzare i trattamenti
- 5) Dettagliare la posologia
- 6) Controllare frequentemente i risultati
- 7) Usare adeguate associazioni farmacologiche
- 8) Essere a conoscenza delle controindicazioni e degli effetti collaterali
- 9) Impiegare utilmente i farmaci adiuvanti
- 10) Non usare mai i farmaci placebo



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Gli errori più frequenti

- Inizio della terapia con “Durogesic” in pazienti che non hanno mai assunto oppiacei forti
- Mancata o errata prescrizione di dose di oppiaceo di soccorso
- Scarsa informazione a paziente e familiari
- Rivalutazioni intempestive per dolore non controllato, soprattutto in fase iniziale
- Errori di dosaggio nella “rotazione” da un oppiaceo a un altro o da una via di somministrazione a un'altra (da os a s.c.)
- (Mancato o errato utilizzo di farmaci “adiuvanti)
- (Mancata prescrizione di terapia lassativa)



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

# Ricorda !

**60 MG MORFINA OS/24 ore CORRISPONDONO A :**

**CEROTTO 25 FENTANYL**

**CEROTTO 35 BUPRENORFINA**

**30 MG OSSICODONE**

**300 MG TRAMADOLO**



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Dolore Episodico Intenso (DEI) o Breakthrough Pain (BP)**

- **Episodi dolorosi** che emergono in una situazione di dolore ben controllato dalla terapia analgesica cronica (a orari fissi)
- E' caratterizzato da: **insorgenza rapida, elevata intensità, breve durata** (durata media di circa 30 minuti)



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Caratteristiche del trattamento ideale del BEI/BP**

- Efficace
- Veloce esordio d'azione
- Breve durata d'azione
- Eventi avversi minimi
- Facile da somministrare da parte del paziente o di chi ne ha cura



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici

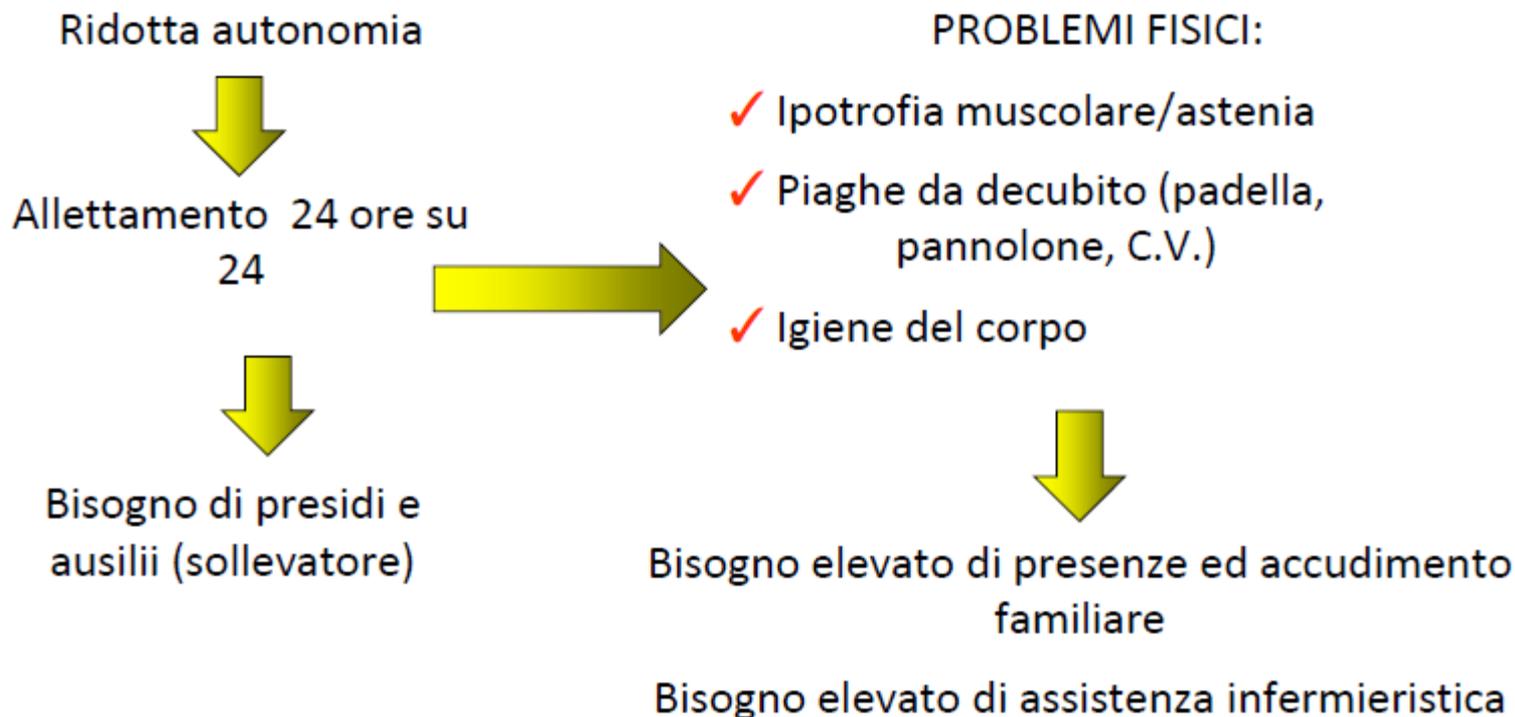


*Ministero della Salute*

## **Il dolore da metastasi ossee**



## Dolore osseo maligno (1)





FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Dolore osseo maligno (2)**

### **Approccio terapeutico**

- **FANS - Oppioidi**
- **Adiuvanti**
- **Radioterapia**
  
- **Bifosfonati:** elevata affinità per il tessuto osseo, preferenzialmente distribuiti nei siti di maggior rimaneggiamento-formazione/riassorbimento, inibiscono l'attività degli osteoclasti)



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Bifosfonati**

- **1° generazione:** etidronato, clodronato
- **2° generazione:** tiludronato, pamidronato
- **3° generazione:** alendronato, ibandronato
- **4° generazione:** zoledronato



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Dolore totale**

La complessità della malattia oncologica rende necessario un approccio multidimensionale, che tenga conto anche dei bisogni psicologici, spirituali e sociali, che devono essere considerati con attenzione e affrontati contemporaneamente alla cura del dolore fisico



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Concludendo

Nell'affrontare il dolore oncologico è necessaria una strategia lineare che assicuri un raggiungimento tempestivo ed efficace degli obiettivi prioritari:

- **la misurazione del dolore**
- **la scelta e la personalizzazione della farmacoterapia:** il tipo di farmaco, il dosaggio e la via di somministrazione devono essere scelti in base alle esigenze del singolo paziente non soltanto in termini somatici, di tipo e intensità di dolore, ma anche psicologici e culturali
- **la gradualità dell'approccio terapeutico:** dal 1986 l'OMS ha stilato la cosiddetta "scala analgesica a tre gradini", per descrivere un approccio farmacologico sequenziale proporzionato all'intensità del dolore
- **la prevenzione della comparsa del dolore:** il dolore deve essere controllato con la somministrazione del farmaco a intervalli prefissati
- **la prevenzione degli effetti collaterali legati alla terapia**



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

# Terapia antalgica invasiva

**L. Gatta**

## Terapia antalgica invasiva

### Indicazioni

- Analgesia insufficiente
  - Effetti collaterali gravi
  - A integrazione della terapia farmacologica
- Con terapia farmacologica

**TECNICHE INVASIVE MINORI**

In regime ambulatoriale o DH

**TECNICHE INVASIVE MAGGIORI**

In ricovero ordinario o DH

**Procedure chirurgiche e anestesiolgiche da eseguire in sala operatoria o in ambulatorio chirurgico attrezzato per le emergenze**



# Fad In Med

FNOMCeO e IPASVI

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Tecniche invasive minori

Infiltrazioni

Blocchi nervosi

### -BLOCCO INTRA-ARTICOLARE

Indicazioni: patologie osteodegenerative o reumatiche

### -BLOCCHI PERINERVOSI

Indicazioni: patologie comparto posteriore vertebrale a scopo diagnostico e/o terapeutico

### -BLOCCHI DISTRETTUALI DEL SIMPATICO A LIVELLO POST GANGLIARE

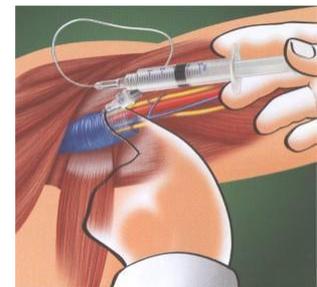
Indicazioni: morbo di Raynaud

CRSP (Complex Regional Pain Syndrome) Tipo 1

### -BLOCCHI PERIDURALI (iniezioni single shot)

Indicazioni: 1)Radicolopatie lombari e cervicali

2)Neuropatia periferica da herpes zoster



**OBIETTIVO: interruzione della conduzione di un nervo periferico con anestetico locale iniettato vicino a tronchi nervosi**



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Tecniche invasive maggiori**

1) Procedure finalizzate alla rimozione della **CAUSA** del dolore: **agiscono sul meccanismo di generazione del dolore**

2) Procedure finalizzate alla **LESIONE** delle vie di conduzione del dolore: **agiscono provocando lesione delle fibre nocicettive** interrompendo in modo selettivo e duraturo le vie di conduzione dello stimolo doloroso per impedire la percezione del dolore

3) Procedure finalizzate alla **MODULAZIONE** del dolore mediante controllo della sua intensità: **agiscono provocando interferenza mediante corrente elettrica o farmaci con il passaggio degli impulsi di tipo nocicettivo = modulano la trasmissione dell'impulso doloroso**



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Procedure finalizzate alla RIMOZIONE della CAUSA del dolore

### - Endoscopia chirurgica/Peridurolisi

Durata circa 40 minuti

Anestesia locale + sedazione

Dimissione dopo 1 giorno

Indicazioni: dolore persistente alla schiena e alle gambe

FBSS (Failed Back Surgery Syndrome)

Stenosi rachidea secondaria e discopatie

### - Nucleoplastica (Coblazione)

A livello lombare e cervicale

Durata circa 30-80 minuti

Indicazioni: pazienti con sciatalgia da ernia del disco senza deficit motori refrattari a trattamento conservativo

### - Anuloplastica (IDET)

Indicazioni: pazienti con dolore cronico da degenerazione del disco (disco nero)

### - Vertebroplastica-Cifoplastica

Indicazioni: lesioni vertebrali traumatiche, osteoporotiche, neoplastiche

**CONTROINDICAZIONI:** infezioni sistemiche o locali, coagulopatie, allergia ai materiali impiegati, frattura mielica



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Procedure finalizzate alla LESIONE delle vie di conduzione del dolore

### - Termolesione percutanea a radiofrequenza

#### Indicazioni:

- dolore di origine vertebrale (lombare, dorsale e cervicale)
  - sacroileite
  - dolori reumatici e artrosici delle grandi articolazioni
  - lombosciatalgia acuta e cronica
  - dolore da degenerazione e protrusione discale
- Denervazione delle faccette vertebrali
  - Denervazione dell'articolazione sacro-iliaca
  - Denervazione del nervo femoro-cutaneo laterale
  - Denervazione del nervo sovrascapolare
  - Termorizotomia retrogasseriana percutanea trigeminale
  - Neurotomie viscerali

### - Blocchi neuroolitici con etanolo e fenolo

Es. Blocco del plesso celiaco nel tumore del pancreas



# Fad In Med

FNOmCeO e IPASVI

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Procedure finalizzate alla MODULAZIONE del dolore mediante il controllo della sua intensità = NEUROMODULAZIONE

### ELETTRICA

### FARMACOLOGICA

- **Neuromodulazione elettrica:** impiego di apparecchiature elettriche a due componenti: generatore di impulsi a batteria ricaricabile o non ricaricabile ed elettrocatteteri, impiantate nel sistema nervoso

- a livello del midollo spinale SCS (Spinal Cord Stimulation)
- a livello dei nervi periferici PNS (Peripheral Nerve Stimulation)
- stimolazione sottocutanea

**Indicazioni:** - dolore neuropatico

- CRPS 1 e 2 (Complex Regional Pain Syndrome)
- FBSS (Failed Back Surgery Syndrome)
- dolore ischemico (vasculopatia periferica e angina)

**Controindicazioni:** - uso di anticoagulanti

- infezioni
- incapacità a gestire il sistema
- malattie psichiatriche



## Procedure finalizzate alla MODULAZIONE del dolore mediante il controllo della sua intensità = NEUROMODULAZIONE

ELETTRICA

FARMACOLOGICA

- **Neuromodulazione spinale farmacologica:**  
impiego di sistemi (pompe spinali) totalmente impiantabili

a due componenti

SERBATOIO PER I FARMACI

CATETERI INSERITI NELLO SPAZIO PERIMIDOLLARE  
(SUBARACNOIDEO E EPIDURALE)



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Neuromodulazione spinale farmacologica

### - Farmaci di prima scelta:

#### **OPPIOIDI (Morfina)**

Indicazioni:

- Dolore cronico intrattabile, oncologico, non oncologico; vasculopatie, neuropatie periferiche post-erpetiche, post-attiniche, FBBS, Stenosi spinale.

### - Farmaci di seconda scelta

#### **ZICONOTIDE:** tossina del gastropode marino Conus Magus

Indicazioni:

- Dolore cronico severo, sindrome dolorose da herpes zoster con esiti deafferentativi, siti di lesioni cerebrale, sindrome talamica, sclerosi multipla, arto fantasma, lesioni del midollo spinale

#### **BACLOFENE:** miorilassante ad azione centrale

Indicazioni:

- Spasmi muscolari dolorosi a eziopatogenesi cerebrale (sclerosi multipla) o spinale

**Controindicazioni:** oltre a quelle della neurostimolazione, dipendenza da droga e alcol



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Ruolo del medico curante (1)**

- **Valutazione delle complicanze neurologiche**
  - Segni di meningismo (infezioni della dura)
  - Deficit neurologici con o senza disturbi sfinterici (ematomi o compressione da fibrosi reattiva a farmaci)
- **Gestione del paziente portatore di cifoplastica con palloncino**
  - Verificare il controllo della sintomatologia dolorosa
  - Adeguare la terapia farmacologica associata
  - Nel paziente osteoporotico prescrivere o adeguare piano terapeutico e valutare l'alto rischio di una nuova frattura
  - Controllo Rx a 3 e 12 mesi



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Ruolo del medico curante (2)

- **Monitoraggio dei pazienti portatori di sistemi spinali a cessione farmacologica** per verificare l'efficienza del sistema e valutare eventi critici come: sovradosaggio/astinenza da oppioidi, da baclofene; sovradosaggio di ziconotide
- **Gestione dei pazienti portatori di elettrostimolatore midollare**
  - Nella fase di prova 7-10 giorni prima dell'impianto definitivo: controllo del dolore, utilizzo corretto del neurostimolatore, adeguamento terapia farmacologica
  - Nella fase post chirurgica: controllo ferita, controllo infezione
  - Nel lungo periodo: controllo del dolore, utilizzo corretto del neurostimolatore, adeguamento terapia farmacologica, verifica della necessità di sostituire le batterie



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

# **Anziani e dolore**

## **La terapia del dolore nel paziente anziano e fragile**

**L. Bacchini**



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Aspetti epidemiologici incremento della vita media

- 40% fragilità nei soggetti >80 anni
- 30% disabilità nei soggetti >70 anni
- 70% pluripatologia nei soggetti >80 anni
- 74% con dolore cronico nella popolazione con più di 65 anni
- 67% con dolore cronico moderato-severo non oncologico in un campione di anziani istituzionalizzati



## Dolore: paziente anziano/fragile

### OBIETTIVI

- Sopravvivenza
- Autonomia
- Accettabile qualità di vita



Il dolore è causa e allo stesso tempo conseguenza della fragilità: tutti i fattori che concorrono alla fragilità sono influenzati dal dolore e dal suo trattamento



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Principali cause di dolore nel paziente anziano

- Artrosi polidistrettuale
- Osteoporosi e fratture
- Crampi notturni agli arti inferiori
- Claudicatio intermittens
- Neuropatie (idiopatiche, traumatiche, diabetiche, erpetiche)
- Cancro



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Sottovalutazione del problema dolore**

- **L'incapacità del soggetto di comunicare verbalmente non nega la possibilità che stia provando dolore e che abbia bisogno di un trattamento che gli procuri sollievo**
- Difendere gli anziani dal diffuso pregiudizio secondo cui una qualche forma di sofferenza sia connaturata con l'avanzare degli anni
- Difficoltà diagnostiche



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Misurare il dolore in presenza di difficoltà di comunicazione**

- Mc Gill Pain Questionnaire (MPQ)
- Painad Scale
- Brief Pain Inventory ( BPI )
- Noppain



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## SCALA PAINAD

### Pain Assessment in Advanced Dementia

E' costituita da 5 settori che esplorano differenti modalità di manifestare il dolore:

- respiro
- vocalizzazione
- espressioni del volto
- linguaggio del corpo
- consolazione del paziente

Di agevole utilizzo, è indicata nei **pazienti con demenza moderata**



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Terapia del dolore cronico nel paziente anziano/fragile**

- Terapia farmacologica
- Strategie non farmacologiche
- Ricorso agli specialisti del dolore
- Educare e supportare pazienti e caregiver



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Terapia farmacologica



### Effetti collaterali:

- Gastrici\*
- Intestinali+
- Cardiocircolatori\*
- Psichici+

### Interazioni tra farmaci:

- ASA\*
- Cortisonici\*
- Anticoagulanti\*
- SSRI+

### Comorbilità

- Insufficienza renale\*
- Scompenso cardiaco\*
- Insufficienza epatica°
  - Ipertensione\*
  - Patologie tratto  
gastrointestinale\*+
  - Disidratazione+

FANS\*  
PARACETAMOLO°  
OPPIOIDI+



FNOMCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Terapia farmacologica

- FANS: raramente indicati nella terapia del dolore cronico a lungo termine per rischio di eventi avversi gravi, indicati per brevi trattamenti se non esistono controindicazioni assolute e pazienti altamente selezionati
- Paracetamolo: prima scelta se dolore NRS  $<4$  ( con esclusione di pazienti con grave insufficienza epatica)
- Oppiacei: indicati in pazienti con dolore da moderato-severo (NRS  $>4$ ) che influisce sulla qualità di vita e interferisce con le attività quotidiane, con attenzione a dose, modalità di somministrazione, prevenzione e trattamento effetti collaterali (stipsi, confusione/deliri)



FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Bambini e dolore

**F. Borromei**



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Bambini e dolore**

- Il dolore nel bambino va pensato e si devono applicare delle procedure per il suo studio e per la sua valutazione e deve essere trattato
- In ambito pediatrico e in corso di malattia il dolore è un sintomo frequente
- Non esistono limiti di età alla percezione del dolore



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## La valutazione del dolore nel bambino (1)

Sono disponibili scale e metodi diversi per indagare durante le fasi di sviluppo cognitivo, comportamentale, relazionale l'**entità del dolore provato**



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **La valutazione del dolore nel bambino (2)**

- Scala di autovalutazione
- Scala di eterovalutazione
- Metodi comportamentali e fisiologici
- Raccolta della anamnesi (al bambino/genitore)
- Esame obiettivo generale



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Scale di valutazione

Scale di valutazione

- 1) scala FLACC <3 anni
- 2) scala Wong Baker FACES >3 anni a 7
- 3) scala numerica >8 anni



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## **Approccio terapeutico al dolore pediatrico**

- Analgesici non oppiacei
- Oppiacei
- Adjuvanti
- Anestetici locali



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Raccomandazioni

- Scelta appropriata in base alla tipologia del dolore
- Se possibile profilassi del dolore
- Appropriata somministrazione che va individualizzata
- Via di somministrazione meno invasiva
- Informativa sugli effetti collaterali
- Monitorare ed aggiustare la terapia
- Discutere il piano terapeutico antalgico



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Farmaci non oppioidi

Farmaco	Via di somministrazione	Dose (< 50 kg)	Dose max
Paracetamolo	Per via orale	Carico: 20 mg/kg Poi: 10-15 mg/kg ogni 4-6 h	90 mg/kg/die
	Per via rettale	Carico: 30-40 mg/kg Poi: 15-20 mg/kg ogni 4-6 h	90 mg/kg/die
Ketorolac	Per via endovenosa	0,5 mg/kg ogni 6- 8 h	3 mg/kg/die
Ibuprofene	Per via orale	10 mg/kg ogni 6-8 h	40 mg/kg/die
Ketoprofene	Per via orale	3 mg/kg ogni 8-12 h	9 mg/kg/die
Indometacina	Per via orale (endovenosa)	1 mg/kg ogni 8 h	3 mg/kg/die
Acido acetilsalicilico	Per via orale (endovenosa)	10 mg/kg ogni 6-8 h	80 mg/kg/die
Naproxene	Per via orale	5-10 mg/kg ogni 8-12 h	20 mg/kg/die



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Farmaci oppioidi

Farmaco	Via	Dose
<b>Oppiacei deboli</b>		
Codeina	Per via orale, rettale	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h
Tramadolo	Per via orale	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h
	Per via endovenosa	1 mg/kg ogni 3-4 h ic 0,3 mg/kg/h
<b>Oppiacei forti</b>		
Oxycodone cloridrato	Per via orale	0,1- 0,2 mg/kg ogni 8-12 h
Morfina solfato a rapido rilascio	Per via orale	0,15-0,3 mg/kg ogni 4 h
Morfina solfato a lento rilascio	Per via orale	0,3-0,6 mg /kg ogni 8-12 h
Morfina cloridrato	Per via endovenosa	Bolo 0,05-0,1 mg/kg ogni 2-4 h ic 0,02-0,03 mg/kg/h
Fentanyl	Per via endovenosa	Bolo 0,001-0,002 µg/kg/h (max 5 gamma/kg in respiro spontaneo), infusione continua 0,001 µg/kg/h
Metadone	Per via orale	0,05-0,1 mg/kg ogni 8-12 h (schema posologico da modificare in rapporto alla durata della terapia)

ic, intracavernoso.



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

# Il dolore in odontoiatria

**S. Almini, F. Brosaro**



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici

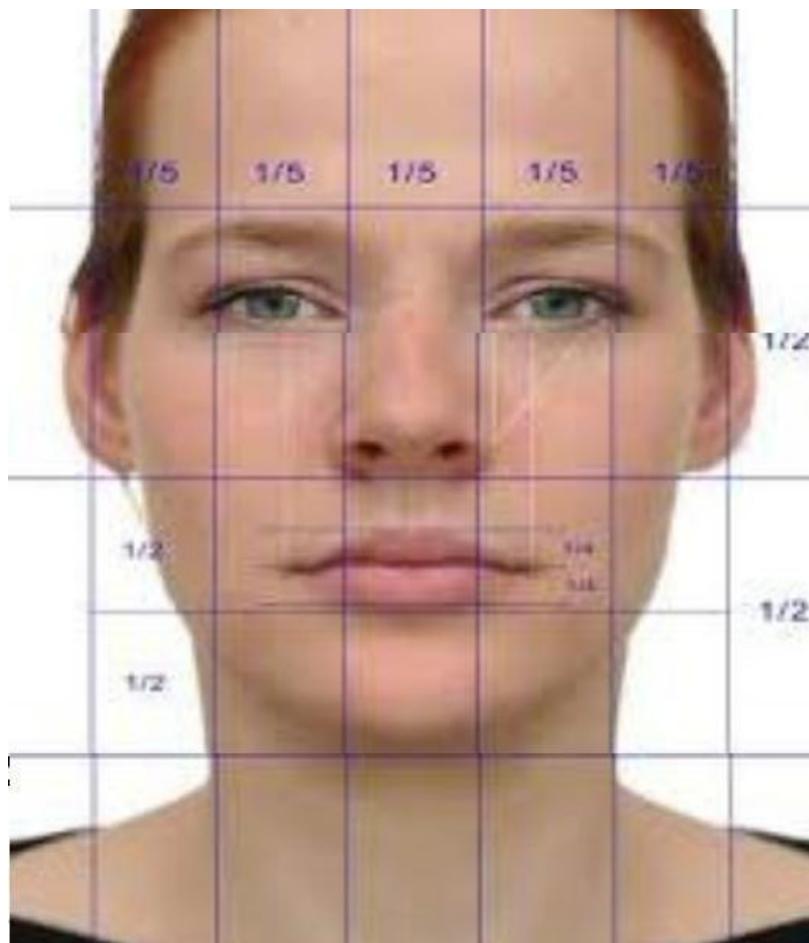


Ministero della Salute

## Aree del dolore riferibili a patologie del terzo medio e del terzo inferiore del viso

L'odontoiatra ha un ruolo importante nella diagnosi differenziale delle patologie del terzo medio e inferiore del viso.

Infatti, molte patologie del terzo medio e inferiore del viso si presentano anche con il **dolore**





# Fad In Med

FNOMCeO e IPASVI

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici

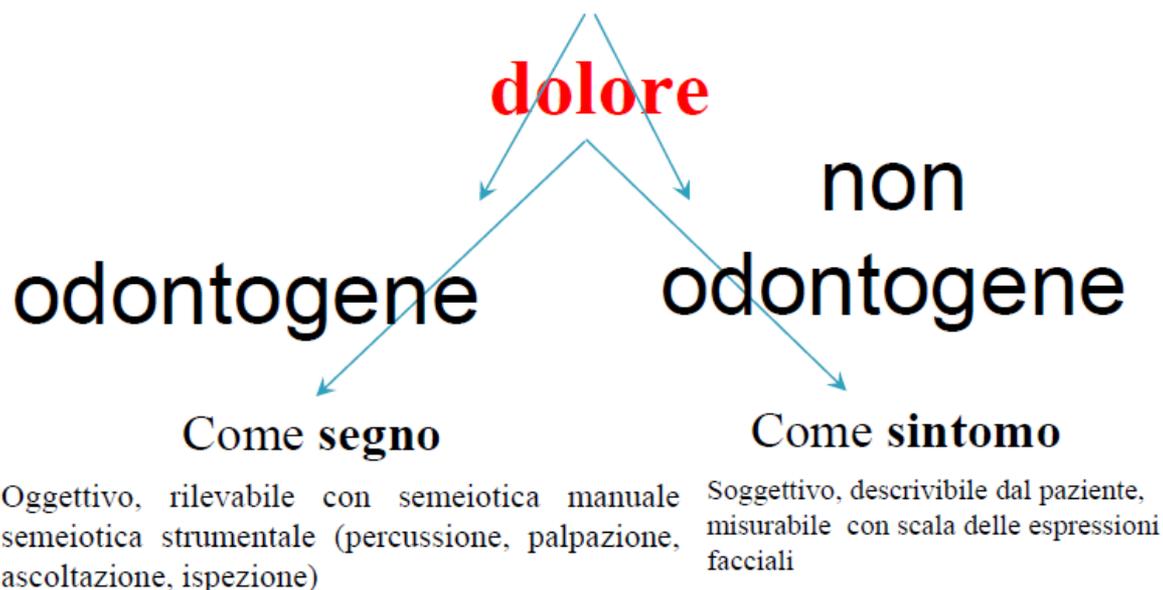


Ministero della Salute

Le patologie del terzo medio e inferiore del viso sono solo odontogene? **NO**

Le patologie del terzo medio e inferiore del viso possono presentarsi anche con il dolore ? **SI'**

Fondamentale per la terapia del dolore è **l'inquadramento diagnostico** del





FNOMCeO e IPASVI

# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Semeiotica manuale e strumentale

### Semeiotica manuale



### Semeiotica strumentale

- ISPEZIONE .....** DEL SISTEMA STOMATOGNATICO
- PERCUSSIONE ...** DENTALE
- PALPAZIONE ...** MUSCOLARE  
LINGUALE  
PAROTIDEA  
ARTICOLARE  
MOBILITA' DENTALE
- ASCOLTAZIONE ...** CLICK e SCROSCI ARTICOLARI

INDAGINI DI **PRIMO LIVELLO**

INDAGINI DI **SECONDO LIVELLO**

- RADIOGRAFIA ENDORALE
- ORTOPANTOMOGRAMMA (OPT)
- RADIOGRAFIA TRANSCRANIALE
- STRATIGRAFIA
- ECOGRAFIA
- DENTAL SCAN
- TAC CONE BEAM
- RISONANZA MAGNETICA



FNOmCeO e IPASVI



**Fad In Med**

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Semeiotica manuale e strumentale

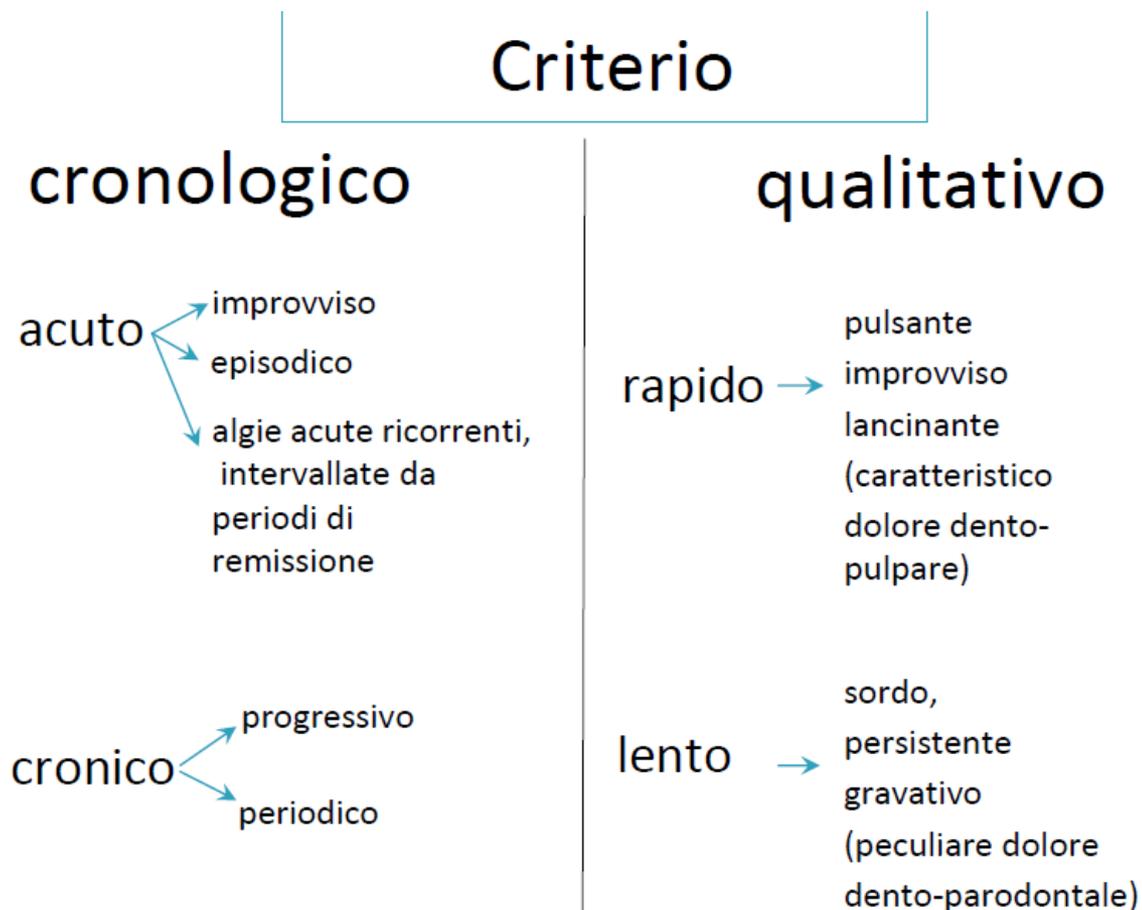
Fondamentale per la diagnosi è l'**anamnesi** per conoscere le caratteristiche cliniche del dolore

La raccolta anamnestica deve riguardare:

- localizzazione
- qualità del dolore
- cause scatenanti



## Criterio cronologico e qualitativo del dolore





FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Diagnosi

Per impostare la corretta  
**terapia del dolore**

è necessario



**interpretare**  
le tipologie di dolore



**orientare la  
diagnosi**



FNOmCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Dalla analisi clinica del dolore all'orientamento diagnostico e terapeutico

Le **patologie dentarie** sono la causa più frequente di algia facciale acuta:

- dolore riferito all'elemento dentale
- dolore riferito all'elemento mascellare



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Dolore riferito all'elemento dentale (1)

### Se il paziente riferisce:

#### Un dolore

spontaneo, pulsante, persistente,  
che aumenta in posizione declive  
allo stimolo termico caldo aumenta,  
allo stimolo freddo attenua il dolore,  
aumenta alla pressione masticatoria e alla percussione,  
alla ispezione si evidenzia un elemento dentale con ampia  
lesione cariosa in dentina molto profonda  
Test di vitalità pulpare negativa ( non risponde agli stimoli  
di vitalità)

L'inquadramento diagnostico depono per : pulpite irreversibile

**Terapia del dolore:** antinfiammatori non steroidei e  
trattamento endodontico odontoiatrico



# Fad In Med

FNOmCeO e IPASVI

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Dolore riferito all'elemento dentale (2)

### Se il paziente riferisce:

#### Un dolore

forte ad un dente mobile e sensibile alla percussione,  
tumefazione al volto con linfadenite,  
febricola e segni di ascesso odontogeno in corso.  
Test di vitalità pulpale negativa,  
immagine radiografica di radiotrasparenza periapicale

L'inquadramento diagnostico per: parodontite apicale acuta, che si presenta come un ascesso ad origine periapicale

**Terapia del dolore:** drenaggio, terapia antibiotica, associata a terapia antinfiammatoria non steroidea. Superata la fase dell'infezione acuta, la terapia endodontica sarà risolutiva.



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Dolore riferito all'elemento dentale (3)

### Se il paziente riferisce:

#### Un dolore

all'elemento dentale mobile,  
che disturba il sonno, dolorante e sensibile alla  
percussione, gonfiore ai tessuti parodontali adiacenti al  
dente, sapore amarognolo in bocca con alitosi  
maleodorante  
Test di vitalità pulpare positiva,  
immagine radiografica con radiotrasparenza verticale  
presenza di profonda tasca parodontale

L'inquadramento diagnostico depone per: parodontite laterale acuta,  
che si presenta come un ascesso parodontale

**Terapia del dolore:** drenaggio associato a terapia antibiotica,  
superata la fase iniziale, la terapia parodontale  
sarà risolutiva



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Dolore riferito all'elemento dentale (4)

### Se il paziente riferisce:

Un dolore

forte remittente,  
associato a difficoltà e dolore all'apertura della bocca,  
trisma dei muscoli masticatori,  
presenza di un elemento dentale  
(tipicamente gli ottavi inferiori) parzialmente erotto,  
con tessuti gengivali infiammati nell'area del dente.

L'inquadramento diagnostico depono per: pericoronarite per disodontoiasi dentale

**Terapia del dolore:** antinfiammatori non steroidei, eventuale terapia antibiotica se l'infezione odontogena tende a progredire con piressia



FNOmCeO e IPASVI

# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri,  
infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



*Ministero della Salute*

## Dolore riferito all'elemento mascellare (1)

### Se il paziente riferisce:

#### Un dolore

riferito ai molari e ai premolari superiori,  
senza alcuna patologia dentale,  
un dolore che aumenta con la percussione  
dentale e dell'arcata zigomatica,  
secrezione nasale,  
dolore che aumenta flettendo in avanti il capo,  
chinando il corpo in avanti,  
dolore alla pressione del forame infraorbitario.  
Immagine radiografica di appannamento del seno

**l'inquadramento diagnostico depone per: sinusite mascellare**

**Terapia del dolore:** antinfiammatori non steroidei, antibiotici,  
invio ad otorinolaringoiatra



FNOMCeO e IPASVI



# Fad In Med

La formazione a distanza per medici, odontoiatri, infermieri, assistenti sanitari e infermieri pediatrici



Ministero della Salute

## Dolore riferito all'elemento mascellare (2)

Se il paziente è in trattamento  
con chemio- radioterapia :

Un dolore

forte ,  
bruciante  
associato ad eritema e ulcerazioni della mucosa orale,  
progressivo fino alla comparsa di erosioni,  
riferito alla lingua e al palato molle  
in presenza di bocca secca con forte riduzione del flusso  
salivare

L'inquadramento diagnostico depone per: mucosite orale

**Terapia del dolore:** cubetti di ghiaccio nella cavità orale, supporto nutrizionale con integratori, dieta morbida liquida , scrupolosa igiene orale, trattamento della iposalivazione con spray orali, prodotti a formulazione enzimatica salivare, antinfiammatori non steroidei, prodotti topici bioaderenti riepitelizzanti ed anestetici, oppiacei. Sciacqui con anestetico ( lidocaina 2% ) eventuale uso di antimicotici.