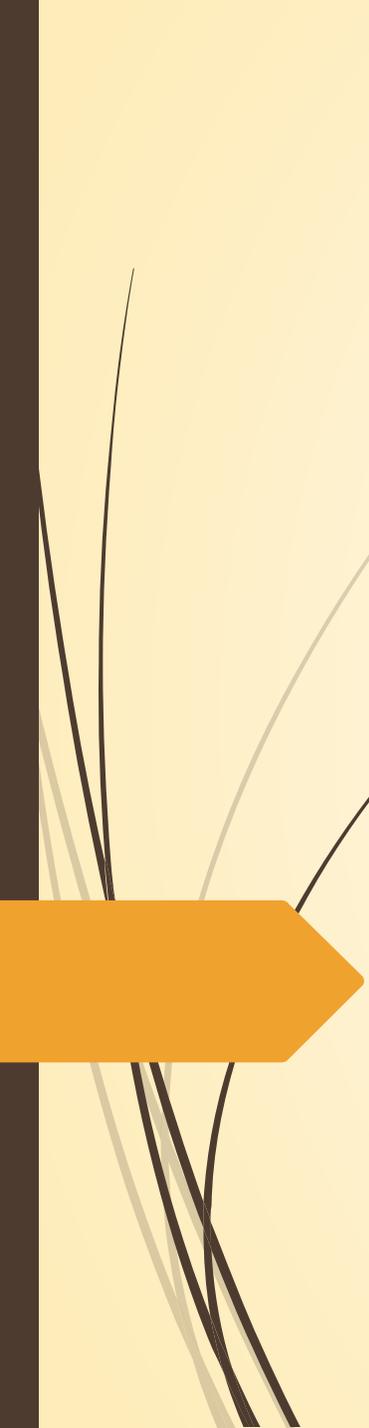


Terapia del dolore



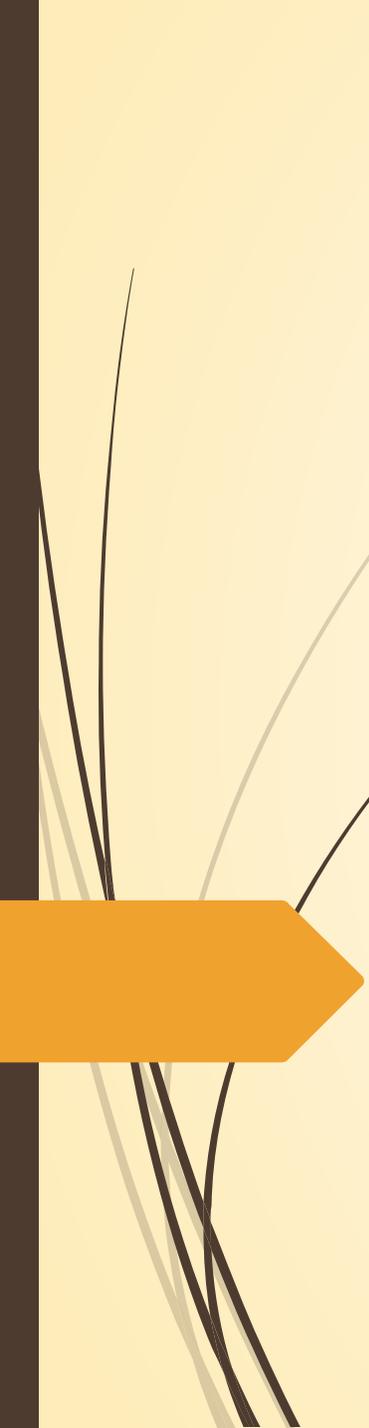


In condizioni fisiologiche il dolore rappresenta un sintomo di allarme rapido per avvisare l'organismo che un determinato "stimolo algogeno" potrebbe portare a lesioni

il sistema nocicettivo, che consente la trasmissione di tale stimolo periferico alle strutture encefaliche, non fornisce semplicemente un segnale, ma è in grado di dare a quel segnale un connotato di "avversità", tale da mettere in pratica una modificazione comportamentale per evitare di nuovo il danno in futuro

Il dolore acuto attiva il sistema nervoso autonomo, generando una risposta fisiologica caratterizzata da: innalzamento dei valori di PA, tachicardia, sudorazione, respirazione superficiale, irrequietezza, smorfie facciali, pallore e dilatazione pupillare

Il dolore, in risposta ad un danno tissutale è un fenomeno fisiologico, ma può essere associato ad un significativo disagio fisico ed emotivo



qualora lo stimolo abbia energia sufficiente a provocare un danno tissutale, il dolore durerà fino a che non vi sia riparazione del tessuto lesa

Se inadeguatamente controllato, può persistere oltre la guarigione e trasformarsi in dolore cronico

Quando il dolore tende a cronicizzare è improbabile che vada incontro ad una risoluzione spontanea, poiché dipende da modificazioni dell'eccitabilità del sistema nocicettivo

Il suo trattamento richiede pertanto conoscenze specialistiche ed interdisciplinari, il cui obiettivo sarà quello di ridurre l'ipersensibilità del sistema, nel contesto di un approccio bio-psico-sociale

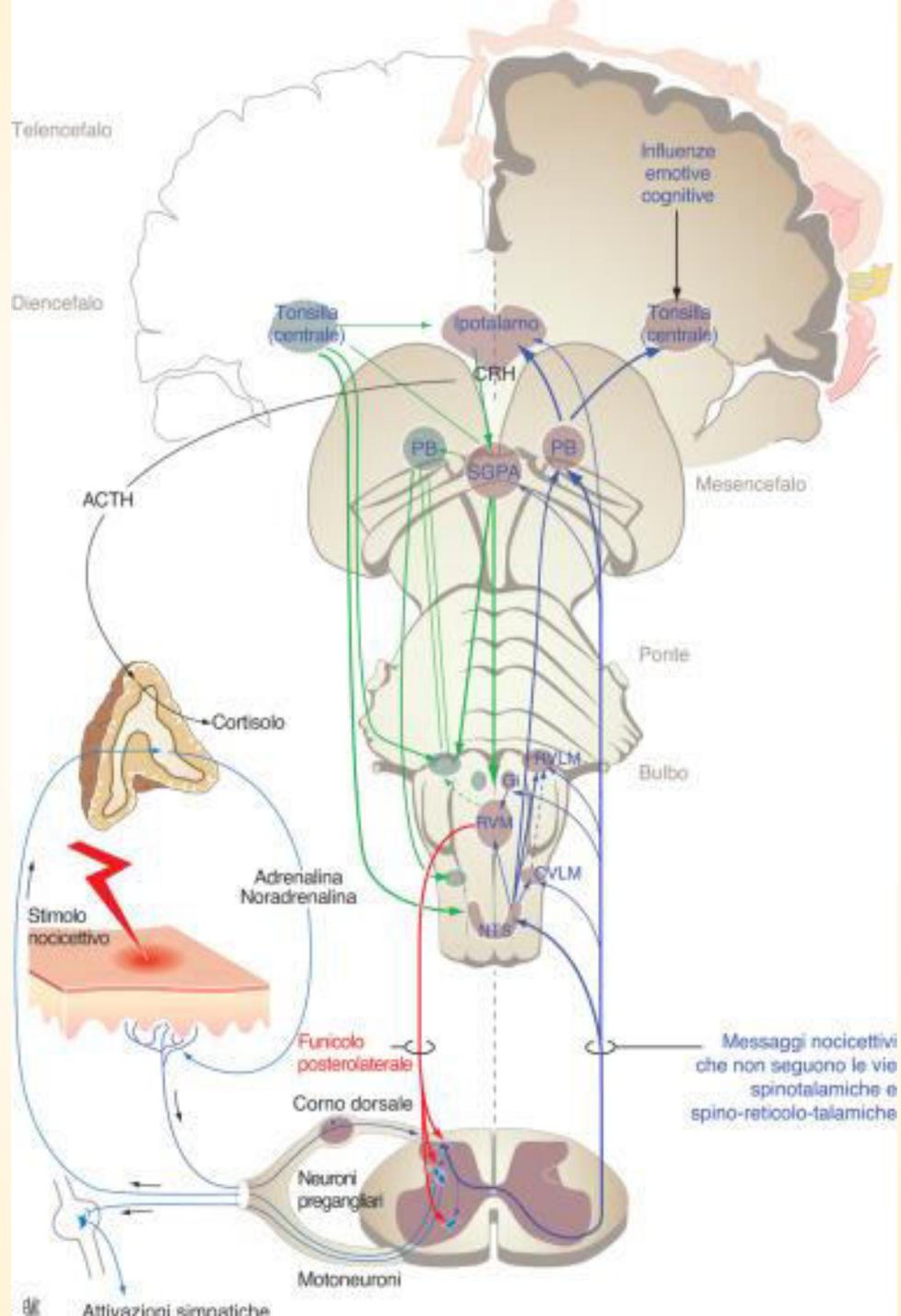


Tabella 1. Terminologia del dolore

Iperalgesia	Aumento della risposta a uno stimolo che normalmente è doloroso
Ipoalgesia	Ridotta risposta a stimoli normalmente dolorosi
Analgesia	Assenza di dolore in risposta a stimolazione che normalmente è dolorosa
Iperestesia	Maggiore sensibilità alla stimolazione
Ipoestesia	Ridotta sensibilità alla stimolazione
Disestesia	Spiacevole sensazione anomala, spontanea o evocata
Parestesia	Sensazione anomala, spontanea o evocata
Allodinia	Dolore derivante da uno stimolo (come un leggero tocco) che normalmente non provoca dolore



I termini dolore e sofferenza spesso sono utilizzati come sinonimi, ma l'esperienza della sofferenza è stata finalmente differenziata da quella del dolore

Dolore: esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata o simile a quella associata ad un danno tissutale reale o potenziale

Sofferenza: abbandono all'esperienza del dolore includendo anche la vulnerabilità, la disumanizzazione, la perdita del senso di sé, la mancanza di controllo nel tempo e nello spazio e l'incapacità di trovare un significato o uno scopo nell'esperienza dolorosa

In base alla durata il dolore è distinto in acuto e cronico

Il dolore acuto è un dolore:

che ha una precisa correlazione causale e temporale con la lesione algogena

di breve durata, comunque non oltre i tre mesi

la sua intensità è massima all'inizio e poi in progressiva riduzione

l'evoluzione naturale prevede la remissione spontanea

Il dolore cronico è un dolore che persiste oltre i tre mesi

Legato alla persistenza della noxa patogena

Talvolta vi è assenza di causa effetto

Ha una intensità non sempre correlata allo stimolo nocivo

Ha perso la funzione di allerta

In base ad un criterio patogenetico il dolore è classificato come:

nocicettivo,

neuropatico

Nociplastico

Nocicettivo: è dovuto a stimoli algogeni applicati sui nocicettori dei tessuti, che, attivati fisiologicamente segnalano il danno, in atto o potenziale, nella sede ove avvertito (d. primario) o in sedi metamericamente correlate (d. riferito). Può avere origine superficiale o profonda.

Neuropatico: causato da lesione o malattia del SN Somatosensoriale centrale e/o periferico.

Nociplastico: espressione di una sensibilizzazione difficilmente inquadrabile come dolore nocicettivo o neuropatico.

- 
- Analgesici oppiacei
 - Adjuvanti: antidepressivi e anticonvulsivanti
 - Anestetici locali
 - Steroidi, miorilassanti e benzodiazepine
 - Cannabinoidi
 - Trattamenti topici: capsaicina, lidocaina e FANS
 - Altri adjuvanti, integratori, nutraceutici

A prescindere dall'etiologia specifica, l'ottimale gestione del dolore consiste in una adeguata analgesia, limitando al minimo gli effetti avversi

Le attuali strategie di gestione del dolore utilizzano la scala del dolore della OMS che consiste in un'organizzazione a gradini





I FANS possono essere definiti “analgesici non stupefacenti”

Hanno 4 attività principali: antinfiammatoria, antipiretica, analgesica e anti-aggregante piastrinica

. Il capostipite di questa superfamiglia di farmaci è rappresentato dall'acido acetilsalicilico (ASA) che rientra tra i FANS più ampiamente utilizzati nel dolore lieve moderato, altri sembrano più specificatamente indicati in sindromi dolorose sostenute da un processo infiammatorio, come l'ibuprofene (dolore infiammatorio di lieve o media intensità), il diclofenac (dolori acuti muscolo scheletrici, artrite e osteoartrite), Piroxicam (poliartrite, metastasi), Ketorolac (toradol – indicato nel dolore post operatorio e nel dolore da colica renale) e la nimesulide (Aulin – indicato nella dismenorrea e nel dolore acuto come trattamento di seconda scelta).



Quasi tutte le molecole hanno una discreta liposolubilità e sono in grado di comportarsi da acidi qualora entrino in contatto con ambienti acquosi. Per queste proprietà hanno la capacità di concentrarsi all'interno dei tessuti infiammati

Tutti i FANS sono molto biodisponibili quando assunti per via orale e quasi tutti hanno un assorbimento che inizia prevalentemente nello stomaco e prosegue nell'intestino

Ciò che varia tra le diverse molecole è la cinetica di eliminazione (rapida per farmaci come il diclofenac, che possiede un'emivita di 2 – 4 ore, lenta per farmaci come l'etoricoxib (Arcoxia, Tauxib) che ha emivita di 24 – 26 ore).



Il meccanismo di azione dei FANS consiste nel blocco di una classe di enzimi chiamati prostaglandina-endoperossido sintetasi o ciclossigenasi (COX)

In pratica bloccano la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandina che è presente nella regolazione di una grande quantità di funzioni fisiologiche (infiammazione, dolore e febbre)

Distinguiamo tre isoforme di COX:

COX 1: presente in una grande varietà di tessuti (endotelio, piastrine, mucosa gastrica, encefalo, midollo spinale, rene).

COX 2: si trova solo nel SNC, nel testicolo, nel rene e nelle cellule endoteliali.

COX 3: presenti solo nel sistema nervoso, coinvolta nella generazione del dolore e della febbre



Classificazione dei FANS

In base alla loro selettività verso le COX vengono divisi in:

FANS NON SELETTIVI (o parzialmente selettivi): che agiscono su tutte le isoforme, detti anche FANS tradizionali (ketorolac, diclofenac, indometacina, nimesulide ecc)

FANS COX 2 selettivi: denominati coxib (eterocoxib, celecoxib ecc)

Un'altra classificazione può essere effettuata dal punto di vista chimico. Nello specifico abbiamo:

1. salicilati, rappresentati dal capostipite di tutti i FANS, ovvero l'acido acetilsalicilico in tutte le sue formulazioni;
2. composti arilacetici, come il ketorolac e il diclofenac;
3. derivati dell'acido acetico, come l'indometacina;
4. derivati dell'oxicam, come il piroxicam;
5. composti arilpropionici, come l'ibuprofene, il naprossene e il ketoprofene;
6. arilsulfonamidi, come la nimesulide;
7. FANS non acidi, come la benzidamina, disponibile in preparati topici (es. orali);
8. COX-2 selettivi, che rappresentano una categoria chimica a parte.

Farmacocinetica, farmacodinamica e meccanismi di tossicità

A seconda della specifica sindrome dolorosa, i FANS possono presentare un effetto variabile, mostrando la loro massima efficacia nelle patologie su base infiammatoria

La curva dose-risposta dell'analgesia non è lineare, ma raggiunge un plateau oltre il quale l'analgesia non crescerà proporzionalmente all'aumento della dose.

Superata questa dose soglia non si avrà alcun aumento dell'effetto analgesico, al contrario potrà aumentare il rischio di effetti avversi.

Questo effetto viene detto "effetto tetto".



Indipendentemente dal tipo di molecola e dal tipo di somministrazione, il bersaglio farmacologico comune è rappresentato dalla ciclossigenasi, l'enzima COX che a sua volta agisce sulle prostaglandine e i trombossani coinvolti nella coagulazione del sangue

La compromissione delle funzioni di queste molecole ci spiega l'effetto farmacologico di questi farmaci, ma anche le reazioni avverse più comuni legate alla loro somministrazione

L'inibizione a livello della COX può essere irreversibile (salicilati) o reversibile/parzialmente reversibile, quando il blocco dell'enzima può essere rinvertito



L'azione dei FANS causa perdita, più o meno reversibile, di funzionalità piastrinica con conseguente incremento del rischio emorragico gastrointestinale inoltre vi è riduzione del muco citoprotettivo, indotto sia dalla soppressione delle prostaglandine sia dall'azione diretta di contatto dei FANS

La riduzione delle prostaglandine renali porta ad una riduzione del filtrato glomerulare, con conseguente possibile insufficienza renale

L'inibizione delle prostaglandine in soggetti asmatici porta a gravi rischi di broncocostrizione e broncospasmo

Gli **effetti farmacologici** dei FANS potrebbero, quindi, essere così schematizzati:

- **inibizione della produzione di mediatori infiammatori** - conseguente riduzione della nocicezione legata all'eccitazione/sensibilizzazione delle fibre afferenti primarie legata al microambiente infiammatorio (comprendente mediatori dell'infiammazione, citochine ecc. denominati complessivamente "inflammatory soup");
- **inibizione della produzione di trombossano** - conseguente riduzione dell'aggregazione piastrinica (razionale per utilizzo di salicilati a basso dosaggio a scopo antitrombotico);
- **modificazione del tono vascolare a livello del microcircolo** (soprattutto in rene, SNC e cuore) - conseguenze vascolari estese alla macrocircolazione;
- **riduzione della capacità di produzione di muco citoprotettivo** a carico della mucosa gastrica e duodenale;
- **iperreattività bronchiale** dovuta alla riduzione dell'effetto fisiologico bronco-rilassante delle prostaglandine.

Indicazioni e posologia

Il problema di utilizzo/prescrizione dei FANS è strettamente correlato alla valutazione del rischio/beneficio connessa ad una terapia a medio/lungo termine.

La strategia di valutazione comprende la valutazione del rischio cardiovascolare e l'identificazione dell'elevato rischio di sanguinamento gastrointestinale (anamnesi di sanguinamenti gastrointestinali, ulcera o nota colonizzazione da *H. pylori*; età >60 anni; assunzione di FANS a dosaggio massimo/più molecole; concomitante terapia con antiaggreganti, anticoagulanti, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI); comorbidità predisponenti quali diabete mellito, scompenso cardiaco e artrite reumatoide).

In caso di basso rischio sia cardiovascolare che di sanguinamento gastrointestinale i FANS tradizionali restano i farmaci di scelta, al contrario quando entrambi i fattori di rischio sono elevati sarebbe meglio considerare altre tipologie di terapie. [*Coluzzi e Marinangello 2021; D.L. Simmons, R.M. Botting 2004*]

PARACETAMOLO

Il paracetamolo è un farmaco ad azione antipiretica ed analgesica espletata a livello del SNC

I meccanismi attraverso i quali esercita il suo effetto sono plurimi ed ancora oggi questa molecola viene studiata per individuare nuovi target e potenzialità

Farmacocinetica, farmacodinamica e meccanismi di tossicità

E' presente in molte formulazioni, per via orale ha un'elevata biodisponibilità e una rapida cinetica di eliminazione

Viene metabolizzato a livello epatico con produzione di sostanze attive e tossiche



Dagli studi sono stati individuati vari meccanismi di azione:

interazione col sistema oppioide (potenziamento delle vie di modulazione del dolore a livello spinale)

interazione col sistema serotoninergico che, assieme agli oppioidi endogeni e alla noradrenalina, rappresenta uno dei principali sistemi di controllo del dolore

un suo metabolita AM404 prodotto a livello centrale agisce con il sistema endocannabinoide determinando un suo potenziamento ed inibisce la COX nel SNC, l'alta affinità verso la COX 3 spiega l'elevata azione antipiretica



Il paracetamolo ha un ampio indice terapeutico e presenta pochi effetti collaterali, tra cui nausea e dispepsia (sensazione di dolore o fastidio nelle porzioni superiori dell'addome)

Per questo è da considerarsi un'ottima scelta per il trattamento del dolore lieve/moderato in gravide, bambini e anziani

Queste caratteristiche lo hanno reso uno dei farmaci più diffusi, ma nello stesso tempo con più alto rischio di abuso

Indicazioni e posologia

E' indicato per il trattamento del dolore sia acuto che cronico

Nel dolore cronico i risultati sono significativi, ma meno evidenti che nel dolore acuto

Nell'adulto si consiglia di non superare i 3 grammi die, con somministrazione distanziate di almeno 4 ore. Nei bambini, persone sottopeso non superare i 15 mg/kg con massimo 4 somministrazioni die

Comprese da 500 mg

- Bambini di peso compreso tra 21 e 25 kg (approssimativamente tra i 6 ed i 10 anni): ½ compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno (3 compresse).
- Bambini di peso compreso tra 26 e 40 kg (approssimativamente tra gli 8 ed i 13 anni): 1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 6 ore, senza superare le 4 somministrazioni al giorno.
- Ragazzi di peso compreso tra 41 e 50 kg (approssimativamente tra i 12 ed i 15 anni): 1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno.
- Ragazzi di peso superiore a 50 kg (approssimativamente sopra i 15 anni): 1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno.
- Adulti: 1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno. Nel caso di forti dolori o febbre alta, 2 compresse da 500 mg da ripetere se necessario dopo non meno di 4 ore.

Analgesici oppioidi – Morfina

Sono analgesici derivati dal latte condensato della capsula essiccata del *Papaver somniferum* (oppio)

Possono essere classificati in derivati naturali (morfina), semisintetici (buprenorfina) o sintetici (fentanyl)

Utilizzati sia nel dolore acuto che cronico e sono disponibili in differenti formulazioni che permettono diverse vie di somministrazione

Meccanismo d'azione degli oppiacei

Gli analgesici oppiacei agiscono principalmente legandosi ai tre tipi di recettori: MOR, KOR e DOR,

rispettivamente i recettori della β -endorfine, delle dinorfine e delle encefaline

Classificazione degli oppioidi

Agonisti pieni: (morfina, fentanyl, ossicodone ecc.) che una volta legati al recettore provocano un'attivazione piena dei segnali intracellulari similmente ai legandi endogene o anche con maggior potenza

Agonisti parziali (codeina, tramadolo): hanno alta affinità recettoriale ma attività intrinseca più bassa con il risultato di un'attivazione del segnale intracellulare solo parziale

Antagonisti (naloxone): affinità recettoriale alta, ma con attività intrinseca nulla. L'impiego è finalizzato al controllo degli effetti collaterali degli agonisti (over dose),

Morfina

Capostipite della famiglia, farmaco di prima scelta nel dolore cronico oncologico o nelle cure palliative

Emivita di circa 2 – 3 ore, nella formulazione a rilascio immediato richiede somministrazione ripetute ogni 4 ore. Le formulazioni a rilascio controllato rappresentano quelle di scelta nel dolore cronico, prolungando l'efficacia per 12 – 24 ore

La coniugazione epatica con acido glucuronico forma due metaboliti principali: morfina-3glucuronide (priva di effetto analgesico e potenzialmente neurotossica) e morfina- 6clucuronide (con attività analgesica maggiore della molecola madre)



La morfina è una molecola idrofila, escreta dal rene e quindi sconsigliata nei pazienti con insufficienza renale

Tra gli effetti collaterali il principale è la stipsi, il disturbo non va incontro al fenomeno della tolleranza per cui permane durante tutta la durata della terapia e può anche arrivare a limitare l'efficacia o richiederne l'interruzione

Questo è dovuto alla grande distribuzione dei recettori MOR nel sistema nervoso enterico che, se stimolati, inibiscono la peristalsi, aumentano il tono degli sfinteri e il riassorbimento dei liquidi, rendendo difficoltoso il transito intestinale e l'evacuazione



Grazie per l'attenzione