



Gruppo di ricerca geriatrica



Journal Club - 8 ottobre 2004

CASO CLINICO: dolore artrosico cronico

Simone Franzoni

Principali cause di dolore persistente nell'anziano

- Artrosi (*varia dal 10 al 75%*)
- Cancro
- Neuropatico
- Herpes Zoster
- Neuropatia diabetica

(Mayer B, 2002)

EPIDEMIOLOGIA

< 60 anni	12.5%
> 60 anni	25% (36-88%; RSA 50-80%)

A. non disabili

- articolare	66%
- notturno AI	56%
- lombalgia	28%
- da marcia	21%

RSA

- articolare	70%
- fratture	13%
- neuropatico	10%
- neoplasie maligne	4%

20% antidolorifici alcune volte/sett. di cui 60% da > 6mesi

Definizioni dolore cronico, ovvero persistente

Persiste oltre il tempo previsto per la guarigione, o che non guarisce mai

Persiste nonostante cure antidolorifiche routinarie perché cause sottostanti sono croniche

Persiste oltre 6 mesi (3 mesi; flessibilità), fluttuante

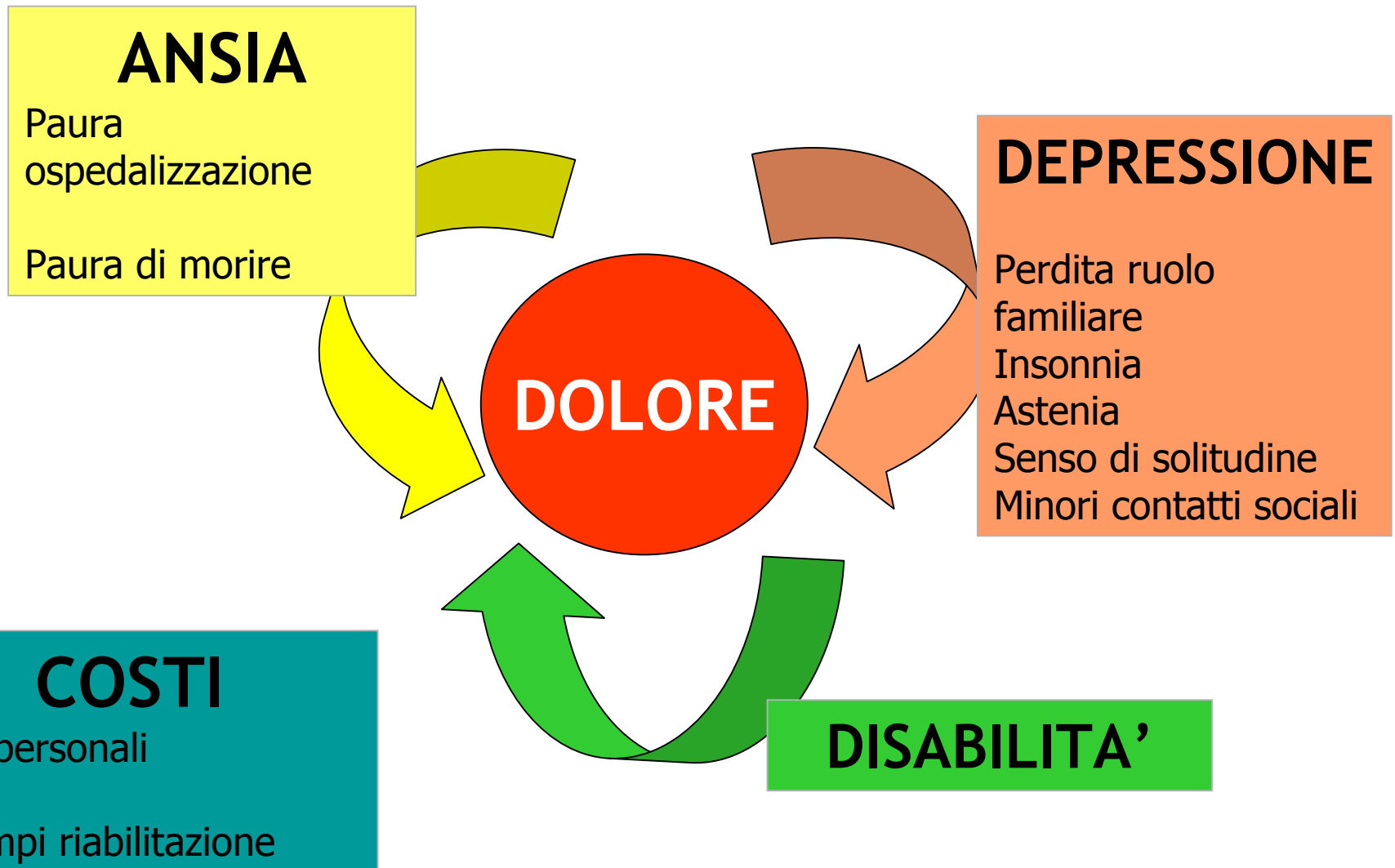
Senza segni autonomici

Richiede approccio multidimensionale (strategie farmacologiche e non farmacologiche)

Persistente vs cronico (ageismo)

(AGS Panel on Chronic Pain in Older People '98; Hazzard '02)

Conseguenze del dolore



Epidemiologia: cure

Più frequente motivo di visita medica

18% anziani USA assume antidolorifici regolarmente

63% di essi assume antidolorifici da oltre 6 mesi

45% anziani che assume regolarmente antidolorifici è stato visitato da ≥ 3 medici negli ultimi 5 anni per motivi connessi al dolore (di cui 79% MdF)

72% automedicazione (abuso)

13% F e 11% M ricorre a ≥ 2 analgesici

Sig. X.X.X. anni 75, F

Anamnesi sociale:

5 anni di scolarità, ex sarta,
vedova da 26 anni, 2 figli

Caratteristiche caso clinico:

- dolore artrosico cronico
- patogenesi multipla
- politrattamento (autoterapia)
- cognitivamente integra
- follow-up 5 anni

Anamnesi patologica remota

'60 ricovero: asportazione lipoma ascella dx

'90 ricovero: litotrissia per nefrolitiasi

Da 10 anni trattamento ambulatoriale di ipertensione arteriosa sistemica e diabete mellito II tipo (controllo dietetico).

Obesità severa (110 Kg; dalla menopausa)

Anamnesi patologica prossima

Comparsa progressiva di tremore all'arto sup. dx con limitazione funzionale.

Non riferiva dolore ne assumeva farmaci antidolorifici.

Autonoma nelle I-BADL e deambulava senza ausili.

Obiettivi

- Diagnosi e terapia disturbi extrapiramidali
- Calo ponderale
- Diagnosi e terapia disturbo depressivo.

Esame obiettivo

segni extrapiramidali (tremore, rigidità e troclea)

Diagnosi

- Morbo di Parkinson (prevalente tremore)
- Obesità severa
- Ipertensione arteriosa sistemica II WHO
- Diabete mellito II tipo in attuale controllo dietetico
- Disturbo ansioso depressivo.

Assessment	<i>Ingresso</i>	<i>Dimissione</i>
MMSE	28/30	30/30
GDS	14/30	12/30
Tinetti tot:	24/28	27/28
BMI: 47		

Durata degenza: 24 giorni

Terapia	<i>Ingresso</i>	<i>Dimissione</i>
- acido acetilsalicilico	1 c	1 c
- enalapril+idroclortiazide	½ c	½ c
- levodopa+carbidopa CR	-	1 + 1 c
- ropirinolo	-	(1 + ½ c) x 3
- citalopram 20	-	1c

DIETA IPOGLUCIDICA 1.200 K/CAL die

Dal ricovero in IDRG nessun evento clinico significativo

Anamnesi patologica prossima

Da circa 1 mese, in assenza di eventi acuti intercorrenti, comparsa **lombosciatalgia dx acuta** con instabilità nella deambulazione (necessità aiuto umano sia nella marcia che nei passaggi posturali)
All'ingresso non assume farmaci antidolorifici.

Stato funzionale precedente all'evento acuto

Autonoma nelle I-BADL.

Deambulava con 1 tripode con relativa sicurezza (non cadute)

Obiettivi

- Terapia antalgica
- Ciclo FKT motoria miglioramento cammino
- Calo ponderale
- Revisione terapia antidepressiva

Terapia in atto all'ingresso:

- enalapril+idroclortiazide 1/2 c
- acido acetilsalicilico 1 c
- levodopa+carbidopa CR 1 + 1c
- **cabergolina 1 1 c**
- citalopram 20 1 c

DIETA IPOGLUCIDICA 1.200 K/CAL die

Esame obiettivo:

- segni extrapiramidali (tremore, rigidità e troclea)
- incontinenza urinaria cronica da urgenza
- **dolore alla mobilizzazione passiva ed attiva arto inf. dx,
non localizzazione metamERICA al rachide D-L (evoluta gonartrosi)**

Assessment:

	<i>Ingresso</i>	<i>Dimissione 2000</i>
MMSE	25/30	30/30
GDS	6/15	12/30
Tinetti tot:	11/28	27/28

Peso corporeo invariato

Diario clinico:

1° **giornata:** Lamenta dolore al rachide D-L e arto inferiore dx durante stazione eretta e deambulazione.

Sintomatologia dolorosa non è presente in posizione sdraiata o seduta. Nega precedenti cadute o eventi traumatici.

Inizia celecoxib 200 mg x 2/die

2° **g:** VES 14; PCR 0.4

5° **g:** Rx rachide e bacino: spondiloartrosi evoluta e coxartrosi bilaterale; antelistesi L4-L5; osteoporosi.

Aggiunto acido clodronico 100 1f im/die.

8° **g:** Persistono algie articolari arti inferiori

Sostituito celecoxib con tramadolo 10 gocce x 3 die.

Diario clinico:

12° g: Tc rachide: spondiloartrosi diffusa con osteofiti somatici marginali particolarmente evidenti in sede dorsale media ed inferiore. Non lesioni focali ossee a carattere addensante o distruente, nè significativi crolli vertebrali.

18° g: Invariata sintomatologia dolorosa.

Aumentato tramadolo (15 gocce x 3 die)

22° g: Ridotta sintomatologia dolorosa con miglioramento stato funzionale: deambula con 2 tripodini con relativa sicurezza.

23° - 46° g: Esegue FKt motoria. Ulteriore riduzione sintomatologia dolorosa con tramadolo.

Dal punto di vista funzionale deambula con 1 tripode.

Assessment	<i>Ingresso</i>	<i>Dimissione</i>
MMSE	25/30	30/30
GDS	6/15	3/15
Tinetti tot:	11/28	20/28

Durata degenza: 46 giorni

Diagnosi dimissione

- **Lombosciatalgia destra da spondiloartrosi; antelistesi L4-5; gonartrosi**
- Morbo di Parkinson (prevalente tremore)
- Obesità severa
- **Disturbo dell'equilibrio e della marcia a genesi mista**
- Ipertensione arteriosa sistemica grado I a medio rischio cardiocircolatorio
- Diabete mellito II tipo in attuale controllo dietetico
- Incontinenza urinaria cronica da urgenza
- Disturbo dell'adattamento con tono dell'umore depresso.

Terapia dimissione

- enalapril+idroclortiazide 1 c
- acido acetilsalicilico 1 c
- levodopa+carbidopa CR 1 + 1c
- *cabergolina* 2 1 c
- citalopram 20 1 c
- ***tramadolo*** **15 gtt x 3**
- ***ac.clodronico 100*** **1 f im / sett.**

DIETA IPOGLUCIDICA 1.200 K/CAL die

Dall'ultimo ricovero in IDRG (6 mesi), nonostante le indicazioni terapeutiche, non ha assunto antidolorifici perchè

non ha più lamentato dolori articolari.

Si ricovera per peggioramento segni extrapiramidali: tremore accentuato soprattutto a livello arti superiori con limitazione funzionale.

Diagnosi d'ingresso

- **Morbo di Parkinson (prevalente tremore arti superiori)**
- Poliartrosi (prevalente rachide, antelisteresi L4-5 e ginocchia)
- Obesità severa
- **Disturbo dell'equilibrio e della marcia a genesi mista**
- Ipertensione arteriosa sistemica grado I a medio rischio cardiocircolatorio
- Diabete mellito II tipo in attuale controllo dietetico
- Incontinenza urinaria cronica da urgenza
- Disturbo dell'adattamento con tono dell'umore depresso.

Assessment	<i>ingresso 2003</i>	<i>dimissione 2002</i>
MMSE	26/30	30/30
GDS	2/15	3/15
Tinetti tot:	11/28	20/28

Terapia all'ingresso

- enalapril+idroclortiazide 1 c
- acido acetilsalicilico 1 c
- levodopa+carbidopa CR 1 + 1 c
- **cabergolina 2** **1 + 1 c**
- citalopram 20 1 c

(autosospeso a domicilio tramadolo e ac.clodronico)

DIETA IPOGLUCIDICA 1.200 K/CAL die

Obiettivi

- Revisione terapia morbo di Parkinson
- Ciclo di FKT motoria di miglioramento al cammino
- Calo ponderale

Diario clinico:

1° **giornata**: rispetto al precedente ricovero aggravamento del tremore arti sup. prevalente dx, nonostante incremento cabergolina.

All'ingresso non peggioramento sintomatologia dolorosa articolare.

2° **g**: VES 16; PCR 0.3

4° **g**: invariata sintomatologia extrapiramidale: aumentato L-dopa 250 (1/4 c x 3).

Comparsa di gonalgia bil. durante carico.

Inizia paracetamolo (500 mgx 3/die) e terapia fisica antalgica.

6° **g**: Regredito tremore arti superiori.

Parziale remissione sintomatologia dolorosa articolare.

7° **g** - 30°**g**: Eseguita FKT motoria, terapia fisica con progressiva **regressione del dolore. Alla dimissione deambula autonomamente con relativa sicurezza (senza ausili).**

Assessment	<i>Ingresso</i>	<i>Dimissione</i>
MMSE	26/30	29/30
GDS	2/15	0/15
Tinetti tot:	11/28	21/28

Durata degenza: 30 giorni

Diagnosi dimissione

- Morbo di Parkinson (prevalente tremore)
- **Gonalgia bilaterale acuta intercorrente da gonartrosi, spondiloartrosi; antelistesi L4-5**
- Obesità severa
- **Disturbo dell'equilibrio e della marcia a genesi mista**
- Ipertensione arteriosa sistemica grado I a medio rischio cardiocircolatorio
- Diabete mellito II tipo in attuale controllo dietetico
- Incontinenza urinaria cronica da urgenza
- Disturbo dell'adattamento con tono dell'umore depresso.

Terapia dimissione

- enalapril+idroclortiazide	1 c
- acido acetilsalicilico	1 c
- levodopa+carbidopa CR	1 + 1c
- levodopa+carbidopa 250	¼ c x 3
- cabergolina 2	1 + 1 c
- citalopram 20	1 c
- ac.clodronico 100	1 f im / sett.

DIETA IPOGLUCIDICA 1.200 K/CAL die

**Dimessa a domicilio senza terapia antidolorifica;
cammina senza ausili ma in modo cautelato.**

Dopo circa 7 mesi dall'ultimo ricovero in IDRG comparsa di dolore alla spalla e parestesie alla mano sx, verosimilmente da tripode che utilizzato a domicilio. Dolore rendeva la deambulazione insicura. A domicilio aveva iniziato paracetamolo 500mg x 3.

Diagnosi d'ingresso

- **Impotenza funzionale arto superiore e parestesie mano sx ndd**
- **Poliartrosi (prevalente ginocchia e rachide, antelistesi L4-5)**
- Morbo di Parkinson (prevalente tremore arti superiori)
- **Obesità severa**
- **Disturbo dell'equilibrio e della marcia a genesi mista**
- **Ipertensione arteriosa sistemica grado I a medio rischio cardiocircolatorio**
- **Diabete mellito II tipo in attuale controllo dietetico**
- **Incontinenza urinaria cronica da urgenza**
- **Disturbo dell'adattamento con tono dell'umore depresso.**

Assessment	<i>Ingresso</i>	<i>Dimissione 2003</i>
MMSE	28/30	29/30
GDS	6/15	0/15
Tinetti tot:	12/28	21/28

Obiettivi

- Definizione causa dolore arto superiore e parestesie mano sinistra
- FKT motoria di riabilitazione all'equilibrio ed al cammino
- Calo ponderale

Terapia

- enalapril+idroclortiazide 1 c
- acido acetilsalicilico 1 c
- levodopa+carbidopa CR 1 + 1c
- levodopa+carbidopa 250 ¼ c x 3
- cabergolina 2 1 + 1 c
- citalopram 20 1 c
- ac.clodronico 100 1 f im / sett.
- **paracetamolo 500 1 c x 3**

Diario clinico:

- 1° g: dolore spalla sx (prevalentemente durante mobilizzazione) con parestesie alla mano.
Ridotto paracetamolo a 500 mg/die (per verificare origine neuropatica). Iniziata FKT motoria.**
- 2° g: VES 8; PCR 0.9**
- 4° g: Rx spalla dx: modesta osteoartrosi acromion-claveare e gleno-omeroale. Minuta e tenue calcificazione puntiforme nei tessuti molli lateralmente al trochite omeroale.
EMG arti sup.: lesione completa n.mediano sx, sovrapposta a verosimile neuropatia sm.
Iniziato gabapentin 300 mg/die.**
- 6° g: persiste dolore spalla e parestesie mano sx:
Aumentato gabapentin 900 mg/die.**
- 8° g: **gonalgia acuta prevalentemente durante deambulazione (non obiettivabile clinicamente).
Aumentato paracetamolo 500 mg x3 die; terapia fisica****

10° g: regressione gonalgia e parestesie arto sup.sx

11° - 36°g: prosegue FKT motoria di miglioramento al cammino, terapia fisica e farmacologica.

Alla dimissione parziale miglioramento dello stato funzionale: deambula con 1 tripode con relativa sicurezza.

Durata degenza: 36 giorni

Assessment	<i>Ingresso</i>	<i>Dimissione</i>
MMSE	28/30	27/30
GDS	6/15	5/15
Tinetti tot:	12/28	18/28

Peso c. 111 Kg

Diagnosi di dimissione

- **Sindrome tunnel carpale sx**
- **Poliartrosi (prevalente ginocchia, spalla sx e rachide, antelitesi L4-5)**
- Morbo di Parkinson (prevalente tremore arti superiori)
- Obesità severa
- **Disturbo dell'equilibrio e della marcia a genesi mista**
- Ipertensione arteriosa sistemica grado I a medio rischio cardiocircolatorio
- Diabete mellito II tipo in attuale controllo dietetico
- Incontinenza urinaria cronica da urgenza
- Disturbo dell'adattamento con tono dell'umore depresso.

Terapia dimissione

- ac.clodronico 100 1 f im / sett.
- **paracetamolo 500 1 c ab**
- **gabapentin 300 1 c x 3**

Classificazione fisiopatologica

- **Dolore nocicettivo**
 - Artropatie, mialgia, ulcerazioni cutanee, polimialgia reumatica, alterazioni circolatorie, dolore viscerale
- **Dolore neuropatico**
 - Nevralgia postherpetica, n. trigeminale, post-stroke, post-amputazione, radicolopatico, vasculite
- **Ad etiologia mista**
 - Cefalea ricorrente, vasculite
- **Su base psicologica**
 - Somatizzazione

Dopo 12 mesi dall'ultimo ricovero IDRG comparsa gonalgia bilaterale con grave impatto funzionale.

Dolore presente da 1 mese, anche a riposo a differenza dei ricoveri precedenti.

Al domicilio terapia con **FANS (circa 3 g) e tramadolo (15 gocce/die, soseso dopo 1 settimana per confusione)**

Persistenza e aggravamento dolore: **fentalin transdermico 25 mg / 3 g** senza minimo beneficio (2 sett.).

Dopo 1 mese ricovero per severa gonalgia bil. farmaco-resistente; non camminava più (deambulava con 2 tripodì + aiuto umano).

Per la 1° volta, parenti riferiscono grave apatia, trascuratezza nell'igiene e cura del proprio corpo.

Incremento ponderale anche se non quantificabile.

Obiettivi

- Terapia antalgica
- FKT motoria di miglioramento al cammino
- Revisione terapia antidepressiva
- Calo ponderale

Es.obiettivo: Come nei ricoveri precedenti gonalgia non evocabile alla mobilizzazione.

Diagnosi

- **Gonalgia bilaterale da evoluta gonartrosi con grave disturbo dell'equilibrio e della marcia**
- Spondiloartrosi con antelistesi L4-5, artrosi spalla sx
- **Sindrome tunnel carpale sx**
- Morbo di Parkinson (prevalente tremore arti superiori)
- Obesità severa
- Ipertensione arteriosa sistemica II WHO
- Diabete mellito II tipo in attuale controllo dietetico
- Incontinenza urinaria cronica da urgenza
- Disturbo ansioso depressivo in corso di definizione

Assessment	<i>Ingresso</i>	<i>Dimissione 2003</i>
MMSE	28/30	27/30
GDS	1/30	5/30
Tinetti tot.	6/28	18/28

Terapia:

- ac.clodronico 100 1 f im / sett.
- gabapentin 300 1 c x 3
- **fentanil 25 1 cerotto ogni 3 gie**

Diario clinico:

- 1° g: intensa gonalgia bil. a riposo. Somministrata **1 f Ketorolac i.m.** con beneficio immediato.
- 2° g: VES 22; PCR 0.5 Non riferisce dolore da ieri; cammina con 2 tripodini in modo "sofferente".
- 4° g: per gravità sintomi depressivi (piange spesso durante la giornata verosimilmente in seguito consapevolezza rischio NH), si aumenta **citalopram 20+20 mg /die.**
Per sospetto elevato distress viene eseguito **placebo** (2cc sol.fis. im) con beneficio che dura 24 ore.
- 8° g: migliorato stato funzionale; ridotta gonalgia; **sospeso fentanil.** Tono dell'umore depresso. Inizia "psicoterapia".

9° - 32°g: progressivo miglioramento stato funzionale e remissione pressochè completa dolore. Migliorato tono umore: riprende a curare il proprio corpo. Durata degenza: 32 giorni

Assessment	<i>Ingresso</i>	<i>Dimissione</i>
MMSE	28/30	29/30
GDS	1/15	2/15
Tinetti tot.	6/28	19/28

Peso c. non valutabile

Diagnosi di dimissione

- **Disturbo dell'adattamento con tono dell'umore depresso.**
- **Poliartrosi (prevalente ginocchia, spalla sx e rachide, antelistesi L4-5)**
- Morbo di Parkinson (prevalente tremore arti superiori)
- Obesità severa
- **Disturbo dell'equilibrio e della marcia a genesi mista**
- Ipertensione arteriosa sistemica grado I a medio rischio cc
- Diabete mellito II tipo in attuale controllo dietetico
- Sindrome tunnel carpale sx
- Incontinenza urinaria cronica da urgenza

Terapia dimissione

- ac.clodronico 100 1 f im / sett.
- **paracetamolo 500 1 c ab**
- **gabapentin 300 1 c x 3**

Follow up (7-10-'04)

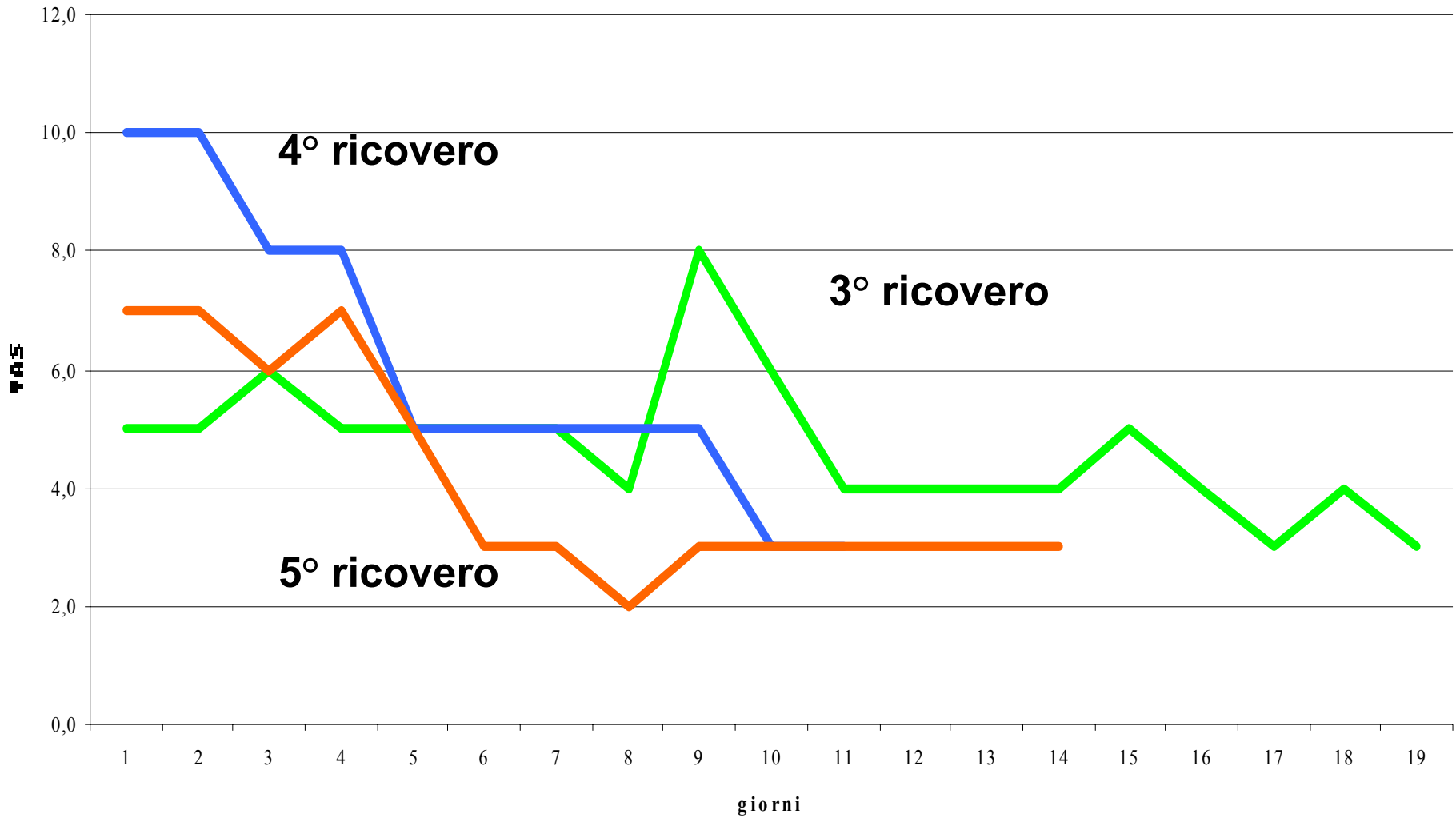
Dopo 1 settimana dalla dimissione (3 mesi), ricomparsa gonalgia bilaterale, iniziato spontaneamente **nimesulide 100mg/die** quotidiana con parziale beneficio.

Non significativa disabilità secondaria:

attualmente deambula con 2 tripodi con relativa sicurezza.

Al domicilio è seguita da una badante "part-time" e dalla figlia (vero problema in questo momento).

Modificazioni della VAS durante 3 ricoveri successivi della Sig.xx



Tinetti tot.

<i>Ricovero IDR</i>	<i>Ingresso</i>	<i>Dimissione</i>	
1°	24	27	Parkinson
2°	11	20	lombosciatalgia
3°	11	21	gonalgia interc.
4°	12	18	spalla + gonalgia interc.
5°	6	19	gonalgia

Dolore artrosico cronico non continuo

Elevata componente distress

Mancanza relazione lineare fra VAS e Tinetti

Autoterapia

Dolore cronico è un mix fra

1) dolore nocicettivo “fisiologico” “flogistico”

(somatico, viscerale)

sensibile a tutti farmaci comunemente utilizzati

2) dolore neuropatico “non flogistico”

poco sensibile a farmaci (anche oppioidi)

3) dolore idiopatico

non corrisponde lesione organica (psicologico)

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON DOLORE PERSISTENTE

- Caratteristiche dolore
- Storia del dolore / caregiver
- Misurazione quantitativa del dolore
- Misurazione comportamentale
- Impatto funzionale
- Tono dell'umore / QdV

Caratteristiche del dolore

- Durata
- Localizzazione
- Qualità
- Gravità
- Fattori che lo aggravano o lo migliorano
- Trattamenti farmacologici e non farmacologici

Assessment Geriatrico del Dolore

Nome paziente, età

Diagnosi..... Terapia in atto e anamnesi farmaci

Descrizione del dolore

Tipologia: costante/intermittente ----- Localizzazione:

Caratteristiche

Lancinante, urente, irradiato..... Fattori esacerbanti/riducenti.....

Intensità: 0 – 10 Dolore peggiore nelle ultime 24h: 0 -10

Tono dell'umore:(GDS...) Cognitività (MMSE)

B- ADL/6 I-ADL /5 o /8 Disturbo della marcia:(Tinetti...)

Disturbo del sonno:..... Alvo:

Effetti collaterali:Prossimo Controllo:

Diario del dolore cronico

<i>Data</i>	<i>Ora</i>	<i>Intensità</i>	<i>Attività</i>	<i>Intervento</i>	<i>Risultato</i>

(AGS Panel on Chronic Pain in Older People, JAGS 1998)

Scala dolore cronico “oncologico” a 3 gradini (OMS 1986)

3° dolore moderato - severo

Morfina, Fentanyl, Metadone + 1° + adiuvanti

2° dolore lieve - moderato

Codeina, Tramadolo, Buprenorfina + 1° + adiuvanti

1° dolore lieve - moderato

Paracetamolo, ASA, FANS, COX-2 + adiuvanti

APPROCCIO TERAPEUTICO

- **1 sola modalità di approccio antalgico**
- **politerapia senza logica**
- **“strategia” basata su conoscenza:**
 - **numerosi farmaci antalgici**
 - **tipo dolore**
 - **limiti farmacocinetica dovuti alla comorbidità**
 - **compliance e report paziente**
 - **variazione nel tempo**
 - **risultato (misurazione)**

APPROCCIO TERAPEUTICO

DA PREFERIRE:

- 1) Via meno invasiva (os, TTS)
- 2) Scegliere 1 farmaco alla volta, $t/2$ breve
- 3) Iniziare con dosi basse, ricerca dose ottimale
- 4) Somministrazione ad intervalli regolari (non AB)
- 5) Somministrazione sequenziale ?
- 6) Trattamento personalizzato (trial and error)
- 7) Trattamento e prevenzione effetti collaterali
- 8) Verifica efficacia

APPROCCIO TERAPEUTICO

DA EVITARE:

1) Placebo

2) Farmaci stessa classe

3) Sottodosaggio

4) Farmaci non conosciuti

(dose, eff.collaterali, tossicità, controindicazioni)

Criteria per il passaggio al gradino successivo – OMS

- clinico: insufficiente analgesia
- farmacologico: effetto tetto

Nell'anziano l'approccio progressivo e sequenziale nell'uso farmaci (3 gradini) per la cura del dolore cronico

- **intensità del dolore**
- **rivalutazione adiuvanti**
- **associazioni (sinergia antidolorifica)**

STRATEGIE NON FARMACOLOGICHE

- **Educazione paziente / caregiver**
- **Terapia fisica**
- **Fisioterapia**
- **Psicoterapia**
- **Terapia alternativa**

Linee guida trattamento dolore cronico nell'anziano

(*American Geriatric Society, American Pain Society, American Academy of Pain Management*)

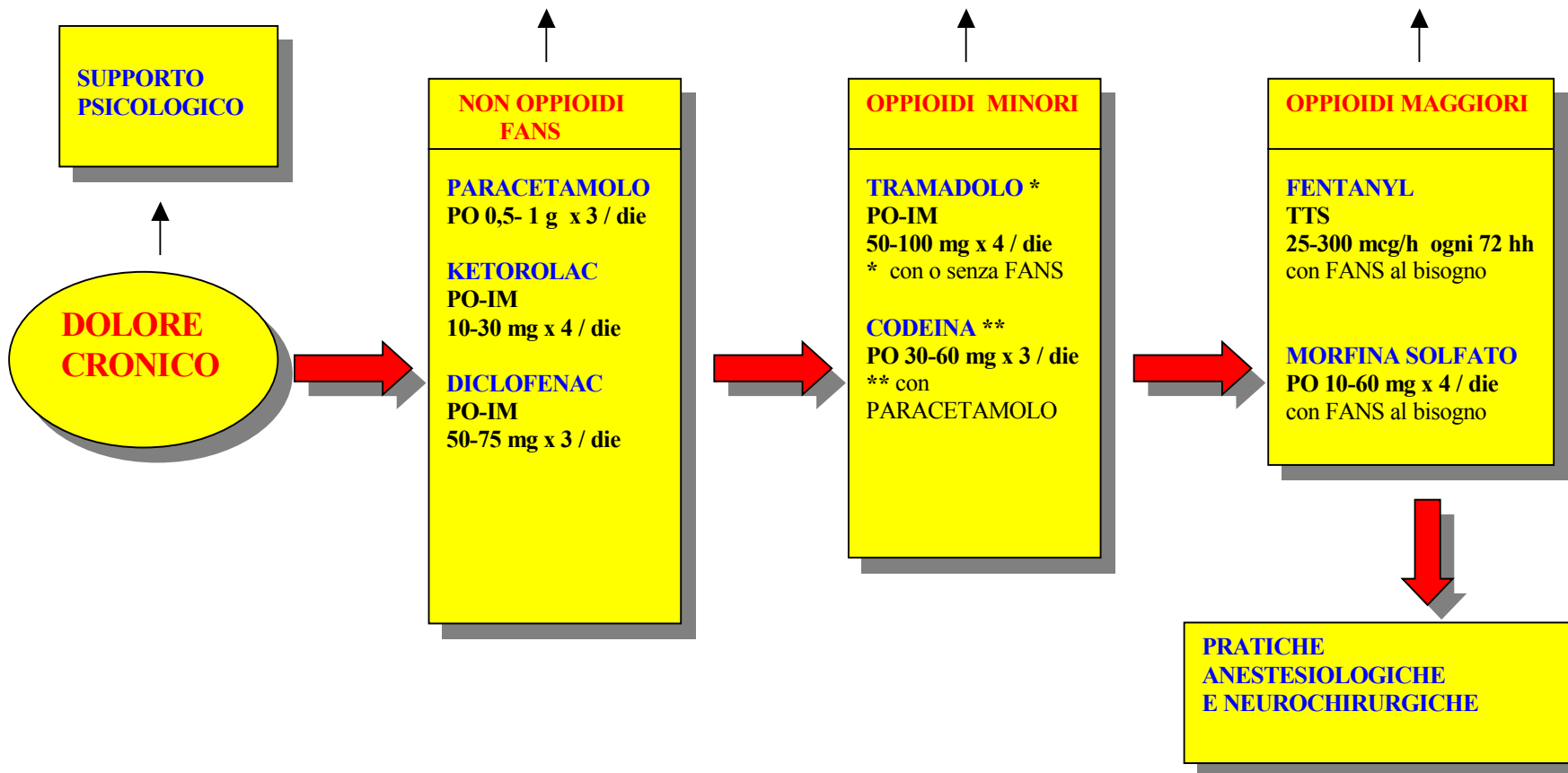
Strategie di trattamento

- non eradicazione dolore
- diminuire dolore e sintomi depressivi, recuperare stato funzionale e sonno
- uguale percezione dolore, sensibilità ai farmaci, simile farmacocinetica, ma maggiore rischio eff.collaterali per elevata comorbilità e politerapia (*benzodiazepine*)
- minore coping

NUOVO APPROCCIO

Mentre in passato si era sottolineato l'approccio progressivo e sequenziale nell'utilizzo dei farmaci a 3 gradini, oggi viene evidenziato come debba essere *l'intensità del dolore e non la sequenzialità* dei gradini a dettare il livello di farmaco con il quale iniziare un trattamento del dolore cronico.

ADIUVANTI	ANTIDEPRESSIVI - AMITRIPTILINA	Per Os	da 5 a 75 mg / die
	ANTICONVULSIVANTI - CARBAMAZEPINA	Per Os	da 100 a 400 mg / die
	- GABAPENTINA	Per Os	da 300 a 400 mg / die
	CORTICOSTEROIDI - BETAMETASONE	Per Os	0,5 mg x 3 / die



CONSUMO DI OPPIOIDI

Anti-dolore in Italia

12 volte inferiori a quelle dei tedeschi

32 volte inferiori a quelle dei francesi

110 volte inferiori a quelle dei danesi

Ultimo posto in Europa insieme alla Grecia

DOLORE SOMATICO CRONICO LIEVE – MODERATO

Paracetamolo

ASA

FANS

COX-2

Adiuvanti

Associazioni

PARACETAMOLO

(cp 250-1000mg)

Indicazione: dolore di origine non infiammatoria
Spiccata attività inibitoria cicloossigenasi cerebrali
No inibisce sintesi periferica prostaglandine

Azione analgesica modesta (pari ASA, ipubrofene)
No gastrolesivo

E.collaterali (molto rari): reazioni cutanee, epatopatia, insuff.renale

Controindicazioni: insuff.glucosio6fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica, insuff.epatica

Interazioni: anticoagulanti orali, fenobarbital, carbamazepina

PARACETAMOLO

Dose (PO):

1g (6-12 mg /kg) ogni 4/6 h, dose max 4g die

Farmacocinetica (PO):

Inizio azione analgesica: 5-30 min.

Picco effetto: 0,5-2 h

Durata azione: 3-7 h

Effetti collaterali (molto rari):

danno renale, disturbi gastrointestinali, cianosi, metaemoglobinemia, necrosi epatica, nausea, vomito, dolore addominale

Antidoto

N-acetilcisteina: PO 70mg ogni 4 h per 17 dosi

FANS

Meccanismo azione:

blocco ciclossigenasi periferica (prostaciclina, prostaglandine, leucotrieni, trombassano)

Elevata variabilità risposta individuale

Evitare più FANS contemporaneamente

NO vantaggi con paracetamolo

Utilizzare dose minima efficace (t/2 breve per dolore fluttuante)

Efficacia: riduzione dolore 30%, miglioramento funzionale 15%

Controindicazioni: emorragie gi, insuff.renale, diatesi emorragica

Effetti collaterali:

gastropatia, nefrossicità, ritenzione idrosalina, diatesi emorragica da disfunzione piastrinica

FANS

Rischio emorragico:

1% popolazione generale

3-4% ultra 60 anni

10% ultra 60 anni con storia emorragia gastrointestinale

Indometacina, piroxicam, ketorolac, ketoprofene max rischio
complicazioni gastrointestinali

Ibuprofene minor rischio gastrointestinale

Misoprostolo o inibitori pompa protonica

Indometacina, naprossene, nimesulide e diclofenac aumentano
distruzione cartilagine articolare

COX-2 (rofecoxib, celecoxib) vs FANS

pari efficacia nella terapia dolore cronico

rofecoxib 50mg vs diclofenac 50mgx3 > efficacia

minori eff.collaterali gastroint. (<50%) ed antiaggregante

simili effetti funzione renale

(attenzione se ipertensione, scompenso c., insuff.renale)

ADIUVANTI

“No azione specifica analgesica”, ma potenziano effetto analgesici

Risparmio o completamento azione antalgici

In relazione al mecc.fisiopatologico possono essere

farmaci elettivi di 1° impiego

(es. gabapentin in monoterapia dolore neuropatico poco responsivo a FANS e oppioidi)

ADIUVANTI

Corticosteroidi Antidepressivi (amitriptilina, SSRI ?)

Anticonvulsivanti Benzodiazepine (+az.miorilassante)
Neurolettici

Antispastici Bifosfonati e Calcitonina (Paget)

Miorilassanti (sovrautilizzo)

An.locali (intraspinale)

Antiaritmici

CORTICOSTEROIDI

Effetto antiflogistico e antiedemigeno

Indicazione:

dolore da compressione radicolare, midollare ed edema peritumorale (riducono scariche spontanee nervo lesa)

No dati potenziamento azione oppioidi

(a differenza dei FANS che consentono riduzione dose utile oppioidi)

ANTIDEPRESSIVI

Triciclici (amitriptilina, desipramina)

- az.analgesica diretta (blocco canali Na sede scariche ectopiche)
- az.analgesica indiretta (aumento soglia dolore attraverso incremento azione oppioidi endogeni a livello spinale)
- depressione o insonnia

Analgesia entro 1 settimana

Iniziare solo dopo aver stabilizzato posologia oppioide

SSRI (paroxetina ?)

Altri antidepressivi sono meno efficaci come antidolorifici ?

DOLORE SOMATICO CRONICO MODERATO - SEVERO

**Codeina
Tramadolo
Buprenorfina**

**Morfina
Fentanyl
Metadone**

Associazioni

Proseguire con FANS o passare ad oppioidi ?

- opioid sparing effect**
- sinergismo con oppioidi**
- effetti collaterali FANS**
- effetto tetto**

- utilità Il gradino ?**

Oppioidi endogeni

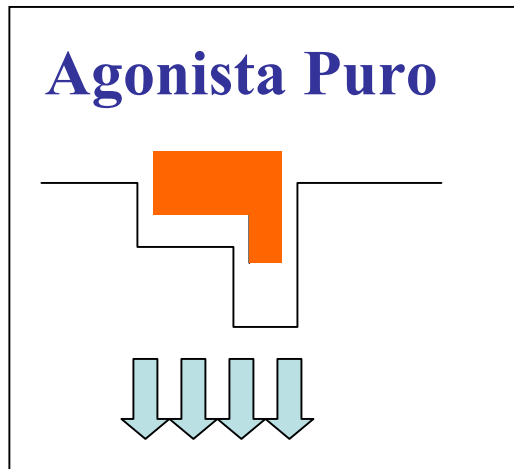
b-endorfina (μ)

meta-enkefalina

leu-enkefalina(δ)

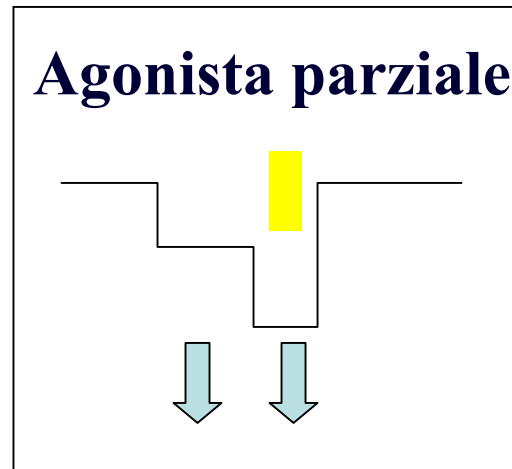
dinorfina (κ)

OPPIOIDE PUO' COMPORTARSI COME:



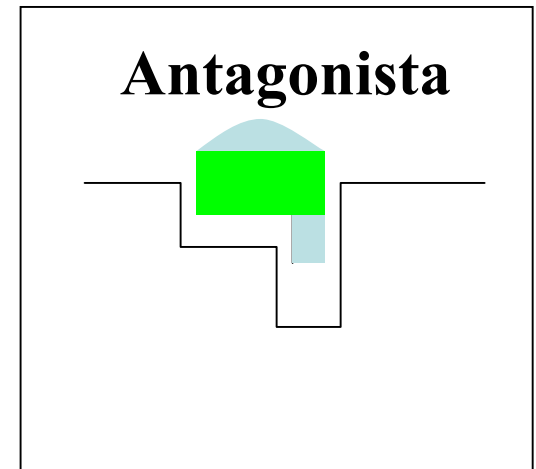
Morfina
Fentanyl

dose-effetto lineare
Attività intrinseca max



Buprenorfina
Tramadol
Codeina

effetto tetto
submax



Naloxone

AGONISTI/ANTAGONISTI= azione su più r. Buprenorfina agonista MU antagonista k

Interazioni con recettori oppioidi

Farmaco	Tipo di recettore							
	μ	$\mu 1$	$\mu 2$	K	K1	K2	K3	Delta
<i>Agonisti esogeni</i>								
Codeina	+							
Tramadolo	+			+				+
Morfina	++++				+		+	
Fentanyl	++++							+
Metadone	+++							++
<i>Agonisti/antagonisti</i>								
Buprenorfina	+			--				++
<i>Antagonisti</i>								
Naloxone		+++	+++		+++		+++	+

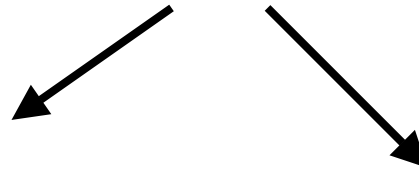
RISPOSTE FUNZIONALI A SEGUITO DELL'INTERAZIONE OPPIOIDE-RECETTORE

- Analgesia (*sovraspinale* μ_1 , *spinale* κ e δ)
- Nausea/vomito/stipsi e ritenzione urinaria (μ_2)
- Depressione respiratoria e cardiocircolatoria (μ_2)
- Sedazione (κ)
- Iperalgesia, allodinia, miosi (μ_1 μ_2)
- Allucinazioni e disforia (σ)
- Alterazioni cognitive, stato confusionale, agitazione (σ)
- Mioclono (δ)

Anziano > sensibilità > sonnolenza > stipsi

Efficacia farmacologica oppioidi

(dose necessaria per ottenere un determinato effetto, per oppioidi efficacia è intesa come capacità di ottenere analgesia)



Selettività μ_1
Affinità recettore
Attività intrinseca

Superamento BEE:
peso molecolare
lipofilia
grado ionizzazione
legame proteico

□

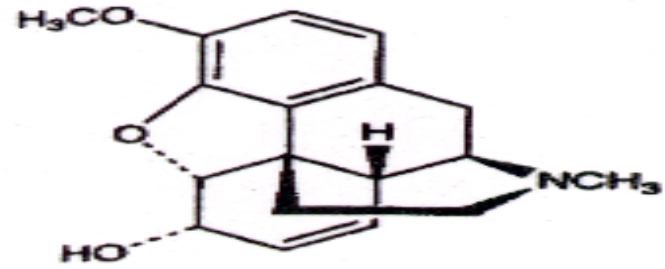
Criteria scelta farmaco

- intensità dolore
- formulazioni disponibili
- farmacocinetica:
 - iniziare con farmaci t/2 breve per titolazione
 - incremento 30-40% dose precedente
 - successivamente formulazioni retard
- risposta a precedenti trattamenti con oppioidi
- tolleranza crociata incompleta – rotazione oppioidi
- cambio via somm. per ottimizzare indice terapeutico
- ***tabelle equianalgesia***

Criteri scelta farmaco

effetti collaterali:

- instabilità posturale e cadute
- vertigini
- sedazione
- delirium
- stipsi
- prurito



CODEINA

(cp 30mg codeina + 500mg paracetamolo)

Oppioide agonista debole; idrofila; nasce come antitussigeno

10% demetilata a morfina (Cit. P450) a questo deve attività analgesica (agonismo verso recettori μ ; non analgesia se blocca demetilazione)

Metaboliti ATTIVI (derivati da morfina) eliminati via renale

Controindicazioni: insufficienza respiratoria

Interazioni: effetto potenziato da sedativi, antiistaminici

CODEINA

Dosaggio

PO,IM,IV,SC 15-60 mg (0,5 mg/kg) ogni 4-6h, dose max 240 mg/die

Farmacocinetica (PO)

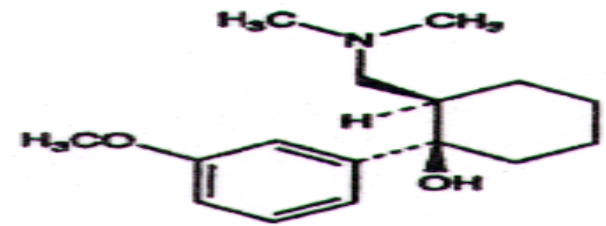
Inizio dell'azione: 15-30 min

Picco d'effetto: 30-60 min

Durata d'azione: 3-6 h

Effetti collaterali: sonnolenza, nausea, vomito, stipsi, coma,
broncospasmo, depressione respiratoria

Antidoto: naloxone



TRAMADOLO

(cp 50-100mg, 1 goccia=2.5mg, cpR 100,150,200mg, supp.100mg, im 50-100mg)

Oppioide agonista debole; nasce come spasmolitico e antiallergico

- 1) Affinità molto bassa con recettori μ , κ , δ
- 2) Effetto noradrenergico e serotoninergico (riduzione eccitabilità nocicettiva recettori spinali via discendente controllo inibitorio trasmissione messaggi nocicettivi)(*simile triciclici; d.neuropatico*)

Metabolismo epatico, principale metabolita (85%) attivo 2 -4 volte tramadolo stesso, viene eliminato per via renale

Insufficienza epatica e renale prolungano t/2 pertanto aumentare intervallo di tempo tra somministrazioni.

Carbamazepina aumenta catabolismo tramadolo

TRAMADOLO

Dosaggio

cp ogni 6h, cpR ogni 12h, gocce ogni 8h, dose max 400 mg/die (effetto tetto)

Potenza: 50mg tramadolo= 60mg codeina= 18mg morfina (1/6-10)

Farmacocinetica (PO)

Inizio dell'azione: 20-25min.(R 4h) im 10-20 min. gocce 15-20 min.

Picco d'effetto: 2-3 h

Durata d'azione: 3-6 h

Effetti collaterali

nausea, vertigini, sonnolenza, delirium, allucinazioni, ansia, agitazione, tremore, debolezza motoria, tachicardia, ipotensione, dep.respiratoria, **convulsioni**

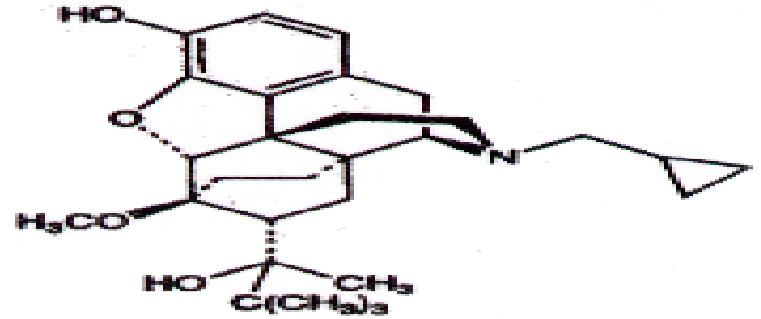
Antidoto

Naloxone (aumenta rischio convulsioni)

Trattare le convulsioni con barbiturici o benzodiazepine

BUPRENORFINA

(cp subl 0.2mg fl 0.3mg next TTS)



Agonista parziale recettori μ δ Antagonista recettore κ

Notevole affinità recettori μ κ (bassa attività intrinseca)

Produce effetti simili a quelli degli agonisti puri ma meno pronunciati

Lipofila; legame 96% proteine; 75% eliminazione inalterata feci

Effetto tetto (> dose 1,6 mg/die con elevato rischio depressione respiratoria non antagonizzata da naloxone)

Non compare linee guida di terapia dolore *Agency of Health Care Policy and Research (AHCPR)*

BUPRENORFINA

Lunga emivita (6-9 h) e metabolita attivo (poco efficace) può causare:

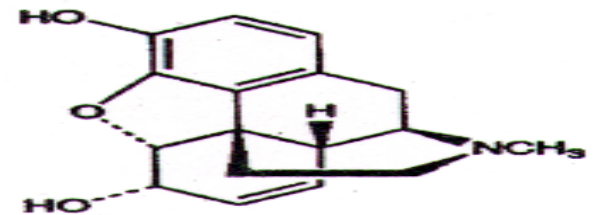
- rischio di accumulo
- se somministrata dopo agonista puro crisi astinenza

Farmacocinetica

	Inizio azione	Durata azione
sublinguale	120 min	6-9 h
IM	30-60 min	6-9 h

Se somministrato contemporaneamente ad altro oppioide μ agonista, funge da ANTAGONISTA (come NALOXONE), spiazzando agonista recettore (affinità r 25-50 volte morfina)

Consigliabile wash-out da buprenorfina prima di proseguire il trattamento con oppioidi diversi privi di effetto tetto



MORFINA

(cloridrato fl 10-20mg, solfato discoidiR 10,30,60,100mg, sciroppo 1 ml=2mg)

Agonista puro (NO EFFETTO TETTO) Elevato effetto analgesico

Elevata affinità recettori μ , κ , δ

Molecola idrofila per cui passaggio lento BEE

Metabolismo epatico: metaboliti attivi : M3glicuronide M6glicuronide

M3G (57-74%)= no analgesica ma responsabile effetti centrali:
mioclono, convulsioni ed allucinazioni; NALOXONE INEFFICACE

M6G (5-12%)= analgesico. Effetti collaterali, 4 volte > morfina SC

Eliminazione via renale (attenzione insuff. renale)

NO associare benzodiazepine per effetto GABA-A che riduce azione morfina e altera stato cognitivo (alternativa neurolettici)

Ranitidina aumenta biodisponibilità morfina e M6G

MORFINA

Dosaggio

PO	10-60 mg	ogni 4 h
PO-ritardo	15-200 mg	ogni 8-12 h
IM/SC	2,5-20 mg	ogni 4 h
IV lento	2,5-15 mg	in 4-5 min

Iniziare con 5-20 mg PO ogni 4 h (non al bisogno) con incrementi 25-50% ogni 8-24 h fino ad ottenere analgesia adeguata

Farmacocinetica

	Inizio azione	Picco effetto	Durata azione
PO	15-60 min	20-90 min	4 h
PO retard	60-90 min	150 min	8-12 h
IM	1-5 min	30-60 min	2-7 h
SC	15-30 min	50-90 min	2-7 h
IV	<1 min	5-20 min	2-7 h

MORFINA

Effetti collaterali

nausea, vomito, stipsi, depressione respiratoria, sopore, coma, ritenzione urinaria, ipotensione arteriosa

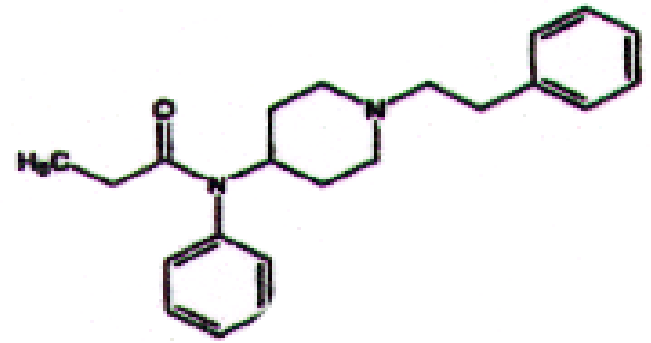
Controindicazioni:

depressione respiratoria, asma bronchiale, ileo paralitico, epatiti acute,

Antidoto

Naloxone IV, IM, SC boli da 0.5 cc (1 fl da 0,4mg diluita in 10 cc)

Ripetere la dose ogni 2-3 min fino a max 10-20 mg



FENTANYL

(TTS 25-50-75-100 ug/h; next lollipop)

Oppioide agonista forte; nasce come anestetico

Agonista puro μ (NO EFFETTO TETTO)

Elevata potenza farmacologica (100 volte morfina)(60mg morfina=25TTS)

Elevata rapidità azione (30 sec ev, 8 min im, 5min. Lollipop, 60 min os)

Elevata lipofilia

TTS evita 1° passaggio epatico (clearance 70%)

Nessun metabolismo cutaneo, metabolismo epatico con produzione di metaboliti INATTIVI

Basso potenziale di tolleranza e dipendenza fisica

FENTANYL

Dosaggio

Inizio: 25 mcg/h 1 cerotto fornisce 72 h analgesia

Concentrazioni terapeutiche raggiunte 12-24 h dopo 1° applicazione

Overlap per evitare crisi astinenza se sospeso oppioidi precedente

Dosaggio iniziale può essere aumentato dopo 3 giorni

Sovradosaggio: rimozione cerotto contribuisce poco al rilascio

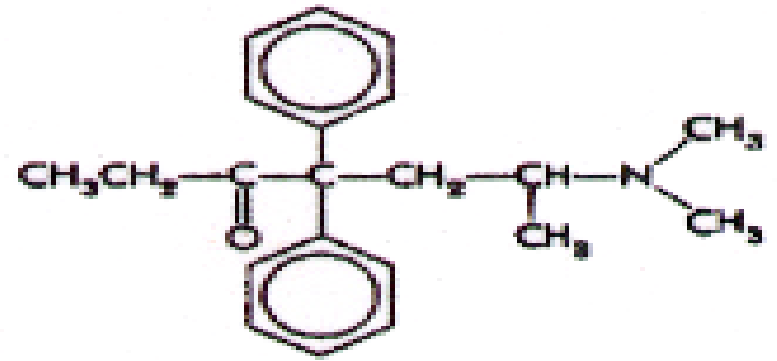
Effetti collaterali

sonnolenza, nausea, vomito, stipsi, coma, ipoventilazione, arresto respiratorio, bradiaritmia, confusione, allucinazione, euforia, ritenzione urinaria, prurito

Antidoto

Naloxone

METADONE



- Agonista recettori μ e delta e recettori NMDA (neuropatico)
- Elevata BIODISPONIBILITA' 90% e lipofilia
- Picco plasmatico entro 4 h
- Emivita estremamente lunga 25 h
- Possibile accumulo, con sintomi come stato confusionale ed iperidrosi. Naloxone è efficace
- No METABOLITI ATTIVI (preferibile per IRC)
- No EFFETTO TETTO

Depressione respiratoria da oppioidi

- Complicanza molto rara e sempre iniziale (aneddottica)
- Dose necessaria è doppia rispetto a dose stabile e tollerata
- Non si manifesta se gli oppioidi sono titolati correttamente
- Segni di sovradosaggio per livello di dolore: sopore, bradipnea (4-6 atti /min), cianosi, iperidrosi, miosi
- Dolore antagonizza depressione respiratoria
- Antidoto: naloxone

DOLORE NEUROPATICO

Paracetamolo FANS COX-2

**Gabapentin
Carbamazepina
Valproato**

Adiuvanti (antidepressivi)

Associazioni

50-70% alleviano dolore

GABAPENTIN

(cp 100,300,400mg)

Blocco r Ca post-sinaptici

Az.GABAergica: >GADecarbossilasi >rilascio intersinaptico

Dose: PO 900 – 3600 mg/ die (in 3 somm./die)

Ridurre posologia in base clearance creatinina

GABAPENTIN

NO interazioni farmacologiche:

NO metabolismo epatico

NO legame proteico

NO interazioni farmacologiche

Eliminazione diretta renale

Effetti collaterali:

<10% sonnolenza, astenia, vertigini, atassia, edemi declivi

CARBAMAZEPINA

(cp 200,400mg, R 200, R400mg; scir. 2%)

Aumenta durata e intensità periodo refrattario canali Na dopo potenziale d'azione (blocco r Na voltaggio dipendenti)
Blocco r Ca post-sinaptici

Contrasta scariche ad alta frequenza tipiche dolore parossistico (nevralgia trigemino)

Dose: PO, 100 mg ogni 12 h

Precauzioni: pat.conduzione AV, mal.sangue, glaucoma

CARBAMAZEPINA

Interazioni farmacologiche (metabolismo epatico):

< CBZ: fenobarbital, fenitoina

> CBZ: valproato, lamotrigina,
macrolidi, calcio-antagonisti, digossina, fluoxetina

Effetti collaterali:

< 20% sedazione, cefalea, vertigini, leucopenia, PLTpenia

< 5% tremori, confusione, disartria, allucinazioni

VALPROATO

(cp 200,300,500mg; gocce 20%)

Az. come carbamazepina

+

Az. GABAergica ($>$ GADecarbossilasi, $<$ GATransaminasi)

Dose: 500mg ogni 12h

Precauzioni: epatopatie, insufficienza renale

VALPROATO

Interazioni farmacologiche (metabolismo epatico):

< VPA: carbamazepina, lamotrigina, fenitoina

> VPA: ASA, FANS

Effetti collaterali:

< 20% nausea, vomito, dispepsia, aumento peso,
tremori, sedazione, epatopatie

CONCLUSIONI

- scelta antalgico secondo meccanismo fisiopatologico
- conoscenza dei farmaci
- associazioni farmaci antalgici
- terapia patient tailored, olistica