

*Cenni di fisiopatologia
del dolore
e
terapia farmacologica*

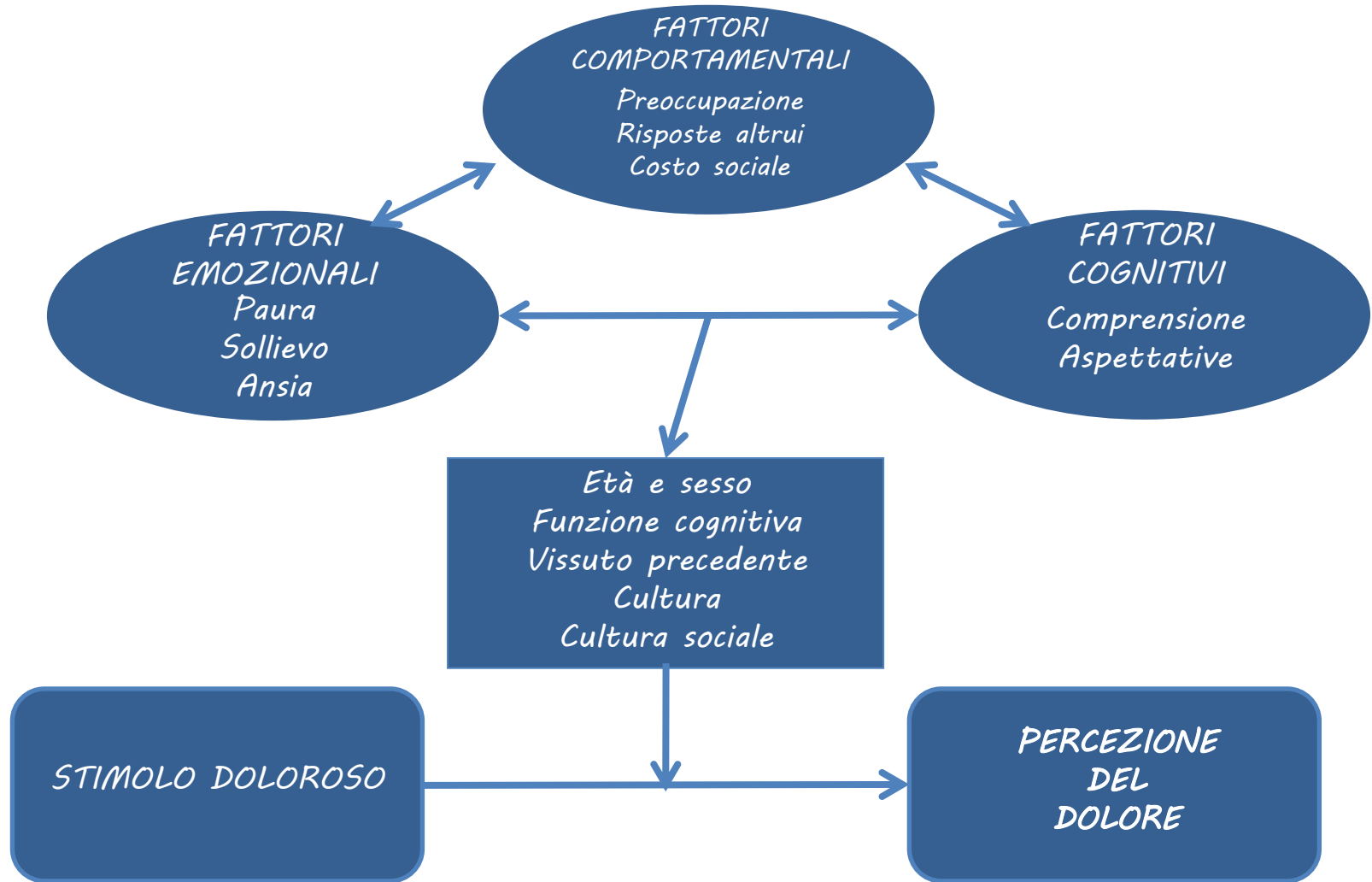


*Eugenia Belotti
Coordinatore COTSD
UOC EAS
ASST Papa Giovanni XXIII
01 ottobre 2022*

COSA INFLUENZA LA
PERCEZIONE DEL
DOLORE?

COME SCEGLIERE LA
TERAPIA ANALGESICA
MIGLIORE?

PERCEZIONE DEL DOLORE



L'influenza della cultura sociale nell'anamnesi di dolore

Il concetto del kijō 気丈

Il ki è lo spirito, l'indole, l'animo, il sentimento e il jō è la lunghezza delle cose e della vita e insieme anche la forza. Il concetto del kijō esprime il mostrarsi forti, il non cedere mai completamente alla disperazione.

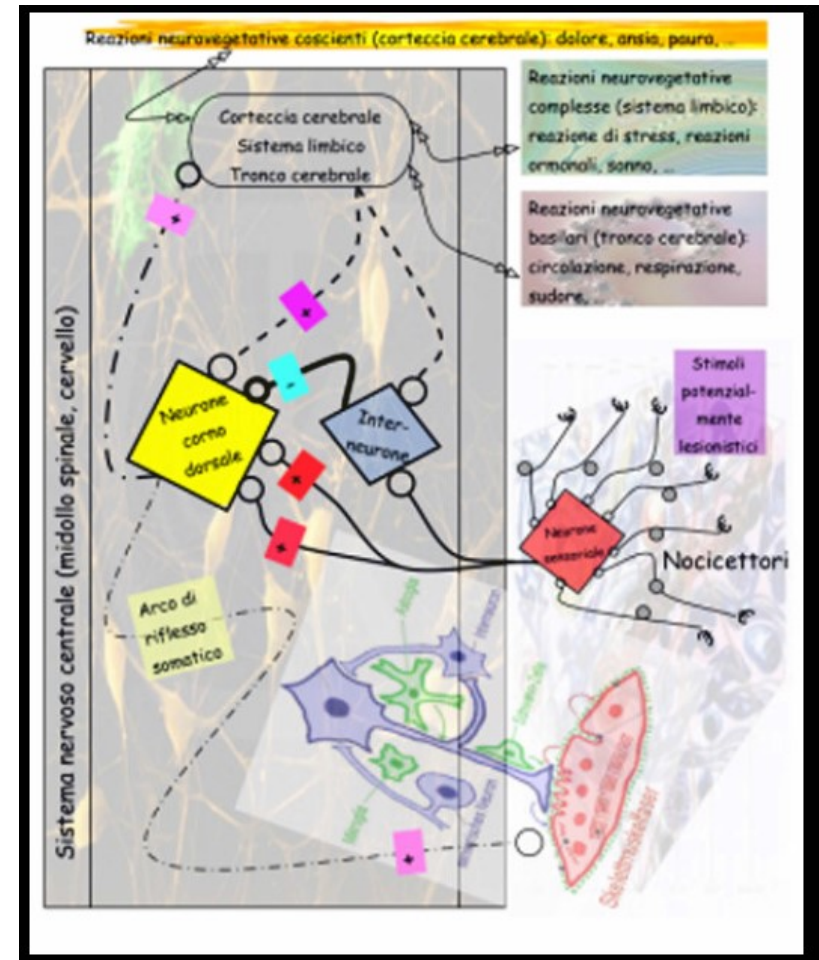
I giapponesi sono portati a non mostrare i propri sentimenti non certo per una mancanza di emozione ma perchè la cultura insegna a mettere davanti a sè l'altro, a non far prevaricare il proprio dolore su quello altrui.



PERCEZIONE DEL DOLORE

La sensazione dolorosa è mediata da un sistema ad alta soglia che si estende dalla periferia con i nocicettori fino alla corteccia cerebrale passando dal corno midollare posteriore.

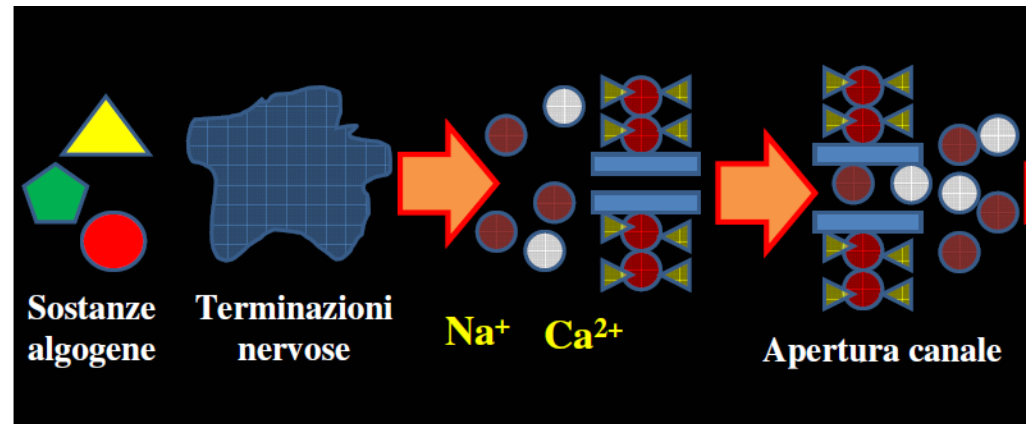
Essa può quindi essere modulata a vari livelli mediante l'intervento farmacologico.



I nocicettori sono strutture nervose ad alta soglia di stimolazione rappresentati per lo più da canali ionici

NOCICEZIONE


Fra i più importanti mediatori vi sono le PROSTAGLANDINE, le CHININE (che a loro volta stimolano la produzione delle prostaglandine) e l'ISTAMINA (rilasciata in seguito alla degranulazione dei mastociti)



Importanza dell'anamnesi farmacologica

- 1) Farmaci antidolorifici già assunti a domicilio
- 2) Farmaci in terapia domiciliare che possono interagire/interferire con la terapia antidolorifica
- 3) Allergie





Anamnesi farmacologica: l'interazione con farmaci non antidolorifici

- Benzodiazepine & oppiacei
- Antiaggreganti & FANS
- Anticoagulanti & scelta della via di somministrazione

COME SCEGLIERE UNA TERAPIA CHE INFLUENZI LA PERCEZIONE DEL DOLORE?

- Scelta del farmaco più indicato in base all'intensità del dolore
- Scelta del farmaco più indicato in base alla sede/possibile eziologia del dolore
- Scelta del farmaco più indicato in base al paziente/APR/anamnesi farmacologica/pregresse ADR
- Scelta del dosaggio e della via di somministrazione più adatta

INTENSITA' DEL DOLORE



NRS

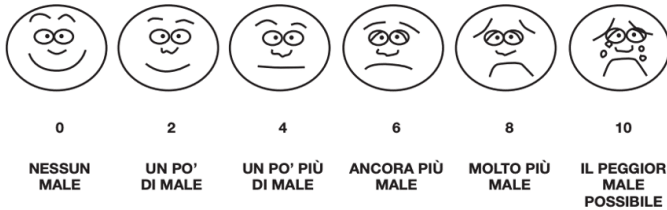
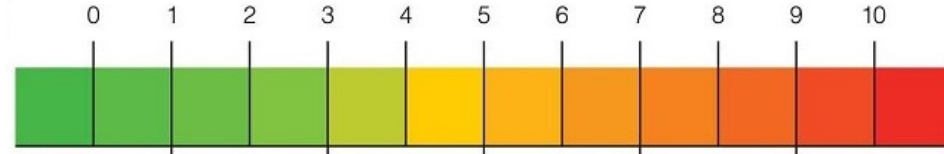
0= nessun dolore

1-3= dolore lieve

4-6= dolore moderato

7-10= dolore severo

VRS



Wong Baker
3-7 aa



FLACC SCALE

	0	1	2
FACCIA	Espressione neutra	Smorfie saltuarie, sopracciglia aggrottate	Tremolio del mento frequente, mandibola serrata
GAMBE	Rilassate, in posizione normale	Muscoli contratti, movimento continuo	Gambe flesse, retratte
ATTIVITA'	Tranquillo, in posizione normale, si muove facilmente.	Irrequieto, agitato, si gira da un lato all'altro	Rigido, inarcato, movimenti spasmodici
PIANTO	Non piange (sveglio, o addormentato)	Geme, si lamenta occasionalmente	Piange, urla, singhiozza
CONSOLABILITÀ	Tranquillo, rilassato	Rassicurato dal contatto e dalle parole, distraibile	Difficilmente consolabile, non si calma

SCALA ABBEY

- VERBALIZZAZIONE
- ESPRESSIONE FACCIALE
- CAMBIAMENTI DEL LINGUAGGIO DEL CORPO
- CAMBIAMENTI COMPORTAMENTALI
- ALTERAZIONI FISILOGICHE
- ALTERAZIONI CORPOREE



Piramide del dolore secondo l'OMS



World Health
Organization



1996

**RACCOMANDAZIONI INTERSOCIETARIE ITALIANE
(SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC)
SULLA GESTIONE DEL DOLORE IN EMERGENZA**

2014

	ADULTO	PEDIATRICO
NRS 1-3	PARACETAMOLO (os) FANS	PARACETAMOLO (sciroppo, supposte) IBUPROFENE
NRS 4-6	PARACETAMOLO (ev) PARACETAMOLO/ CODEINA PARACETAMOLO/ TRAMADOLO FANS	PARACETAMOLO (ev) PARACETAMOLO/ CODEINA TRAMADOLO FANS
NRS 7-10	OPPIOIDI	OPPIOIDI

SCELTA IN BASE ALL'INTENSITA'



SCELTA IN BASE ALLA SEDE/POSSIBILE EZIOLOGIA



Sabato ore 5.15 ♂ 31 aa
ODONTALGIA DAL GIORNO PRIMA
NRS 3



ADULTO

NRS 1-3

PARACETAMOLO (OS)
FANS

PARACETAMOLO

- *Inibizione della COX delle terminazioni nervose periferiche che blocca l'insorgenza dell'impulso dolorifico*
- *Riduzione delle interconnessioni neuronali con conseguente interferenza nella trasmissione ascendente midollo-corteccia*
- *Attivazione delle vie discendenti serotoninergiche di modulazione*
- *Passaggio attraverso la barriera ematoencefalica e interazione con recettori μ e δ (possibile effetto «opioid sparing»)*
- *A dose terapeutica ha gli stessi effetti collaterali del placebo*



Intravenous versus oral paracetamol for acute pain in adults in the emergency department setting: a prospective, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial

Jeremy Furyk,^{1,2} Deahne Levas,² Benjamin Close,¹ Kathryn Laspina,¹ Meghan Fitzpatrick,³ Kelvin Robinson,^{2,3} Venkat N Vangaveti,² Robin Ray²

ABSTRACT

Objective To determine if intravenous paracetamol was superior to oral paracetamol as an adjunct to opioids in the management of moderate to severe pain in the ED setting.

Methods A prospective, randomised, double-blind, double-dummy, controlled trial was conducted at a single academic tertiary care ED. Adult patients with moderate to severe pain were randomly assigned to receive either the intravenous paracetamol or oral paracetamol. The primary outcome was Visual Analogue Scale (VAS) pain reduction at 30 min. A clinically significant change in pain was defined as 13 mm.

Results 87 participants were included in the final analysis, with a median age of 43.5 years and 59.8% were female. Overall mean baseline VAS pain score was 67.9 mm (± 16.0). Both formulations achieved a clinically significant mean pain score reduction at 30 min, with no significant difference between the groups with 16.0 mm (SD 19.1 mm) in the intravenous group and 14.6 mm (SD

26.4) in the oral group; difference -1.4 mm (95% CI -11.6 to 8.8 , $P=0.79$). Secondary outcomes, including postintervention intravenous opioid administration, patient satisfaction, side effects and length of stay, did not differ between groups.

Conclusions Overall, there was a small but clinically significant decrease in pain in each group. No superiority was demonstrated in this trial with intravenous paracetamol compared with oral paracetamol in terms of efficacy of analgesia and no difference in length of stay, patient satisfaction, need for rescue analgesia or side effects.

Published Online First
15 December 2017

SCELTA DELLA TERAPIA IN BASE ALLA TEMPISTICA DELLA LESIONE

Immediatamente dopo la l'insorgenza dello stimolo nocicettivo la quota infiammatoria può non essere ancora importante e trova quindi spazio la somministrazione di farmaci quali:

- paracetamolo per il dolore lieve-moderato*
- oppiacei per il dolore severo*

Ad alcune ore di distanza la quota infiammatoria è preponderante e quindi sono indicati i FANS



SCELTA IN BASE ALL'INTENSITA'



SCELTA IN BASE ALLA SEDE/POSSIBILE EZIOLOGIA



SCELTA IN BASE AL PAZIENTE

**PREVALENTE
COMPONENTE
INFIAMMATORIA**



Sabato ore 5.15 ♂ 31 aa
ODONTALGIA DAL GIORNO PRIMA
NRS 3

FANS

- Blocco azione PG
- COX1-COX2
- Da soli o in associazione (analgesia multimodale)

DICLOFENAC

**IBUPROFENE/
DEXIBUPROFENE**



KETOROLAC

KETOROLAC

- *indicazioni: dolore postoperatorio, colica renale, coadiuvante degli oppiacei, tutto il resto è off-label (nota AIFA 2007 e 2015)*
- *ha un effetto prevalentemente antidolorifico centrale*
- *nel bambino è off-label per qualunque indicazione*

SCELTA IN BASE ALL'INTENSITA'



SCELTA IN BASE ALLA SEDE/POSSIBILE EZIOLOGIA



Lunedì ore 4.40 ♂ 77 aa

Dolore in fianco sinistro che riconosce come analogo a precedente episodio di colica renale.
NRS 6

ADULTO

NRS 4-6

**KETOROLAC
30 MG EV**

PARACETAMOLO (ev)
PARACETAMOLO/CODEINA
PARACETAMOLO/TRAMADOLO
FANS



SCELTA IN BASE ALL'INTENSITA'



SCELTA IN BASE ALLA SEDE/POSSIBILE EZIOLOGIA



SCELTA IN BASE AL PAZIENTE



Lunedì ore 4.40 ♂ 77 aa

Dolore in fianco sinistro che riconosce come analogo a precedente episodio di colica renale.
NRS 6



APR: monorene chirurgico per k
(neoplasia benigna; riferita IRC lieve residua)

- *Tutti i FANS diminuiscono la vascolarizzazione renale, anche nel paziente non nefropatico*
- *Ketorolac è uno dei FANS con maggiore nefrotossicità*



Lunedì ore 4.40 ♂ 77 aa

Dolore in fianco sinistro che riconosce come analogo a precedente episodio di colica renale.
NRS 6



SCELTA IN BASE ALLA SEDE/POSSIBILE EZIOLOGIA



SCELTA IN BASE AL PAZIENTE



SCELTA DOSE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

SCELTA IN BASE ALL'INTENSITA'

**KETOROLAC
30 MG EV**

PAIN MANAGEMENT AND SEDATION/ORIGINAL RESEARCH

Comparison of Intravenous Ketorolac at Three Single-Dose Regimens for Treating Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial



Sergey Motov, MD*; Matthew Yasavolian, MD; Antonios Likourezos, MA, MPH; Iliya Pushkar, MPH; Rukhsana Hossain, MPH; Jefferson Drapkin, BS; Victor Cohen, PharmD; Nicholas Filk, PharmD; Andrew Smith, PharmD; Felix Huang, MD; Bradley Rockoff, MD; Peter Homel, PhD; Christian Fromm, MD

*Corresponding Author. E-mail: smotov@maimonidesmed.org, Twitter: @PainFreeED.

KETOROLAC

SCELTA IN BASE ALL'INTENSITA'



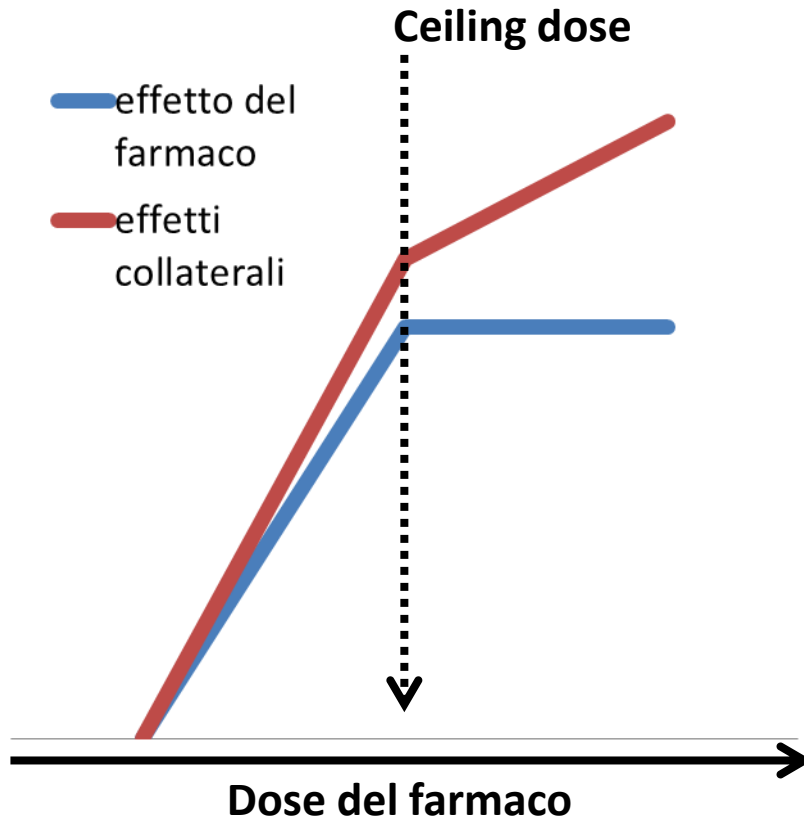
SCELTA IN BASE ALLA SEDE/POSSIBILE EZIOLOGIA

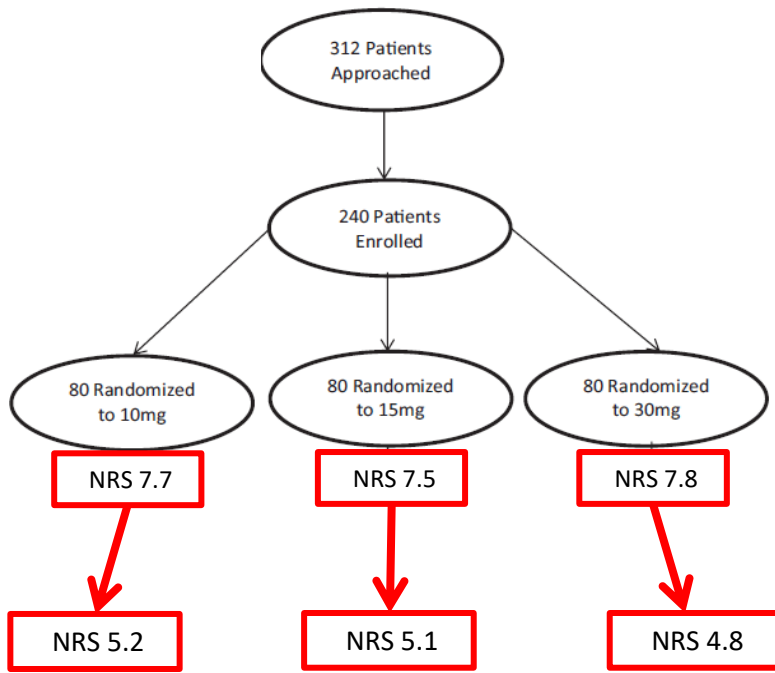


SCELTA IN BASE AL PAZIENTE



SCELTA DOSE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE



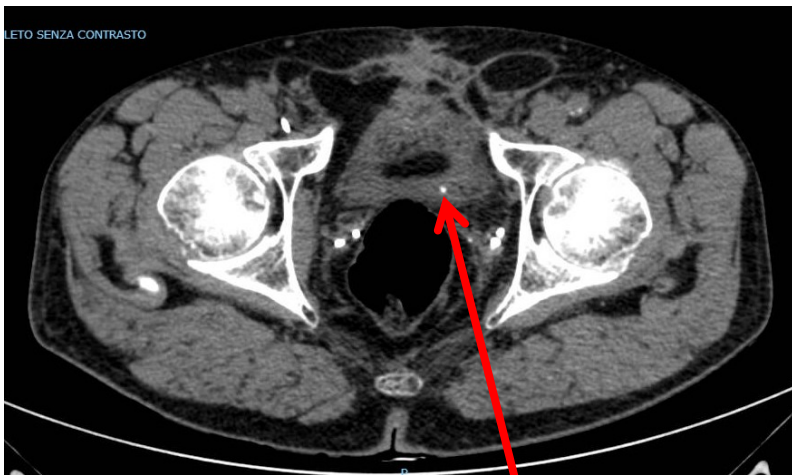


- +
 - +
 - +
 - +
- SCelta IN BASE ALL'INTENSITA'
 - SCelta IN BASE ALLA SEDE/POSSIBILE EZIOLOGIA
 - SCelta IN BASE AL PAZIENTE
 - SCelta DOSE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

- randomizzato, doppio cieco, setting ED
- Ketorolac 10 mg vs 15 mg vs 30 mg (ev)
- 18-65 aa, NRS>5
- Controllo dopo 15', 30', 60', 90', 120'

**KETOROLAC
10 MG**

LETO SENZA CONTRASTO



Leucociti	5.14	[4.20 - 9.40]
Eritrociti	4.30*	[4.70 - 5.82]
Emoglobina (nuova unità di misura)	119*	[140 - 170]
Ematocrito	37.0*	[43.1 - 51.5]
M.C.V.	86.0	[81.8 - 95.3]
M.C.H.	27.7	[27.3 - 32.2]
M.C.H.C. (nuova unità di misura)	322	[310 - 360]
R.D.W.	13.2	[11.9 - 14.4]
Valore Assoluto: Neutrofilii	3.19	[2.00 - 6.70]
Valore relativo: Neutrofilii	62.00	
Commento	Formula parziale come da protocollo concordato in urgenza	
Conteggio Totale	153	[150 - 400]

P - Tempo di TROMBOPLASTINA Par.Att. (aPTT Ratio)	0.92
P - Tempo di PROTROMBINA (PT - I.N.R.)	1.10
S - UREA	113*
S - GLUCOSIO	92
Bilirubina Totale	0.5
Bilirubina Diretta	Non eseguita per valori di bilirubina totale inferiori o = 1
S - SODIO	138
S - Potassio	Non eseguibile per intensa emolisi.
S - Creatinina	5.70
S - Creatinina	503.8
S - Aspartato Amino Transferasi	Non eseguibile per intensa emolisi.
S - ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)	12
S - COLINESTERASI (Pseudo-CHE)	8447
S - GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (g-GT)	19
S - FOSFATASI ALCALINA	48
S - LIPASI	69*
S - PROTEINA C REATTIVA	1.6*

OPPIACEO DEBOLE

TRAMADOLO



Si lega nel SNC ai recettori μ e inibisce il reuptake di noradrenalina e serotonina

Ha 1/3 della potenza della morfina con una dose massima giornaliera di 400 mg divisa in più dosi

A differenza della codeina può essere somministrato per via parenterale

E' generalmente meglio tollerato della morfina, ma può dare delirium e convulsioni

Va evitato in associazione a farmaci serotoninergici

CODEINA

Si lega ne SNC ai recettori μ

Ha 10-20 volte meno potenza della morfina

Viene trasformata in morfina, che è il suo metabolita attivo

Circa 1/10 della popolazione caucasica non possiede il gene che consente la sua trasformazione in morfina

Ha la medesima emivita del paracetamolo



SCELTA IN BASE ALL'INTENSITA'



SCELTA IN BASE ALLA SEDE/POSSIBILE EZIOLOGIA



Venerdì ore 19.40 ♀ 43 aa

Cefalea in sospetta emicrania (mai studiata) presente da 2 giorni, ingravescente e resistente a FANS e paracetamolo/codeina

NRS 7

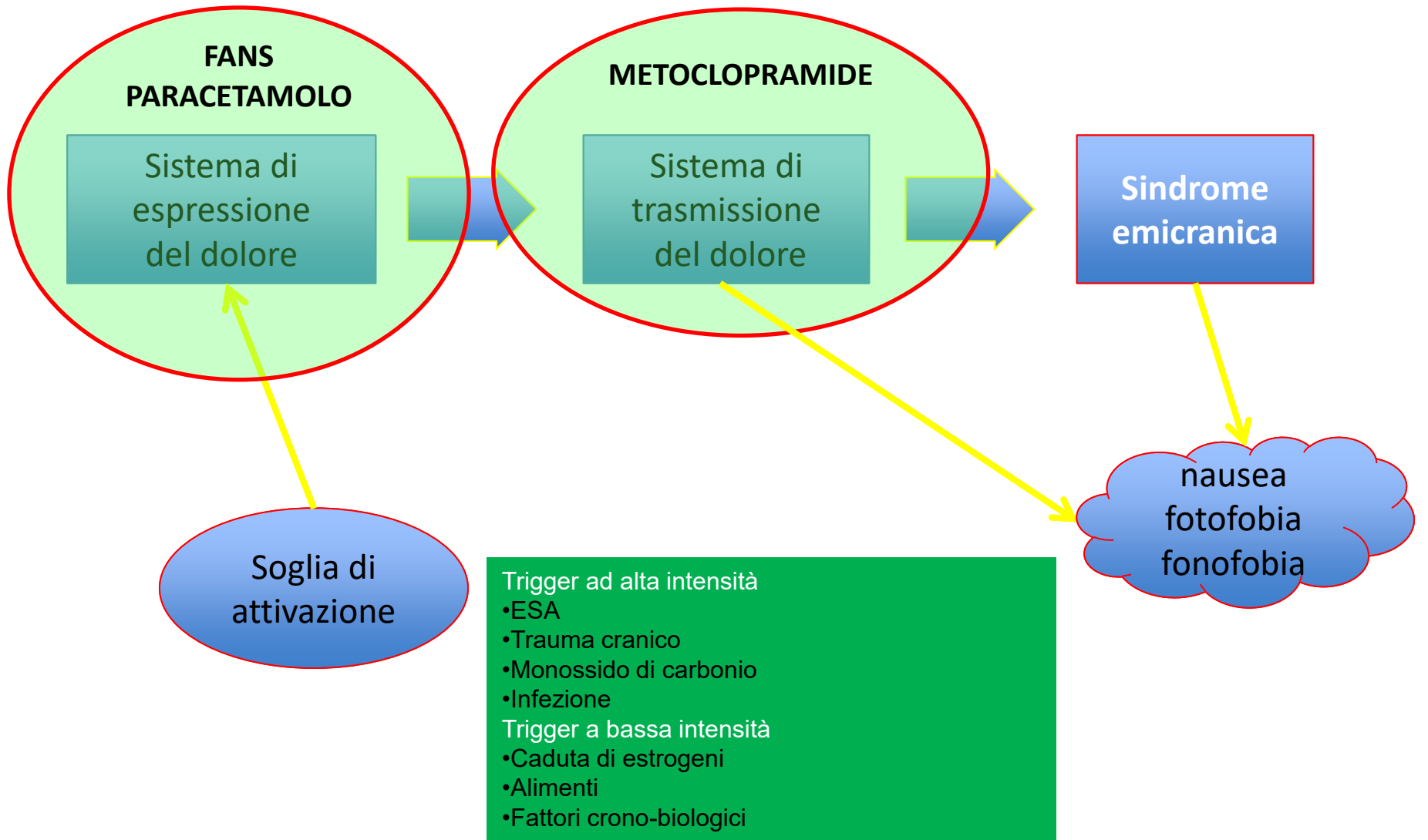
ADULTO

NRS 7-10

OPPIOIDI

TERAPIA

- *Ergotamina/Diidroergotamina (ADR importanti)*
- *Triptani*
- *Fans*
- *Paracetamolo con o senza codeina*
- *Raramente oppioidi*
- *Metoclopramide*



SCELTA IN BASE ALL'INTENSITA'



SCELTA IN BASE AL PAZIENTE



SCELTA DOSE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE



Martedì ore 09.25 ♀ 50 aa

Sovrainfezione di noto linfedema dell'arto superiore sinistro in paziente operata per k mammella, con note metastasi epatiche e scheletriche

NRS 10



ADULTO

NRS 7-10

OPPIOIDI

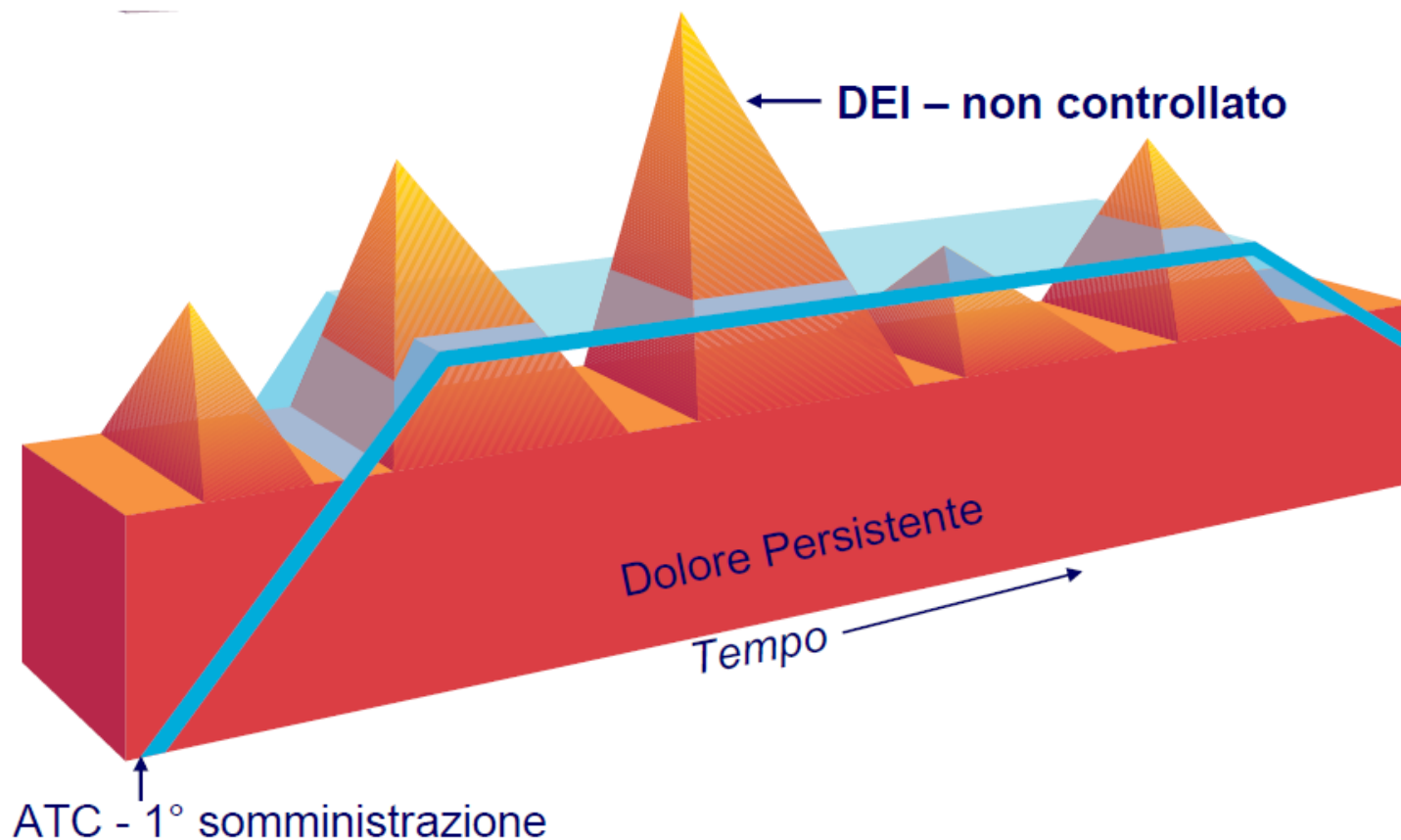
**MORFINA ?
MG**

TERAPIA DOMICILIARE

- OSSICODONE/NALOXONE 20/10 MG X2
- PARACETAMOLO 1000 MG X3
- FANS AL BISOGNO
- ALLOPURINOLO 300 MG

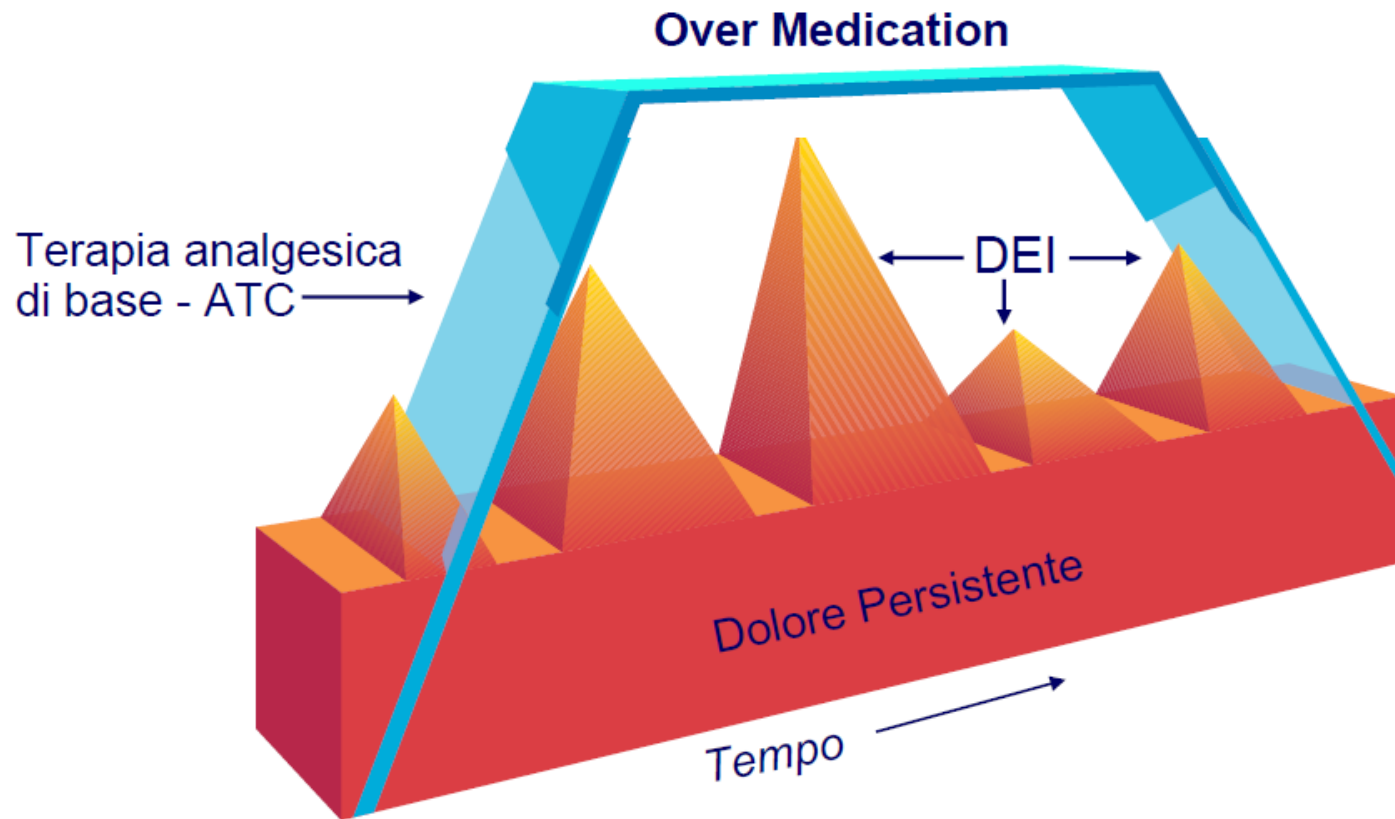
Dolore Episodico Intenso - Trattamento

Dose fissa a orari fissi



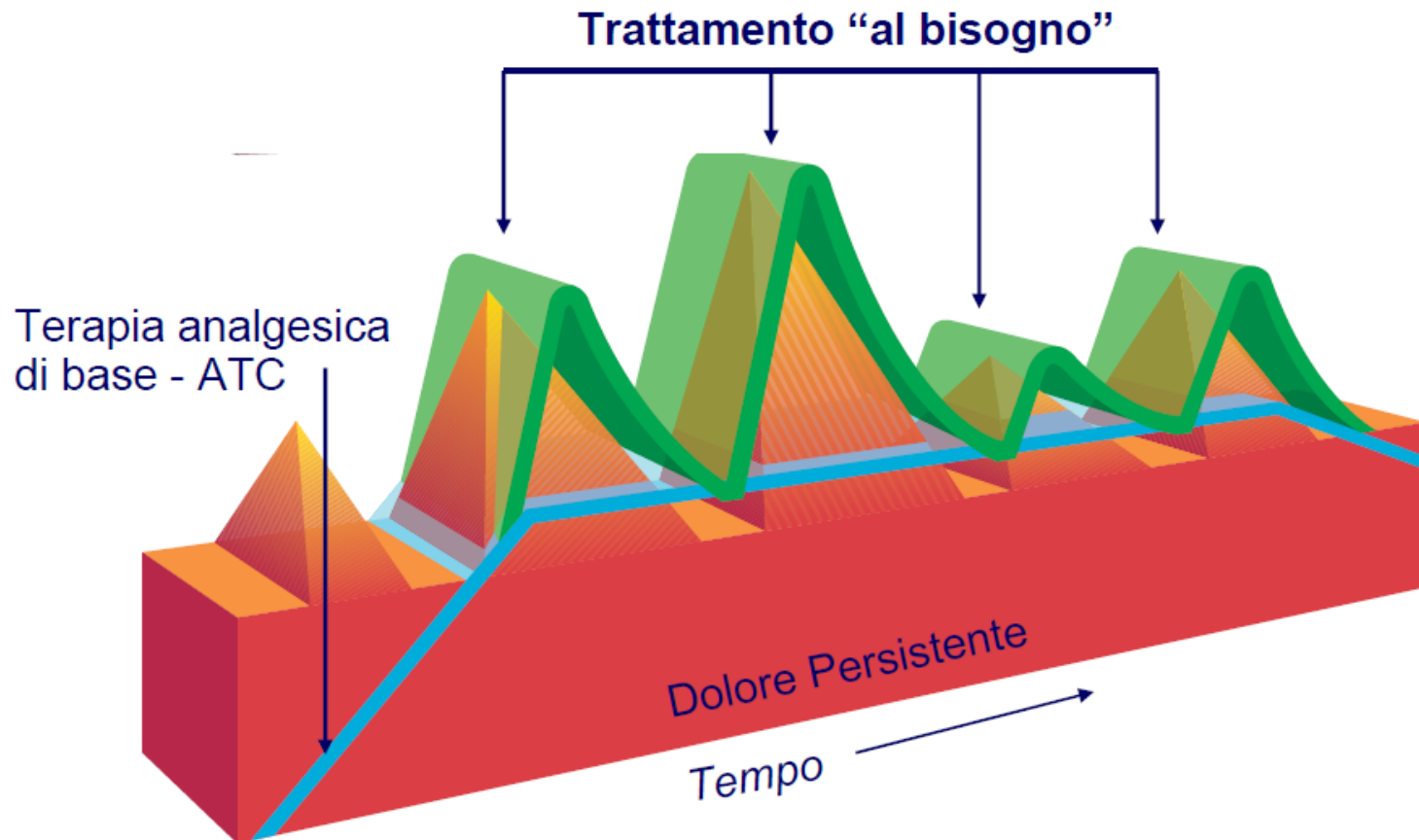
Over Medication: trattamento inadeguato

Controllo del dolore con effetti iatrogeni e tossici



DEI - Trattamento corretto

Terapia di base e terapia al bisogno



RESCUE DOSE OPPIACEI

Morfina Orale	mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
Morfina Parenterale	mg/die		10		20		30	40	50		60		70	80
Tramadolo Orale	mg/die		150		300		400							
Tramadolo Parenterale	mg/die		100		200		300	400						
Ossicodone Orale	mg/die	5	15		30	40	45	60	75		90		105	120
Idromorfone Orale	mg/die	4		8		16		24		32		40		48
Fentanil TTS	µg/h		12		25		37	50	62		75		87	100
Buprenorfina TTS	µg/h		17,5		35		52,5	70	87,5		105		122,5	140

La rescue dose è pari a 1/6 del totale della morfina consumata nelle 24 ore precedenti (si ottiene trasformando tutti gli oppiacei in morfina); se però la dose totale delle ultime 24 ore non è stata efficace nel controllare il dolore bisogna prima aumentarla del 30-50%.

80 mg → 120 mg → rescue dose = 20 mg (per os)

Dose ev bolo = 1/3 rescue dose per os → 20 mg (per os) → 7 mg ev bolo



Martedì ore 09.25 ♀ 50 aa

Sovrainfezione di noto linfedema dell'arto superiore sinistro in paziente operata per k mammella, con note metastasi epatiche e scheletriche

NRS 7

Morfina 7 mg ev bolo: inefficace



Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists

Eric S. Schwenk, MD, Eugene R. Viscusi, MD,* Asokumar Buvanendran, MD,† Robert W. Hurley, MD, PhD,‡
Ajay D. Wasan, MD, MSc,§ Samer Narouze, MD, PhD,|| Anuj Bhatia, MD, MBBS,** Fred N. Davis, MD,††
William M. Hooten, MD,‡‡ and Steven P. Cohen, MD §§*

SPECIAL



Derivato della fenciclidina con principale azione di blocco dei neuroni NMDA, in particolare interneuroni inibitori midollari.

Esplica la sua azione analgesica in diversi modi:

- **Impedisce la trasmissione centrale dello stimolo doloroso**
- **Si lega parzialmente con i recettori mu potenziando l'azione degli oppioidi endogeni ed esogeni**
- **Ha azione antidepressiva di lunga durata**
- **Ha azione antinfiammatoria centrale**
- **Aumenta i livelli sinaptici di dopamina, noradrenalina, serotonina**
- **Ha un effetto (ancora da studiare) sui recettori sigma**

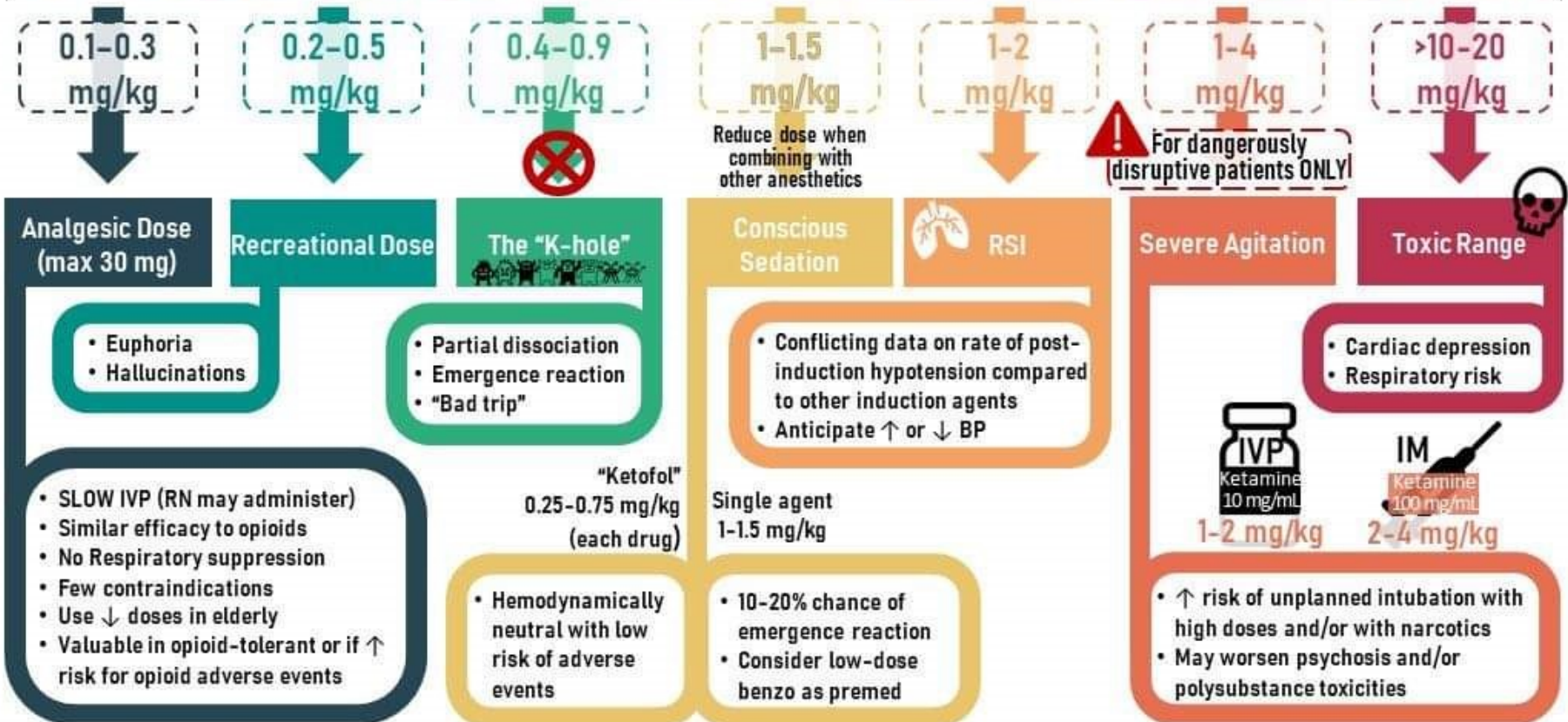
Eventi avversi alla dose analgesica:

- **SNC: vertigini, agitazione, percezione di distacco dalla realtà. Molto rari alla dose analgesica**
- **Aumento della transaminasi: osservato solo in caso di infusioni prolungate**

Mito da sfatare: controindicazione nel trauma cranico per aumento della pressione intracranica

Ketamine

Dosing and Clinical Considerations in the Emergency Department



General Considerations:

All doses based on ideal body weight

Mechanism:

- NMDA Receptor antagonist
- ↓ Glutamine release
- ⊘ Excitation

Cautions/ Consider Alternatives:

- Major psychiatric conditions
- Severe/uncontrolled HTN/CAD
- Catecholamine depleted (?)
- Pregnancy

Monitor/Prepare for:

- Laryngospasm
- ↑ Secretions
- Δ BP/HR

PMIDs:

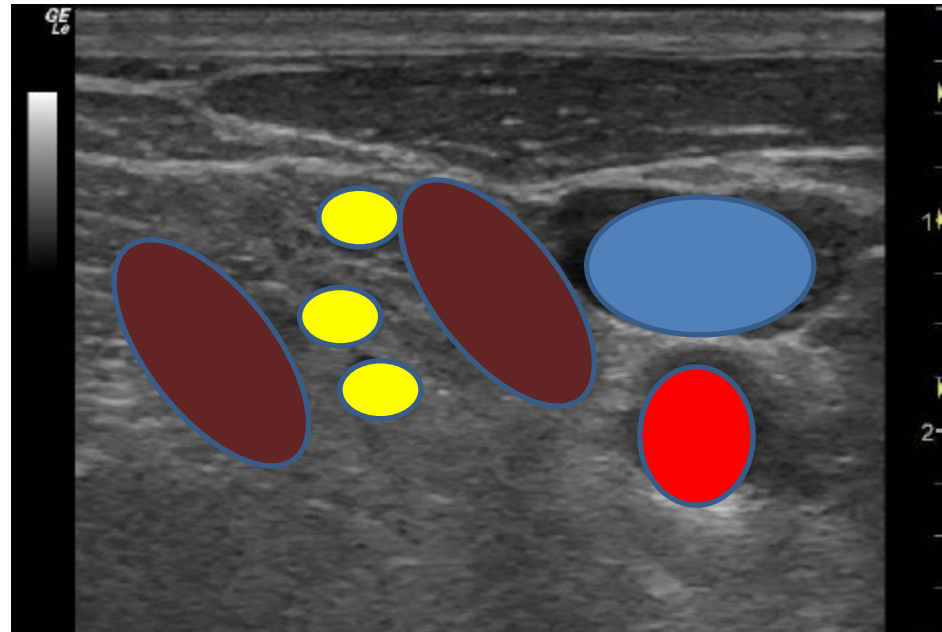
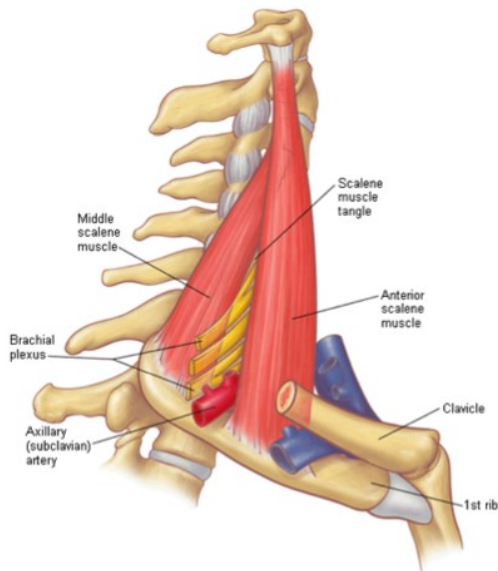
33098707	33759253
29870457	27993308
22095813	33995542
19091264	32317593

DOSE ANALGESICA DELLA KETAMINA (ev)

Somministrazione isolata 0.1-0.3 mg/Kg in 100 ml di soluzione fisiologica

Infusione Continua: 0.15-0.3 mg/Kg/h (consigliata 0.2 mg/Kg/h)

ALTERNATIVE??





Take-home
message

TRATTAMENTO DEL DOLORE

- *Intensità*
- *Possibile eziologia*
- *Caratteristiche del paziente (anamnesi)*
- *Possibili terapie al di fuori degli schemi abituali*
- *Conoscenza dei farmaci (indicazioni, controindicazioni, dosaggi)*

“..perseguire come scopi esclusivi la difesa della vita, la tutela della salute fisica e psichica dell'uomo e il sollievo della sofferenza..”

Giuramento di Ippocrate 430 a.C.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE