

# I FARMACI ADIUVANTI

Secondo la scala dell'OMS, “**adiuvanti**” sono quei farmaci che non sono specificamente analgesici ma che possono contribuire all'ottenimento di una riduzione del dolore potenziando l'effetto degli analgesici e migliorando la qualità della vita

# **I FARMACI ADIUVANTI**

- **Servono a potenziare gli analgesici**
- **Permettono di ridurre la quantità di analgesici**
- **Trattano gli effetti collaterali degli analgesici**
- **Migliorano la qualità di vita ed il senso di benessere**
- **Trattano i disturbi psicologici come l'insonnia, ansia, depressione e psicosi**

# **Farmaci adiuvanti**

**L'indicazione al ricorso ai farmaci "adiuvanti" è assolutamente mal definita.**

**Oggi ha molto più senso identificare e capire i meccanismi fisiopatologici del dolore ed applicare protocolli terapeutici ad hoc**

**(vedi ad es. il trattamento del dolore a prevalente componente neuropatica, scarsamente responsivo ai FANS ed agli oppioidi e responsivo specificamente agli anticonvulsivanti)**

# adiuvanti

## • Effetto analgesico diretto:

- antidepressivi
- anticonvulsivanti
- anestetici locali
- corticosteroidi
- bifosfonati
- clonidina
- neurolettici
- farmaci agenti su NMDA (ketamina)
- antistaminici

## Azione contrastante gli effetti collaterali:

- antiemetici
- lassativi
- psicostimolanti
- stimolanti la minzione

## • Effetto analgesico indiretto:

- antiedemigeni
- antispastici
- antisecretori
- antitussigeni
- miorilassanti
- ansiolitici
- antidepressivi
- antibiotici
- antiacidi

# **PROCINETICI**

**1) Nausea e vomito**

**2) Dispepsia**

**1) Subocclusione intestinale**

# ANTISPASTICI

- 1) Dolori colici di qualsiasi genere
- 2) Occlusione intestinale
- 3) Per ridurre l'ipersecrezione

# LASSATIVI

Da utilizzare SEMPRE in ogni paziente che utilizza oppiacei come prevenzione della stipsi

# **BENZODIAZEPINE**

## **INDICAZIONI**

- Stati d'ansia
- Induzione e mantenimento del sonno
- Crisi epilettiche
- Come premedicazione in situazioni dolorose

# Ansiolitici

- Le benzodiazepine sono elemento centrale e indispensabile nella terapia del dolore non solo per la loro attività ansiolitica ma anche per le proprietà ipnotica e miorilassante; pertanto esse intervengono nell'interrompere il circolo vizioso:

***dolore → ansia → ipereccitabilità →  
abbassamento della soglia del dolore →  
spasmo muscolare → insonnia → dolore.***

## ***Antidepressivi triciclici***

**Utili nel dolore neurogeno continuo a componente urente e disestesica ed in quello lancinante**

**Inibiscono il reuptake di serotonina e noradrenalina**

**Attivano le vie discendenti di modulazione del dolore**

**Bloccano i canali del sodio nella sede di origine delle scariche ectopiche**

**Migliorano il legame degli oppioidi ai recettori specifici, riducendo il fenomeno della tolleranza**

# ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

- ❑ Sono farmaci di prima scelta nel dolore neuropatico
- ❑ *POTENZIANO L'AZIONE DI TUTTI GLI ANTIDOLORIFICI*
- ❑ Agiscono in particolare sul dolore continuo sia urente che sordo. Dubbio l'effetto sull'allodinia.
- ❑ La breve latenza d'azione, entro una settimana, ed il mancato effetto sull'umore fanno ipotizzare che l'effetto analgesico sia sganciato da quello antidepressivo.

# ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

- ❑ I farmaci ad attività mista sono i più efficaci; quelli con maggior componente NA hanno effetto antalgico superiore rispetto ai farmaci selettivamente attivi sulla serotonina
- ❑ Imipramina (**TOFRANIL**)    Amitriptilina (**LAROXYL**)    Clomipramina (**ANAFRANIL**) causano una inibizione bilanciata del re-uptake delle amine
- ❑ Desipramina (**NORTIMIL**) Maprotilina (**LUDIOMIL**) sono maggiormente NA selettive
- ❑ Amitriptilina → Nortriptilina (**NORITREN**)  
Imipramina → Desipramina

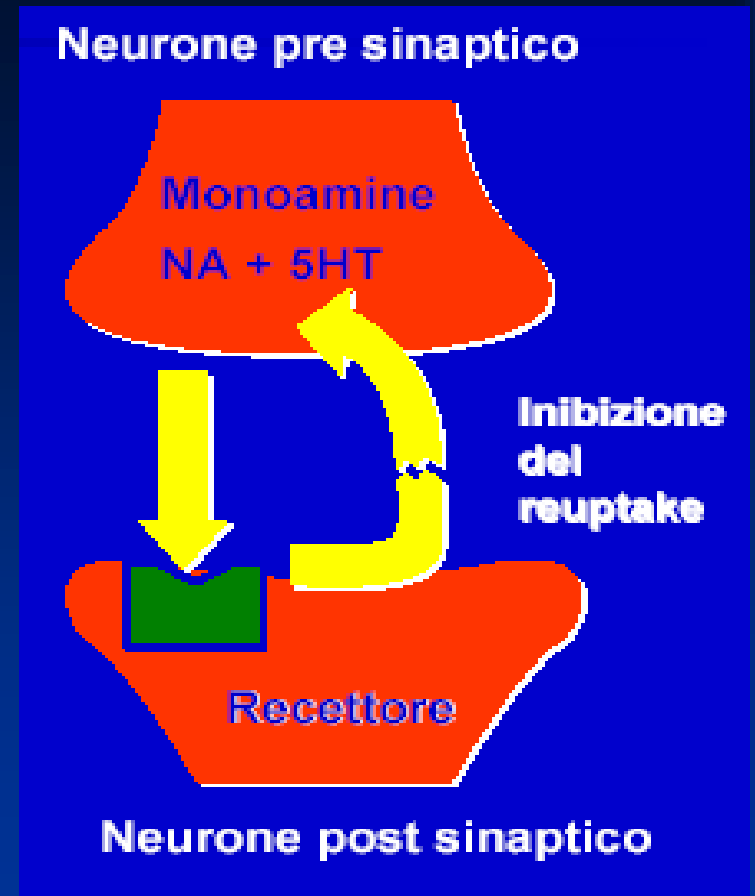
# Antidepressivi triciclici

- **Gli antidepressivi triciclici sono usati nel dolore di origine neuropatica.**

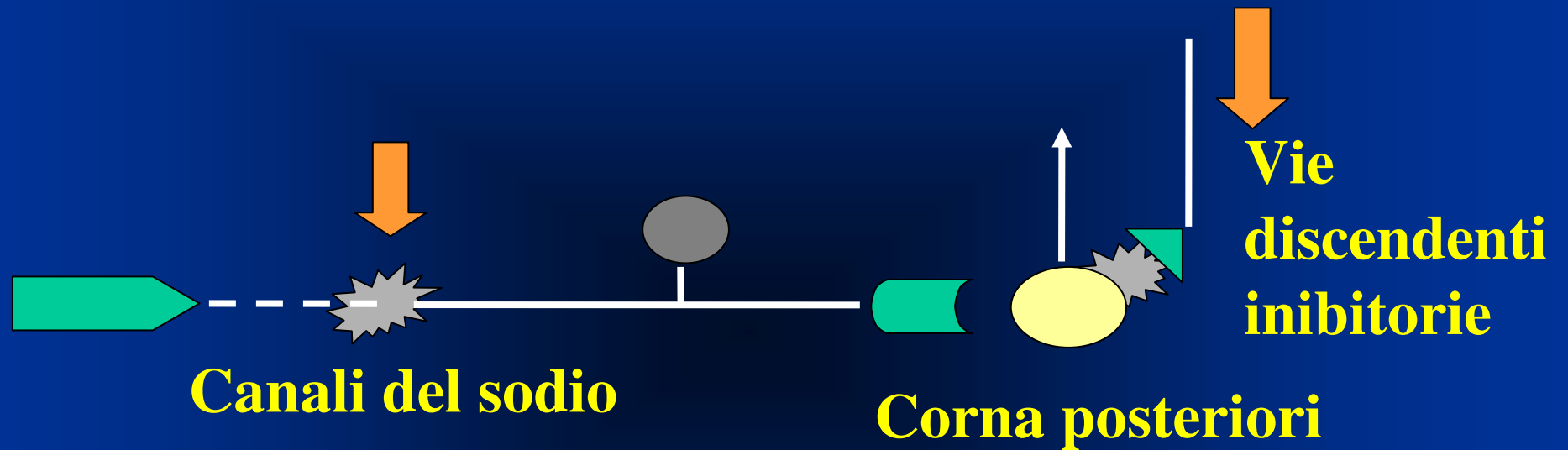
Possono anche essere utilizzati per potenziare l'effetto analgesico della morfina, ma questo impiego va attentamente valutato alla luce dei loro effetti collaterali che vengono ad aggiungersi a quelli dell'oppiaceo. Potranno ad esempio essere associati quando nel dolore da cancro si riconosca una componente neuropatica per compressione o lesione di tessuto nervoso.

# Antidepressivi triciclici

- Sono attivi come antidolorifici poiché interferiscono con la ricaptazione di **serotonina** e di **noradrenalina**, due sistemi neurotrasmettitoriali importanti per la modulazione inibitoria del dolore.
- Riducono ansia e depressione
- Migliorano il legame degli oppioidi ai recettori specifici (< tolleranza)



# Siti d'azione degli antidepressivi



L'analgnesia è dissociata dagli  
effetti comportamentali.  
Pain relief anche in soggetti  
non depressi

# Neurolettici

- **Possono trovare impiego in terapia del dolore perché deprimono la trasmissione dello stimolo doloroso in varie aree di integrazione (reticolare, sistema limbico)**
- **Hanno un'azione antipsicotica**
- **Hanno un'azione antiemetica**

# SSRI – Inibitori Specifici della Ricaptazione della Serotonina

- CITALOPRAN (Elopram)
- PAROXETINA (Sereupin)
- VENLAFAXINA (Efexor)
- FLUOXETINA (Prozac)
- DULOXETINA (Cymbalta)

Alcuni trials clinici randomizzati (con casistiche però limitate) hanno dimostrato la loro efficacia nel dolore neuropatico.

Sono indicati **come farmaci di seconda scelta**, quando i triciclici sono controindicati o non funzionano

**NON** vi è evidenza che i nuovi antidepressivi siano più efficaci dei triciclici

# *Steroidi*

- **Desametasone (Decadron®)**
- **Prednisone (Deltacortene®)**
  
- **dolore da tensione capsulare**
- **edema cerebrale**
- **attivi nel controllo del dolore:**
  - **da compressione di nervi e tessuti molli**
  - **da compressione peridurale del midollo spinale**
  - **da metastasi ossee**

# CORTICOSTEROIDI

## ATTIVITA' ANTINFIAMMATORIA E SODIO RITENTIVA

	POTENZA ANTINFIAMMATORIA	RITENZIONE SODIO
BETAMETASONE	25	0
DESAMETASONE	25	0
TRIAMCINOLONE	5	0.5
METILPREDNISOLONE	5	0.5
PREDNISONE	4	0.8
PREDNISOLONE	4	0.8
IDROCORTISONE	1	1

# CORTICOSTEROIDI

## DOSI EQUIVALENTI ED EMIVITA PLASMATICA

	<b>DOSE IN MG</b>	<b>EMIVITA ORE</b>
<b>IDROCORTISONE</b>	20	12 - 18
<b>PREDNISONE</b>	5	18 - 36
<b>PREDNISOLONE</b>	5	18 - 36
<b>TRIAMCINOLONE</b>	4	18 - 36
<b>METILPREDNISOLONE</b>	4	18 - 38
<b>BETAMETASONE</b>	0.75	36 - 54
<b>DESAMETASONE</b>	0.75	36 - 54

# CORTICOSTEROIDI

Nelle cure palliative il **DESAMETASONE** sembra il farmaco di scelta in quanto ha una lunga durata d'azione e minima attività mineralcorticoide (ma determina rapidamente atrofia muscolare).

Sono preferibili trattamenti di breve durata ( 1 – 2 settimane ) da iniziare eventualmente ad alte dosi, piuttosto che trattamenti prolungati con bassi dosaggi, sia per migliorare, nel minor tempo possibile, la qualità di vita, sia per la frequenza con cui gli steroidi somministrati cronicamente provocano effetti indesiderati; non troppo gravi ma particolarmente sfavorevoli in pazienti terminali.

Nei trattamenti a lungo termine conviene somministrarli a giorni alterni.

# CORTICOSTEROIDI

Le indicazioni all'uso degli steroidi, nel campo delle cure palliative, sono:

- *Sindrome Anoressia/Cachessia*
- *Astenia*
- *Nausea/Vomito da Chemioterapia*
- *Controllo del dolore di vario tipo*
- *Edema/Infiammazione*
- *Azione Euforizzante*

I meccanismi che determinano questi effetti non sono ben chiari.

# Corticosteroidi

- L'azione adiuvante svolta dai corticosteroidi consiste essenzialmente nell'effetto antiinfiammatorio di **riduzione della liberazione di mediatori tissutali (prostanoidi, chinine, istamina, radicali dell'ossigeno)**
- Riduzione dell'edema
- Utilizzati in terapia palliativa per determinare benessere, euforia ed aumento della motilità)

# Anticonvulsivanti

- Carbamazepina (Tegretol)
- Fenitoina (Dintoina)
- Acido valproico (Depakin)



appartengono  
al gruppo dei  
bloccanti del  
sodio

Utili nel dolore neuropatico  
periferico lancinante

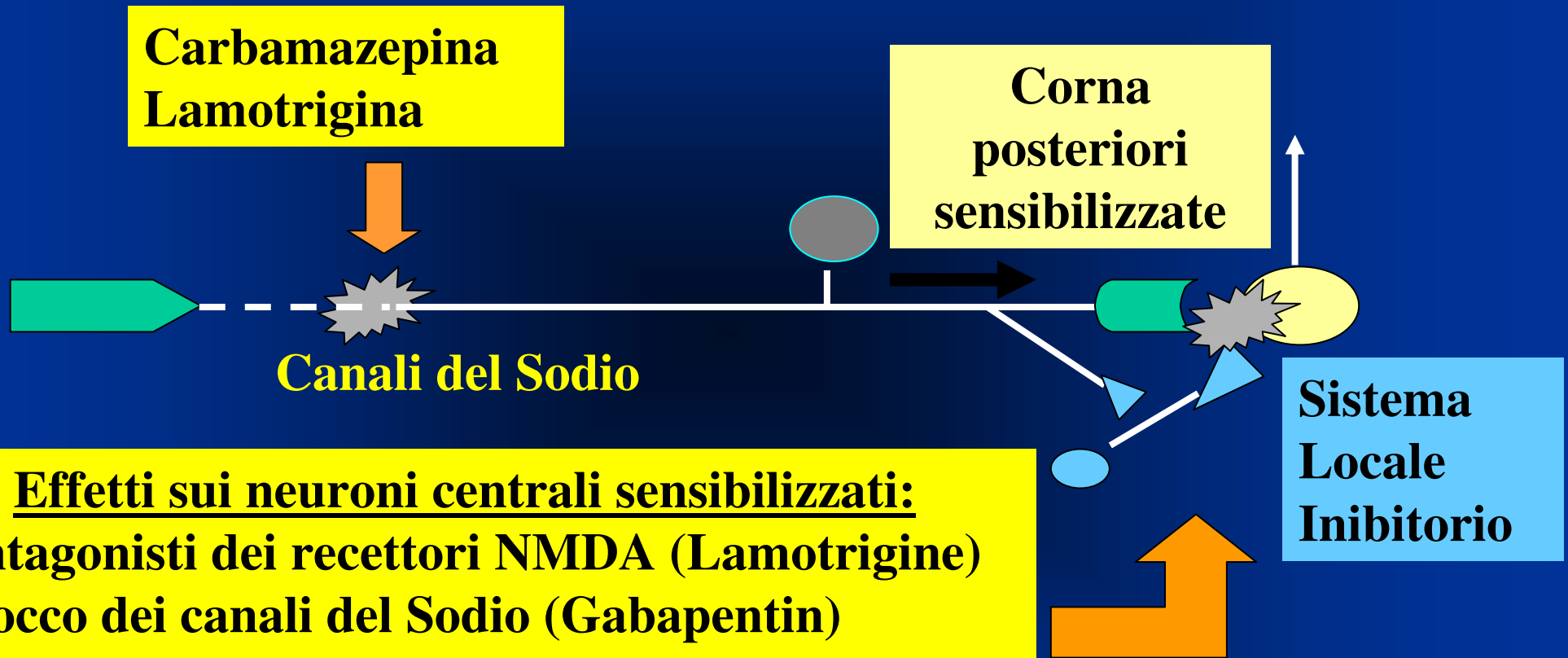
# ANTICONVULSIVANTI

- Epilessia
  - Dolore neuropatico
  - Dolori parossistici di tipo trafittivo
  - Disestesie persistenti
- 
- CARBAMAZEPINA (TEGRETOL)
  - FENITOINA (DINTOINA)
  - VALPROATO SODIO (DEPAKIN)
  - CLONAZEPAN (RIVOTRIL)
  - GABAPENTINA (NEURONTIN)
  - PREGABALIN (LYRICA)

# Anticonvulsivanti (carbamazepina)

- La sua azione farmacologica consiste essenzialmente nella diminuzione della eccitabilità neuronale e pertanto trova indicazione nelle patologie dolorose di natura neuropatica.
- Carbamazepina
- Idantoina
- Gabapentina

# Siti d'azione degli anticonvulsivanti



## Effetti sui neuroni centrali sensibilizzati:

- Antagonisti dei recettori NMDA (Lamotrigine)
- Blocco dei canali del Sodio (Gabapentin)
- Aumento delle vie inibitorie tramite sistemi Gaba-ergici (Clonazepam)

# ***Gabapentina***

- . 1994: introdotto in terapia come antiepilettico**
- . 1996: utilizzato come adiuvante nel trattamento del dolore neuropatico.**
- . Analogo strutturale dell' acido gamma-amminobutirrico (GABA), non si lega ai suoi recettori né a quelli di altri neurotrasmettitori noti.**
- . Si lega al sito subunità alfa-2-delta di un canale  $Ca^{++}$  Volt/dipendente.**
- . Ha un'attività antinocicettiva centrale, secondaria al blocco della sensibilizzazione dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale.**

# ***Gabapentina***

## **Principali applicazioni:**

- **nevralgia post-erpetica**
- **dolore in corso di neuropatia diabetica**
- **dolore neuropatico da cancro**
- **dolore neuropatico post-poliomielite**
- **distrofia simpatica riflessa**

# BIFOSFONATI

- Agiscono inibendo il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, con meccanismo non chiarito e con azione antiinfiammatoria.

Vi è livello I di evidenza che:

- Riducono l'ipercalcemia da neoplasia maligna
- Riducono il dolore e l'uso di analgesici
- Devono essere usati nella prevenzione delle complicanze scheletriche in pazienti affetti da malattia metastatica ossea
- Hanno effetto analgesico diretto

Si dividono in:

1° Generazione: CLODRONATO – ETIDRONATO

2° Generazione: PAMIDRONATO - ZOLEDRONATO-  
IBANDRONATO

# Bifosfonati

- **INDICAZIONI:**

- Trattamento dell'ipercalcemia
- Trattamento del dolore da metastasi ossee
- Prevenzione delle complicanze scheletriche nei pazienti con metastasi ossee
- In ambito oncologico viene utilizzato il **Pamidronato** (Aredia : 60-90 mg in 1-2 ore o Zometa : 4 mg in 15-20 minuti una volta al mese)
- Inibiscono l'attività degli osteoclasti, esercitano un effetto antiinfiammatorio e possono provocare l'apoptosi degli osteoclasti

# Bloccanti degli Amminoacidi eccitatori

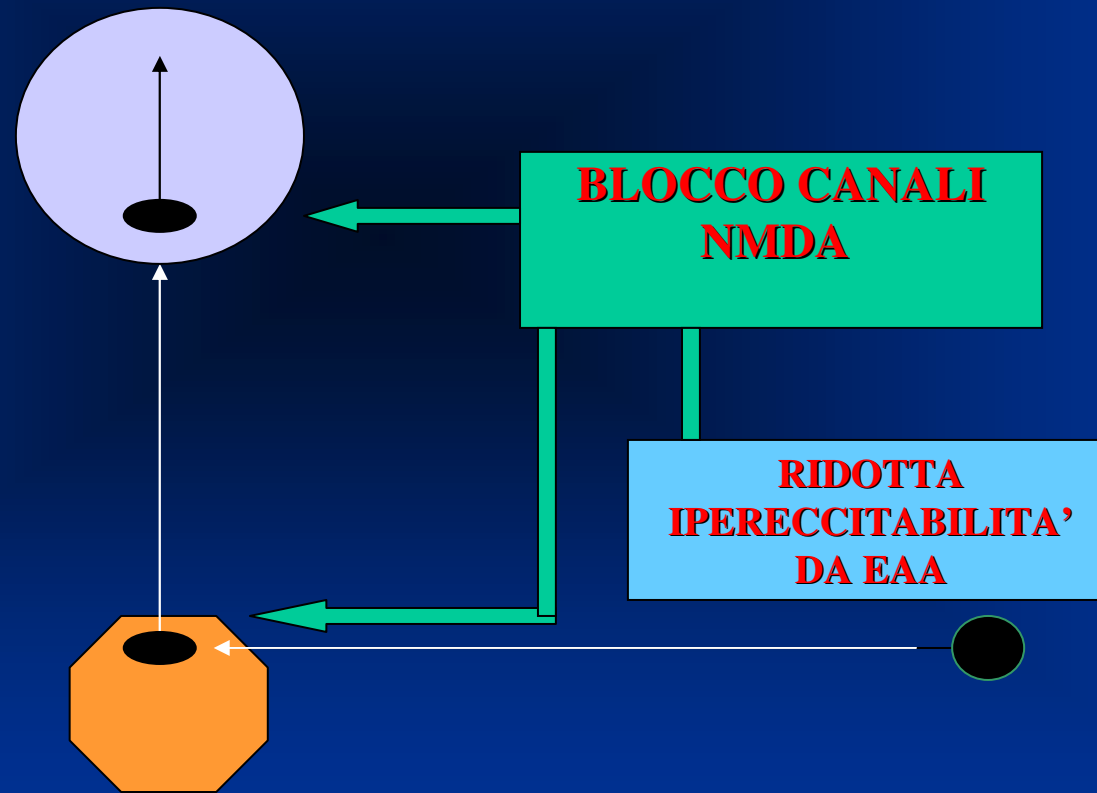
## Ketamina

Questo farmaco, utilizzato soprattutto in anestesia, è tuttavia noto per i suoi effetti disforici che ne limitano l'impiego a casi molto particolari ed in ambito specialistico ha anche effetti antinocicettivi.

# ANTAGONISTI DEI RECETTORI NMDA

## KETAMINA - DESTROMETORFANO

*Aminoacidi  
eccitatori:  
coinvolti nella  
genesì del dolore  
neuropatico (wind  
up)*



# Rilassanti muscolari

- Azione centrale :**baclofene, tizanidina**
- Azione periferica :**tiocolchicoside, pridinolo**
- Il **baclofene** è un derivato del GABA riduce la liberazione di neurotrasmettitori eccitatori ed esplica un'azione gabaergica
- La **tizanidina** è un agonista dei recettori  $\alpha_2$  centrali indicato nel trattamento dei disturbi muscolari in pazienti affetti da patologie cerebrali o del midollo spinale.

# FARMACI ADIUVANTI

	Effetto
<i>Antidepressivi triciclici</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-analgesico (dolore neuropatico)</li> <li>-miglioramento del tono umore</li> <li>-Potenziamento effetto oppiacei</li> </ul>
<b>Amitriptilina</b>	
<i>Anticonvulsivanti</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Modulazione soglia del dolore</li> <li>-analgesico (dolore neuropatico)</li> </ul>
<b>Gabapentin</b> <b>Pregabalin</b>	
<b>Carbamazepina</b>	
<i>Corticosteroidi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Analgesico antiinfiammatorio</li> <li>-Stabilizzatori di membrana</li> <li>-Antiedemigeno</li> <li>-Miglioramento del tono umore</li> </ul>
<b>Desametazone</b>	
<i>Difosfonati</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Analgesico (dolore osseo)</li> <li>-Stabilizzazione quadro mineralometrico osseo</li> </ul>
<b>Alendronato</b> <b>Risendronato</b>	
<b>Benzodiazepine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>--Controllo di ansia ed insonnia correlate al dolore</li> </ul>

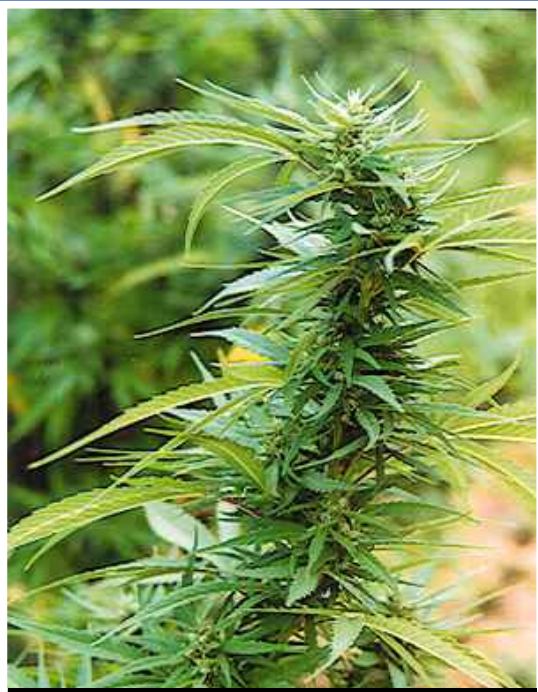
# Farmaci adiuvanti - 1

<b>Farmaco</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Indicazione</b>	<b>Effetti collaterali/ controindicazioni</b>
<b>Corticosteroidi</b>			
Desametasone	2-4 mg/die (basso dosaggio)	Dolore a componente infiammatoria, linfedema, metastasi cerebrali, compressioni midollari (alti dosaggi)	Gastriti, iperglicemia, psicosi, sospensione a scalare.
Prednisone	10-20 mg/die		
<b>Anticonvulsivanti</b>			
Carbamazepina	200-1200mg/die	Dolore neuropatico	Leucopenie, piastrinopenia, nistagmo, atassia, nausea, insufficienza renale
Fenitoina	300-500mg/die	Iperalgesia	
Gabapeptina	600-1800mg/die	Allodinia	
<b>Antidepressivi</b>			
Amitriptilina	15-75mg/die	Dolore neuropatico / disestesie	Aritmia
Doxepina	25-150mg/die	insonnia, depressione	Effetti colinergici
<b>Neurolettici</b>			
Aloperidolo	0.5-20mg/die	Dolore neuropatico	Sindromi extrapiramidali
Clorpromazina	25-100mg/die	Sedazione / antiemetisi	Ipotensione

# Farmaci adiuvanti - 2

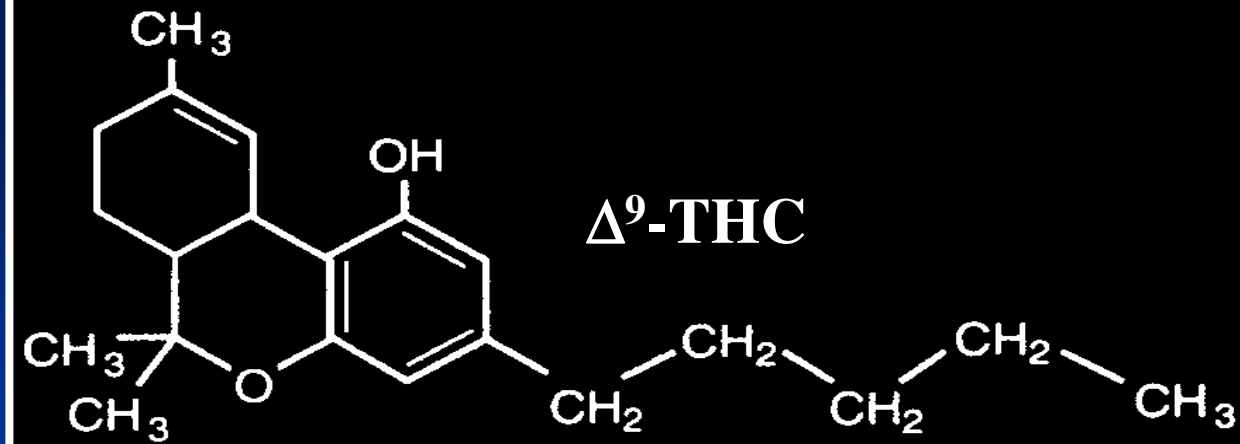
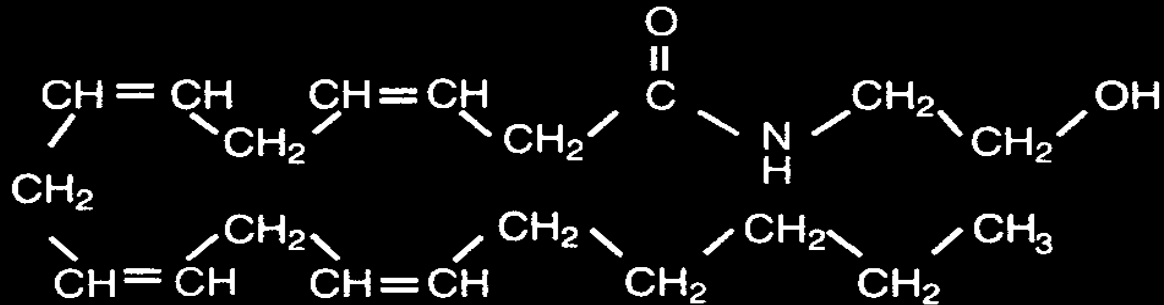
Farmaco	Dosaggio	Indicazione	Effetti collaterali/ controindicazioni
<b>Benzodiazepine</b> Clonazepam Lorazepam (breve durata) Diazepam (lunga durata)	1.5-20mg/die 2-8mg/die 10-40mg/die	Dolore neuropatico Azione ansiolitica prevalente Sedativo decontratturante	Glaucoma, insuff. Epatica Reazioni paradosse (ansia, agitazione) Ipotensione, bradicardia
<b>Antistaminici</b> Idrossizina cloridrato	50-100mgx3vv	Prurito, insonnia, vomito	Ipertensione, sedazione eccessiva
<b>Lassativi</b> Osmotici: Lactulosio Da contatto Bisacodil	30-90ml/die 10-15mg/die	Prevenzione e trattamento della stipsi da oppioidi	Rare: nausea e meteorismo
<b>Miscellanea</b> Prometazina Metoclopramide Ondansetron Ranitidina Omeprazolo (inibitori pompa) Bifosfonati	6,5-25/50mg/die 16-60mg/die 8-32mg/die 150-300mg/die 20-40mg/die 6-12cicli	Sedazione Vomito, reflusso gastroesofageo Vomito da chemioterapia Gastriti, esofagiti, ulcera peptica Uso prolungato FANS Metastasi ossee	Reazioni extrapiramidali, sedazione Reazioni extrapiramidali, sedazione Stipsi-sonnolenza Interferenza con morfina Stipsi Ipcalcemia, oliguria

# Cannabis e cannabinoidi



Cannabis sativa

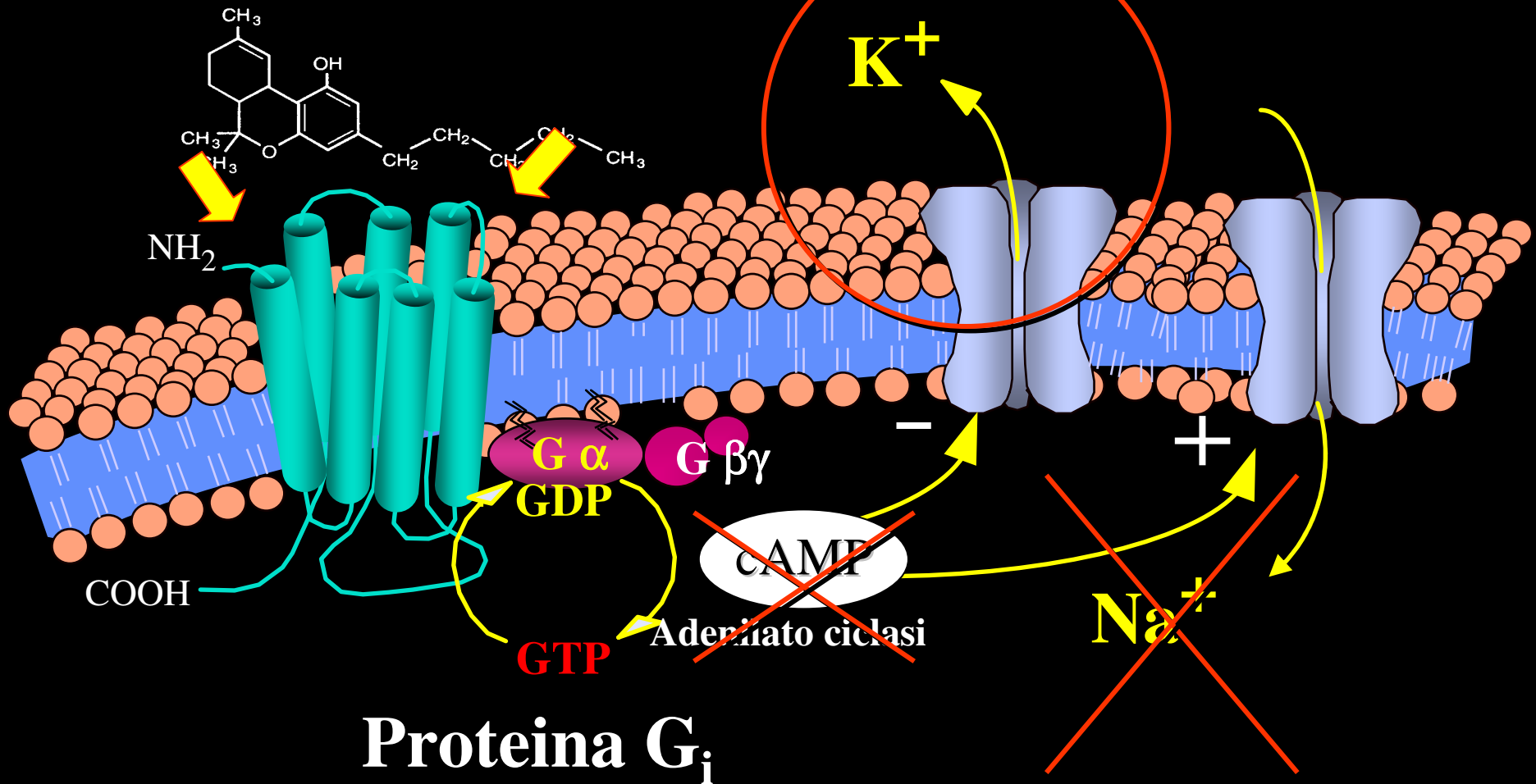
Anandamide



# Cannabinoidi

- Analoghi della **anandamide**
- Derivati cannabinoidi inducono nell'uomo sensazione di benessere, aumento dell'appetito, bradicardia, vasodilatazione, bronco-dilatazione e controlla la nausea indotta dai chemioterapici antineoplastici.
- Utilizzati nelle sindromi spastiche e nella sclerosi multipla.
- Gli antagonisti inducono iperalgesia e la presenza dei recettori nei tessuti tende a dimostrare che **gli endocannabinoidi potrebbero contribuire al controllo della sensibilità dolorosa.**

# Recettori per i cannabinoidi



# Effetti antidolorifici dei cannabinoidi

- Effetto antinocicettivo centrale.
  - Innalzamento della soglia dolorifica sia a livello centrale (potenziamento del GABA e inibizione del glutammato) che a livello spinale (promuovono il rilascio di oppioidi nel sistema discendente di controllo del dolore).
  - Efficaci sul dolore neuropatico.
- Effetto antinocicettivo periferico di tipo antinfiammatorio, mediato dall'inibizione del rilascio di sostanze algogene pro-infiammatorie da parte delle cellule del sistema immunitario.