



European Society of
Regional Anaesthesia
& Pain Therapy

ESRA ITALIA

ESRA *Cè*

XXIX

CONGRESSO NAZIONALE

ESRA Italian Chapter
CESENA, Cesena fiere

Presidente del congresso
Vanni Agnoletti
Domenico Pietro Santonastaso
Andrea Tognù

7-9
Novembre
2024



 **MZ**
EVENTS



RUOLO DELL' ALR NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE POST-OPERATORIO

Moderatori: E. Barbara, M.C. Pace, E. Bigi

Terapia farmacologica: FANS, COX2, Oppiacei

W. Ciaschi – R. Perna



**Il sottoscritto dichiara che negli ultimi due anni
NON ha avuto rapporti di finanziamento con
soggetti portatori di interessi commerciali in
campo sanitario.**



***“Solo agli dei scorre la
vita, eternamente,
senza mai dolore”***

(Eschilo)



- Nell'ambito del trattamento del dolore acuto post-operatorio, tutti ormai riconosciamo il valore della “**terapia analgesica multimodale**” descritta da Kehlet, padre dell'**ERAS**, nel lontano 1993.
- Essa consiste nell'impiego di più agenti e tecniche che agiscono attraverso meccanismi e bersagli diversi, con effetto additivo o sinergico, per una più completa inibizione della nocicezione.
- Oltre a migliorare l'efficacia, la combinazione di due o più analgesici con meccanismi d'azione diversi può aumentare la sicurezza riducendo gli effetti collaterali.


Gli agenti di uso comune per la terapia analgesica multimodale sono:

- 1) **Oppioidi**
- 2) Anestetici locali
- 3) **FANS**
- 4) **Inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (Cox-2)**
- 5) Paracetamolo
- 6) Anti-iperalgescici: Ketamina, gabapentin, agonisti dei recettori alfa 2



Possibili conseguenze di una gestione inadeguata del dolore postoperatorio

La gestione del dolore perioperatorio è correlata a fattori:

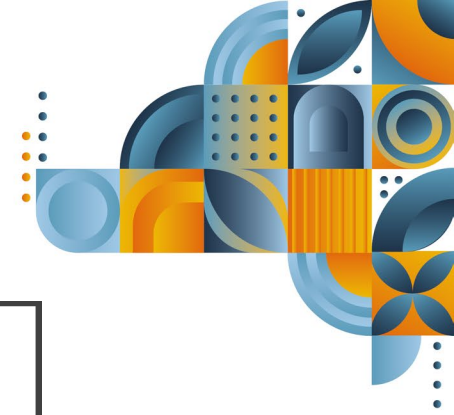
- 
- *etici*
 - *medici*
 - *economici*



Indicazioni in funzione dell'intensità del dolore

Intensità del Dolore LIEVE NRS=1-3	Intensità del Dolore MODERATA NRS=4-6	Intensità del Dolore SEVERA NRS=7-10
<ul style="list-style-type: none">• Paracetamolo• FANS (Ibuprofene, diclofenac, ketorolac, ketoprofene, ibuprofene, celecoxib, naprossene, ecc.)	<ul style="list-style-type: none">• Paracetamolo + tramadolo• Tramadolo• Paracetamolo + codeina• Paracetamolo + ossicodone	<ul style="list-style-type: none">• Tramadolo• Ossicodone• Fentanil• Metadone• Morfina• Ossicodone + naloxone• Paracetamolo + ossicodone• Tapentadolo



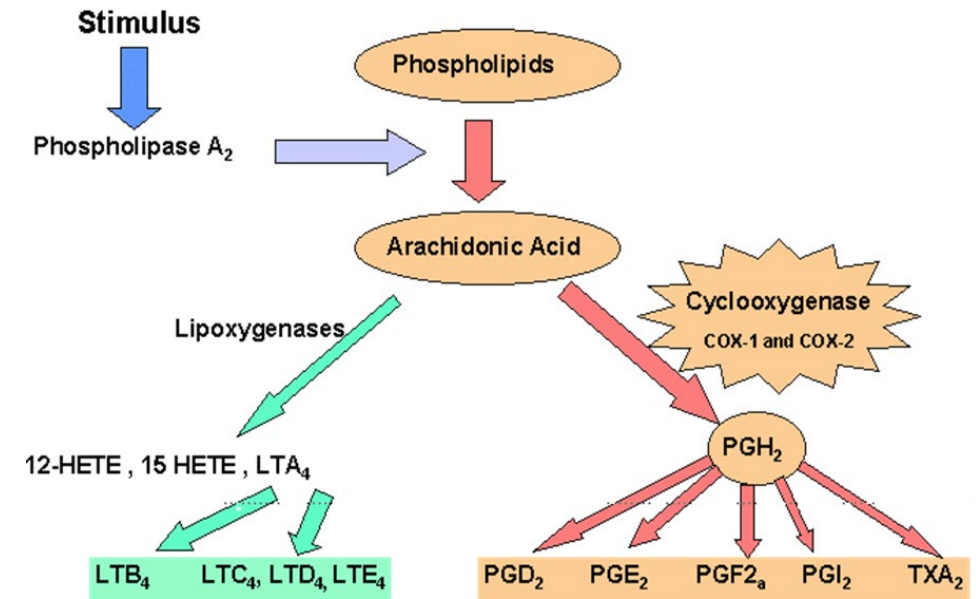


I FANS: MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

Le **prostaglandine (PG)** sono considerate i principali mediatori flogistici responsabili della trasmissione dell'impulso doloroso attraverso la sensibilizzazione delle fibre afferenti nocicettive.

L'effetto analgesico ed antinfiammatorio dei FANS è dovuto principalmente alla inibizione degli enzimi **ciclossigenasi (COX-1 E COX-2)**, che sono fondamentali per la biosintesi delle PG.

Figure 2 : Biosynthesis of eicosanoids

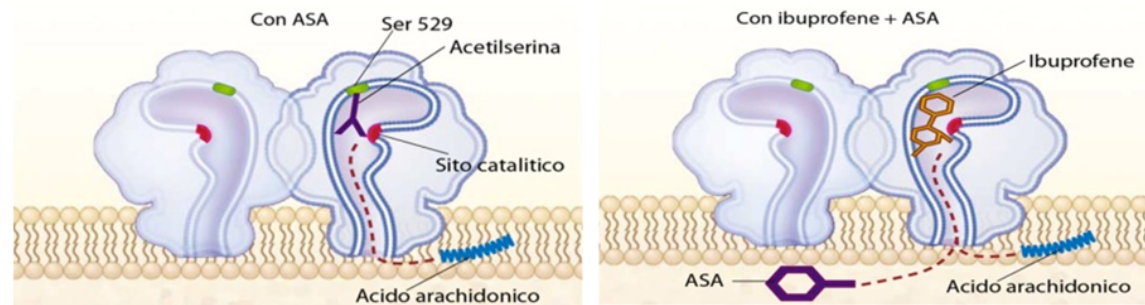




FANS NEI PAZIENTI IN TERAPIA CON ASA

- Negli ultimi anni una sempre maggiore attenzione è stata posta sulle interazioni fra FANS e cardioaspirina.
- Diclofenac è stato scelto come FANS di confronto nello studio MEDAL perché, a differenza di ibuprofene e naprossene, può essere associato con ASA.
- Ibuprofene è controindicato nei pazienti in trattamento antiaggregante con ASA (G.U. n°43 del 21 Febbraio 2009)

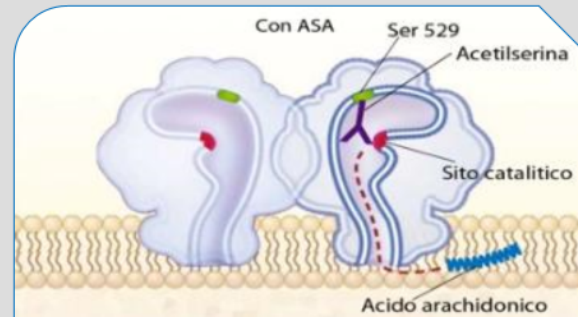
Modello di COX1 piastrinica



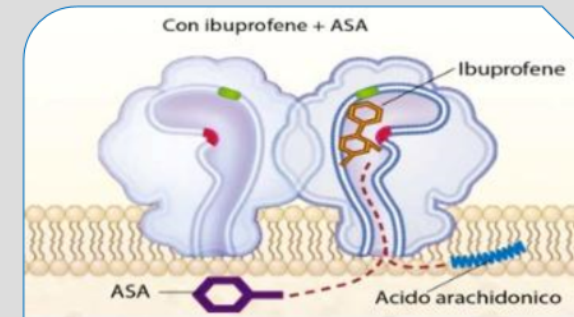


FANS NEI PAZIENTI IN TERAPIA CON ASA

Modello di COX1 piastrinica



L'effetto cardioprotettivo di ASA dipende dal suo legame **irreversibile** alla ciclossigenasi-1 (COX-1) piastrinica, con completa e persistente inibizione di trombossano A2 (TX2), responsabile dell'aggregazione piastrinica e della vasocostrizione



I FANS invece **si legano reversibilmente** al sito della COX-1, inibendo la funzione piastrinica solo per una parte dell'intervallo di dosaggio, **che non garantisce una cardioprotezione costante nel tempo**



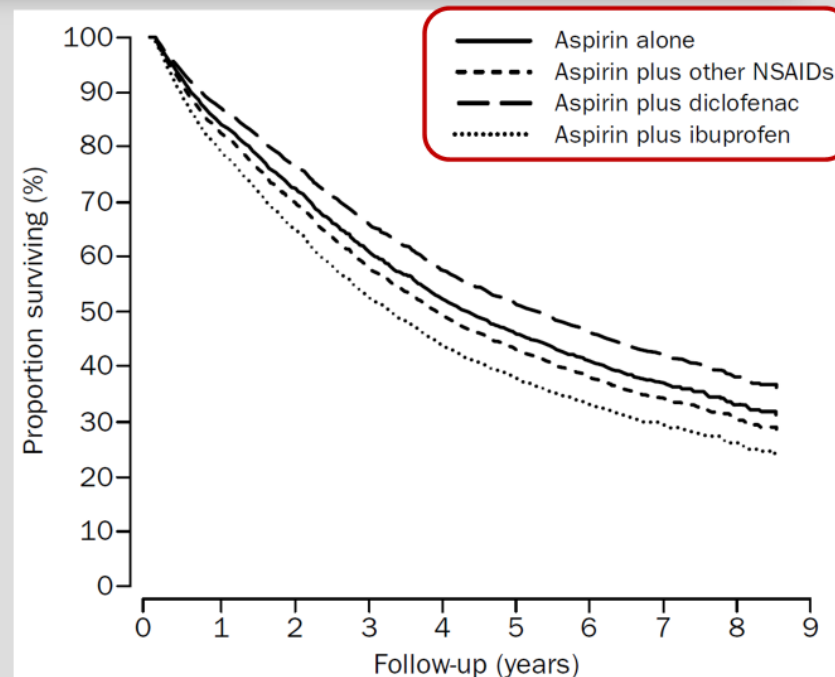
Ibuprofene e ASA: interferenza clinicamente rilevante

Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin

T M MacDonald, L Wei

Lancet 2003; **361**: 573-74

Studio su **7.107** pazienti in trattamento con **ASA** per profilassi secondaria. Lo studio ha messo in evidenza che il trattamento con **ibuprofene** in associazione ad **ASA** aumenta il rischio di morte cardiovascolare e morte per tutte le cause. **Diclofenac** al contrario non determina un aumento del rischio, che risulta invece ridotto.



Risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with cardiovascular disease



FANS E ASA: QUALI ASSOCIARE?

FANS che NON interferiscono con l'attività anti-aggregante di ASA:

- Diclofenac
- Paracetamolo
- Ketorolac
- Ketoprofene
- Etoricoxib

FANS che interferiscono significativamente con l'attività anti-aggregante di ASA

- Celecoxib
- Ibuprofene
- Naprossene
- Nimesulide
- Oxaprozin
- Acido flufenamico
- Piroxicam

Catella-Lawson F et al. *N Engl J Med* 2001; Schuijt MP et al. *Br J Pharmacol* 2009;
Del Favero A. www.informazionisuifarmaci.it; Hermann M. *Curr Rheumatol Rep* 2009; Antman EM et al.
Circulation 2007;
Grosser T et al. *J Clin Invest* 2006; Saxena A et al. *Eur J Pharmacol* 2013



TOLLERABILITA' DEI FANS





TOLLERABILITA' GASTROINTESTINALE

- **Come atteso tutti i FANS hanno aumentato, rispetto al placebo, il rischio di complicanze del tratto GI superiore (principalmente sanguinamenti).**
- **Il rischio di eventi GI è analogo per diclofenac e coxib, mentre naprossene e ibuprofene sono associati al rischio più elevato.**



FANS E TAO/NAO

INTERAZIONI:

- **Prestare attenzione quando Warfarin viene somministrato contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresa aspirina, accertandosi che non siano necessari cambiamenti nel dosaggio dell'anticoagulante.**
- **I FANS, compresa aspirina, oltre ad avere una specifica interazione farmacologica con Warfarin che può modificare i valori di PT/INR, possono di per sé inibire l'aggregazione piastrinica e causare sanguinamento gastrointestinale ed ulcerazioni e/o perforazioni gastrointestinali.**



PARACETAMOLO

- Dosaggio e.v 1 g ogni 6 h fino a 4 g nelle 24h (alta tossicità epatica).
- Trova indicazione nel dolore lieve - moderato.
- E' un antipiretico e analgesico ad azione centrale e agisce come debole inibitore della sintesi delle prostaglandine (PG) mediante l'azione sulle ciclo-ossigenasi COX-1 e COX-2.
- Si concentra nelle corna posteriori del midollo spinale e un suo metabolita AM404, molto simile a un endocannabinoide, (anandamide) riduce il rilascio del neurotrasmettitore (glutammato) potenziando quindi il sistema endocannabinoide endogeno.



Paracetamolo – Meccanismo d'azione

Le proprietà analgesiche e antipiretiche della molecola dipendono da più meccanismi d'azione che si esprimono a **livello centrale**.

➤ Effetti stimolatori sulle vie discendenti:

- ✓ serotoninergiche
- ✓ sistemi cannabinoidi
- ✓ oppioidi endogeni



Combinazione di PARACETAMOLO E FANS

I meccanismi che potrebbero spiegare il motivo del potenziamento dell'efficacia analgesica secondario all'impiego di una combinazione di farmaci sono:

- **il diverso meccanismo d'azione, che da effetto sinergico**
- **la possibile interazione farmacocinetica**



COMPLEMENTARIETÀ DEI MECCANISMI D'AZIONE

Paracetamolo e Ibuprofene mostrano meccanismi d'azione differenti e complementari:

- azione analgesica a livello centrale del paracetamolo
- azione antinfiammatoria a livello periferico dell'ibuprofene



SINERGISMO D'AZIONE



Sinergismo farmacocinetico della combinazione

Il più rapido assorbimento del paracetamolo in combinazione con ibuprofene si spiega prendendo in considerazione alcuni *aspetti farmacocinetici del Paracetamolo*

- L'assorbimento gastrico del Paracetamolo è trascurabile
- Il Paracetamolo è prevalentemente assorbito a livello duodeno-digiunale



più rapido è lo
svuotamento dello
stomaco, più
rapidamente
paracetamolo raggiunge
l'intestino tenue dove
viene assorbito



Sinergismo farmacocinetico della combinazione

**Numerosi *FANS* sono in grado di aumentare la
*motilità gastrica***

[Raffa et al.,2013]



**L' accelerato svuotamento gastrico determinato da
ibuprofene promuove un più rapido assorbimento
intestinale di paracetamolo, con conseguente anticipo
dell'effetto farmacologico, che potrebbe essere
 clinicamente rilevante in alcune condizioni di dolore
acuto.**



FANS: DOSAGGIO

- **KETOROLAC:** le uniche due indicazioni riportate in scheda tecnica sono la colica renale e il dolore acuto post operatorio data l'elvata gastrolesività del farmaco.
- Dosaggio: 90 mg/die divisi in 3 somministrazioni.
- **COXIB:** l'etoricoxib può essere usato alla dose massima di 30 – 120 mg/die.
- **CELECOXIB:** dose massima giornaliera di 400 mg in 2 somministrazioni. Due sono le caratteristiche fondamentali che differenziano i nuovi COX-2 selettivi dagli altri FANS: la minore tossicità gastrointestinale e la mancanza di una attività antiplastrinica.



OPPIOIDI DEBOLI

CODEINA:

- **E' di solito associata al paracetamolo.**
- **Ha una potenza analgesica di un decimo rispetto alla morfina.**
- **Effetti collaterali: sonnolenza, nausea, vomito, stipsi, depressione respiratoria.**
- **DOSAGGIO:** • per os, im, ev, sc, 15 - 60 mg ogni 4 h (05 mg / Kg) Dose max 200 mg die.
- **Il prontuario ospedaliero prevede la codeina solo in associazione con paracetamolo**



OPPIOIDI FORTI

MORFINA:

- Farmaco agonista dei ricettori mu.
- Eliminazione per via renale.
- Effetti collaterali: sonnolenza, nausea, vomito, stipsi, depressione respiratoria, aritmia, acidosi metabolica, collasso.
- Antidoto: Naloxone
- Somministrazione: ev, im, sc, fialoidi orali (dolore incidente); può essere somministrato anche in infusione continua con pompe elastomeriche, PCA.
- Dosaggio: fiale da 1 ml 10 mg/ml, 20 mg/ml; per infusione continua, si raccomanda una dose iniziale di 2-4 mg in 24 ore.
- Se non si raggiunge una risposta soddisfacente, si possono somministrare dosi aggiuntive di 1-2 mg.



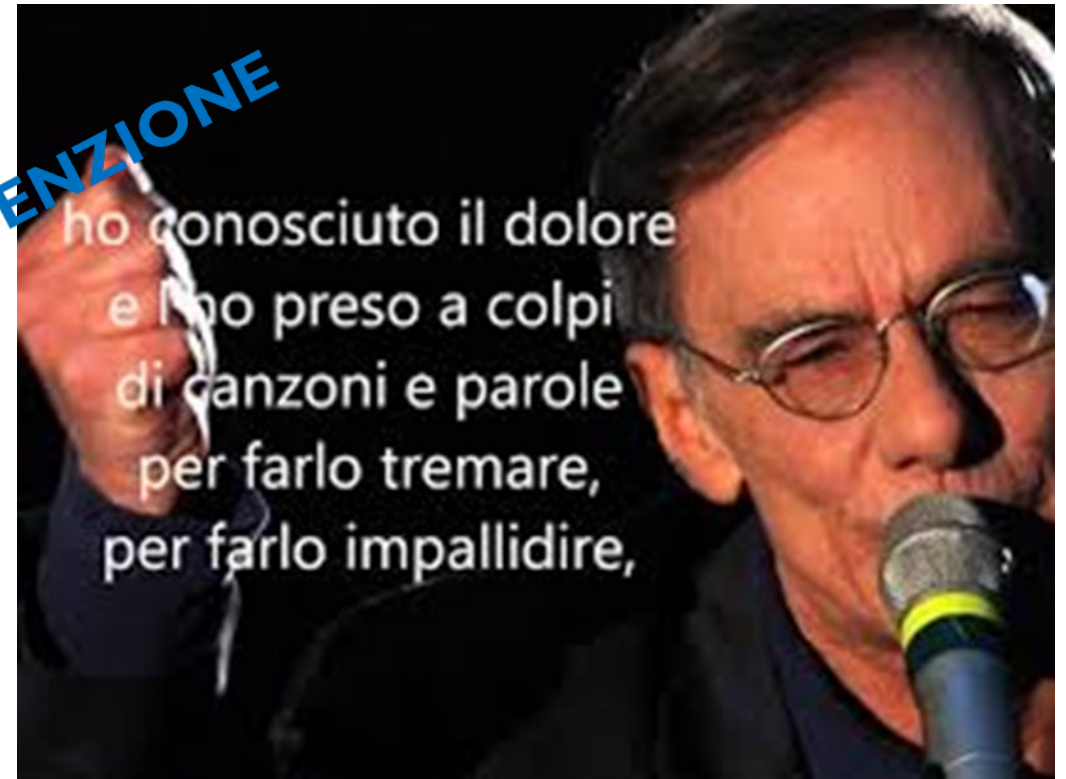
OPPIOIDI FORTI

TRAMADOLO:

- Ha una potenza analgesica di un quinto rispetto alla morfina.
- Eliminazione prevalente per via renale.
- Effetti collaterali: convulsioni, ansia, nervosismo, agitazione, allucinazioni, tremore.
- DOSAGGIO: per ev o im 50 – 100 mg ogni 4-6 h. Dose max 400 mg / die.
- Può essere somministrato anche in infusione continua con pompe elastomeriche, PCA.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



ho conosciuto il dolore
e ho preso a colpi
di canzoni e parole
per farlo tremare,
per farlo impallidire,