

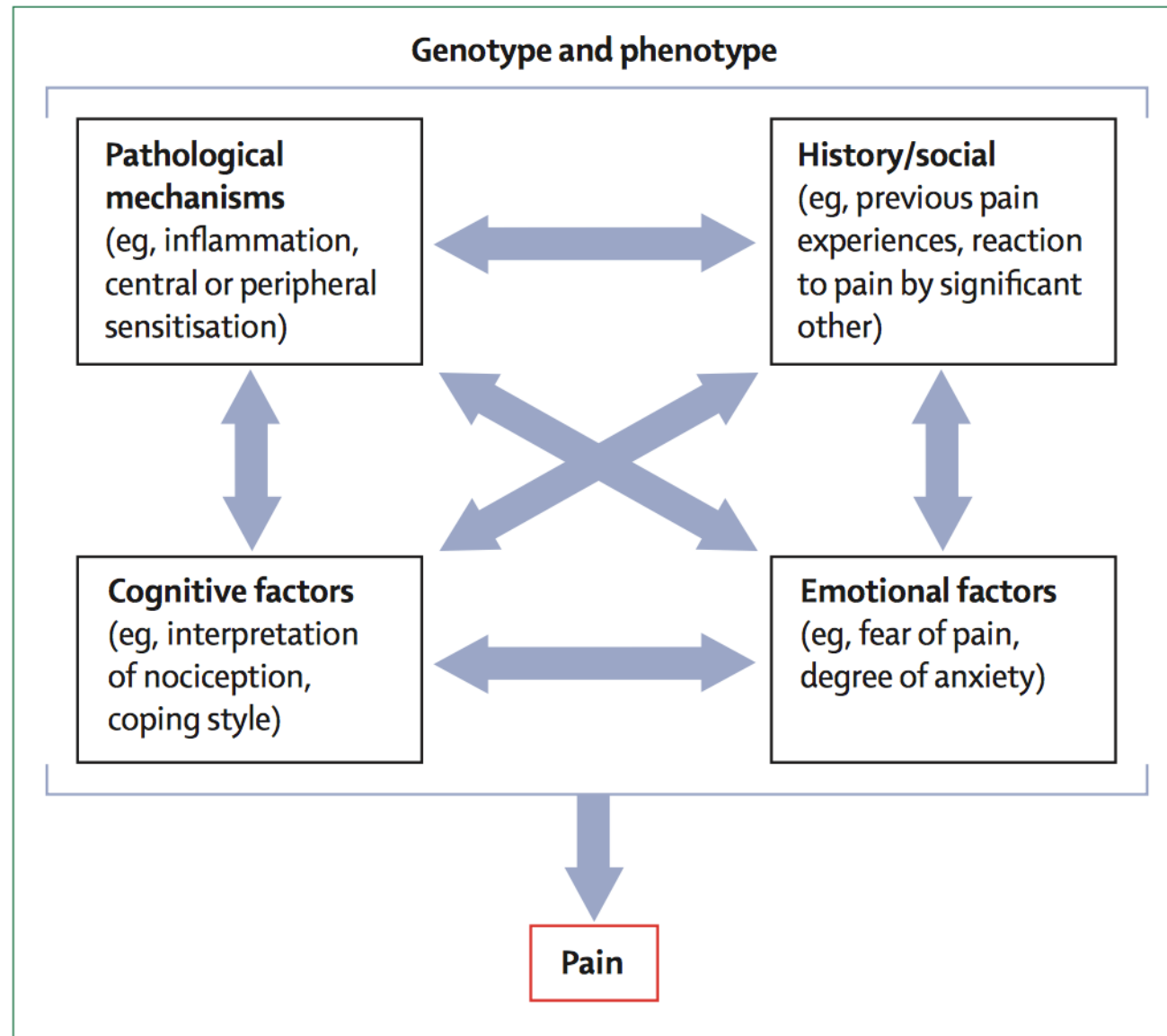


Figure 2: Factors contributing to pain severity

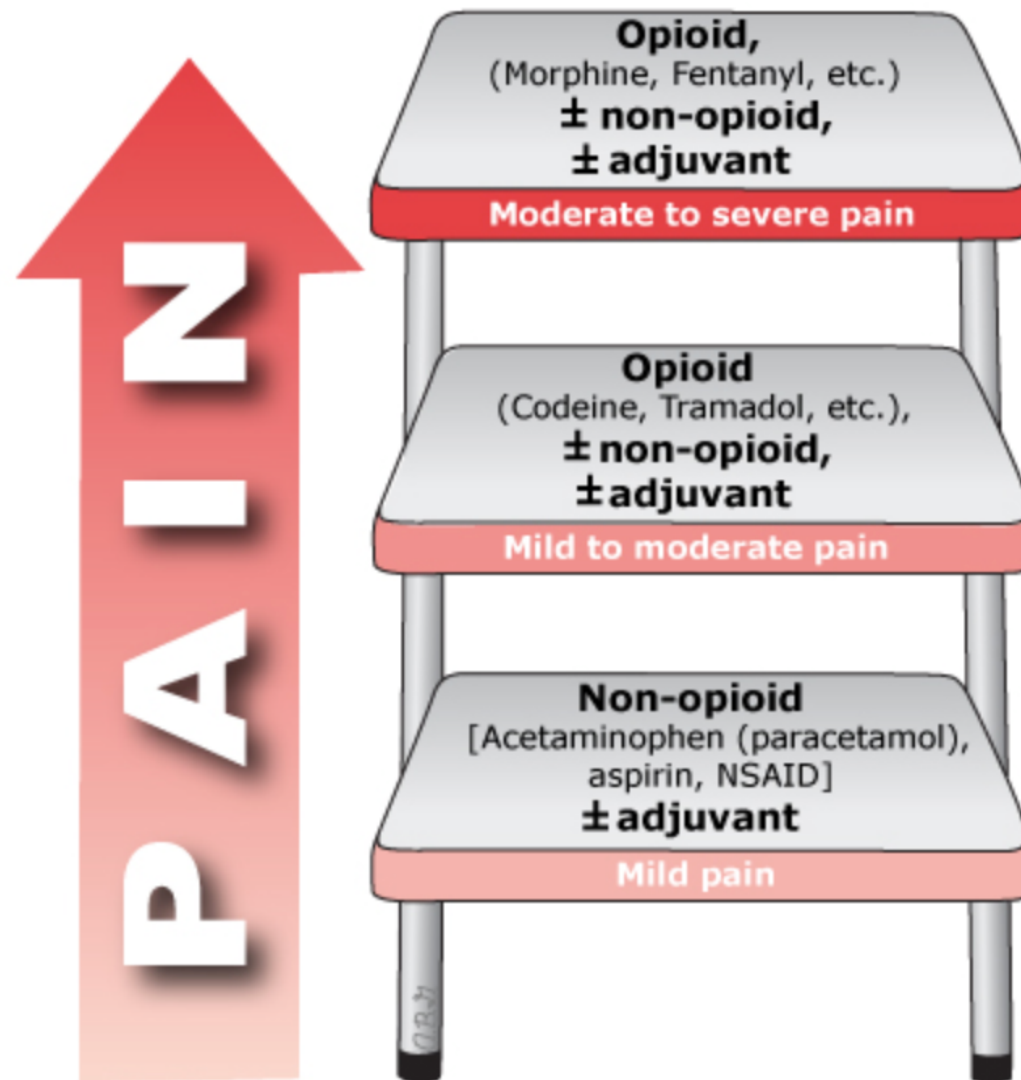
Pain severity is not accounted for solely by degree of physiological pathology, but is the result of a complex interaction among individuals' unique previous histories, any physiological abnormalities, their cognitive perceptions of nociception, emotional factors, their coping styles, and social and financial resources.

Principi del trattamento farmacologico del dolore secondo l'OMS

SOMMINISTRARE I FARMACI:

- Secondo la *scala*
- Secondo l' *orologio*
- Secondo la *via più appropriata*
- Secondo la *persona*

World Health Organization (WHO) analgesic ladder



Farmaci adiuvanti

- Sono farmaci che non hanno una azione antidolorifica specifica
- Possono contribuire a ridurre il dolore con meccanismi d'azione specifici
- Sono spesso utilizzati per ridurre gli effetti collaterali dei farmaci analgesici
- Vanno utilizzati scegliendoli nei singoli casi

Farmaci adiuvanti

- Corticosteroidi: antinfiammatori, antiedemigeni
- Antidepressivi triciclici (a posologie non psichiatriche): soprattutto in caso di dolore neuropatico
- Antiepilettici come la carbamazepina: soprattutto nel dolore neuropatico
- Calcitonina e biofosfonati: infiltrazione ossea
- Antiemetici
- Inibitori della secrezione gastrica: gastroprotezione
- Lassativi: stipsi da oppiacei
- Qualunque farmaco in grado di ridurre la massa tumorale
- Ecc....

a

Scala di valutazione verbale (PPI)

Alle varie classi qui sotto indicate si associano termini che rappresentano livelli di dolore sempre più elevati. Indichi con una crocetta la parola che meglio esprime il Suo dolore

0. Nessun dolore	1. Dolore leggero	2. Dolore che mette a disagio	3. Dolore che angoscia	4. Dolore orribile	5. Dolore atroce
------------------	-------------------	-------------------------------	------------------------	--------------------	------------------

b

Scala di valutazione numerica (NRS)

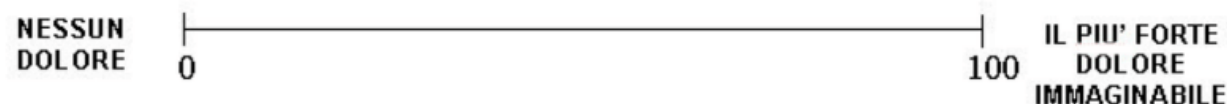
Indichi con una crocetta su questa scala graduata da 0 a 100 quanto è forte il Suo dolore



c

Scala analogica visiva (VAS)

Indichi con una crocetta su questa scala da 0 a 100 quanto è forte il Suo dolore



d

Scala cromatica dei grigi

Indichi con una crocetta su questa scala sfumata in grigio quanto è forte il Suo dolore



Principi del trattamento farmacologico del dolore secondo l'OMS

SOMMINISTRARE I FARMACI:

- Secondo la *scala*
- Secondo l' *orologio*
- Secondo la *via più appropriata*
- Secondo la *persona*

Nel dolore continuo l'analgesico va dato secondo l'orologio (a intervalli regolari) con possibilità di una dose di salvataggio (rescue dose) in caso di intensificazione del dolore, oppure in infusione continua.

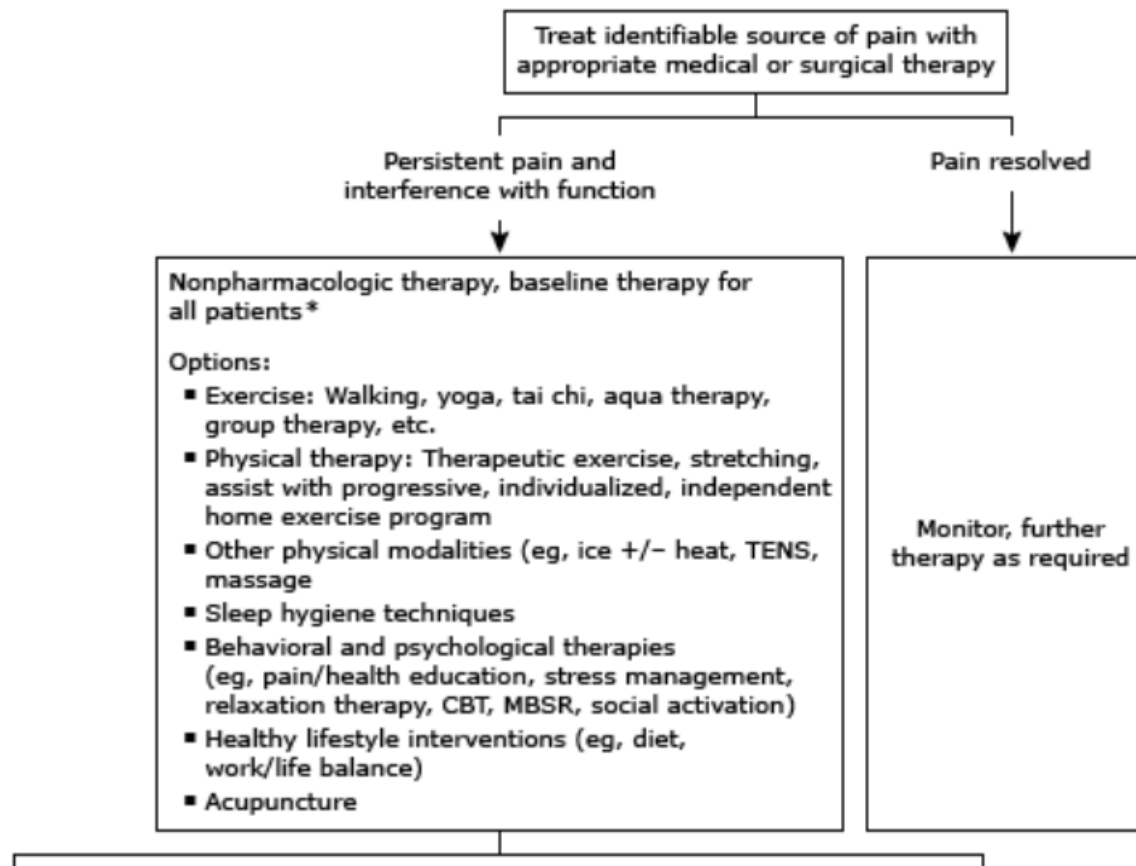
Principi del trattamento farmacologico del dolore secondo l'OMS

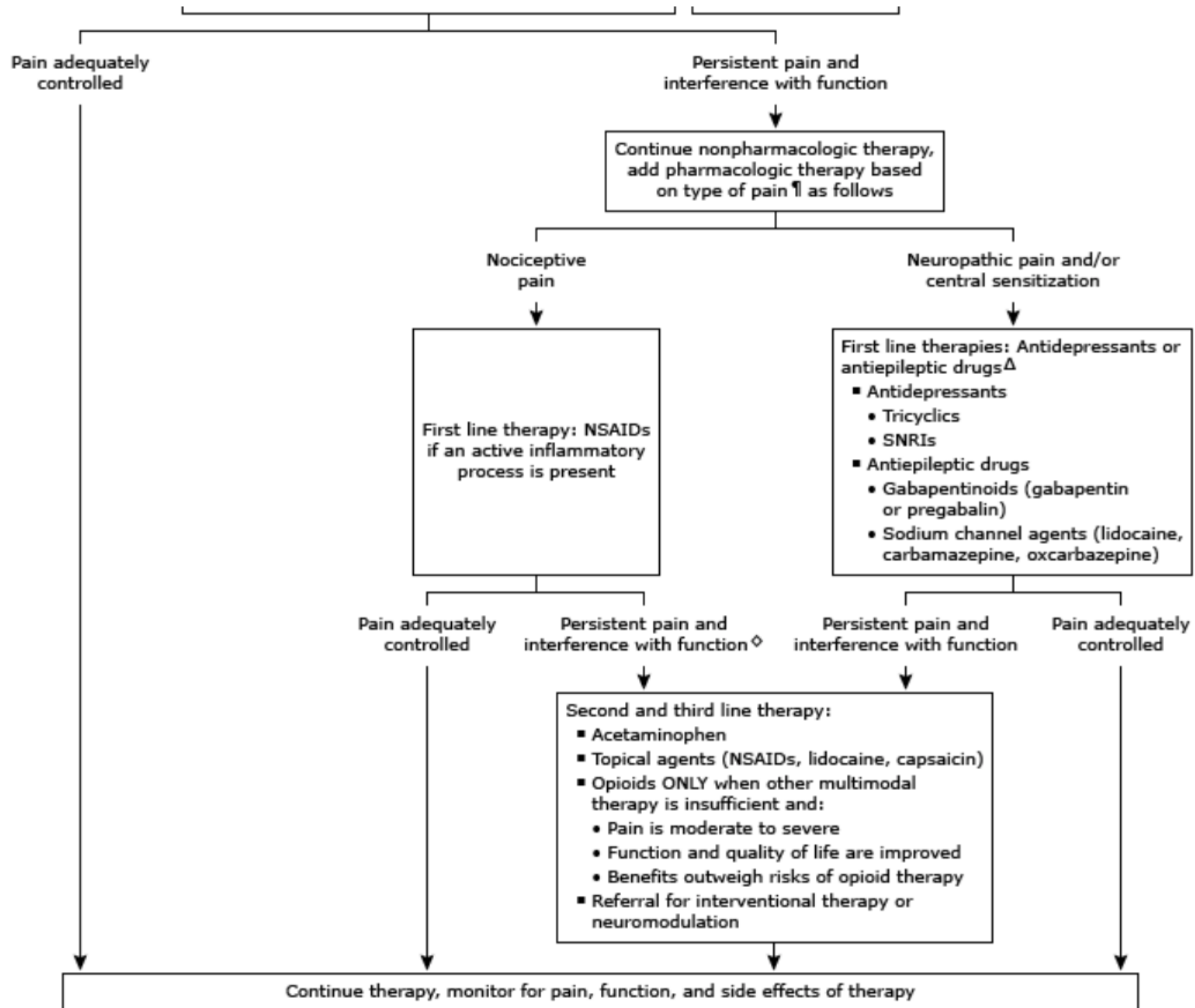
SOMMINISTRARE I FARMACI:

- Secondo la *scala*
- Secondo l' *orologio*
- Secondo la *via più appropriata*
- Secondo la *persona*

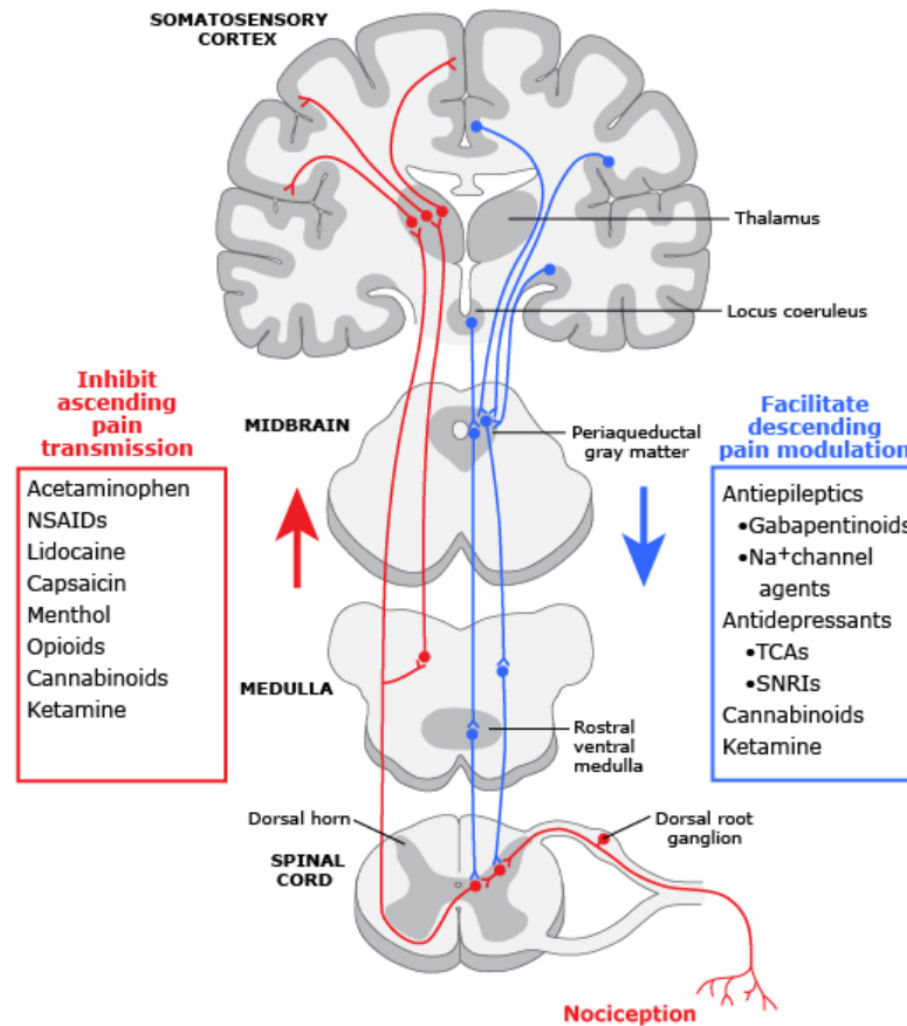
Dolore cronico non
neoplastico

Algorithm: Chronic non-cancer pain diagnosis-targeted therapy





Pain pathways^[1-3]



NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs; TCAs: tricyclic antidepressants; SNRIs: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors.

References:

1. Martyn J, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med* 2019; 380:365.
2. Chen L, Michalsen A. Management of chronic pain using complementary and integrative medicine. *BMJ* 2017; 357:j1284.
3. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology* 2011; 115:1363.

Pharmacologic treatment based on type of pain^[1,2]

Type of pain	First line therapy	Considerations for opioid use
Nociceptive	NSAIDs	When other treatment options are inadequate, for pain severe enough to require potentially daily, round the clock, long term treatment. Limit dose and duration whenever possible. Encourage as-needed use linked to meeting specific activity goals
Neuropathic	Antidepressants (TCAs or SNRIs) or Antiepileptic drugs	
Central sensitization	Antidepressants (TCAs or SNRIs) or Antiepileptic drugs	Avoid whenever other multidisciplinary treatment options have not been systematically, sufficiently and consistently trialed. Opioids often worsen central sensitization treatment outcomes.

NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs; TCAs: tricyclic antidepressant; SNRIs: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors.

References:

1. Management of Chronic Non-cancer Pain. Intermountain Healthcare. Available at: <https://intermountainhealthcare.org/ckr-ext/Dcmnt?ncid=521023323> (Accessed on April 28, 2020).
2. Health Care Guideline: Pain: Assessment, Non-Opioid Treatment Approaches and Opioid Management Care for Adults. Institute for Clinical Systems Improvement. Available at: <https://www.icsi.org/wp-content/uploads/2019/10/Pain-Interactive-7th-V2-Ed-8.17.pdf> (Accessed on April 28, 2020).

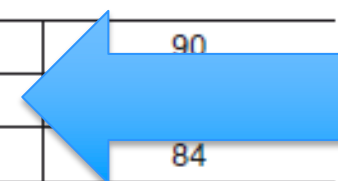
Dolore neuropatico

- TCA e SNRI efficaci nel dolore neuropatico, in particolare quelli che hanno più effetto sul reuptake della noradrenalina
- Necessarie da 2 a 4 settimane di terapia (necessarie per l'aumento delle proteine neuroprotettive, BDNF?)
- Devono essere sospesi molto lentamente, in 2 - 4 settimane (agitazione, ansia, brividi, diaforesi, disforia, cefalea, insonnia, irritabilità, mialgia, tremori....)

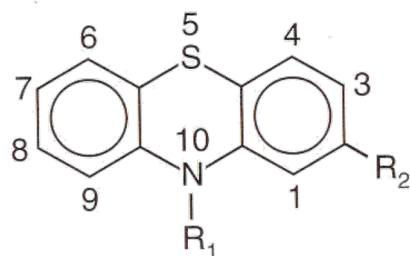
Farmaci antidepressivi nel dolore neuropatico

Tabella 30-1. Profili farmacocinetici di alcuni antidepressivi selezionati

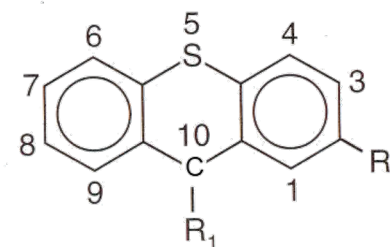
Classe, farmaco	Biodisponibilità (%)	t _{1/2} plasmatica (ore)	Metaboliti attivi t _{1/2} (ore)	Volume di distribuzione (L/Kg)	Legame alle proteine plasmatiche (%)
SSRI					
Citalopram	80	33-38	ND	15	80
Escitalopram	80	27-32	ND	12-15	80
Fluoxetina	70	48-72	180	12-97	95
Fluvoxamina	90	14-18	14-16	25	80
Paroxetina	50	20-23	ND	28-31	94
Sertralina	45	22-27	62-104	20	98
SNRI					
Duloxetina	50	12-15	ND	10-14	90
Venlafaxina ¹	45	8-11	9-13	4-10	27
Triciclici					
Amitriptilina	45	31-46	20-92	5-10	90
Clomipramina	50	19-37	54-77	7-20	84
Imipramina	40	9-24	14-62	15-30	84



fenotiazine

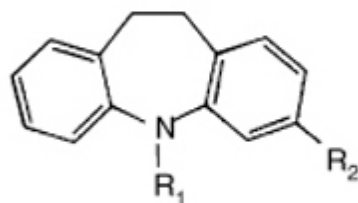


tioxanteni



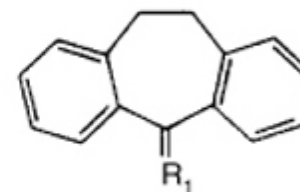
Antidepressivi triciclici

Dibenzazepine



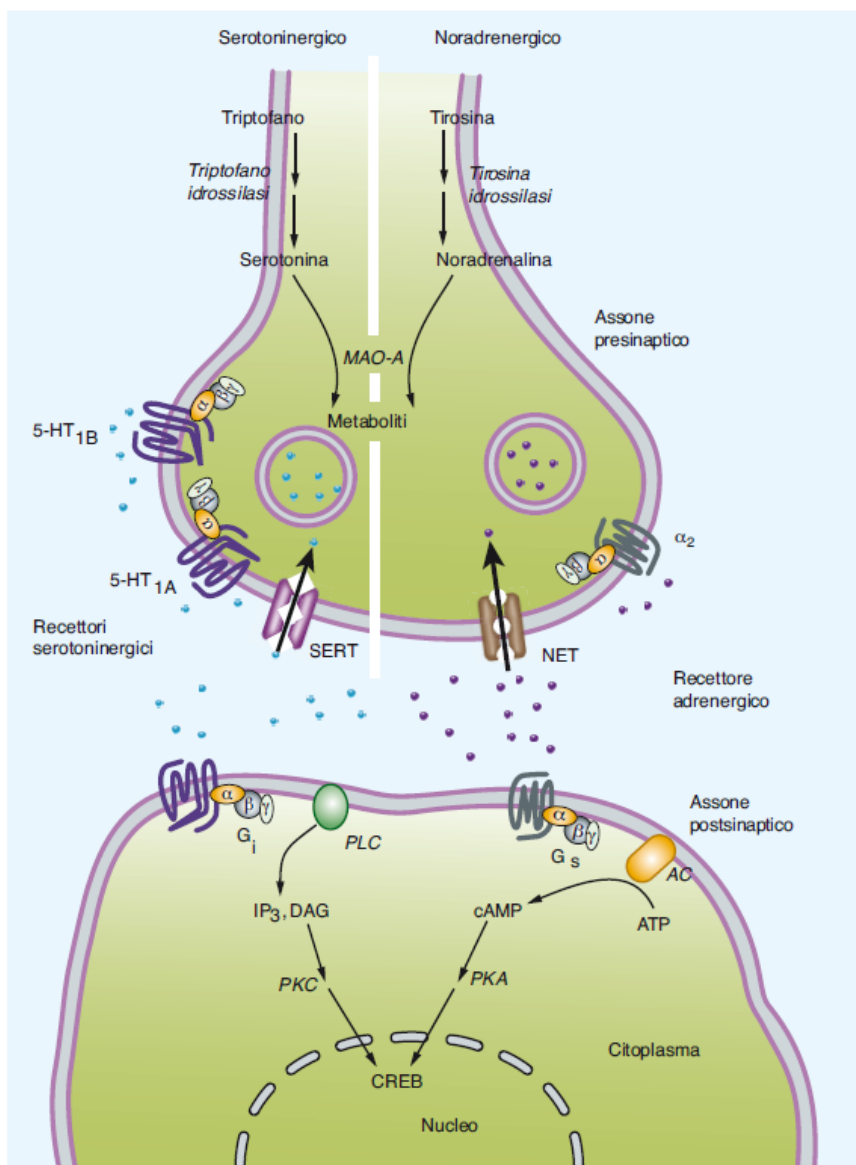
Farmaco	R ₁	R ₂
Imipramina	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H
Desipramina	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	H
Clomipramina	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Cl

Dibenzcicloepteni



Farmaco	R ₁
Amitriptilina	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Nortriptilina	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
Protriptilina	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$

Meccanismo d'azione dei TCA



Inibitori del trasportatore della serotonina SERT e della noradrenalina NET
I TCA interagiscono anche con i recettori muscarinici per l'acetilcolina, i recettori istaminergici e serotonergici

TCA

- Si inizia con dosi basse, aumentando lentamente ogni settimana
- Possono essere necessarie anche 6 - 12 settimane

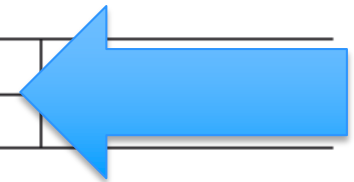
TCA effetti collaterali

- Anticolinergici (xerostomia, stipsi, ritenzione urinaria)
- Antiistaminici
- Blocco dei recettori alfa 1 adrenergici
- Azioni sul cuore (allungamento del QT, disturbi di conduzione)

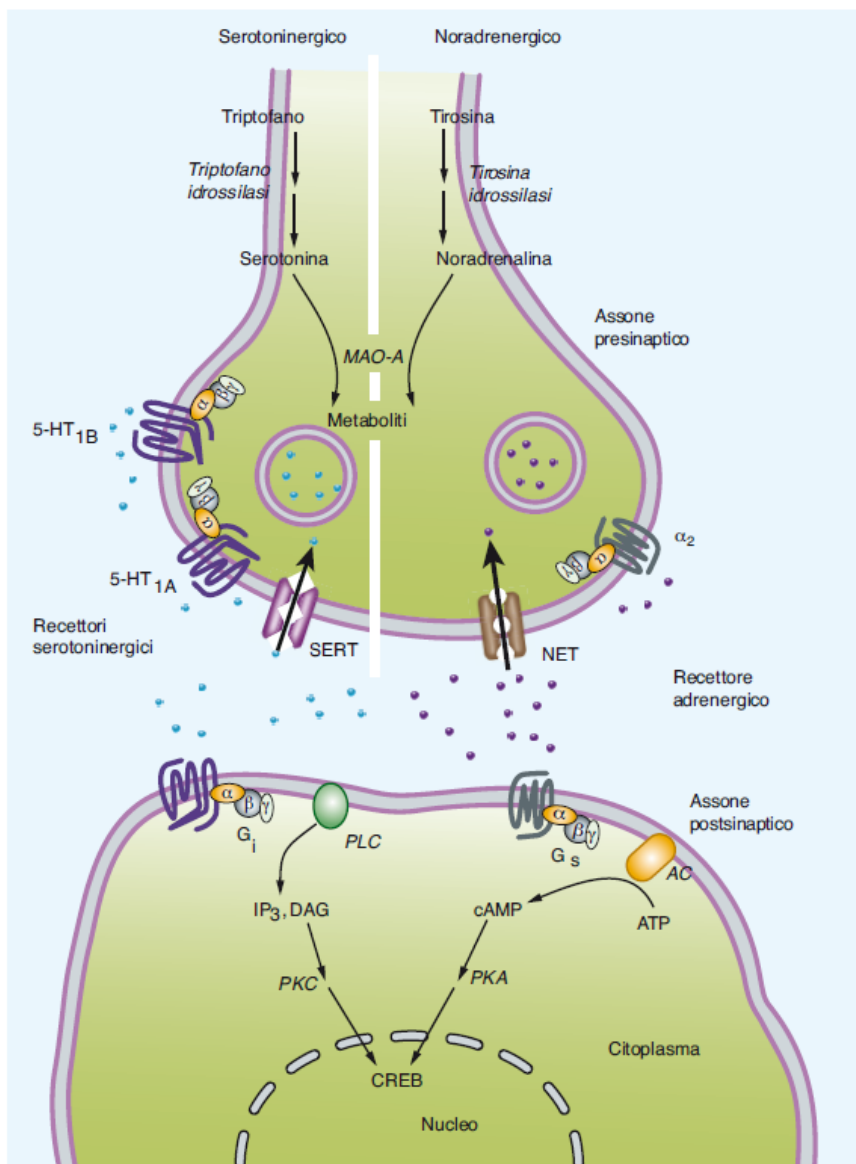
Farmaci antidepressivi nel dolore neuropatico

Tabella 30-1. Profili farmacocinetici di alcuni antidepressivi selezionati

Classe, farmaco	Biodisponibilità (%)	t _{1/2} plasmatica (ore)	Metaboliti attivi t _{1/2} (ore)	Volume di distribuzione (L/Kg)	Legame alle proteine plasmatiche (%)
SSRI					
Citalopram	80	33-38	ND	15	80
Escitalopram	80	27-32	ND	12-15	80
Fluoxetina	70	48-72	180	12-97	95
Fluvoxamina	90	14-18	14-16	25	80
Paroxetina	50	20-23	ND	28-31	94
Sertralina	45	22-27	62-104	20	98
SNRI					
Duloxetina	50	12-15	ND	10-14	
Venlafaxina ¹	45	8-11	9-13	4-10	
Triciclici					
Amitriptilina	45	31-46	20-92	5-10	90
Clomipramina	50	19-37	54-77	7-20	97
Imipramina	40	9-24	14-62	15-30	84



Meccanismo d'azione dei SNRI



Inibitori del trasportatore della serotonina SERT e della noradrenalina NET

- Duloxetina
- Venlafaxina

SNRI effetti collaterali

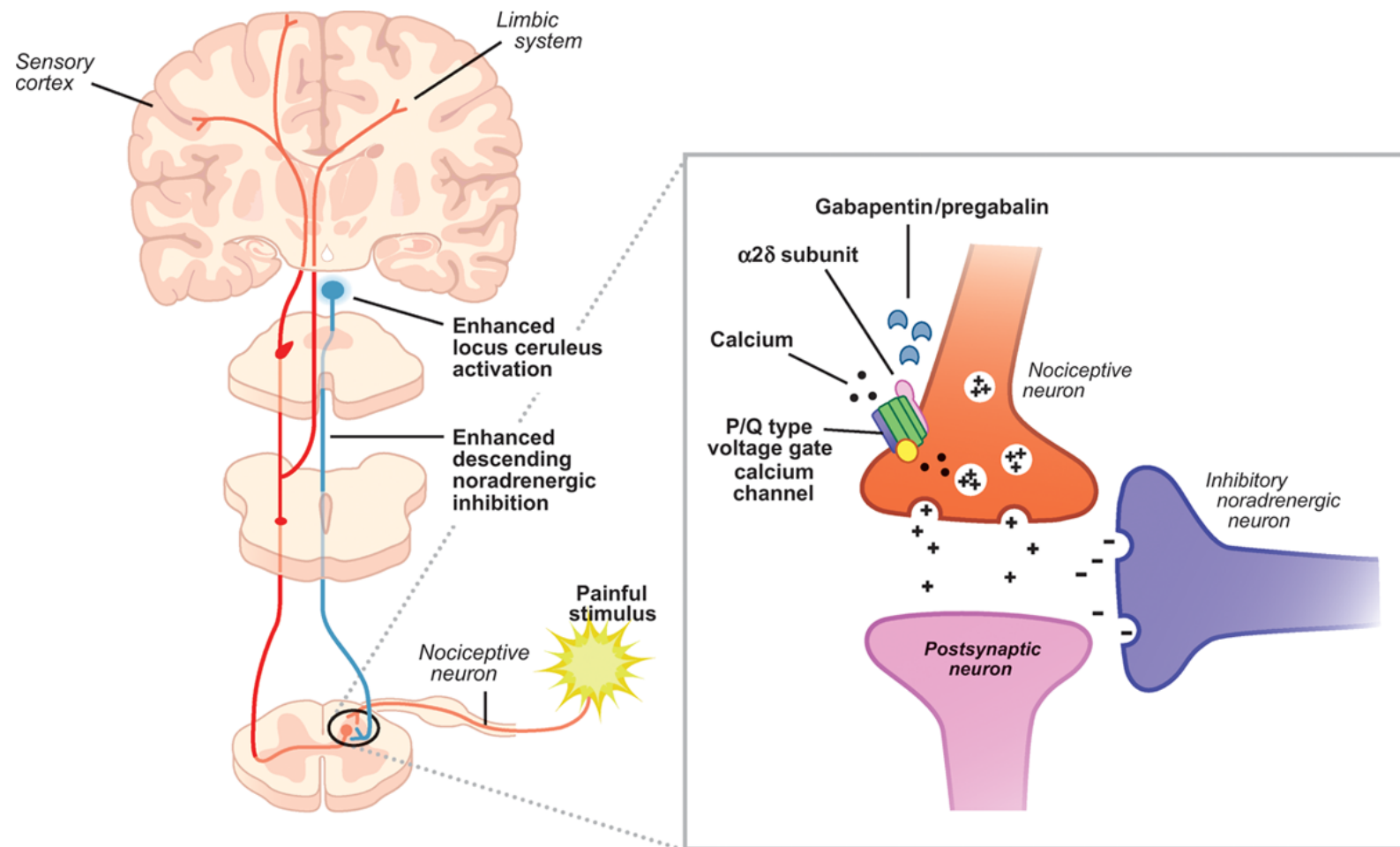
- Molto meno marcati rispetto ai TCA

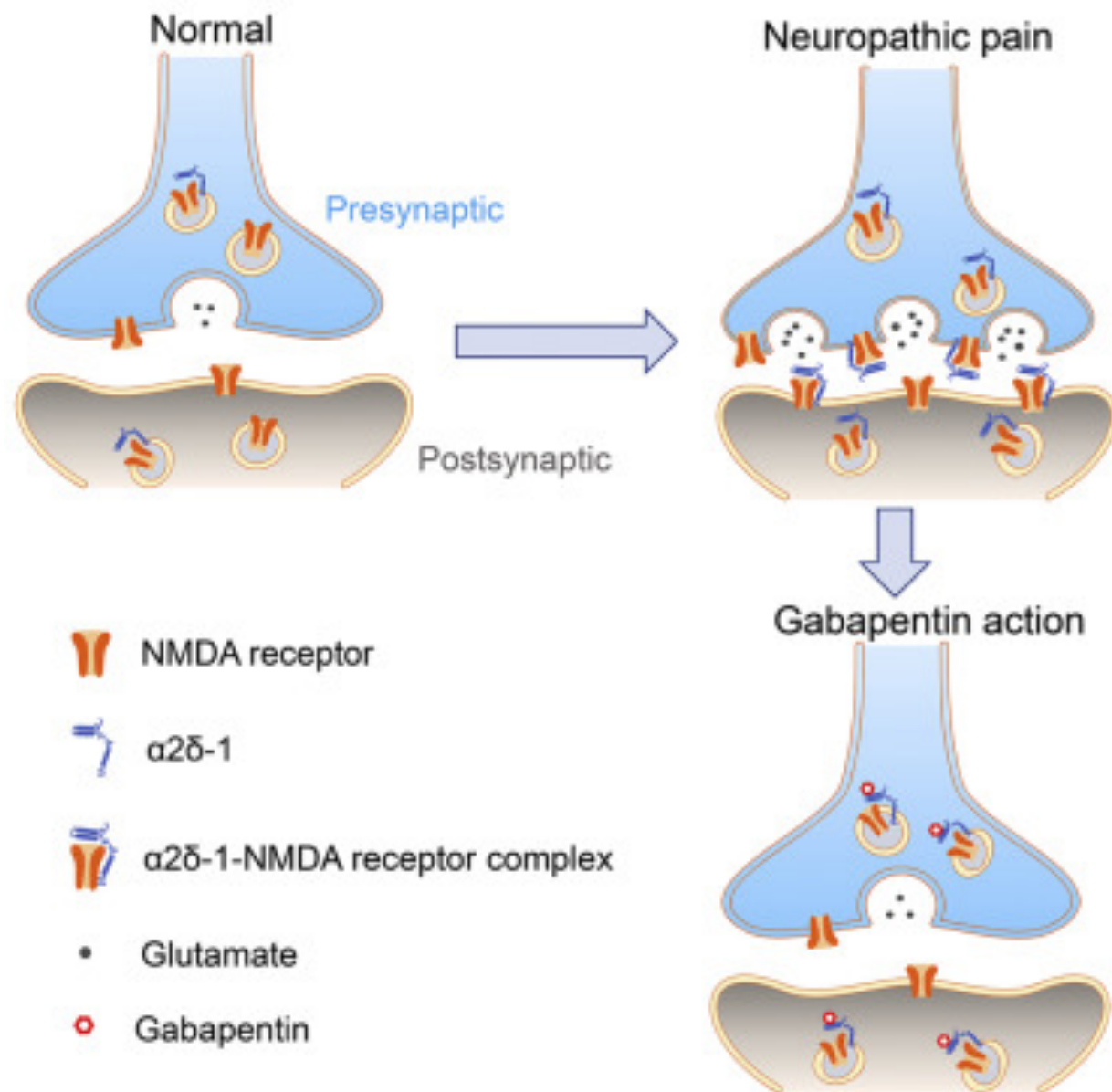
Antiepilettici

gabapentina e pregabalina

- Molto usati nella nevralgia post erpetica e neuropatia diabetica

Antiepilettici gabapentina e pregabalina





Recommended drug classes for treatment of neuropathic pain

Drug	Effective dose	Comments
First-line therapy		
Antiepileptic drugs		- Can cause dizziness and sedation; minimize with slow titration - Use lower doses for older patients - Avoid concomitant use with opioids; can cause respiratory depression
Gabapentin	- IR: 300 to 1200 mg orally three times daily - ER: 600 to 1800 mg orally twice daily	Initiate treatment at a low dose (typically 300 mg orally at night), increasing gradually until pain relief or limiting side effects occur
Pregabalin	150 to 300 mg orally twice daily	Initiate treatment at low dose (typically 150 mg orally at night)
Antidepressants		
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors		
Duloxetine	IR: 60 to 120 mg orally once daily	
Venlafaxine	ER: 75 to 225 mg orally once daily	
Tricyclic antidepressants (TCAs)		- Initiate treatment at low dose, increase slowly at weekly intervals - May take 6 to 8 weeks, including 2 weeks at highest tolerated dose, for adequate trial
Nortriptyline	25 to 75 mg orally once daily	Preferred among TCAs due to less sedation and fewer anticholinergic effects
Amitriptyline	25 to 125 mg orally once daily	Most sedating TCA
Second-line therapy		
Capsaicin 8% patch	1 to 4 patches to painful area for 30 to 60 minutes every three months	- For peripheral pain - Long term safety not established
Lidocaine patch	1 to 3 patches to painful area for ≤12 hours in a 24 hour period, patch-free period of ≥12 hours	For peripheral pain
Tramadol	- IR: 100 to 200 mg orally three times daily - ER: 100 to 200 mg orally twice daily	
Third-line therapy		
Botulinum toxin A	50 to 200 units subcutaneously to painful area every 3 months	Specialist use, for peripheral pain
Strong opioids	Individual titration	- Not routinely used for chronic pain - Use only at lowest effective dose, after risk assessment, and with ongoing assessment of risks and benefits - Use in combination with nonpharmacologic and nonopioid pharmacologic therapy

IR: immediate release; ER: extended release.

Pharmacotherapy for neuropathic pain: Relevant comorbidities for drug selection

Drug class	Comorbidities favoring use	Comorbidities favoring avoidance
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs): - Duloxetine* - Venlafaxine	- Depression - Anxiety	- Restless legs syndrome - Sexual dysfunction (for venlafaxine) - Angle-closure glaucoma - Severe hepatic or renal disease
Tricyclic antidepressants (TCAs): ¶ - Nortriptyline - Desipramine - Amitriptyline	- Depression - Anxiety - Insomnia (particularly for amitriptyline)	- Cardiac disease - Prolonged QTc - Orthostatic hypotension - Sexual dysfunction - Urinary retention - Angle-closure glaucoma
Gabapentinoid anticonvulsants: - Pregabalin^Δ - Gabapentin[◇]	- Restless legs syndrome - Essential tremor - Insomnia	- Substance abuse - Peripheral edema - Severe renal disease

This table shows some of the comorbidities that may be considered when selecting drugs for the treatment of neuropathic pain. In addition to comorbidities, the choice among treatments should be individualized based on the pain etiology (if known), the patient's age, concurrent medications, medication side effect profile, cost, and patient preference regarding dosing frequency. For further information, refer to UpToDate content on pharmacologic management of chronic pain and content on specific pain conditions.

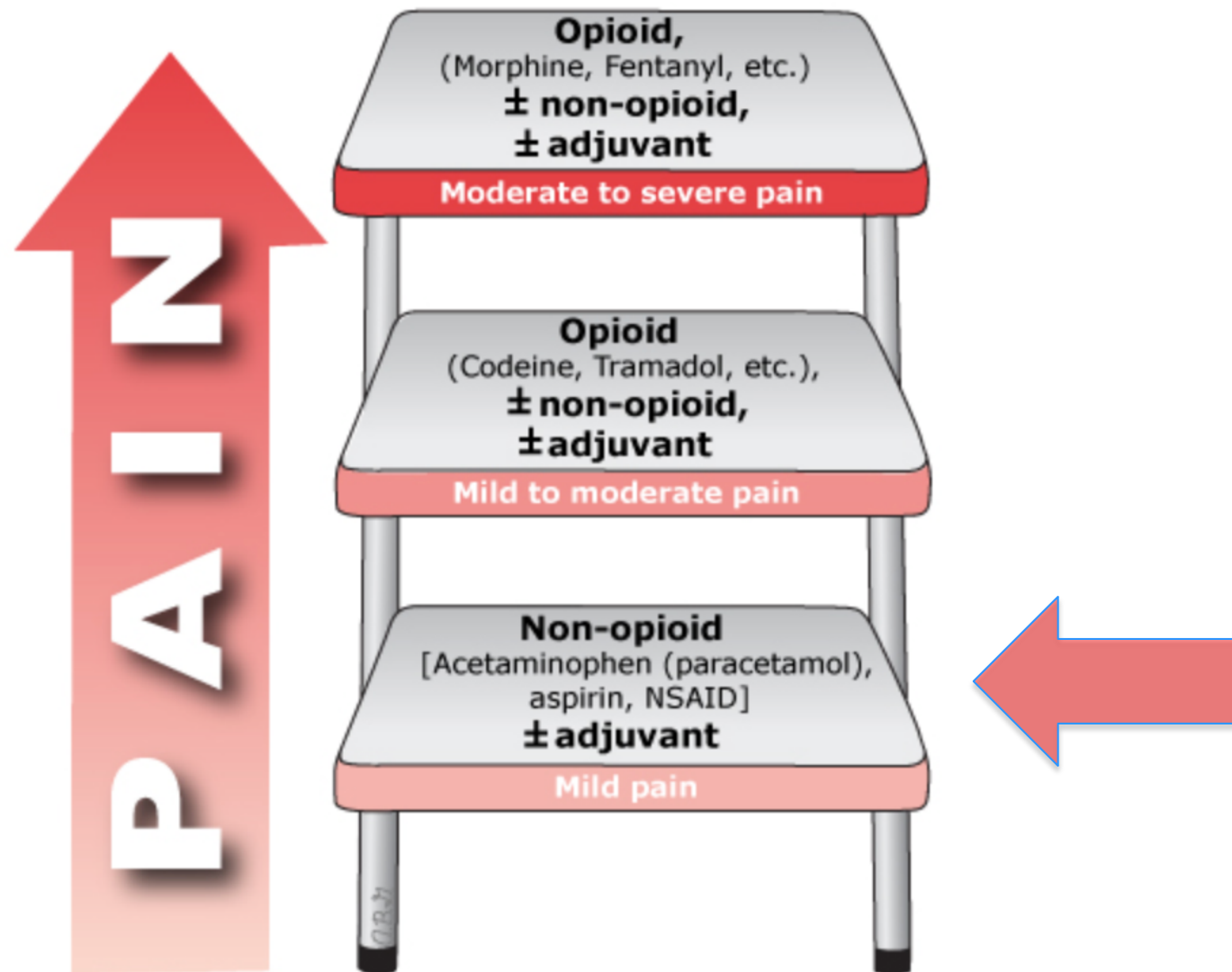
* Approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for diabetic neuropathy, fibromyalgia, chronic low back pain, and osteoarthritis.

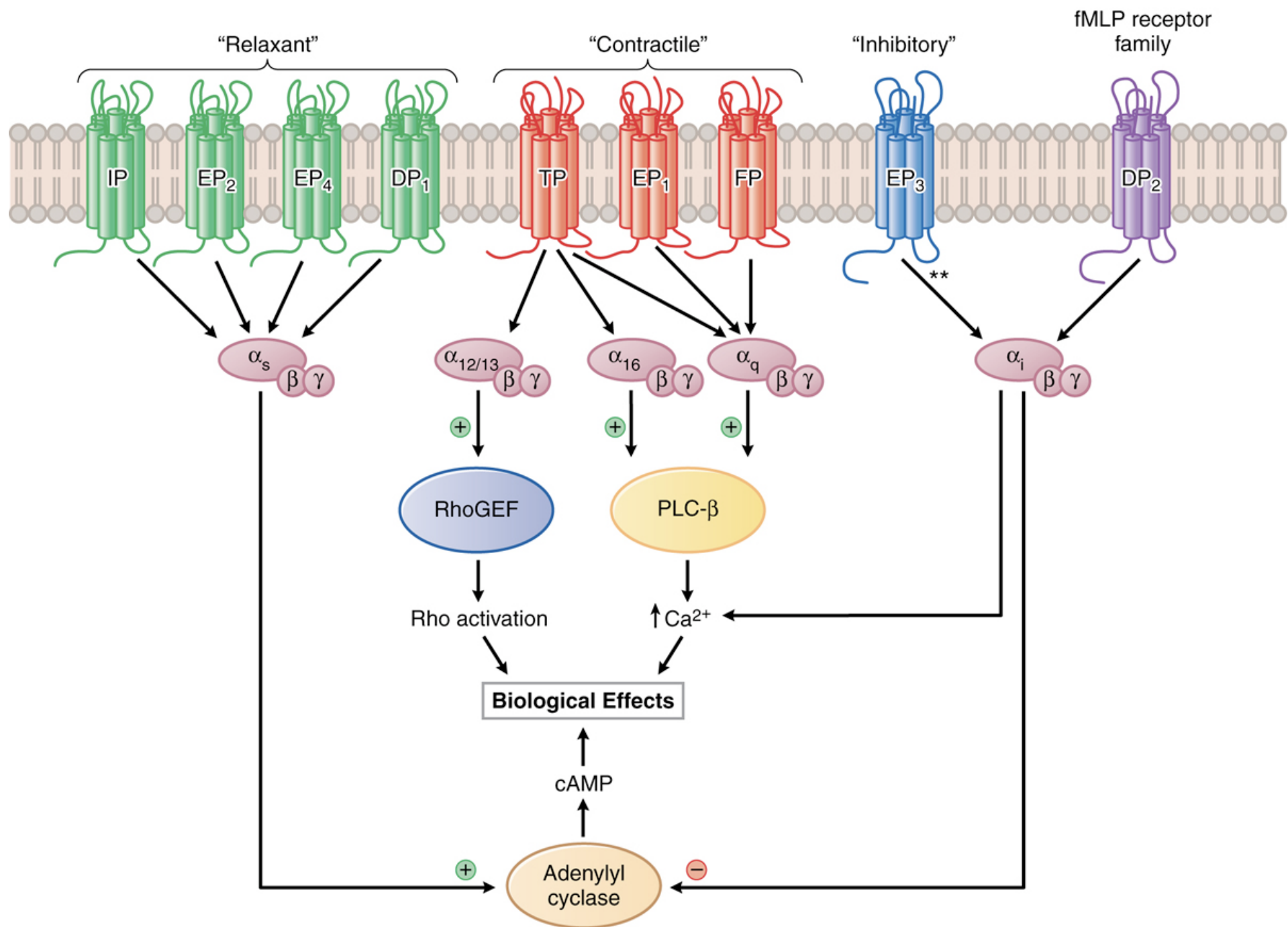
¶ None of the TCAs carry an FDA indication for pain management.

Δ FDA approved for painful diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, and neuropathic pain associated with spinal cord injury.

◇ FDA approved for treatment of postherpetic neuralgia.

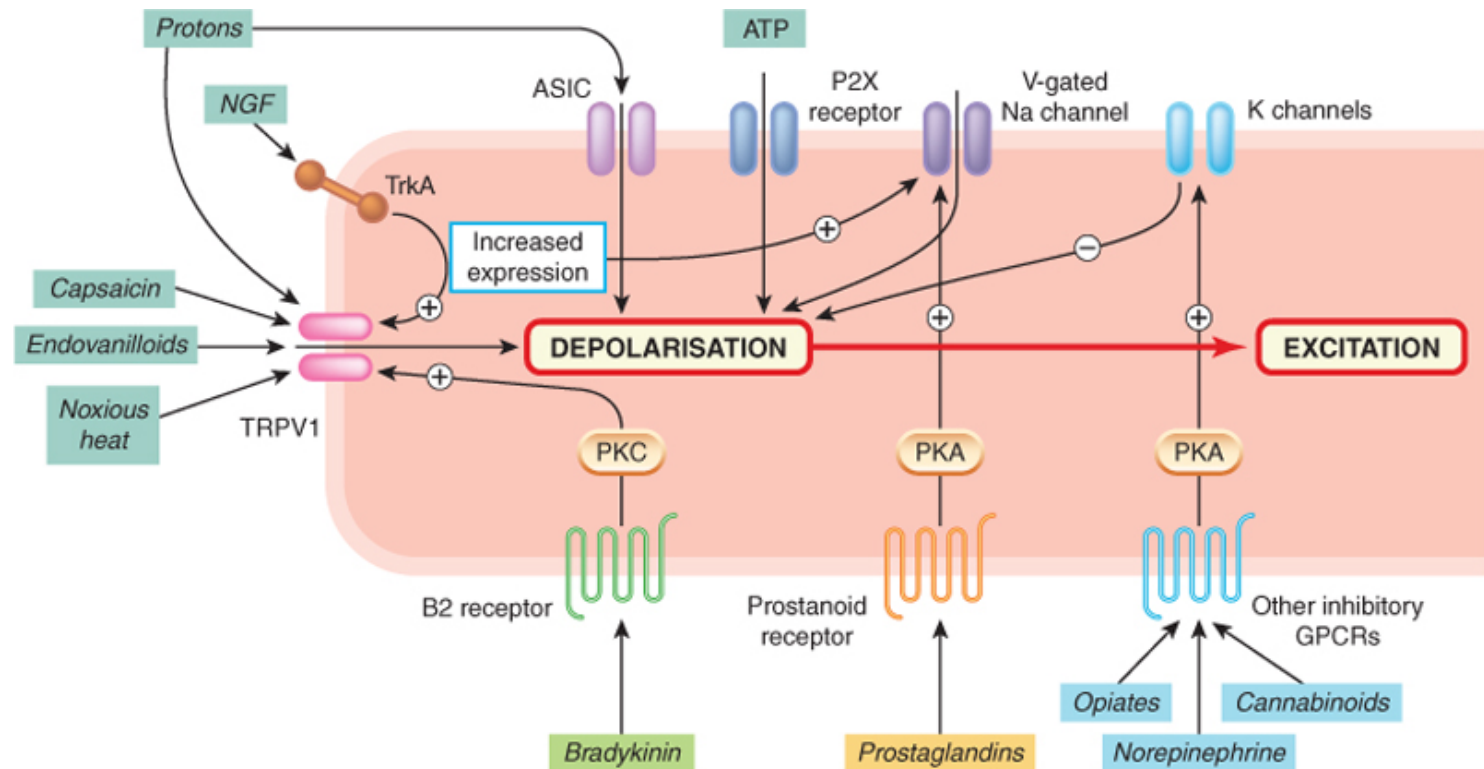
World Health Organization (WHO) analgesic ladder





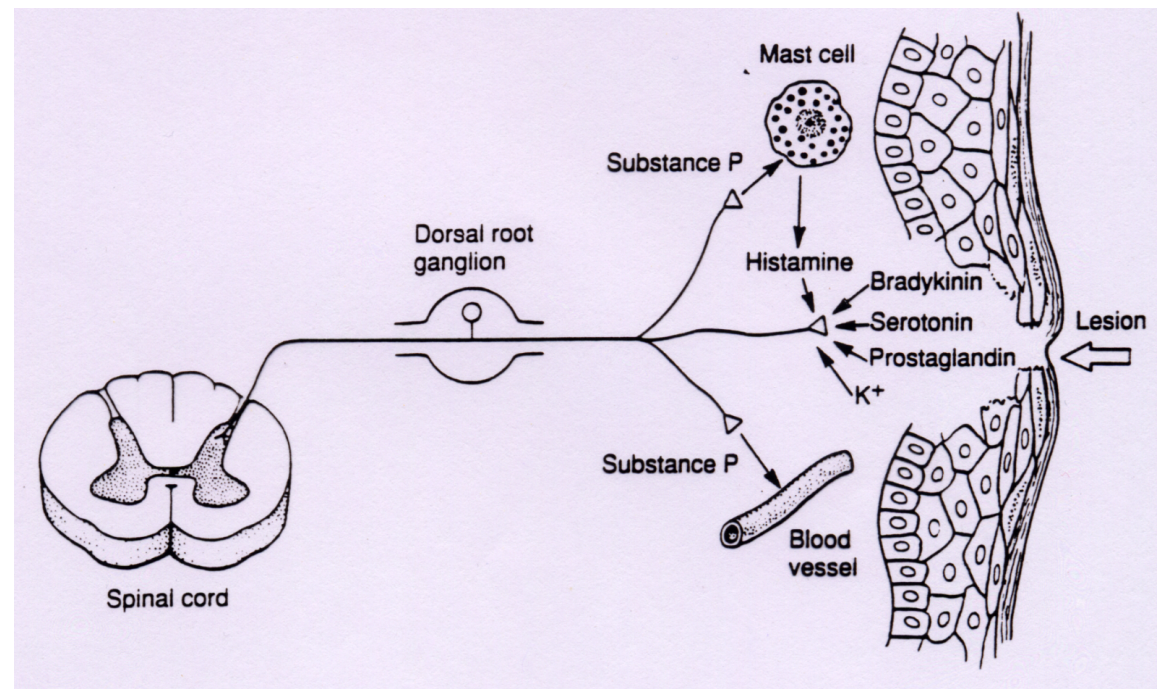
Effetto analgesico

- Le prostaglandine PGE_2 (recettori EP_1 ed EP_4 → fosforilazione di canali ionici) e PGI_2 (recettore IP) sensibilizzano i nocicettori a stimoli meccanici e chimici, riducendone la soglia di stimolazione e potenziando la sensazione di dolore



Effetto analgesico

- a livello centrale COX-1 e COX-2 sono espresse in condizioni basali nel midollo e liberano PG in risposta a stimoli dolorosi periferici.
- la PGE₂ (e forse anche la PGI₂, PGD₂ e PGF_{2α}) aumentano l'eccitabilità delle vie di trasporto neuronali nelle corna dorsali spinali, causando iperalgesia



Effetto analgesico

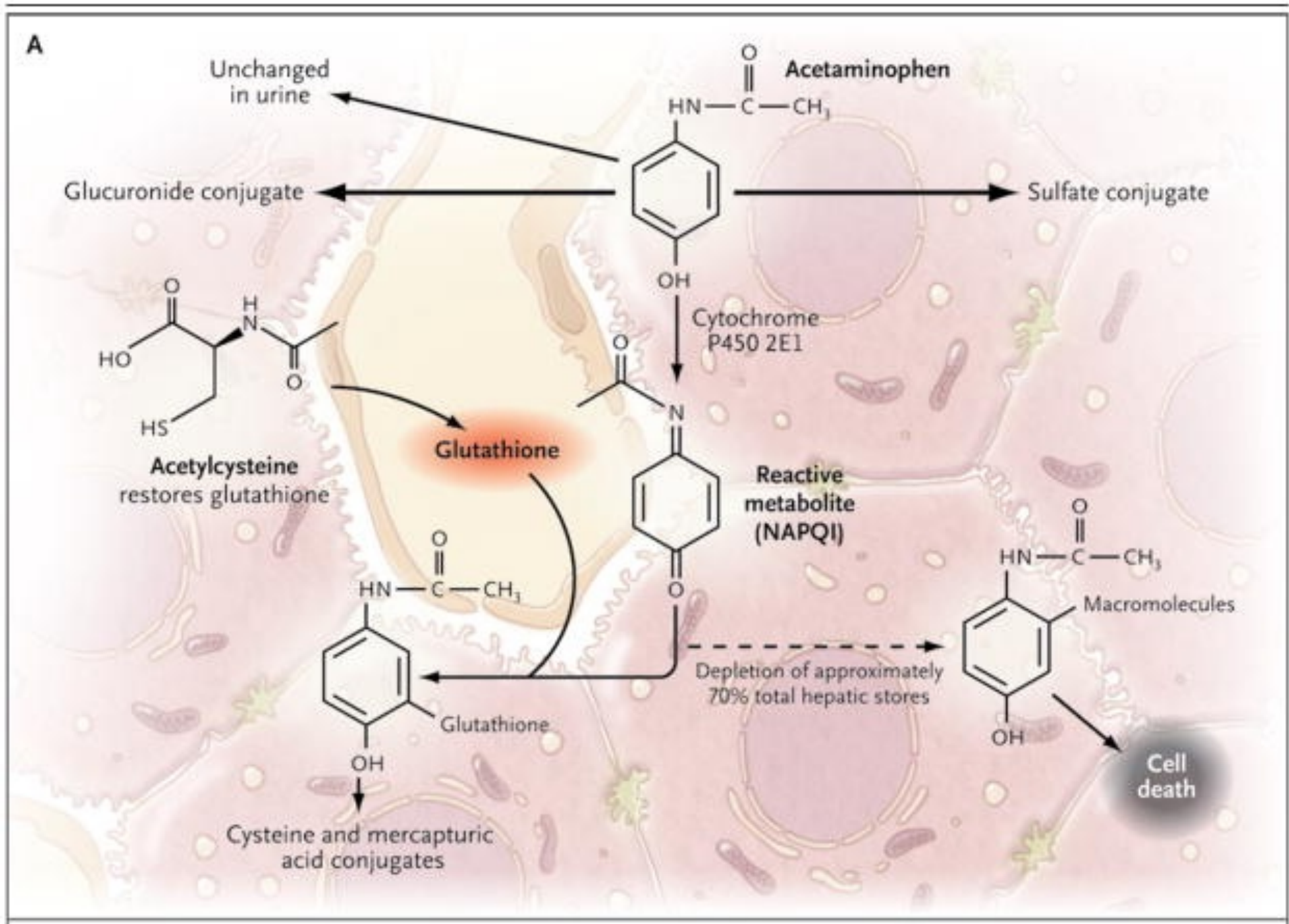
- i FANS sono attivi nel dolore di bassa e media intensità, e particolarmente in condizioni in cui l'infiammazione ha causato la sensibilizzazione dei nocicettori a stimoli meccanici e chimici normalmente subliminali
- sono molto attivi in alcuni tipi di dolore postoperatorio
- la cosomministrazione di FANS permette di ridurre la dose di oppioidi necessaria per un sufficiente controllo del dolore
- il dolore viscerale (con l'eccezione del dolore mestruale) non viene in genere alleviato

Tab. 68.5. *Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).*

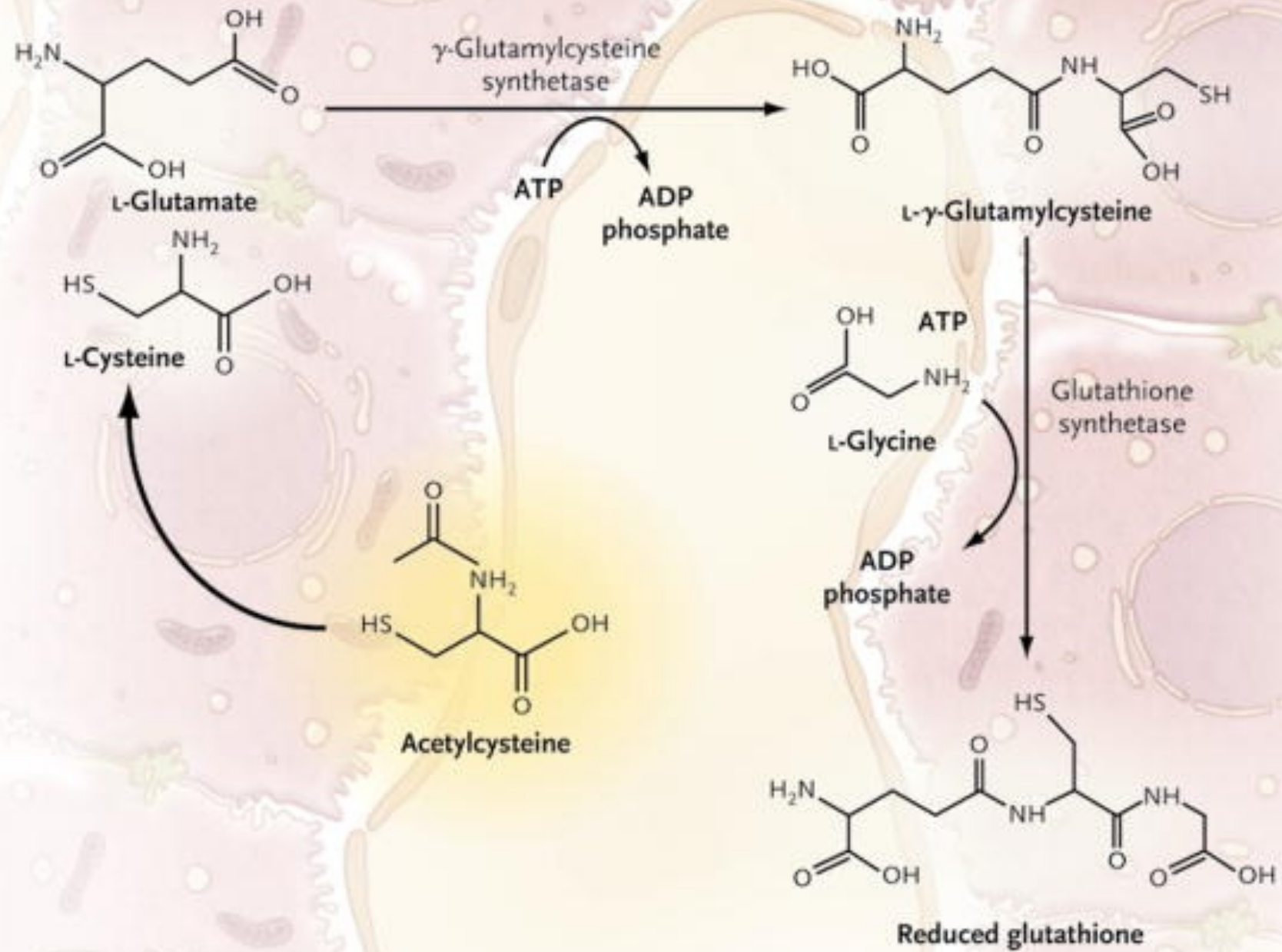
<i>Farmaco</i>	<i>Emivita (ore)</i>	<i>Dose d'attacco</i>	<i>Massima dose giornaliera</i>	<i>Commenti</i>
Acido acetilsalicilico	3-12 (↑ con la dose)	650 mg/4-6 ore	6.000 mg	Termine di paragone storico: può non essere tollerato come i nuovi FANS
Diflunisal	8-12	500 mg/12 ore	1.500 mg	Minor tossicità sul tratto gastroenterico
Magnesio trisalicilato di colina	8-12	1.000 mg/12 ore	4.000 mg	Minor tossicità sul tratto gastroenterico. Nessun effetto sulla attività piastrinica
Ibuprofene	3-4	400 mg/6 ore	3.200 mg	Basso rischio di tossicità gastroenterico
Naprossene	13	225 mg/12 ore	1.100 mg	
Fenoprofene	2-3	200 mg/6 ore	3.200 mg	
Ketoprofene	2-3	50 mg/12 ore	300 mg	Dosi superiori a 40 mg /die per più di tre settimane sono associate ad alta incidenza di ulcera peptica Non ci sono studi sul dolore da cancro
Flurbiprofene	5-6	100 mg/12 ore	300 mg	
Indometacina	4-5	50 mg/8-12 ore	200 mg	
Sulindac	14	150 mg/12 ore	400 mg	
Ketorolac	4-7	10-30 mg/6 ore	120 mg	
Diclofenac	2	50 mg/8 ore	200 mg	
Tolmentin	1	200 mg/8 ore	2.000 mg	
Piroxicam	45	20 mg/24 ore	40 mg	
Rofecoxib	10-17	12,5 mg/die	25 mg	
Celecoxib	11	200 mg/12 ore	800 mg	
Parecoxib	8-11	40 mg	80-160 mg	

Paracetamolo

- Ha effetti analgesici, antipiretici, ma non antiinfiammatori
- Per l'effetto analgesico 1 g per os o iv ogni 6 ore
- non ha gli effetti collaterali degli altri FANS
- viene somministrato per via orale e viene metabolizzato nel fegato ($t_{\frac{1}{2}} = 2 - 4$ ore)
- Per terapie croniche dose massima 4 g/die
- dosi tossiche (> 7 g/die) causano una grave epatotossicità



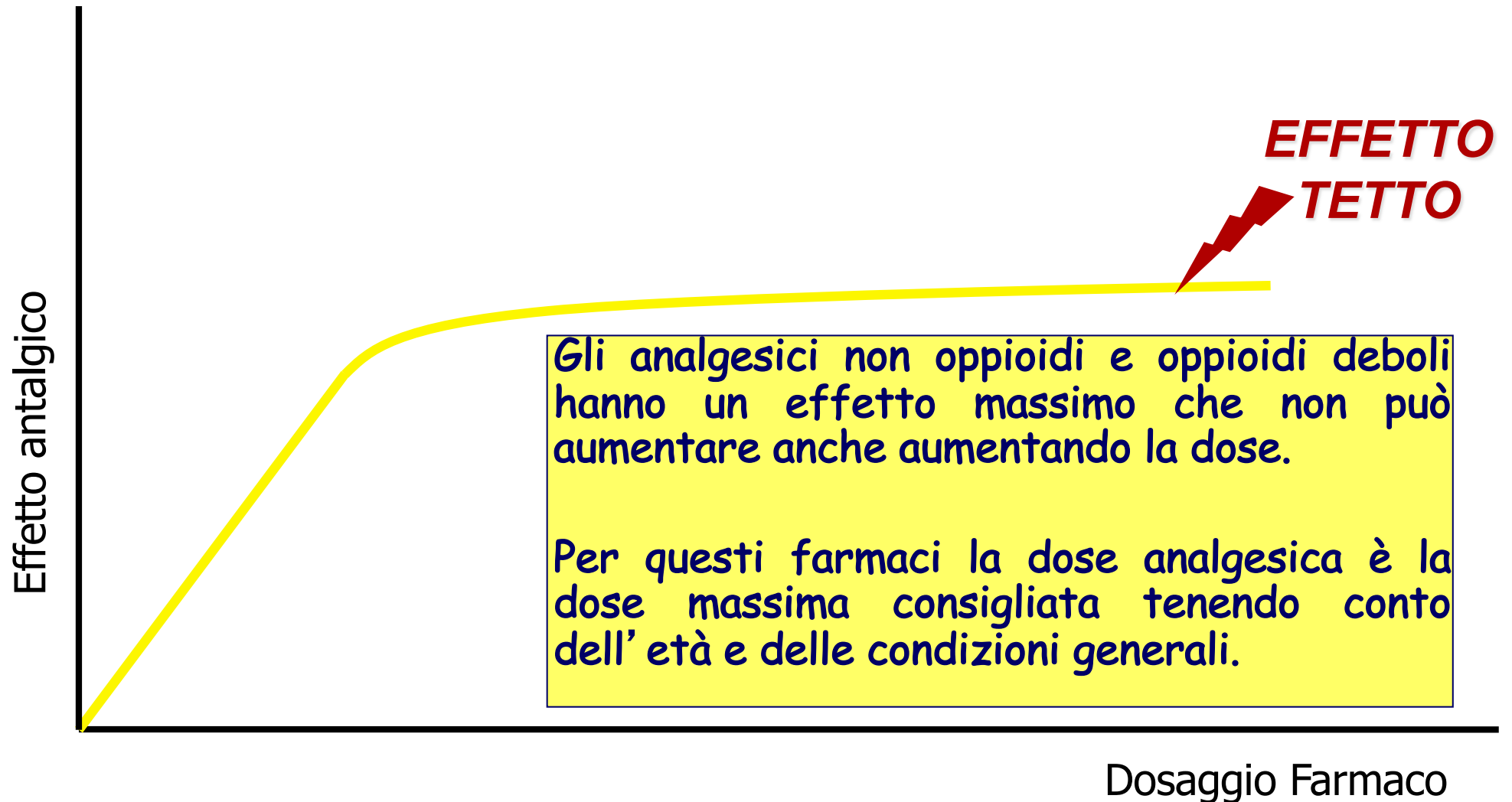
Heard KJ NEJM 2008

B

Heard KJ NEJM 2008

Paracetamolo : fattori di rischio

- Epatotossicità anche a dosaggi non elevati se:
- Disidratazione
- Malnutrizione
- Uso a dosaggio pieno per oltre 48-72 ore
- Uso di farmaci concomitanti (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, alcool)
- Epatopatia pre-esistente
- Biodisponibilità orale versus rettale 1:1



Effetti collaterali dei FANS

Effetto collaterale	Inibitori non selettivi	Inibitori delle COX-2
Gastrolesività	Sì	?
Inibizione dell'aggregazione piastrinica	Sì	No
Inibizione del travaglio di parto	Sì	Sì
Alterazioni nella funzionalità renale	Sì	Sì
Reazioni di "ipersensibilità"	Sì	?

MUCOSA GASTRICA

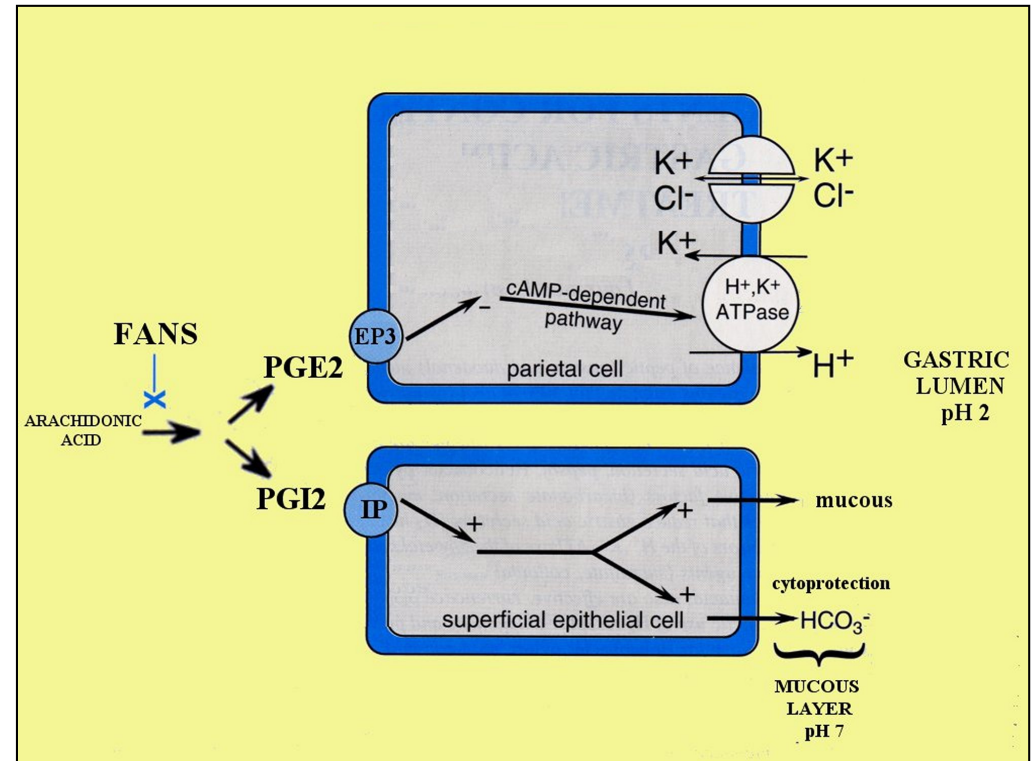
COX-1
* FANS

PGI_2 PGE_2

inibiscono la
secrezione
gastrica

aumentano la secrezione
di muco e bicarbonati

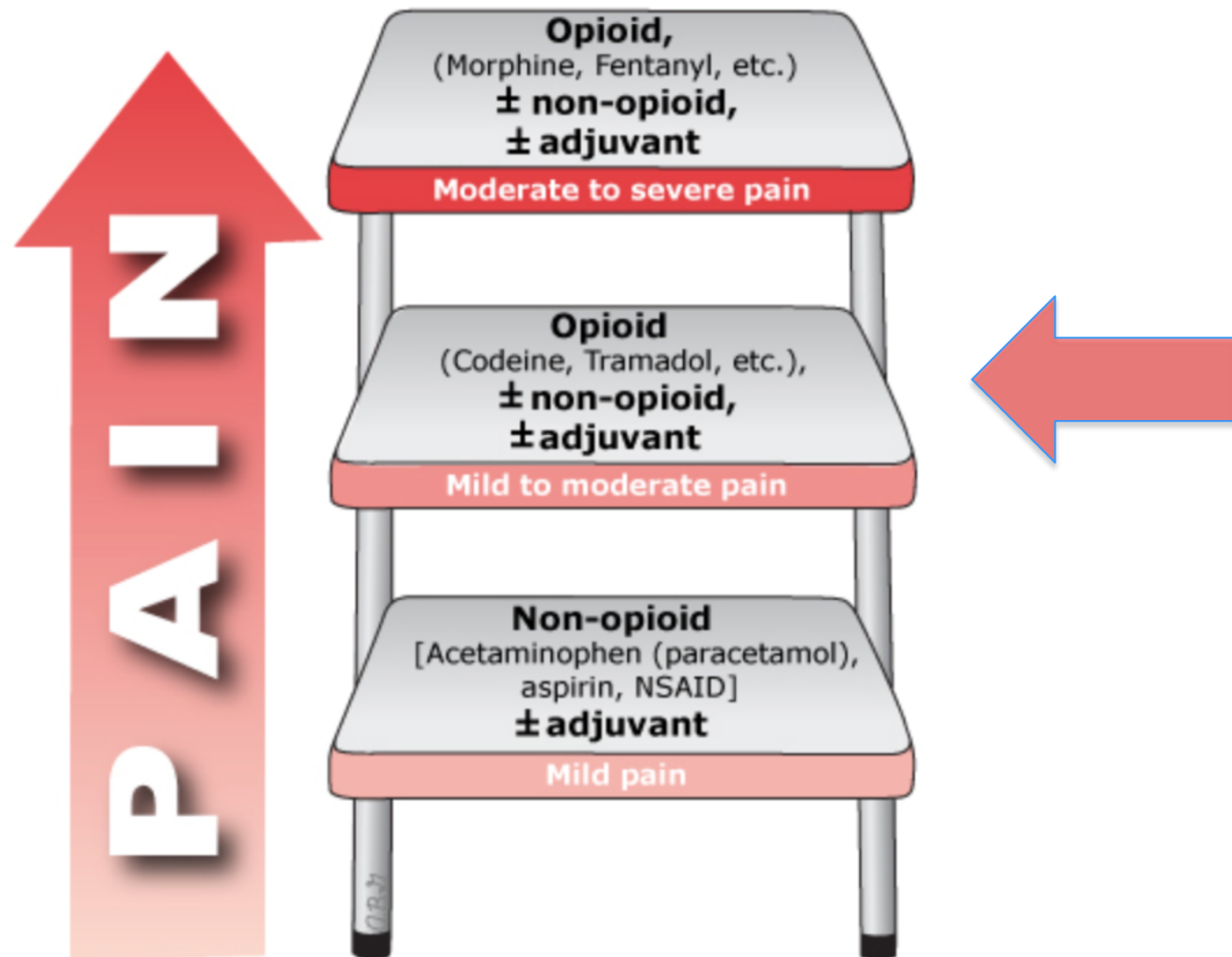
causano vasodilatazione delle arteriole
sottomucose



Rischio relativo di complicanze GI

Farmaco	Rischio relativo (95% C.I.)
Placebo	1
Ibuprofene	2.1 (0.6-7.1)
Diclofenac	2.7 (1.5-4.8)
Ketoprofene	3.2 (0.9-11.9)
Naprossene	4.3 (1.6-11.2)
Tenoxicam	4.3 (1.9-9.7)
FANS	4.4 (3.7-5.3)
Nimesulide	4.4 (2.5-7.7)
Indometacina	5.5 (1.6-18.9)
Piroxicam	9.5 (6.5-13.8)
Ketorolac	24.7 (9.6-63.5)

World Health Organization (WHO) analgesic ladder

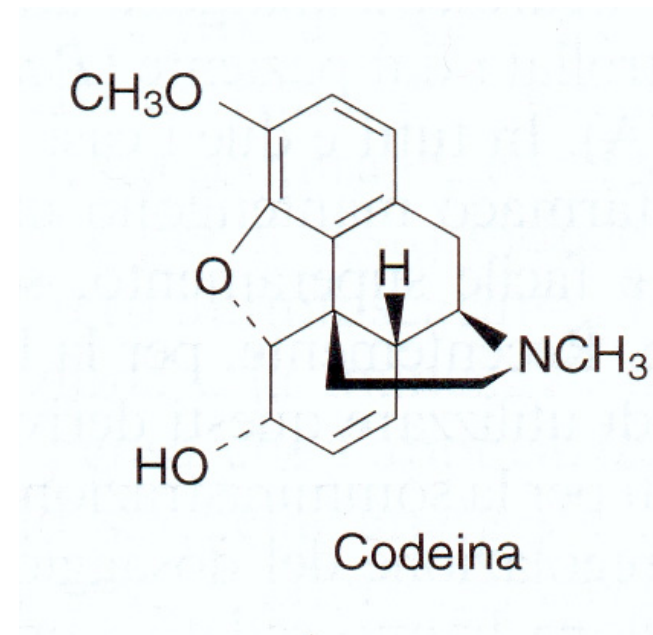


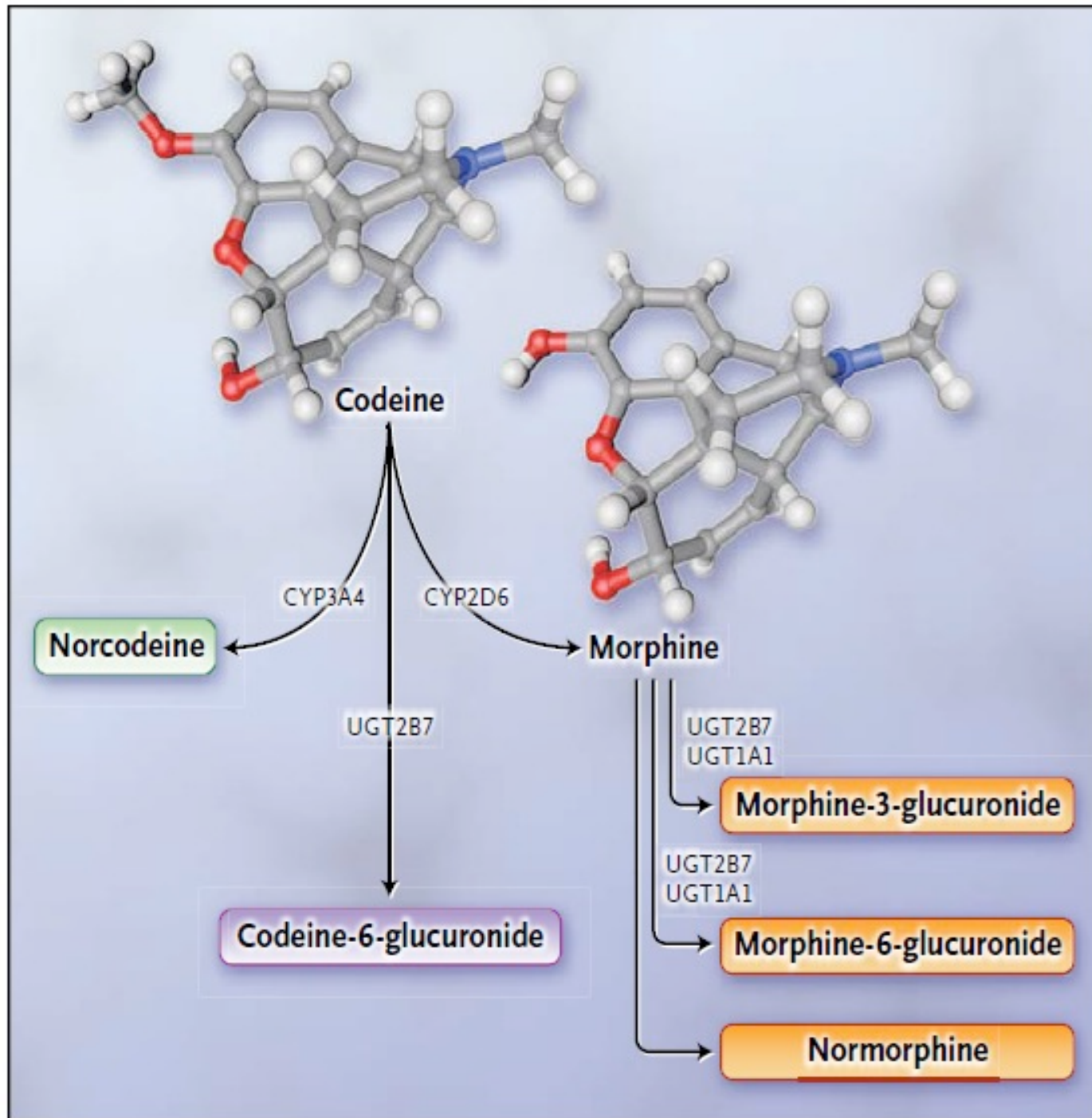
Ketorolac

- Indicato per qualsiasi dolore acuto maggiore (frattura, coliche)
- Dose ev: 10 - 30 mg ogni 6 ore max 48 ore; dose orale 10 mg 3 - 4 volte al giorno.
- Molto gastrolesivo, assolutamente sconsigliato oltre i 5 giorni se somministrato per os, 2 giorni se per via endovenosa.

- Codeina: potente antitosse, ha una affinità bassissima per i recettori per gli oppioidi

Il 10% viene
O-demetilato
(CYP2D6) a
morfina.
Azione
analgesica





CYP2D6

- Il 10% della codeina somministrata per os è O-demetilata dal CYP2D6 a morfina, che è responsabile dell'effetto analgesico
- nei pazienti che sono metabolizzatori lenti la codeina non può essere utilizzata come analgesico
- nei metabolizzatori ultrarapidi la più veloce formazione di morfina può produrre effetti collaterali

CYP2D6

- È coinvolto nel metabolismo del 15-25% dei farmaci
- Sono stati descritti più di 75 varianti alleliche del gene CYP2D6
- 7-10% dei soggetti sono metabolizzatori lenti e presentano una mutazione che codifica per enzimi con una attività ridotta o assente;
- 2-3% dei soggetti presentano una duplicazione del gene (fino a 13 copie) e sono metabolizzatori ultrarapidi

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Codeine, Ultrarapid-Metabolism Genotype, and Postoperative Death

TO THE EDITOR: Obstructive sleep apnea is not rare in children with hypertrophic tonsils, and the common curative procedure is adenotonsillec- detected in the femoral blood by means of gas chromatography–mass spectrometry; there was no evidence of other drugs or metabolites. Cyto-

N ENGL J MED 361;8 NEJM.ORG AUGUST 20, 2009



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Perspective

New Evidence about an Old Drug — Risk with Codeine after Adenotonsillectomy

Judith A. Racoosin, M.D., M.P.H., David W. Roberson, M.D., Michael A. Pacanowski, Pharm.D., M.P.H.,
and David R. Nielsen, M.D.

This article was published on April 24, 2013,
at NEJM.org.

*Agenzia Italiana del Farmaco***AIFA****Ufficio Qualità dei Prodotti**

Roma, 29 luglio 2013

OGGETTO: Comunicazione relativa a divieto di utilizzo al di sotto dei 12 anni di età per i medicinali antidolorifici contenenti codeina e ritiro delle confezioni ad esclusivo uso in bambini al di sotto dei 12 anni

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha disposto, con decorrenza immediata, il ritiro delle seguenti confezioni di medicinali antidolorifici contenenti codeina ad esclusivo uso nei bambini al di sotto dei 12 anni:

- 1) TACHIDOL "Bambini 125 mg/5 ml + 7,5 mg / 5 ml Sciroppo"- flacone da 120 ml
- 2) TACHIDOL "Bambini 125 mg/7,5 mg Granulato effervescente"- 10 bustine
- 3) LONARID "Bambini 200 mg + 5 mg Supposte" 6 supposte
- 4) PARACETAMOLO + CODEINA ANGENERICO "125 mg + 7,5 mg Granulato effervescente" 10 bustine
- 5) PARACETAMOLO + CODEINA ANGENERICO " 2,5 g + 0,150 g Sciroppo" flacone da 120 ml



Roma, 29 luglio 2013

Ufficio Qualità dei Prodotti

OGGETTO: Comunicazione relativa a divieto di utilizzo al di sotto dei 12 anni di età per i medicinali antidolorifici contenenti codeina e ritiro delle confezioni ad esclusivo uso in bambini al di sotto dei 12 anni

Si ricorda che tali medicinali:

- 1) non devono essere usati in bambini al di sotto dei 12 anni di età;
- 2) non devono essere usati in tutti i pazienti pediatrici (0-18 anni di età) che si sottopongono a interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia per la sindrome da apnea ostruttiva del sonno;
- 3) non devono essere usati in pazienti, bambini e adulti, noti per essere metabolizzatori CYP2D6 ultra-rapidi;
- 4) non devono essere usati in donne che allattano (perché la codeina può passare al neonato attraverso il latte materno);
- 5) non sono raccomandati in bambini, di età tra i 12 e i 18 anni, con compromissione della funzionalità respiratoria;
- 6) devono essere usati alla dose minima efficace per il più breve periodo di tempo.

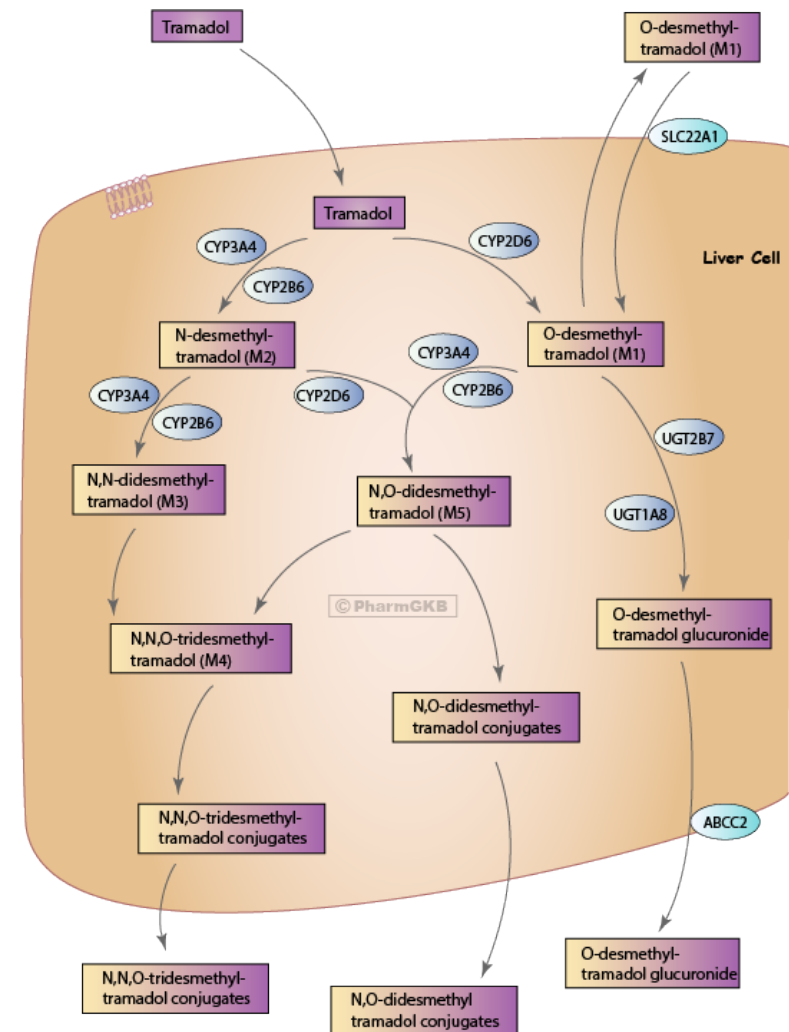
- Paracetamolo-codeina (Codamol, Coefferalgan, Lonarid, Tachidol 500 mg + 30 mg 1-3 x al giorno)

Tramadolo

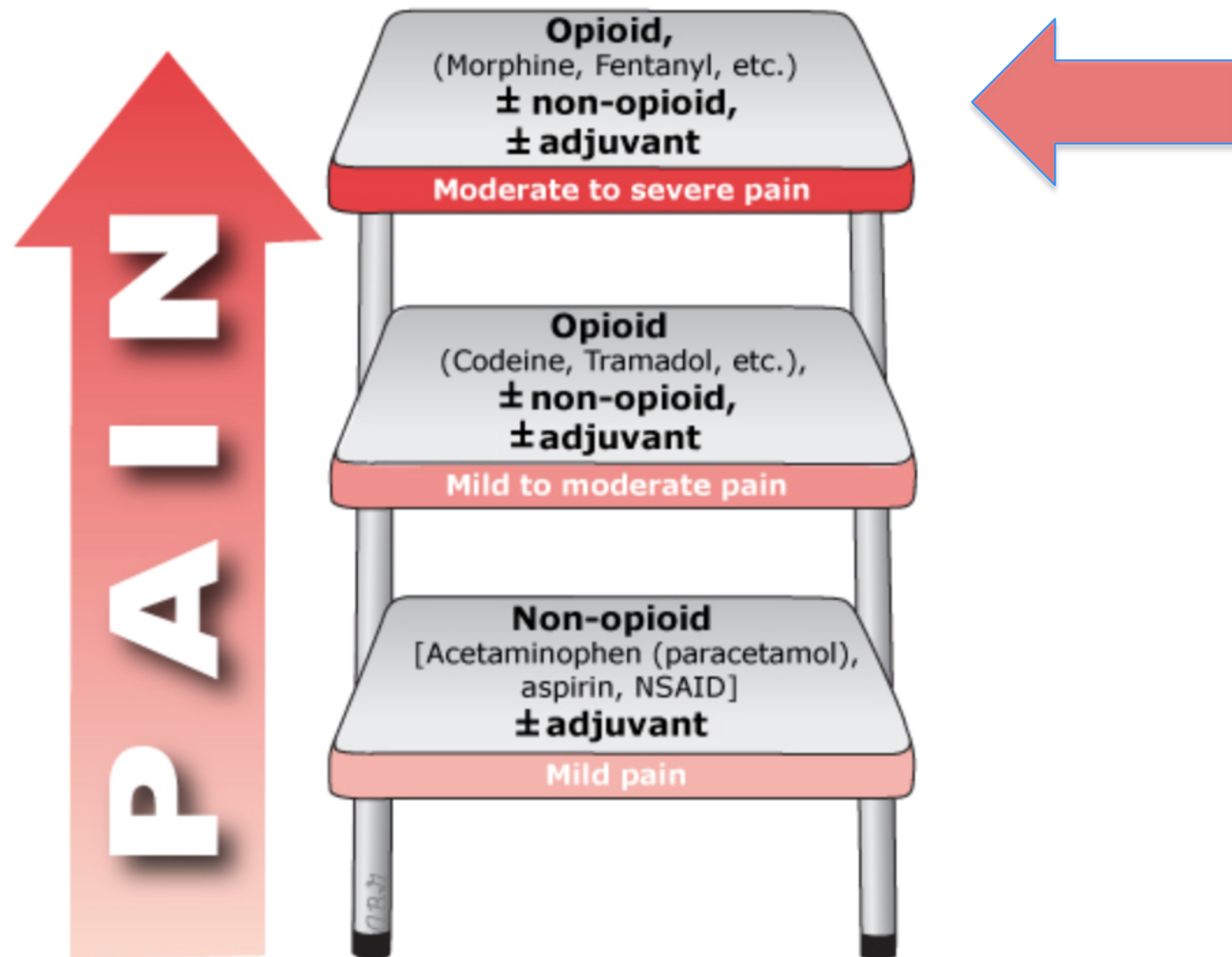
- Azione diretta sui recettori μ (agonista debole) degli oppioidi (irrilevante per altri recettori)
- Inibisce anche la ricaptazione di noradrenalina e serotonina
- Non causa depressione respiratoria, non stipsi né spasmo Oddi, non determina tolleranza, capacità di provocare dipendenza scarsissima

Tramadolo

- Metabolizzato dal CYP2D6
- Il metabolita demetilato è 2 - 4 volte più potente come analgesico
- Dosaggio 100 mg 2 x al giorno



World Health Organization (WHO) analgesic ladder



Recettori oppioidi

- μ : sono responsabili della maggior parte degli effetti analgesici degli oppioidi e di alcuni dei più importanti effetti collaterali, come la depressione respiratoria, l'euforia, la sedazione e la dipendenza. La maggior parte degli oppioidi analgesici si comporta da agonista dei recettori μ .
- δ : contribuiscono all'analgesia; gli agonisti disponibili sono peptidi e non attraversano la BBB.
- κ : contribuiscono all'effetto analgesico a livello spinale e periferico, e possono promuovere sedazione e disforia; causano relativamente pochi effetti indesiderati e non contribuiscono alla dipendenza. Alcuni analgesici sono relativamente selettivi per il recettore κ .

	μ	δ	κ
Analgesia			
Sopraspinale	+++	-	-
Spinale	++	++	+
Periferica	++	-	++
Depressione respiratoria	+++	++	-
Miosi	++	-	+
Ridotta motilità GI	++	++	+
Euforia	+++	-	-
Disforia	-	-	+++
Sedazione	++	-	++
Dipendenza fisica	+++	-	+

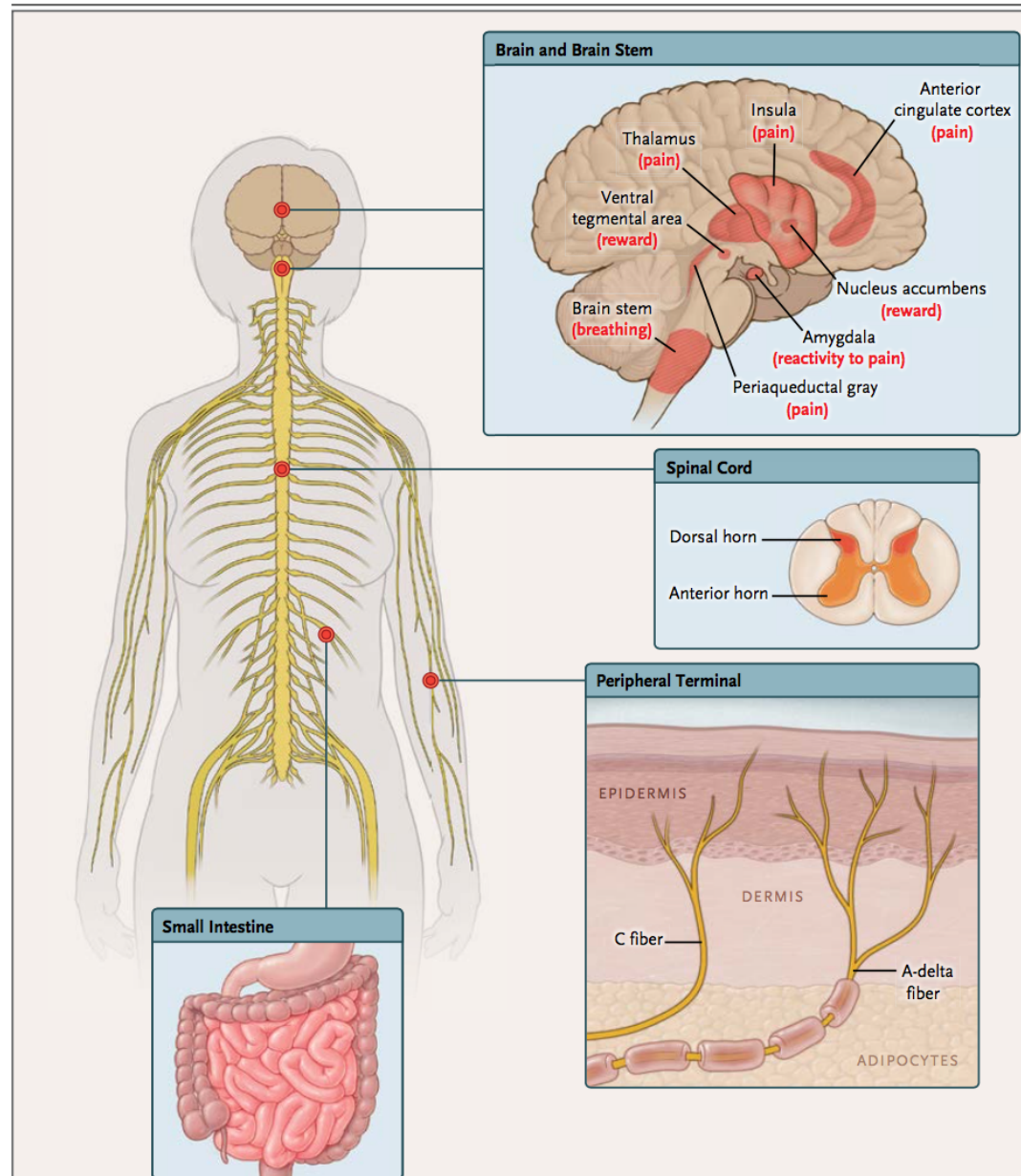
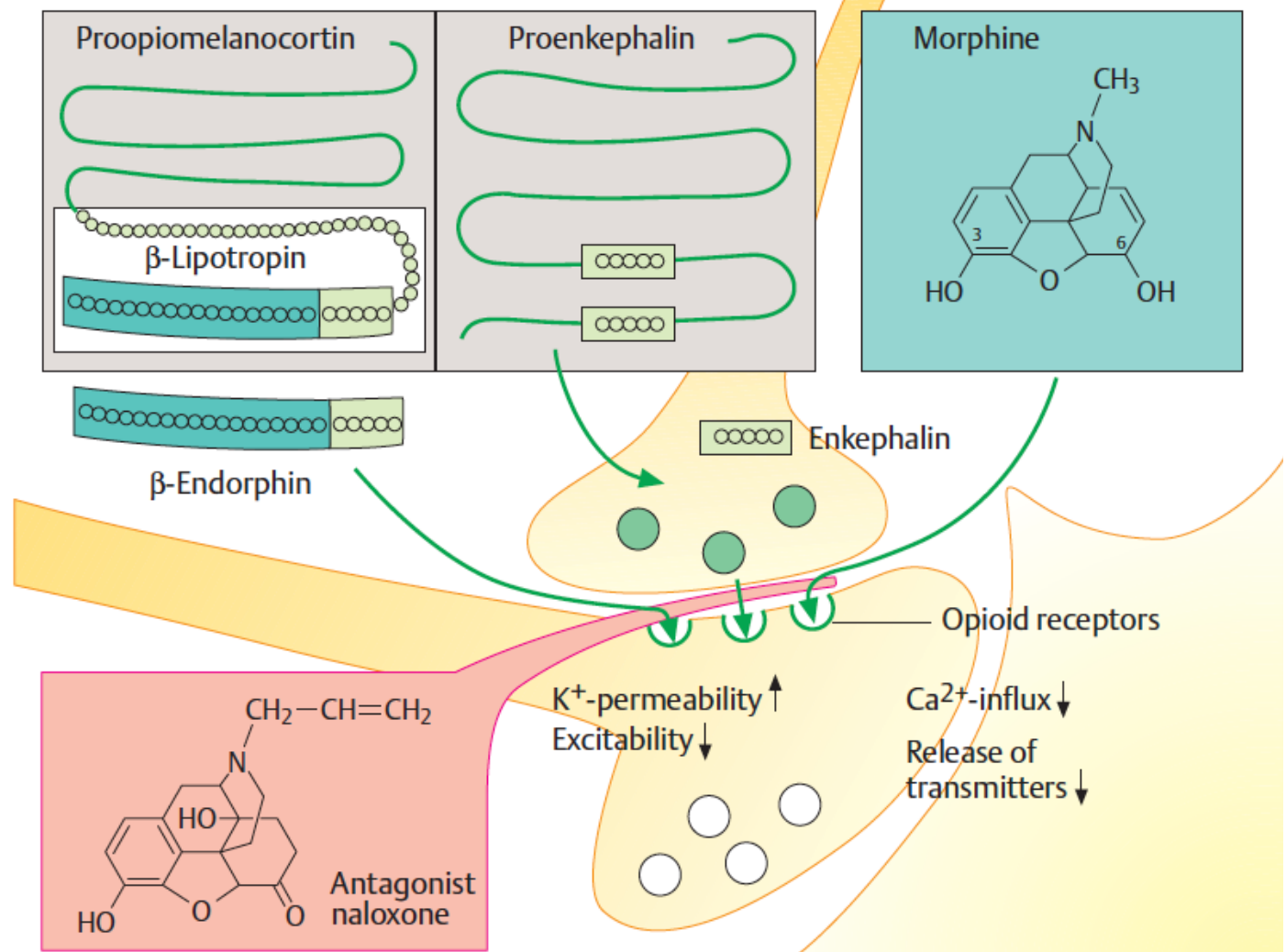
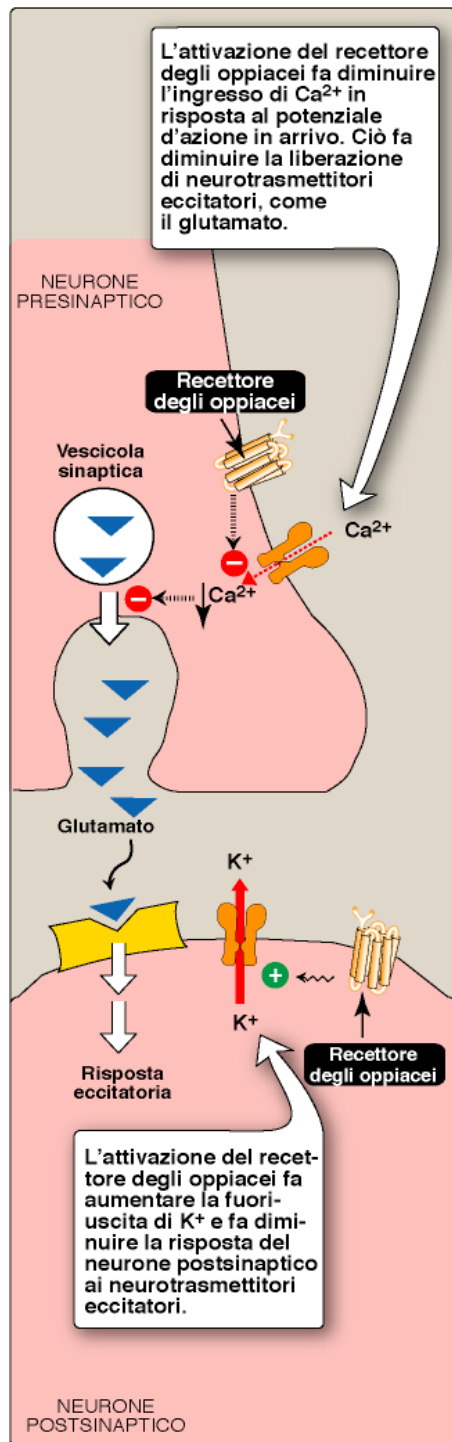


Figure 1. Location of Mu-Opioid Receptors.

Shown are the locations of mu-opioid receptors in the human brain, with high concentration in the thalamus, periaqueductal gray, insula, and anterior cingulate (regions involved with pain perception), in the ventral tegmental area and nucleus accumbens (regions involved with reward), in the amygdala (a region involved with emotional reactivity to pain), and in the brain stem (nuclei that regulate breathing). In the spinal cord, a high concentration of mu-opioid receptors is located in the dorsal horn. Mu-opioid receptors in peripheral terminals modulate the perception of pain, and receptors in the small intestine regulate gut motility.

Recettori oppioidi

- Tutti i recettori oppioidi sono accoppiati alle proteine $G_{i/o}$ e inibiscono l'adenilato ciclasi.



→ diminuzione del rilascio di trasmettitori
(glutammato, acetilcolina, noradrenalina,
serotonina, sostanza P)

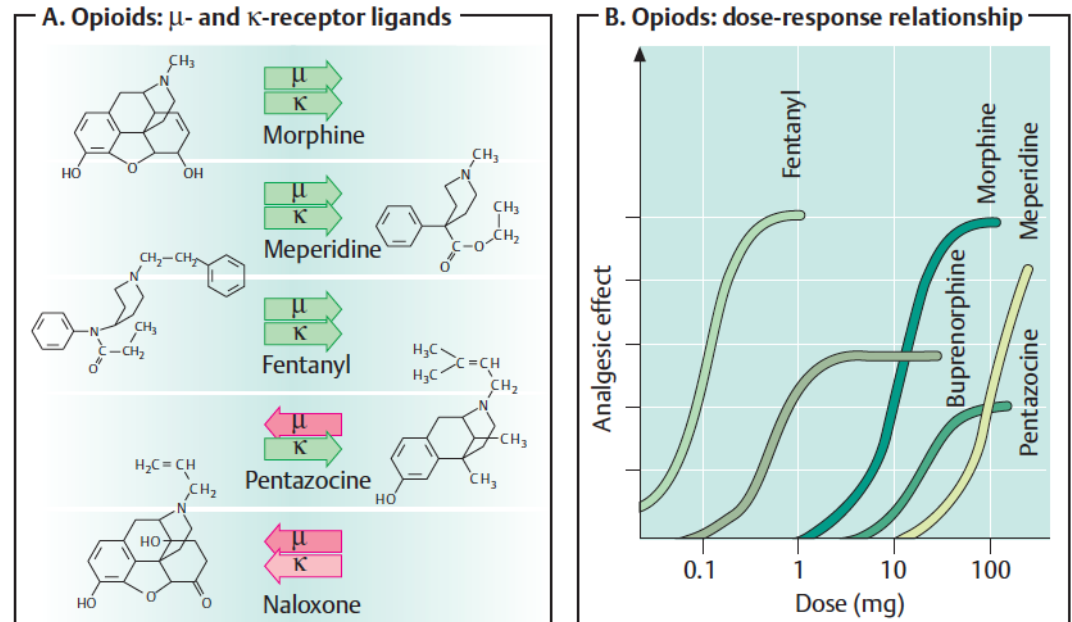
→ iperpolarizzazione post-sinaptica di neuroni
di proiezione

→ attivazione di interneuroni ad azione
inibitrice sui neuroni nocicettivi di
proiezione

diminuita facilità ed intensità nella
conduzione di stimoli dolorosi

Agonisti e antagonisti

- **Agonisti puri:** la maggior parte dei morfino-simili. Hanno un'affinità elevata per i recettori μ e affinità variabili per i recettori δ e κ . Alcuni (codeina, destropropossifene) vengono definiti agonisti deboli, perchè i loro effetti massimali sono molto inferiori a quelli della morfina e non causano dipendenza.
- **Agonisti parziali:** (nalorfina e pentazocina) sono caratterizzati da un certo grado di attività sia agonista che antagonista, esercitata su recettori differenti
- **Antagonisti:** provocano effetti trascurabili se somministrati da soli, ma bloccano gli effetti di altri oppioidi (naloxone e naltrexone)



	μ	δ	κ
Peptidi endogeni			
β -endorfina	+++	+++	+++
Leu-encefalina	+	+++	-
Metencefalina	++	+++	-
Dinorfina	+	+	+++
Farmaci oppioidi			
Agonisti puri			
Morfina	+++	+	+
Metadone	+++	-	-
Fentanil	+++	+	-
Agonisti parziali			
Pentazocina	+	+	++
Nalorfina	++	-	(++)
Buprenorfina	(+++)	-	++
Antagonisti			
Naloxone	+++	+	++

+: attività agonista; (+): agonisti parziali; +: attività antagonista;
 -: attività debole o nulla;

Tab. 68.6. *Analgesici oppioidi.*

<i>Farmaci per via orale</i>				
	<i>Durata (ore)</i>	<i>Emivita (ore)</i>	<i>Dosaggi disponibili</i>	<i>Inizio effetto (minuti)</i>
Agonisti puri				
Codeina	3-6	2-3	30 ⁽¹⁾	30
Tramadolo IR	4-6	2-3	50, 100	30
Tramadolo CR	12		100, 150, 200	60-120
Ossicodone IR	3-6	2-3	5, 10, 20	40
Ossicodone CR	12		10, 20, 40, 80	40
Morfina IR	4-6		10, 30, 60, 100	30
Morfina CR	12	2-3	10, 30, 60, 100	60-120
Metadone	4-8	15-57	1 mg/ml, 5 mg/ml	
OTCF	1-2		200, 400, 600, 1200, 1600 µg	10
Agonisti parziali				
Buprenorfina sublinguale	6-8	2-5	5-6	30
<i>Farmaci per via transdermica</i>				
Agonisti puri				
Sistema transdermico di fentanyl	60-72	24-40	25, 50, 75, 100 µg/ora	6-12 ore ⁽²⁾
Agonisti parziali				
Sistema transdermico di buprenorfina	72	25-36	35-52,5-70 µg/ora	12-24 ore ⁽²⁾

⁽¹⁾ In associazione a paracetamolo 500 mg.

IR: Rilascio immediato.

CR: Rilascio controllato.

OTCF: fentanyl citrato orale transmucosale.

Analgesici oppioidi in commercio in Italia

- Alcaloidi naturali dell'oppio: morfina cloridrato, morfina solfato
- Derivati della fenilpiperidina: petidina cloridrato, fentanil (Durogesic, Fentanest), alfentanil, sufentanil, remifentanil
- Derivati della difenilpropilamina: destropropossifene (Liberen)
- Derivati del benzomorfolano: pentazocina (Talwin)
- Derivati dell'oripavina: buprenorfina (Temgesic)
- Tramadolo (Contramal)
- Codeina (+ paracetamolo: Coefferalgan, Tachidol)



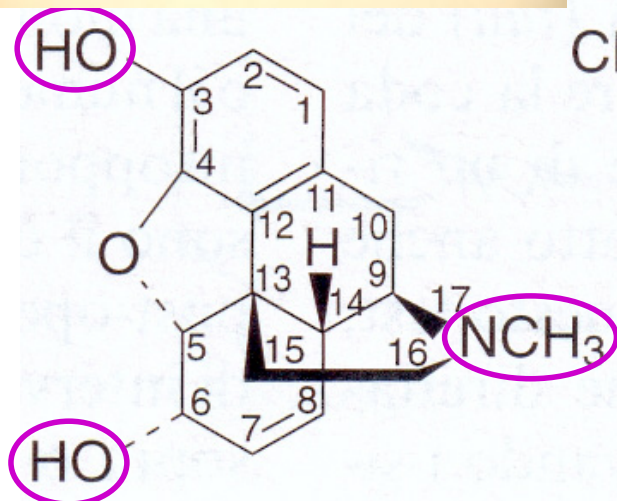
Papavero da oppio (*Papaver somniferum*)



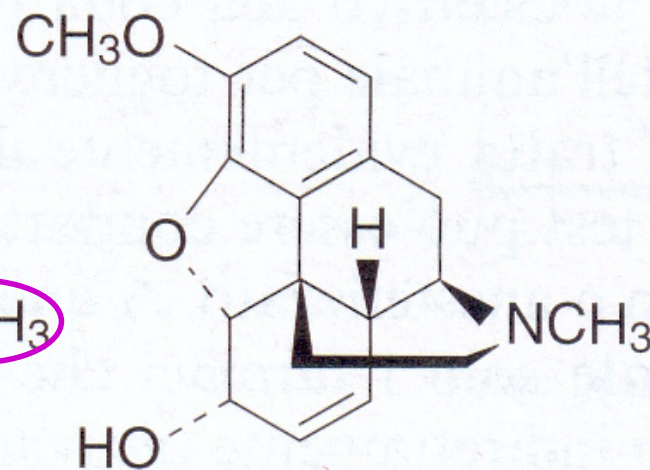
Alcaloidi:

- Benzilisoquinoline (papaverina)

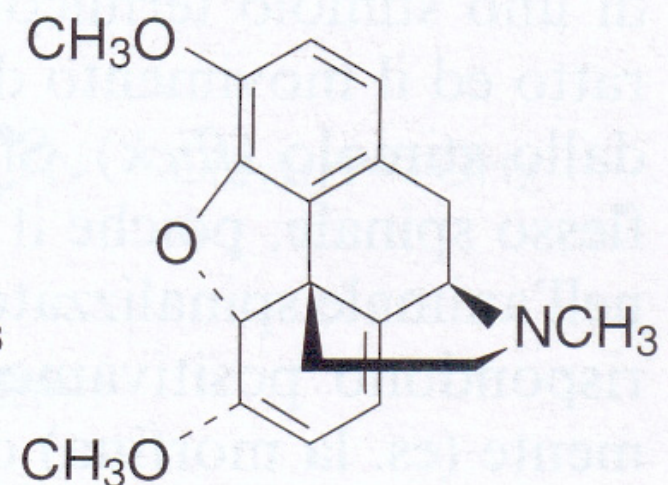
- Fenantreni



Morfina (10%)
isolata nel 1803 da Serturner



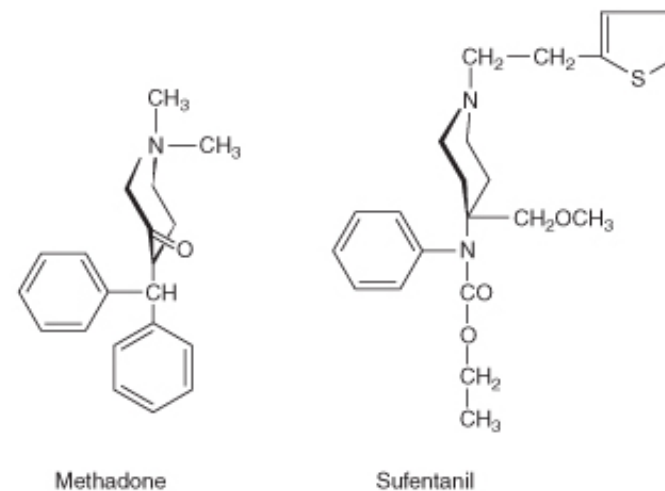
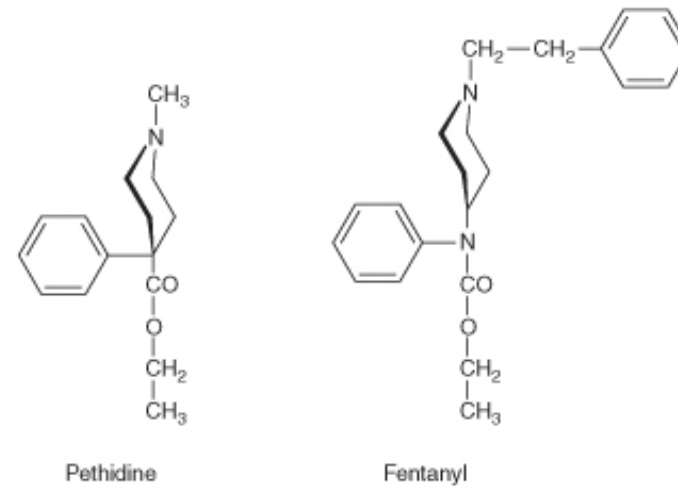
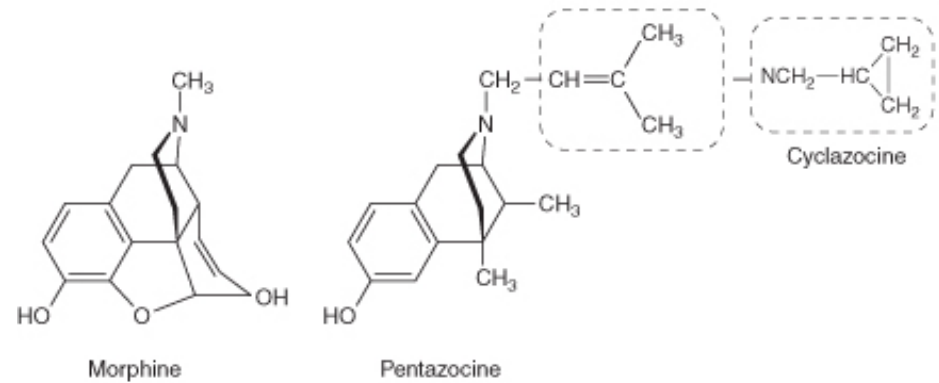
Codeina (0.5%)



Tebaina (0.2%)

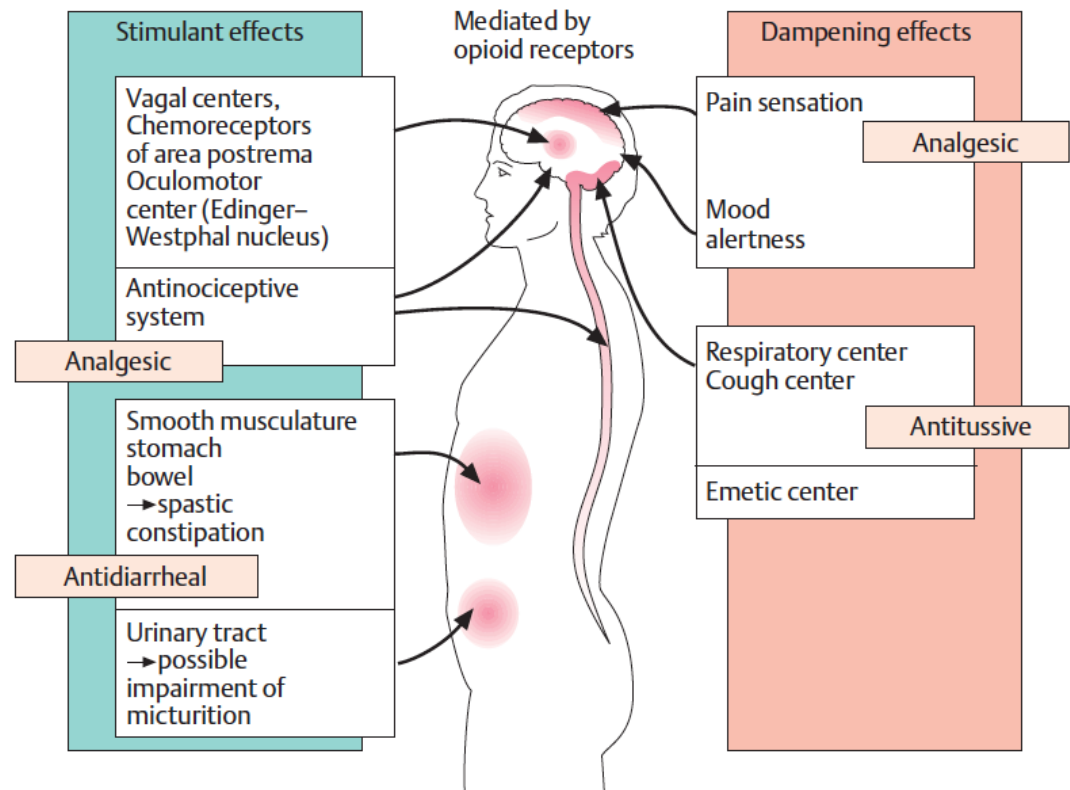
Oppioidi

- derivati fenantrenici, strutturalmente correlati alla morfina. Possono essere agonisti (eroina), agonisti parziali (nalorfina) o antagonisti (naloxone).
- composti sintetici, aventi struttura chimica diversa ma analoghi effetti farmacologici. Comprendono le piperidine (ad es. petidina e fentanil), il metadone, i benzomorfini (ad es. pentazocina) e i derivati della tebaina (ad es. buprenorfina).



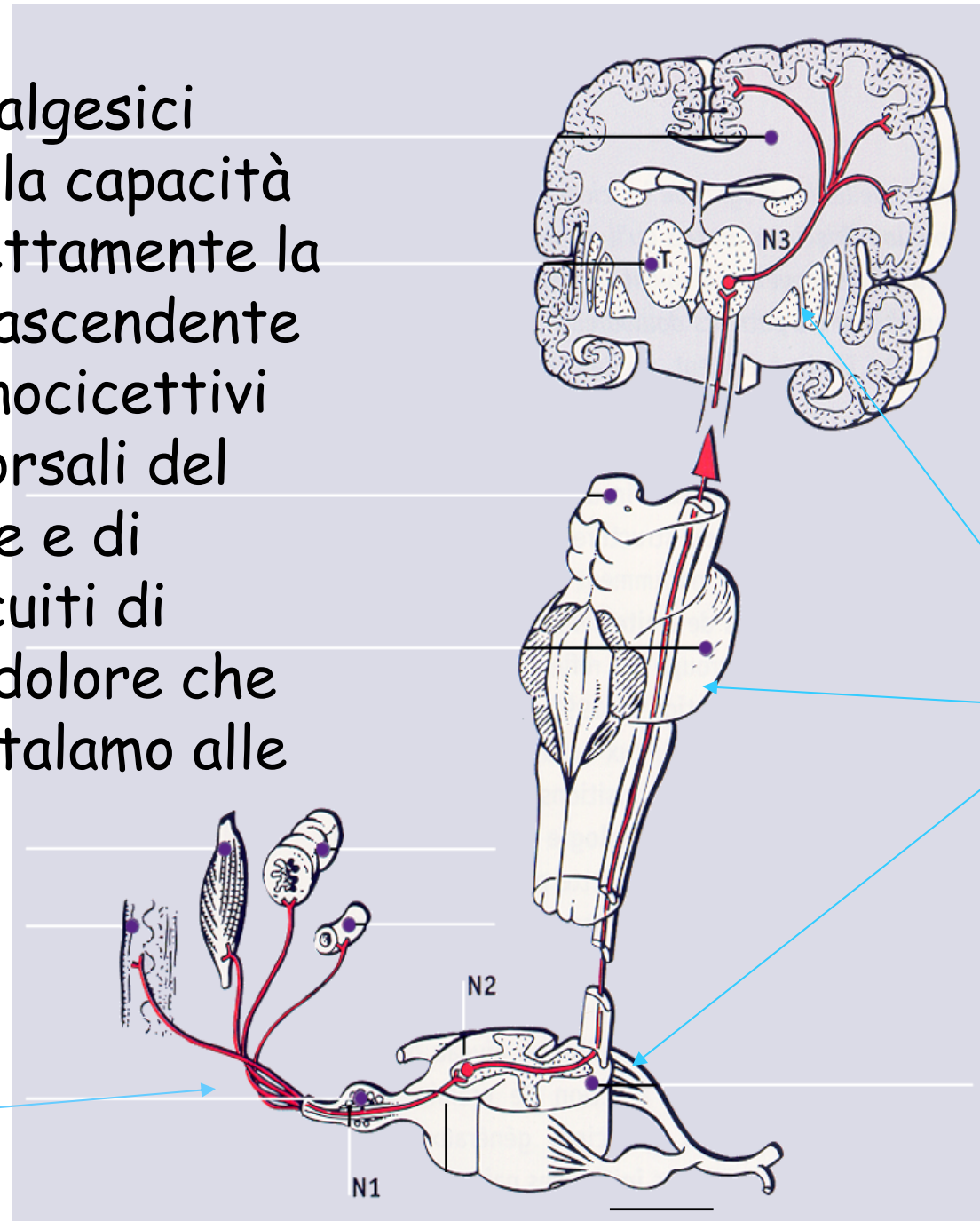
Azioni della morfina

- **Analgesia**; riduce anche la componente emotiva del dolore (sistema limbico)
- si manifesta senza perdita di coscienza. E' attiva soprattutto sul dolore cronico. Abolisce il dolore nocicettivo sostenuto da specifiche strutture neurofisiologiche che viene percepito come sensazione specifica. Riduce anche il dolore neuropatico
- Riduce la sensazione del dolore inteso come sofferenza. In tale azione è importante anche l'attività sedativa o euforizzante del farmaco. Ha attività sia spinale che soprasspinale. Si sviluppa in parte tolleranza



Gli effetti analgesici sono dovuti alla capacità di inibire direttamente la trasmissione ascendente degli impulsi nocicettivi dalle corna dorsali del midollo spinale e di attivare i circuiti di controllo del dolore che scendono dal talamo alle corna dorsali

Oppioidi



Oppioidi

Azioni della morfina

- Analgesia senza perdita di coscienza
- Euforia e sensazione di benessere, riduzione dell'ansia e angoscia
- Sedazione e sonnolenza, soprattutto nell'anziano
- Soppressione del riflesso della tosse
- Depressione respiratoria (ridotta sensibilità alla CO_2)
- Nausea e vomito
- Costrizione pupillare
- Riduzione della motilità gastrointestinale (stipsi)
- Contrazione della muscolatura liscia delle vie biliari
- Liberazione di istamina (prurito)
- Effetto immunosoppressore
- Iperalgesia indotta dagli oppioidi

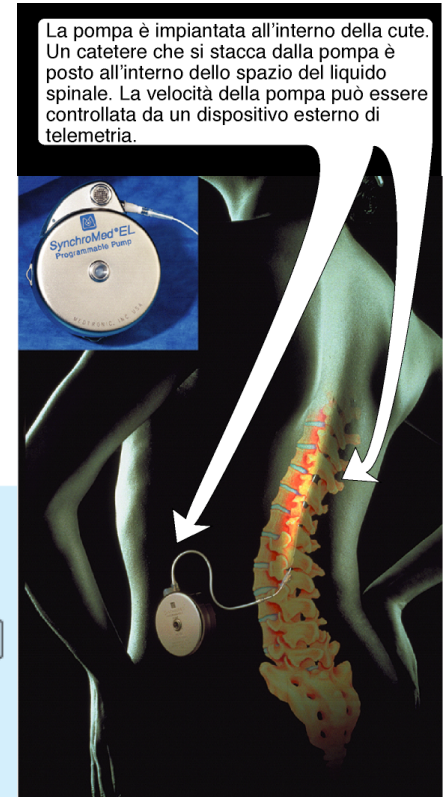
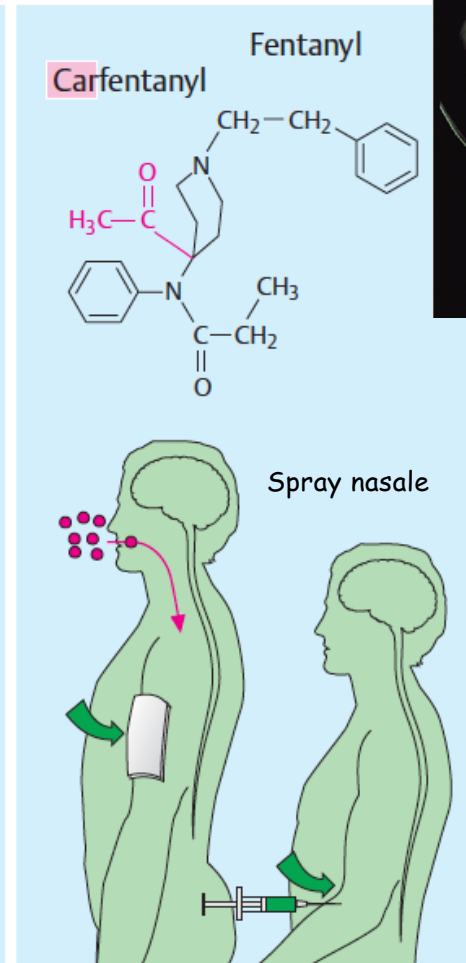
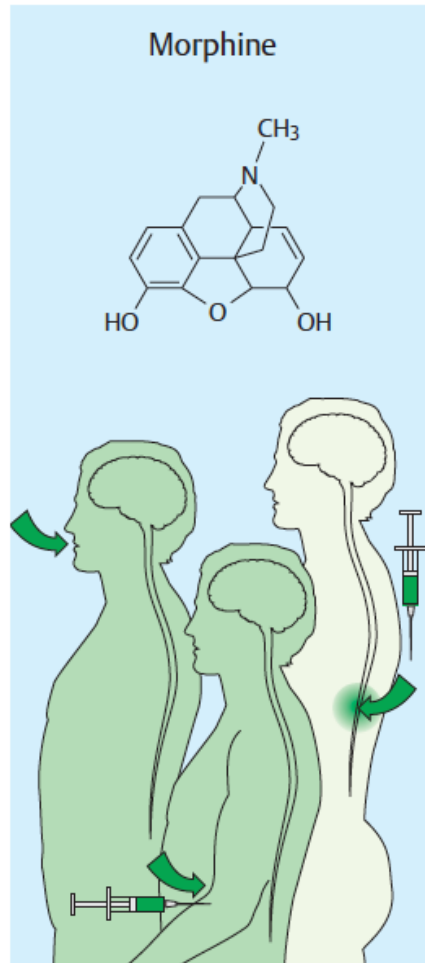
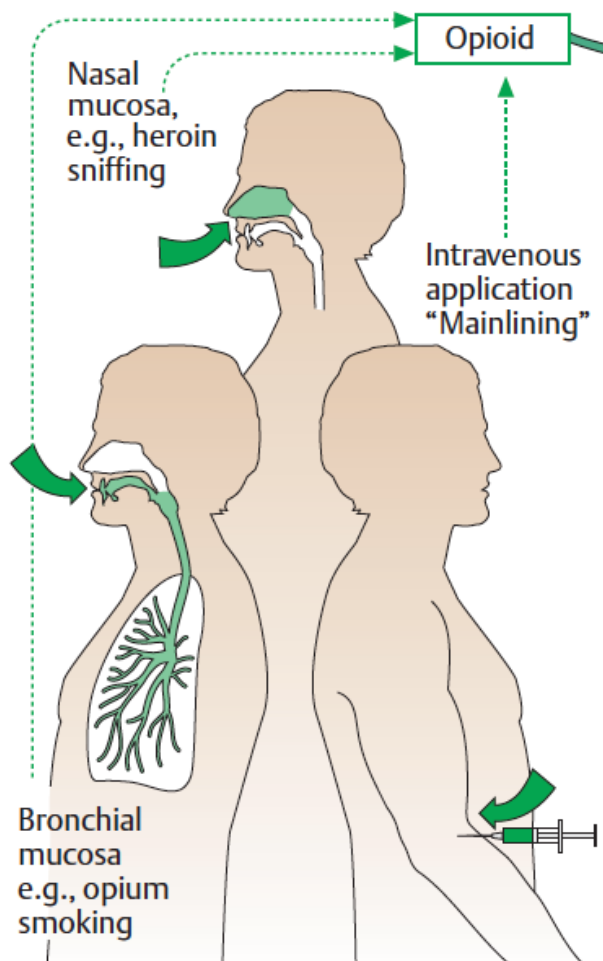
Azioni della morfina

- Analgesia senza perdita di coscienza
- Euforia e sensazione di benessere, riduzione dell'ansia e angoscia
- Sedazione e sonnolenza, soprattutto nell'anziano
- Soppressione del riflesso della tosse
- Depressione respiratoria (ridotta sensibilità alla CO_2)
- Nausea e vomito
- Costrizione pupillare
- Riduzione della motilità gastrointestinale (stipsi)
- Contrazione della muscolatura liscia delle vie biliari
- Liberazione di istamina (prurito)
- Effetto immunosoppressore
- Iperalgesia indotta dagli oppioidi

Fattori che aggravano la depressione respiratoria

- Altri farmaci depressori
- Sonno (riduce la sensibilità dei centri midollari alla CO_2)
- Età (neonato e anziano)
- Patologie concomitanti (malattie cardiopolmonari o renali croniche, per ridotta sensibilità alla CO_2)
- Risoluzione del dolore (il dolore stimola la respirazione)

Farmacocinetica della morfina e degli oppiacei



Linee-guida nell'uso della morfina orale

Stabilire la dose iniziale

- Adulto

- Orale : 15 mg/3 - 4 h

- Parenterale: 5 mg/3 - 4 h

- Bambino

- Orale: 0,3 mg/kg/3 - 4 h

- parenterale: 0,1 mg/kg/3 - 4 h



Morfina fl ev 10 mg

Formulazioni ORALI

Ms Contin®

- A lento rilascio
- Picco tra 150 min 200 min (2-3 volte + tardi dell'Oramorph) e secondo picco 4 -6 ore

Compresse da 15, 30 e 60 mg

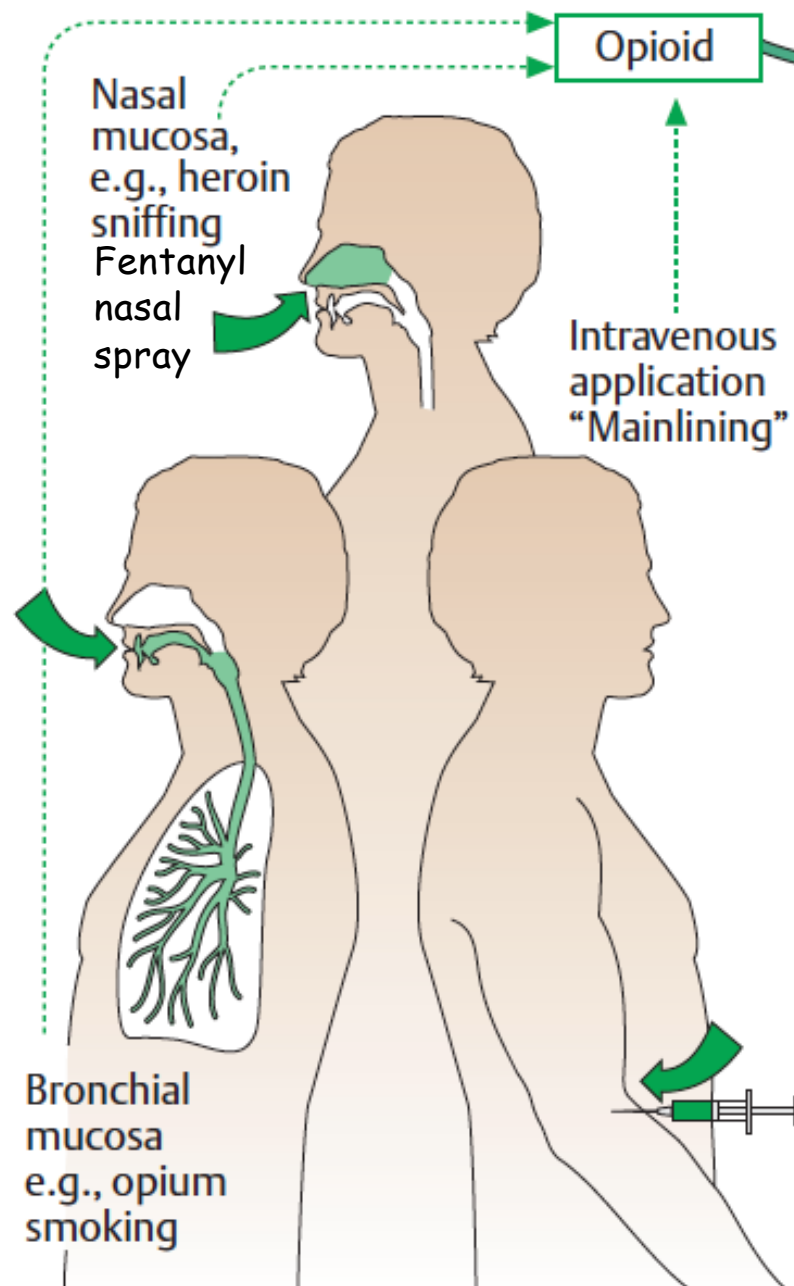
ORAMORPH®

- Azione rapida
- Per ricerca dose corretta
- Utile per esacerbazioni
- Picco tra 20-90 min dalla somministrazione

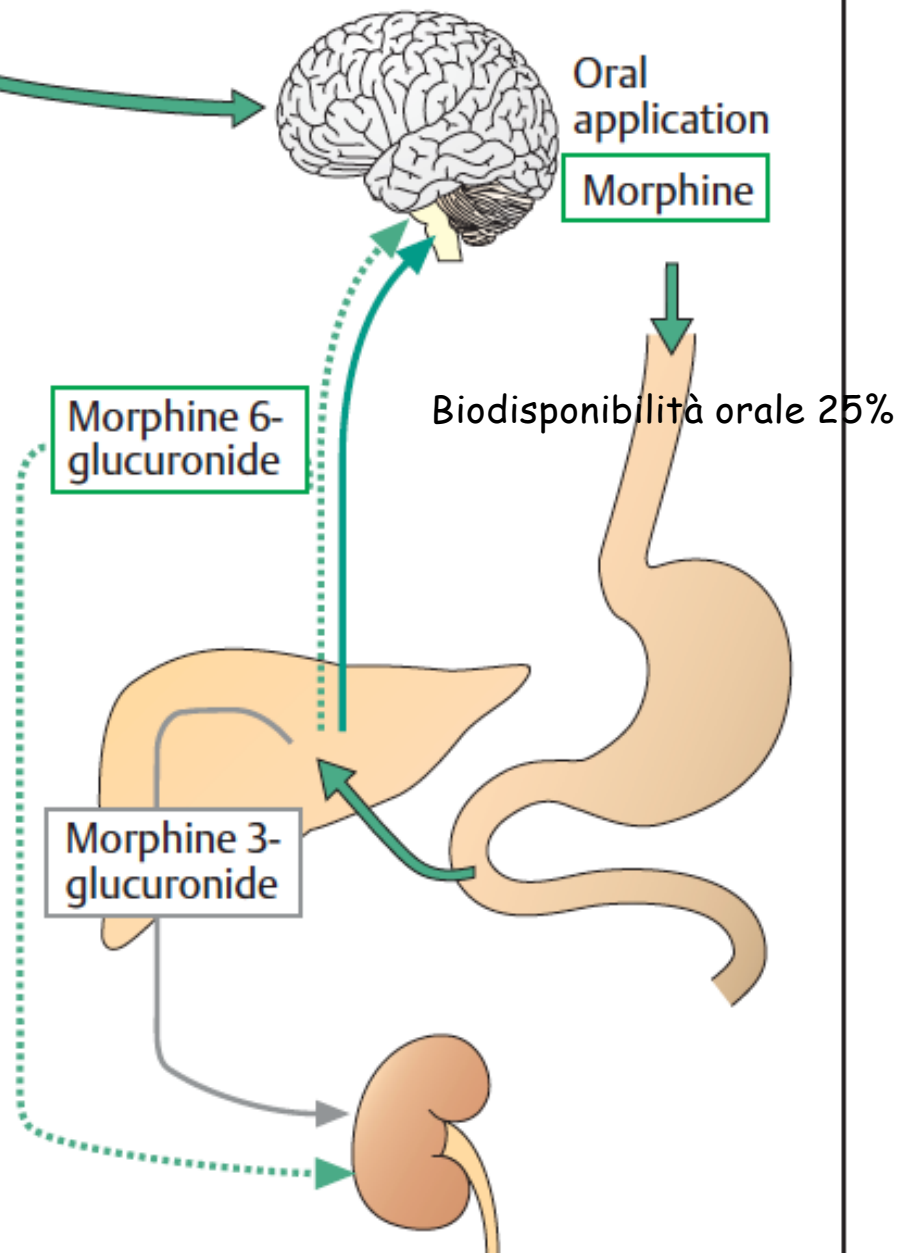
Sol orale 5 ml con 10 mg, 30 mg, 100 mg

- **Adattare la dose secondo l'effetto ottenuto**
 - Aumentare la dose fino ad un massimo del 30-50% della dose precedente ogni 24 ore fino a un soddisfacente controllo del dolore o alla comparsa di effetti collaterali non tollerabili
- - La massima dose raccomandabile non si può stabilire, la variabilità individuale può essere ≥ 10 volte
- - La riduzione della dose può essere necessaria dopo interventi alternativi efficaci nel trattamento del dolore

B. Application and rate of disposition



C. Metabolism of morphine

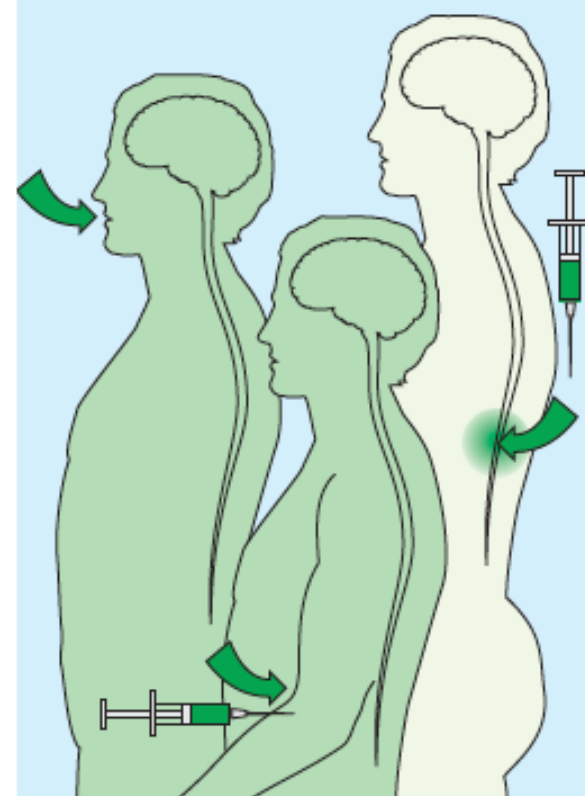
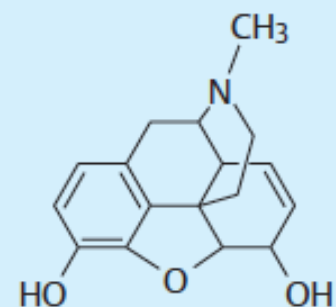


Tab. 68.9. *Dosi equianalgesiche di morfina nelle diverse vie di somministrazione.*

<i>Via di somministrazione</i>	<i>mg</i>
Orale	30
Sottocutanea	10
Endovenosa	10
Epidurale ⁽¹⁾	1
Subaracnoidea ⁽¹⁾	0,1

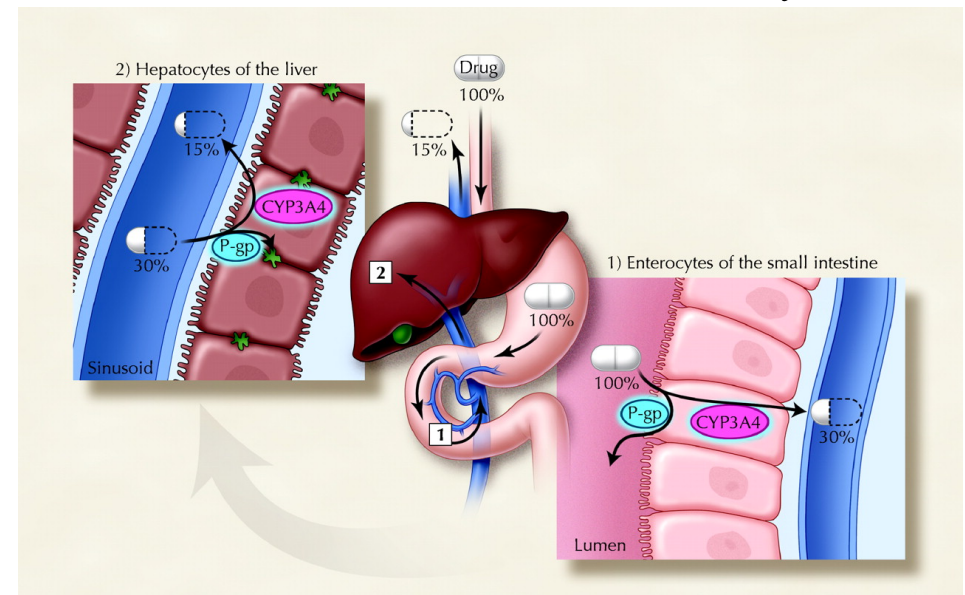
⁽¹⁾ Questi dosaggi sono puramente indicativi e rispettano l'equivalenza analgesica di singole dosi nel paziente oppioidi naive e non si possono applicare alla somministrazione cronica.

Morphine



Metabolismo epatico

- Il metabolismo ossidativo epatico (CYP3A4) è la via principale di degradazione degli oppioidi fenilpiperidinici (fentanil e alfentanil)



Legenda



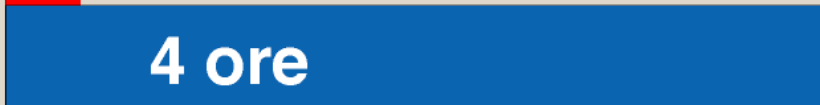
Tempo per il massimo dell'effetto

Durata dell'azione

Morfina



20 minuti

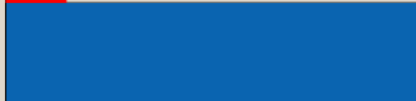


4 ore

Meperidina



15 minuti

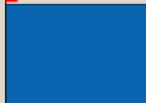


2–4 ore

Fentanil



5 minuti



15–30 minuti

Tab. 68.8. *Conversione tra oppioidi.****Dose di oppioidi corrispondenti a 10 mg di morfina im/sc in acuto***

<i>Farmaco</i>	<i>Dosaggio</i>
Codeina	130 mg im
Buprenorfina	0,4 mg im
Idromorfone	1,3 mg im/sc
Fentanyl	0,1 mg im/sc
Tramadolo	100 mg im/ev

<i>Dosi equianalgesciche suggerite per conversione dalla morfina per via orale (mg/die)</i>	
Morfina	30 mg
Codeina	200 mg
Destropropossifene	200 mg
Tramadolo	300 mg
Ossicodone	20 mg

Morfina	30 mg
Metadone	15 mg
Morfina	100 mg
Metadone	20 mg
Morfina	300 mg
Metadone ⁽¹⁾	30 mg

Morfina	60 mg
Fentanyl TTS	25 µg/h
Morfina	90 mg
Fentanyl TTS	50 µg/h
Morfina	120 mg
Fentanyl TTS	75 µg/h
Morfina	180 mg
Fentanyl TTS ⁽²⁾	100 µg/h

Morfina	30-60 mg
Buprenorfina TTS	35 µg/h
Morfina	90 mg
Buprenorfina TTS	52,5 µg/h
Morfina	≥120 mg
Buprenorfina TTS	70 µg/h

⁽¹⁾ Il rapporto morfina/metadone non è lineare.⁽²⁾ Rapporto proposto dalla casa produttrice.

TTS: sistema transdermico.

Metadone

- Composto di sintesi a lunga durata d'azione, agonista dei recettori μ , le cui azioni farmacologiche sono molto simili a quelle della morfina

Principalmente agonista μ
con proprietà

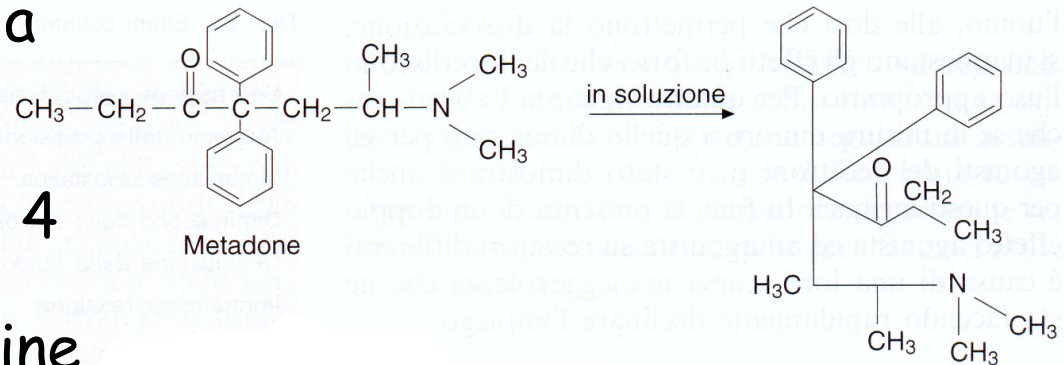
farmacologiche simili a
quelle della morfina

Assorbito per os con
picco plasmatico dopo 4
ore

90% legato alle proteine

Sottoposto a
biotrasformazione
epatica

Emivita 15 - 40 ore





Fentanil

- Oppioide sintetico molto liposolubile
- Rapida insorgenza e breve durata d'azione
- 50-100 volte più potente della morfina
- Non rilascia istamina, meno effetti cardiovascolari della morfina
- Analgesia e depressione respiratoria dose-dipendente

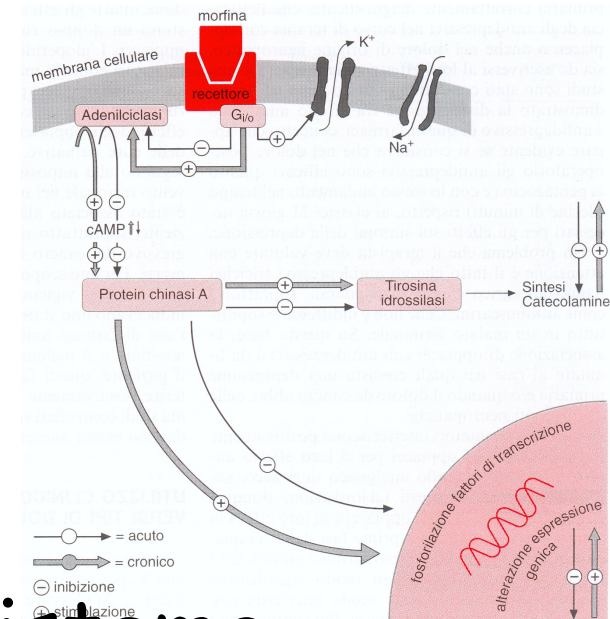
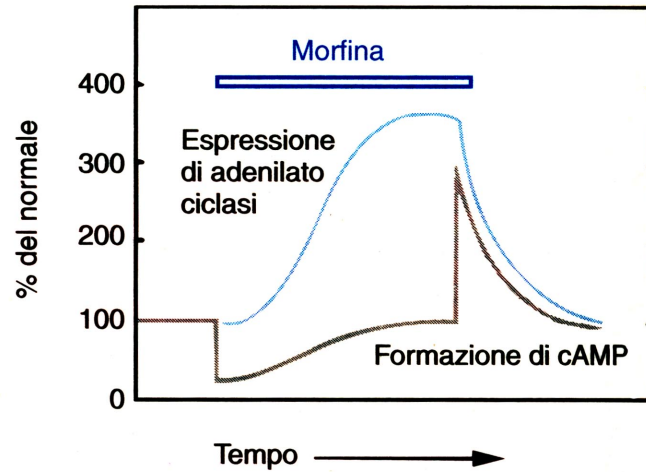
Fentanil, petidina e tramadolo hanno anche azione di inibizione della ricaptazione delle monoamine che ne potenzia l'attività analgesica. Possibili interazioni con farmaci antidepressivi ed inibitori delle MAO

Tab. 68.10. *Trattamento degli effetti collaterali degli oppioidi.*

Stipsi	– Il trattamento migliore associa un catartico con un emolliente – Possono essere utili agenti osmotici (lattulosio) – Stipsi refrattaria: è eccezionale e può essere trattata con naloxone per via orale
Nausea e vomito	– Metoclopramide 10 mg/3 volte/die – Aloperidolo 1-2 mg/die – Proclorperazina 10 mg/3 volte/die – Cerotto di scopolamina – Cambiare via di somministrazione – Cambiare oppioide
Delirium	– Aloperidolo (è necessario il consulto dello specialista neurologo/psichiatra) – Cambiare oppioide
Mioclono	– Clonazepam 0,5 mg/3 volte/die – Cambiare oppioide
Ritenzione urinaria	– Farmaci colinomimetici
Depressione respiratoria	– Naloxone (vedi testo)

Tolleranza

- La tolleranza si sviluppa rapidamente (12-24 ore); riguarda tutte le azioni della morfina con l'eccezione della stipsi e della miosi.
- I meccanismi biochimici non sono chiari, ma potrebbero implicare alterazioni di tipo adattativo a carico dell'adenilato ciclasi.
- La tolleranza non è di origine farmacocinetica.



- Sovraregolazione del sistema dell'AMPc
- Recupero recettoriale
- Disaccoppiamento recettoriale
- Ruolo del complesso recettoriale NMDA?

Grado di tolleranza ad alcuni effetti degli oppioidi

Elevato grado di tolleranza

Euforia
Depressione
respiratoria

Moderato grado di tolleranza

Analgesia
Stipsi
Bradycardia
Sedazione
Nausea e vomito

Minimo grado o assenza di tolleranza

Miosi

DIVEZZAMENTO da OPPIOIDI

Schema di diminuzione del dosaggio

Ridurre del 10 - 25 % alla settimana

Dipendenza

- La dipendenza è causata dagli agonisti dei recettori μ , e la sindrome da astinenza viene precipitata dagli antagonisti di questi recettori.
 - Dipendenza fisica, sindrome d'astinenza
 - Dipendenza psichica, associata al craving; raramente si manifesta in pazienti che assumono gli oppioidi come analgesici.
- Gli agonisti dei recettori μ a lunga durata d'azione, come il metadone, possono essere utilizzati per alleviare i sintomi dell'astinenza.

Dipendenza fisica

E' una condizione che si sviluppa conseguentemente all'adattamento prodotto da un riequilibrio di meccanismi omeostatici in risposta all'uso ripetuto di farmaci.

Qualora la somministrazione del farmaco venga interrotta repentinamente si manifesta un nuovo sbilanciamento e i sistemi interessati devono nuovamente passare attraverso un processo di riadattamento e riequilibrio.

La comparsa di una sindrome di astinenza quando il farmaco viene sospeso repentinamente, è l'unica reale evidenza di dipendenza fisica.

I pazienti che assumono farmaci per le corrette indicazioni terapeutiche e a dosi appropriate possono anch'essi mostrare segni di tolleranza, dipendenza fisica e sindrome di astinenza nel caso che l'assunzione del farmaco venga interrotta repentinamente e non gradualmente.

Ciò non significa che siano tossico dipendenti; questi ultimi utilizzano le sostanze in senso d'abuso, a scopo non terapeutico e vanno incontro anche ad astinenza di tipo psichico.

Sindrome d'astinenza da oppioidi

Sintomi:

- Craving
- Irritabilità, instabilità
- Aumentata sensibilità al dolore
- Nausea e crampi
- Dolori muscolari
- Umore disforico
- Insonnia
- Ansia

Segni:

- Dilatazione pupillare
- Sudorazione
- Piloerezione
- Tachicardia
- Vomito e diarrea
- Ipertensione arteriosa
- Sbadigli
- Febbre

Considerazioni terapeutiche

- Nel dolore acuto gli oppioidi riducono l'intensità del dolore, facilitando l'anamnesi, l'esame obiettivo e procedure diagnostiche. Il loro uso non deve essere ritardato per paura di oscurare la progressione della malattia.
- Nel dolore cronico dovrebbero essere utilizzati con cautela e si dovrebbe prima ricorrere ad altri approcci (FANS, blocco locale dei nervi, antidepressivi, ...)
- Nel dolore nel fine vita la loro azione analgesica, e talvolta euforizzante possono rendere gli ultimi giorni di vita meno stressanti per il paziente e la famiglia.

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies

Nora D. Volkow, M.D., and A. Thomas McLellan, Ph.D.

CHRONIC PAIN NOT CAUSED BY CANCER IS AMONG THE MOST PREVALENT and debilitating medical conditions but also among the most controversial and complex to manage. The urgency of patients' needs, the demonstrated effectiveness of opioid analgesics for the management of acute pain, and the limited therapeutic alternatives for chronic pain have combined to produce an overreliance on opioid medications in the United States, with associated alarming increases in diversion, overdose, and addiction. Given the lack of clinical consensus and research-supported guidance, physicians understandably have questions about whether, when, and how to prescribe opioid analgesics for chronic pain without increasing public health risks. Here, we draw on recent research to address common misconceptions regarding the abuse-related risks of opioid analgesics and highlight strategies to minimize those risks.

SOURCE OF THE OPIOID EPIDEMIC

More than 30% of Americans have some form of acute or chronic pain.^{1,2} Among older adults, the prevalence of chronic pain is more than 40%.² Given the prevalence of chronic pain and its often disabling effects, it is not surprising that opioid analgesics are now the most commonly prescribed class of medications in the United States.³ In 2014 alone, U.S. retail pharmacies dispensed 245 million prescriptions for opioid pain relievers.^{4,5} Of these prescriptions, 65% were for short-term therapy (<3 weeks),⁶ but 3 to 4% of the adult population (9.6 million to 11.5 million persons) were prescribed longer-term opioid therapy.⁷ Although opioid analgesics rapidly relieve many types of acute pain and improve function, the benefits of opioids when prescribed for chronic pain are much more questionable.⁸

However, two major facts can no longer be questioned. First, opioid analgesics are widely diverted and improperly used, and the widespread use of the drugs has resulted in a national epidemic of opioid overdose deaths and addictions. More than a third (37%) of the 44,000 drug-overdose deaths that were reported in 2013 (the most recent year for which estimates are available) were attributable to pharmaceutical opioids; heroin accounted for an additional 19%. At the same time, there has been a parallel increase in the rate of opioid addiction, affecting approximately 2.5 million adults in 2014.⁹ Second, the major source of diverted opioids is physician prescriptions.^{10,11} For these reasons, physicians and medical associations have begun questioning prescribing practices for opioids, particularly as they relate to the management of chronic pain. Moreover, many physicians admit that they are not confident about how to prescribe opioids safely,¹² how to detect abuse or emerging addiction, or even how to discuss these issues with their patients.¹³

This review is not intended as clinical instruction in chronic pain management;

From the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD (N.D.V.); and the Treatment Research Institute, Philadelphia (A.T.M.). Address reprint requests to Dr. Volkow at the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, 6001 Executive Blvd., Bethesda, MD 20892, or at nvolkow@nida.nih.gov.

N Engl J Med 2016;374:1253–63.

DOI: 10.1056/NEJMr1507771

Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

Negli USA 33000
morti da overdose
nel 2015

Special Communication

CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016

Deborah Dowell, MD, MPH; Tamara M. Haegerich, PhD; Roger Chou, MD

IMPORTANCE Primary care clinicians find managing chronic pain challenging. Evidence of long-term efficacy of opioids for chronic pain is limited. Opioid use is associated with serious risks, including opioid use disorder and overdose.

OBJECTIVE To provide recommendations about opioid prescribing for primary care clinicians treating adult patients with chronic pain outside of active cancer treatment, palliative care, and end-of-life care.

PROCESS The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) updated a 2014 systematic review on effectiveness and risks of opioids and conducted a supplemental review on benefits and harms, values and preferences, and costs. CDC used the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) framework to assess evidence type and determine the recommendation category.

EVIDENCE SYNTHESIS Evidence consisted of observational studies or randomized clinical trials with notable limitations, characterized as low quality using GRADE methodology. Meta-analysis was not attempted due to the limited number of studies, variability in study designs and clinical heterogeneity, and methodological shortcomings of studies. No study evaluated long-term (≥ 1 year) benefit of opioids for chronic pain. Opioids were associated with increased risks, including opioid use disorder, overdose, and death, with dose-dependent effects.

RECOMMENDATIONS There are 12 recommendations. Of primary importance, nonopioid therapy is preferred for treatment of chronic pain. Opioids should be used only when benefits for pain and function are expected to outweigh risks. Before starting opioids, clinicians should establish treatment goals with patients and consider how opioids will be discontinued if benefits do not outweigh risks. When opioids are used, clinicians should prescribe the lowest effective dosage, carefully reassess benefits and risks when considering increasing dosage to 50 morphine milligram equivalents or more per day, and avoid concurrent opioids and benzodiazepines whenever possible. Clinicians should evaluate benefits and harms of continued opioid therapy with patients every 3 months or more frequently and review prescription drug monitoring program data, when available, for high-risk combinations or dosages. For patients with opioid use disorder, clinicians should offer or arrange evidence-based treatment, such as medication-assisted treatment with buprenorphine or methadone.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The guideline is intended to improve communication about benefits and risks of opioids for chronic pain, improve safety and effectiveness of pain treatment, and reduce risks associated with long-term opioid therapy.

JAMA. 2016;315(15):1624-1645. doi:10.1001/jama.2016.1464
Published online March 15, 2016.

Editorials pages 1575 and 1577

Author Audio Interview at
jama.com

Related articles pages 1653
and 1654 and JAMA Patient
Page page 1672

Supplemental content at
jama.com

Related articles at
jamainternalmedicine.com,
jamapediatrics.com, and
jamaneurology.com

Author Affiliations: Division of
Unintentional Injury Prevention,
National Center for Injury Prevention
and Control, Centers for Disease
Control and Prevention, Atlanta,
Georgia.

Corresponding Author: Deborah
Dowell, MD, MPH, Division of
Unintentional Injury Prevention,
National Center for Injury Prevention
and Control, Centers for Disease
Control and Prevention,
4770 Buford Hwy NE,
Atlanta, GA 30341
(ddowell@cdc.gov).

jama.com

Table 3. Factors Associated with the Risk of Opioid Overdose or Addiction.

Factor	Risk
Medication-related	
Daily dose >100 MME*	Overdose, ⁸ addiction ⁸
Long-acting or extended-release formulation (e.g., methadone, fentanyl patch)	Overdose ^{14,41}
Combination of opioids with benzodiazepines	Overdose ⁴²
Long-term opioid use (>3 mo)†	Overdose, ⁴³ addiction ⁴⁴
Period shortly after initiation of long-acting or extended-release formulation (<2 wk)	Overdose ⁴⁵
Patient-related	
Age >65 yr	Overdose ⁴⁶
Sleep-disordered breathing‡	Overdose ⁴⁷
Renal or hepatic impairment§	Overdose ⁴⁸
Depression	Overdose, addiction ⁴⁹
Substance-use disorder (including alcohol)	Overdose, ⁵⁰ addiction ⁴⁹
History of overdose	Overdose ⁵¹
Adolescence	Addiction ⁵²

* The risk of opioid overdose increases in a dose–response manner at opioid doses of more than 20 morphine milligram equivalents (MME).

† Although addiction is associated with long-term but not short-term opioid use, the prescription of a higher quantity of opioids than is needed for acute pain contributes substantially to the availability of opioids for diversion and abuse.

‡ Sleep-disordered breathing refers to conditions that manifest as abnormal breathing patterns during sleep and includes obstructive sleep apnea and central sleep apnea.⁵³

§ Patients with these disorders are at increased risk because the disposition of various opioid drugs is affected by hepatic and renal impairments, which reduce drug clearance and increase bioavailability.^{54–56}

Summary of CDC Recommendations for Prescribing Opioids for Chronic Pain

Determining When to Initiate or Continue Opioids for Chronic Pain

- Nonpharmacological therapy and nonopioid pharmacologic therapy are preferred for chronic pain. Consider opioid therapy only if expected benefits for both pain and function are anticipated to outweigh risks to the patient. If opioids are used, combine them with nonpharmacological therapy and nonopioid pharmacotherapy, as appropriate.
- Before starting opioid therapy for chronic pain, establish treatment goals with the patient, including realistic goals for pain and function. Consider how therapy will be discontinued if benefits do not outweigh risks. Continue opioid therapy only if there is clinically meaningful improvement in pain and function that outweighs risks to patient safety.
- Before starting and periodically during opioid therapy, discuss with patient the known risks and realistic benefits of opioid therapy and patient and clinician responsibilities for managing therapy.

Summary of CDC Recommendations for Prescribing Opioids for Chronic Pain

Opioid Selection, Dosage, Duration, Follow-Up, and Discontinuation

- When starting opioid therapy for chronic pain, prescribe immediate-release opioids instead of ER/LA opioids.
- When opioids are started, prescribe the lowest effective dosage. Use caution when prescribing opioids at any dosage. Reassess evidence of individual benefits and risks when increasing dosage to ≥ 50 MME/d. Avoid increasing dosage to ≥ 90 MME/d or carefully justify a decision to exceed this limit.
- Long-term opioid use often begins with treatment of acute pain. When opioids are used for acute pain, prescribe the lowest effective dose of immediate-release opioids and in no greater quantity than needed for the expected duration of pain severe enough to require opioids. Three days or less will often be sufficient; more than 7 days will rarely be needed.
- Reevaluate benefits and harms of opioids with the patient within 1 to 4 weeks of starting opioid therapy for chronic pain or of dose escalation and thereafter every 3 months or more frequently. If benefits do not outweigh harms of continued opioid therapy, optimize other therapies and work with the patient to taper opioids to lower dosages or to taper and discontinue opioids.

Summary of CDC Recommendations for Prescribing Opioids for Chronic Pain

Assessing Risk and Addressing Harms of Opioid Use

- Incorporate into the management plan strategies to mitigate risk, including considering offering naloxone when factors that increase risk for opioid overdose, such as history of overdose, history of substance use disorder, higher opioid dosages (≥ 50 MME/d), or concurrent benzodiazepine use are present.
- Review the patient's history of controlled substance prescriptions using state PDMP data to determine whether the patient is receiving opioid dosages or dangerous combinations that carry high risk for overdose. Review PDMP data when starting opioid therapy for chronic pain and periodically during opioid therapy for chronic pain, ranging from every prescription to every 3 months.
- When prescribing opioids for chronic pain, use urine drug testing before starting opioid therapy and consider urine drug testing at least annually to assess for prescribed medications and other controlled prescription drugs and illicit drugs.
- Avoid prescribing opioid pain medication and benzodiazepines concurrently whenever possible.
- Offer or arrange evidence-based treatment (usually medication-assisted treatment with buprenorphine or methadone in combination with behavioral therapies) for a patient with opioid use disorder.

Nel dolore intrattabile

- Ziconotide i.t. (Prialt)

