

# Terapia nonintervențională a durerii cronice

Șef lucr. Dr. Cristina Petrișor

Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca  
Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
**IULIU HAȚIEGANU**  
CLUJ-NAPOCA

# Terapia nonintervențională a durerii cronice

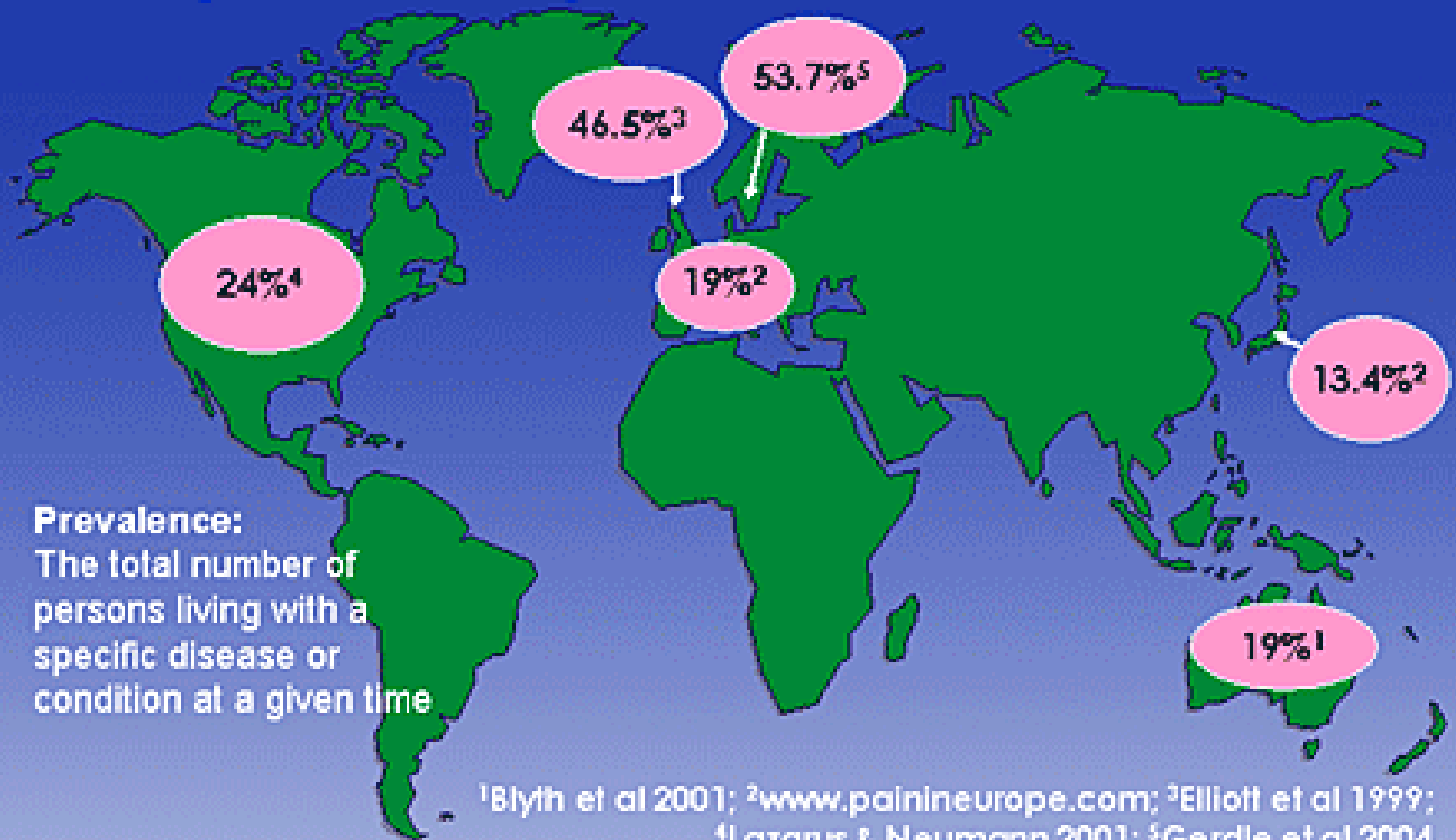
- **Sindromul durerii cronice este caracteristic fiecărui pacient.**
- **Durerea cronică este un simptom individual și unic.**
- **Abordarea medicală tradițională nu poate să se adreseze tuturor problemelor individuale generate de durerea cronică.**
- **Pentru terapia durerii cronice este imperios necesar să fie luate în considerare simultan mai multe modalități terapeutice= abordare multimodală**



# The chronic pain spiral



# Chronic pain is a highly prevalent problem worldwide



# Abordarea pacientului

## ■ Fiecare pacient cu durere cronică trebuie să fie investigat prin:

- Anamneză
- Examen clinic general
- ± Diagnostic intervențional
- Evaluare clinico-biologică pentru susținerea terapiei alese



# Abordarea pacientului

## ■ Anamneza generală și specifică

- **Caracterului durerii: momentul apariției, caracteristici clinice, intensitate, distribuție, durată, evoluție în timp, componenta senzorială și afectivă a durerii, evaluarea factorilor care ameliorează sau exacerbează durerea**
- **Teste diagnostice anterioare**
- **Terapii anterioare încercate**
- **Terapia la zi**
- **Anamneza afecțiunilor asociate medico-chirurgicale**
- **Istoric social (inclusiv abuzul de substanțe psihotrope)**
- **Istoric familial**
- **Istoricul de alergie medicamentoasă**
- **Medicația curentă (pentru alte afecțiuni)**

# Abordarea pacientului

## ■ Examenul obiectiv general

- Evaluare neurologică
- Evaluare musculo-scheletală

## ■ Evaluare psihologică

- Prezența afecțiunilor din sfera psihologică (anxietate, depresie)
- Afecțiuni psihiatrice
- Trăsăturile de personalitate și mecanismele de coping

# Evaluarea pacientului

- **Impactul durerii cronice asupra capacității de efectuare a activităților zilnice**
- **Influența durerii și a tratamentului asupra comportamentului pacientului (care poate să fie aberant sau adictiv), calității somnului, relațiilor interpersonale**
- **Evaluarea așteptărilor pacientului**



# Proceduri intervenționale diagnostice

- Blocuri selective de rădăcini nervoase pentru determinarea nivelului radicular al distribuției durerii
- Blocuri de ramuri mediale
- Injectări la nivelul fațetelor articulare
- Injectare la nivelul articulațiilor sacro-iliace
- Discografie – durere discogenă

# Evaluarea pacientului

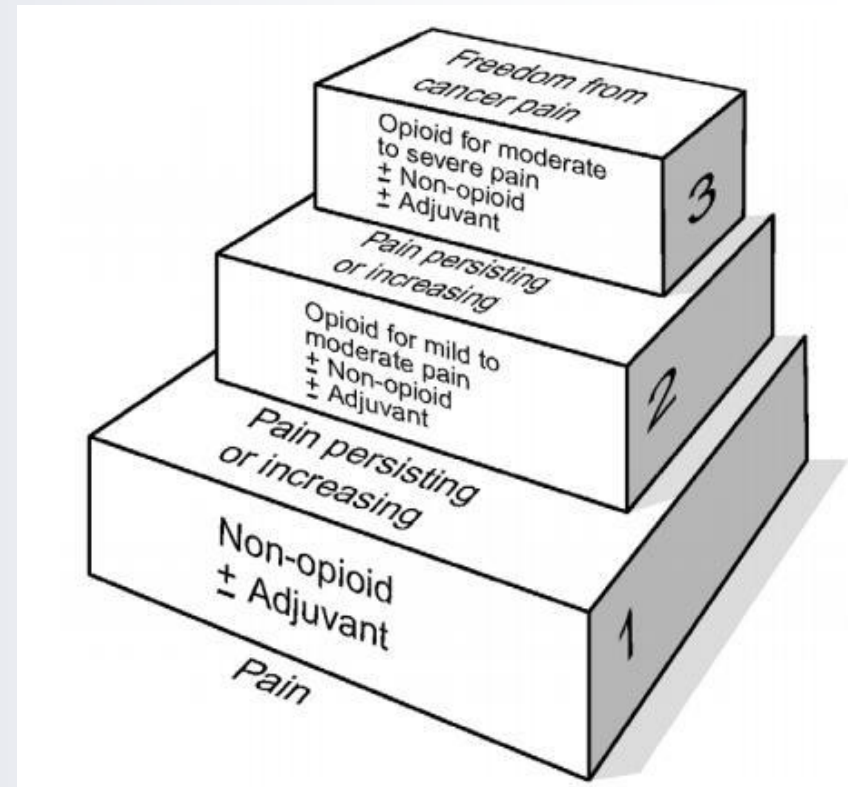
- **Date derivate din:**
- **Anamneza + examenul obiectiv general +evaluare psihologică ⇒ plan de tratament individualizat**
- **Tratamentul poate să fie variabil- de la minim invaziv, până la un abord multimodal și pluridisciplinar.**

# Opțiuni terapeutice pentru terapia durerii cronice

- **Terapia farmacologică**
  - **Reabilitare fizică**
  - **Terapie comportamentală**
  - **Neuromodulare**
  - **Tratament intervențional**
- 
- **Medicamentele nu pot să constituie un mijloc unic de tratament la această categorie de pacienți.**

# Terapia farmacologică

- Cea mai frecvent utilizată opțiune
- 1986- scara descrisă de WHO (World Health Organisation), care cuprindea un număr destul de redus de agenți medicamentoși.
- 15 ani- administrare a mai multor clase de medicamente.



# Abordarea farmacologică

- **Analgeticele minore sau non-opioide (aspirina, alte anti-inflamatoare non-steroidiene, inclusiv inhibitorii cox-2)**
- **Paracetamolul**
- **Tramadolul**
- **Opioidele**
- **Antidepresivele (triciclice și inhibitorii de recaptare a neuromediatorilor)**
- **Medicamentele antiepileptice (gabapentin, pregabalin și alte anticonvulsivante)**
- **Miorelaxantele**
- **Antagoniștii receptorilor pentru N-metil-D-aspartat (NMDA)**
- **Agenți cu aplicare topică (locală)**
- **Alți agenți medicamentoși**

# Cum alegem clasele de agenți medicamentoși?

## ■ Durerea neuropată

- sistem nervos central sau periferic
- diabet zaharat (polineuropatia diabetică), nevralgie postherpetică, accidente vasculare cerebrale, polineuropatie postchimioterapie...

## ■ Durerea nociceptivă

- generată de stimuli care amenință sau cauzează injurie tisulară
- afecțiuni musculo-scheletale, inflamație, probleme de compresiune mecanică.

# Alegerea terapiei în funcție de tipul durerii

## ■ Durerea neuropată

- Management inițial: stabilirea diagnosticului
- Dacă este cauzată de compresiune nervoasă, tratament chirurgical

# Durerea neuropată

- Pentru majoritatea pacienților, terapia farmacologică inițială implică
  - FIE antidepressive (triciclice sau inhibitori de recaptare)
  - FIE medicație gabba-ergică (gabapentin sau pregabalin) și terapie adjuvantă locală pentru durere localizată (lidocaină)
- A doua linie terapeutică: medicație opioidă, inclusiv tramadol
- Terapia combinată este frecvent necesară

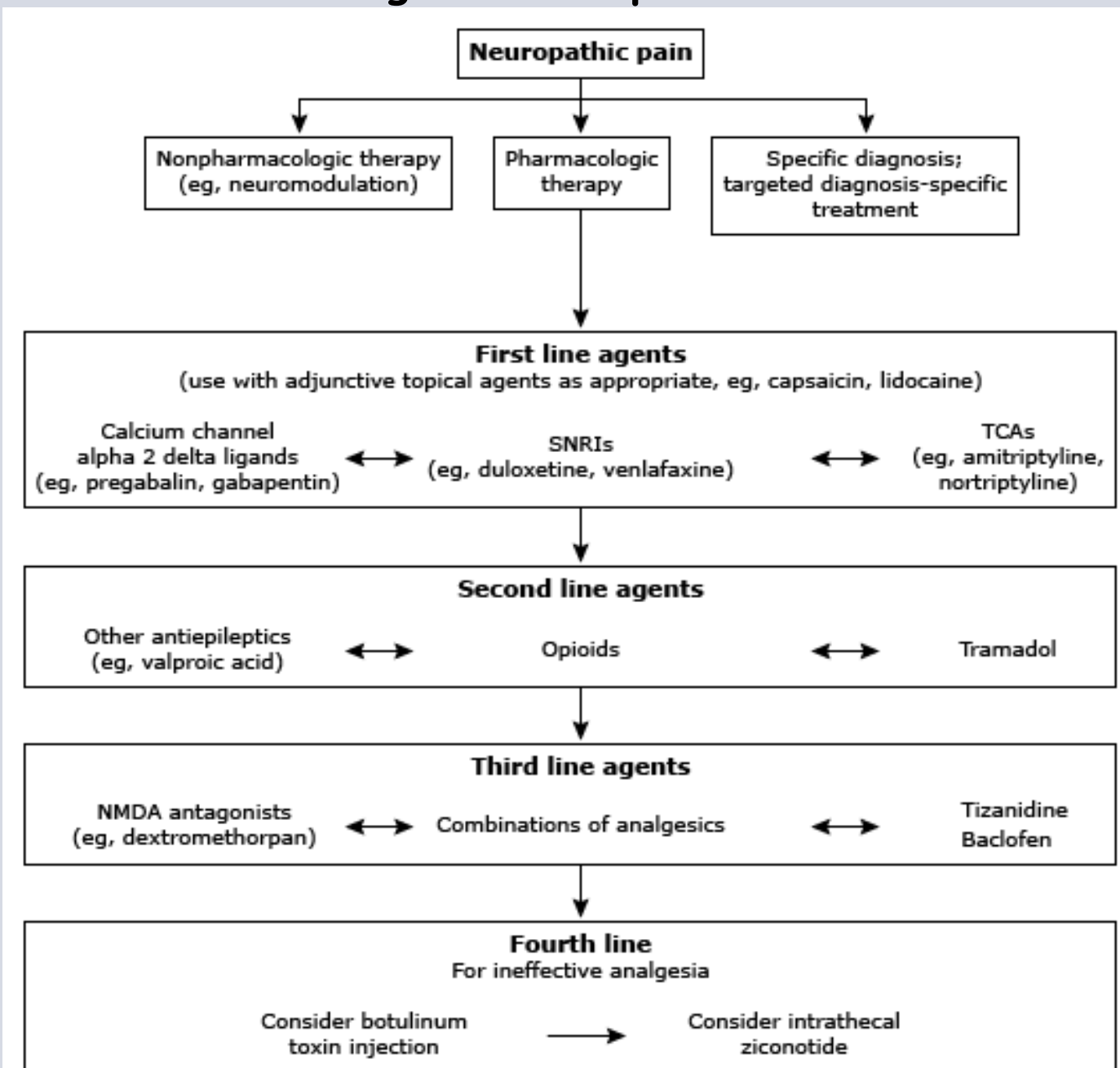
[Freynhagen R, Bennett MI. BMJ 2009; 339:b3002.](#)

- Există un consens general referitor la clasele de medicamente care pot să fie utilizate pentru fiecare tip de durere cronică (IASP, NeuPSIG, EFNS, AAN etc.)

[O'Connor AB, Dworkin RH. Am J Med 2009; 122:S22.](#)



# Algorithm therapeutic



# Durerea neuropată

- **Opioidul constituie linia a doua sau a treia de tratament**
- **Opioidul pot să fie utilizate de la început pentru durerea foarte severă, intractabilă**

[Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pain 2007; 132:237.](#)

- **Unele medicamente au beneficiu specific pentru anumite tipuri de durere**

**e.g. Carbamazepina pentru nevralgia de trigemen**

# Durerea nociceptivă

- **Terapia farmacologică implică agenți non-narcotici și opioide**
- **Medicația se utilizează în combinație cu terapiile non-farmacologice**
- **Acetaminophenul este recomandat ca terapie de start pentru osteoartrite inflamatorii și lombalgie cronică**

[Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. Ann Rheum Dis 2007; 66:377.](#)

[Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16:137.](#)

[Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Ann Intern Med 2007; 147:478.](#)

- **Paracetamolul este mai puțin eficient decât AINS**

[Lee C, Straus WL, Balshaw R, et al. Arthritis Rheum 2004; 51:746.](#)

[Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; :CD004257.](#)

# Durerea nociceptivă

## ■ Prima linie este reprezentată de către AINS

■ [Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. BMJ 2004; 329:1317.](#)

■ [Fendrick AM, Greenberg BP. Osteopath Med Prim Care 2009; 3:1.](#)

## ■ Opioidele:

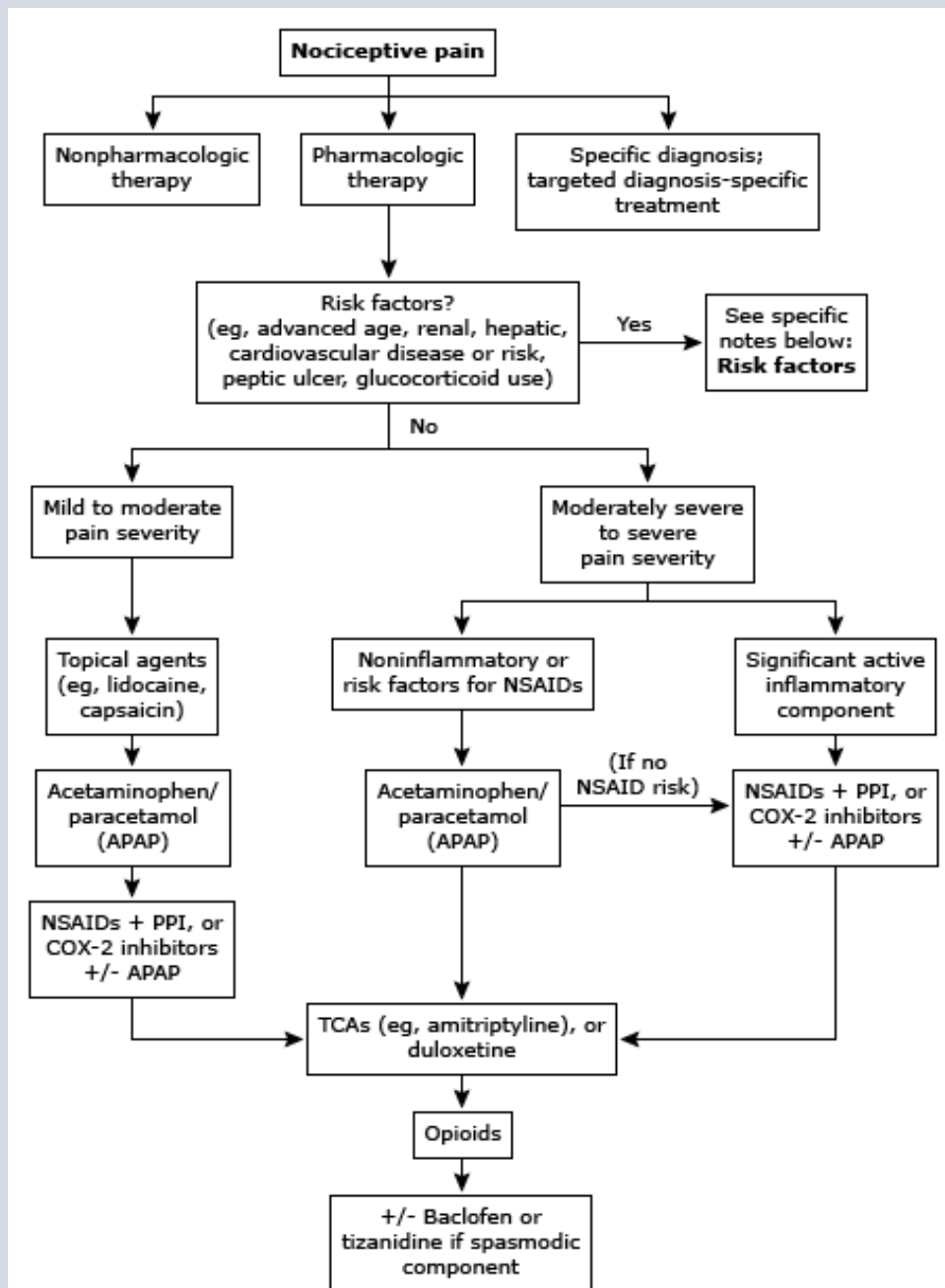
- Se administrează doar pacienților cu risc redus de a dezvolta adicție
- Nu sunt multe dovezi referitoare la eficiența și riscurile terapiei opioide de lungă durată la această categorie de pacienți.

[Von Korff M, Kolodny A, Deyo RA, Chou R. Ann Intern Med 2011; 155:325.](#)

Huber E. Healthcare 2016;4(2):29.

Dowell D. JAMA 2016;19(15):1624-45.

# Algoritm terapeutic pentru durerea nociceptivă



# Analgetice non-opioide. AINS

- Sunt frecvent folosite pentru:

- Leziuni de țesuturi moi, cefalee, osteoartrită
- Efect sinergistic cu opioidele
- Efect analgetic conferit prin:
  - Acțiune periferică (cyclooxygenase)
  - Acțiune la nivelul SNC

[McCormack K. Pain 1994; 59:9.](#)

- Linia I de terapie

[Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Ann Intern Med 2007; 147:478.](#)

- AINS sistemice sunt de evitat la categoria de populație vârstnică

[American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. J Am Geriatr Soc 2009; 57:1331.](#)

- Administrare topică pentru durere articulară localizată

[Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, et al. J Rheumatol 2009; 36:1991.](#)

# **AINS- efecte secundare**

- **Efect antiagregant plachetar**
  - **Excepție: COX-2 inhibitori**
- **Afectarea gastro-intestinală**
  - **COX-2 inhibitori efecte mai reduse**
- **Injurie renală: vasoconstricție, nefrită interstițială acută, necroză tubulară acută la pacienții cu perfuzie renală redusă**
- **Efecte cardiovasculare: retenție hidro-salină, interferență cu efectele cardio-protective ale aspirinei, hipertensiune arterială, efect protrombotic**
- **La pacienții cu risc cardio-vascular, naproxenul este de preferat dintre AINS**
- **Alte efecte secundare: toxicitate hepatică, confuzie, capacitate redusă de concentrare, reacții alergice**

# Analgeticele non-opioide

## ■ Paracetamolul

- Mecanismul de conferire a analgeziei nu este pe deplin cunoscut
- Se poate asocia terapiei opioide
- Cauză frecventă de disfuncție hepatică, mai ales în alcoolism cr.

[Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Hepatology 2005; 42:1364.](#)

[Jalan R, Williams R, Bernuau J. Lancet 2006; 368:2195.](#)

- Doza maximă (FDA) 2.6-3.2 g/zi la adult
  - [Kuehn BM. JAMA 2009; 302:369.](#)



# Tramadolul

- Agonist la nivelul receptorilor opioizi
- Blochează recaptarea de noradrenalină
- Eficient pentru durere moderată

# Opioidele

- Este controversată administrarea terapiei cronice opioide la pacienții fără neoplazii

[Ballantyne JC, Mao J. N Engl J Med 2003; 349:1943.](#)

[Von Korff M, Kolodny A, Deyo RA, Chou R. Ann Intern Med 2011; 155:325.](#)

- Sunt rezervate pentru pacienții cu durere moderată până la severă, care au un impact major asupra calității vieții pacientului
- Înainte de inițierea terapiei cronice opioide este necesar un bilanț al riscurilor și beneficiilor pentru fiecare pacient individualizat
- Istoricul personal și familial al consumului de alcool și alte substanțe de abuz este cel mai important pentru predicția riscului de dezvoltare a adicției pentru terapia cronică opioidă

[Edlund MJ, Steffick D, Hudson T, et al. Pain 2007; 129:355.](#)

- Pacienții cu risc crescut necesită evaluare de specialitate- medic psihiatru sau specialist în adicție

[Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. J Pain 2009; 10:113.](#)

# Opioidele

- Toate ghidurile stabilite pentru administrarea medicației opioide trebuie să fie respectate

[Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. J Pain 2009; 10:113.](#)

- După inițierea terapiei, pacienții trebuie să fie atent monitorizați pentru efecte secundare
- Dozele sunt ajustate pe baza ameliorării funcționale (evaluată de un singur medic), în dinamică

[McLellan AT, Turner BJ. Ann Intern Med 2010; 152:123.](#)

- Există terminologie specifică: dependență fizică, toleranță și abstinență

# Medicația opioidă

## ■ Mecanism de acțiune

- Efect analgetic prin efect agnostic la nivelul receptorilor  $\mu$ :
- Substanța periapeductală
- Coarnele dorsale de la nivel medular și substanția gelatinosa

## ■ Efecte secundare

- bradicardie, sedare, euforie, dependență fizică și depresie respiratorie

# Opioidele

- **Administrare: orală, parenterală, transdermică, transmucoasă, spinală, epidurală**
- **Dozele echianalgetice= doza de substanță opioidă care produce același efect cu morfina sulfat standard**
- **Doze fixe, la interval orar fix**
- **Asociere cu alte mijloace terapeutice pentru menținerea dozelor mici**
- **Opioide ± adjuvante (antiemetice, antidepresive, sedare, anxiolitice) ± nonopioide**
- **Necesarul de opioid prezintă variabilitate interindividuală mare**
- **Pacientul este instruit să:**
  - **Procure medicația numai prin farmacii, cu prescripție medicală**
  - **Să ia terapia numai așa cum i s-a indicat**
  - **Să fie de acord cu dozări de verificare ale concentrațiilor serice și urinare**
  - **Își dea acordul pentru inițierea terapiei**

[Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. J Pain 2009; 10:113.](#)

[Corli O. Annals of Oncology 2016;27\(6\):1107-15.](#)

# Opioidele

- **Doza este titrată, până la obținerea efectului dorit sau până când apar efecte secundare ce nu sunt ușor de tolerat**
- **Unele efecte adverse se reduc în timpul terapiei, prin apariția toleranței**
- **Unele efecte adverse pot să fie tratate prin alte medicamente adjuvante**
- **Pacienții care nu au mai avut anterior terapie opioidă (opioid-naïve) primesc la început doze reduse**
- **Similar, pentru vârstnici și pacienți cu comorbidități, dozele inițiale sunt reduse**
- **Se începe cu droguri cu efect rapid, care permite titrarea, iar ulterior se realizează conversia înspre preparate cu administrare de 2-3 ori/zi**
- **Riscul supradozării este crescut la doze mari**
- **Weaningul se realizează rapid pentru pacienții cu doze mari (200 mg morphine) și lent la pacienții cu doze reduse (60-80 mg morphine)**

# Managementul efectelor secundare

- **Grețuri și vărsături: antiemetice**
- **Pruritus: antihistaminice**
- **Constipație: modificări dietetice, laxative, methylnaltrexon**
- **Sedare:**
  - Se reduce în timp
  - Reducerea dozelor de opioid
  - Schimbarea cu un alt opioid
  - Psihostimulante
- **Hiperalgezia indusă de opioide**
  - [Chu LF, Angst MS, Clark D. Clin J Pain 2008; 24:479.](#)
  - Schimbarea cu un alt opioid
    - [Induru RR, Davis MP. Am J Hosp Palliat Care 2009; 26:470.](#)
  - Suplimentarea cu terapie non-opioidă

# Schimbarea terapiei opioide

- Pentru obținerea efectului analgetic dorit
- Se calculează doza echianalgetică pentru noul opioid
- Titrarea pentru stabilirea dozei necesare
- Pentru fentanyl transdermic se menține doza echianalgetică
- Pentru metadonă se reduce doza cu 75-90%
- Farmacokinetica pentru metadonă este complexă ( $T_{1/2}$  5 zile)
- Produce prelungirea intervalului QTc
- Methadone – responsabilă pentru 1/3 din decesele asociate terapiei cronice opioide
- Pentru pacienții cu necesar de doze foarte mari → administrare spinală



# Anticonvulsivante

## ■ **Medicația antiepileptică**

- **Carbamazepina**

- Prima linie pentru nevralgia de trigemen
- Previne descărcările neuronale repetitive

- **Gabapentin și pregabalin**

- Previn eliberarea de neurotransmițători
- Utilizate pentru durere neuropată severă

[Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. MedGenMed 2007; 9:36.](#)

- Efecte secundare: amețeală și sedare, euforie

# Anticonvulsivante

- **Gabapentin**

- Nevralgie postherpetică
- Neuropatie diabetică

[Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD007938.](#)

[Chou R, Carson S, Chan BK. J Gen Intern Med 2009; 24:178.](#)

- Se inițiază terapia cu doze reduse, se cresc treptat până la obținerea efectului. Doza maximă 3600 mg/zi în trei prize

- **Pregabalin**

- analog GABA lipofilic

[Feng MR, Turluck D, Burleigh J, et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2001; 26:123.](#)

- Analgezia se obține mai rapid decât prin administrarea de gabapentin

# Antidepresivele

- Utilizate pentru terapia sindroamelor depresive majore
- Efect analgetic obținut cu doze mai mici comparativ cu cele necesare pentru obținerea efectului antidepresiv
- Efectul analgetic se obține și la pacienții care nu suferă de dperesie
- Antidepresivele sunt indicate în durere cronică specifică

- Amitriptylina a fost cea mai intens studiată substanță

[Pilowsky I, Hallett EC, Bassett DL, et al. Pain 1982; 14:169.](#)

[Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G, et al. J Rheumatol 1991; 18:447.](#)

- Doxepina, imipramina, nortriptylina
- Au efect de blocare a recaptării de serotonină și potențează sistemul endogen opioid

[Godfrey RG. Arch Intern Med 1996; 156:1047.](#)

- Antidepresivele triciclice cu reacții adverse anticolinergice marcate sunt contraindicate la pacienții cu afectare cardiovasculară, în special tulburări de ritm și de conducere

# Inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei

- Venlafaxina se poate utiliza pentru durerea neuropată periferică [Gallagher HC. The Cochrane Library 2015](#)
- Duloxetina se utilizează pentru lombalgia cronică și osteoartrită

[Duloxetine \(Cymbalta\) for diabetic neuropathic pain. Med Lett Drugs Ther 2005; 47:67.](#)

[Duloxetine \(Cymbalta\) for chronic musculoskeletal pain. Med Lett Drugs Ther 2011; 53:33.](#)

- 2-4 săptămâni sunt necesare pentru atingerea efectului dorit (150-225 mg/zi)

# Medicația adjuvantă

- **Benzodiazepinele – pentru efect anxiolitic**
- **Administrarea de magneziu**
- **Vitamina D**
- **Antispasmodice, miorelaxante (Baclofen) ± pentru spasmul muscular**
- **Agoniști  $\alpha_2$  centrali- clonidina și dexmedetomidina**
- **Canabinoizi- nabilonul**
- **Bisfosfonați**

# Agenții topici

- Lidocaină 5% gel sau patchuri pentru nevralgie postherpetică și alodinie

[Khaliq W, Alam S, Puri N. Cochrane Database Syst Rev 2007; :CD004846.](#)

- AINS topice— efect modest pentru durerea musculo-scheletală

[Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Cochrane Database Syst Rev 2010; :CD007402.](#)

- Toxina botulinică de tip A – neurotoxină potentă care permite reducerea necesarului de opioid în nevralgia postherpetică

[Xiao L, Mackey S, Hui H, et al. Pain Med 2010; 11:1827.](#)

Safaeian P. Anesthesiology and pain medicine 2016;6(2).

# Medicația adjuvantă

## ■ Capsaicina (alkaloid obținut din ardeiul iute)

- Aplicații repetitive duc la depleția substanței P

[Lee SS, Sohn YW, Yoo ES, Kim KH. J Toxicol Sci 1991; 16 Suppl 1:3.](#)

- Cremă 0.025% sau 0.075% sau chiar mai mult, 3-4 ori/zi (6-8 săptămâni)
  - Patch (8%) ca aplicație unică timp de 60 min
  - Utilizare în nevralgia postherpetică, HIV, neuropatie diabetică
  - Efecte adverse: senzația de arsură, eritem local
-

# Antagoniștii receptorilor NMDA. Ketamina

- Agonist competitiv la nivelul receptorilor N-methyl-D-aspartat
- Receptori AMPA
- Efect antihiperalgezic
- Efect psihotrop, antidepresiv de rezervă pentru cazuri refractare

Gao M. Acta Pharmacol Sinica 2016

Niesters M. British Journal Clin Pharmacol 2016



# Terapiile nonfarmacologice

## ■ Reabilitarea: exerciții fizice

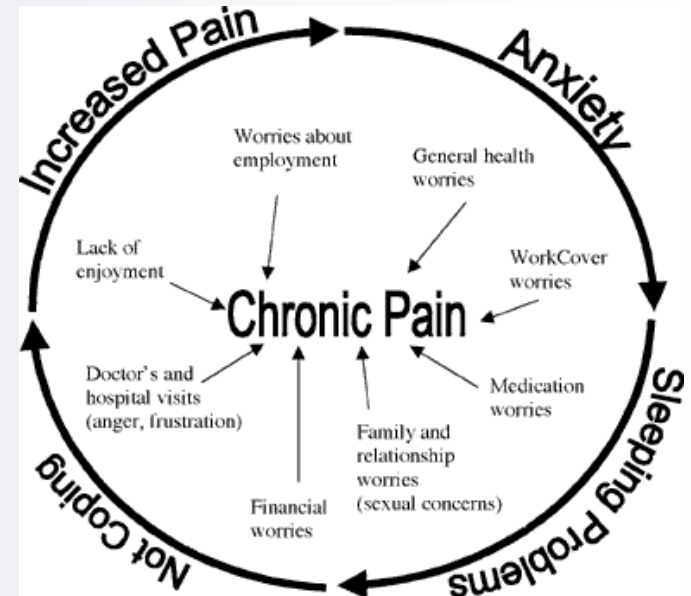
- Acupunctură
- Manipulare chiropractică
- Masaj
- Gimnastică aerobică

## ■ Intervenții psihoeducaționale

- Cognitive – terapie comportamentală, învățarea relaxării
- Terapie familială
- Psihoterapie
- Educarea pacientului

## ■ Alte intervenții

- Stimulare ultrasonică
- Neuromodulare electrică
  - TENS



# Managementul gradual al durerii cronice

- **Durerea cronică nu este o experiență nociceptivă izolată**
- **Selectarea terapiei adecvate impune evaluarea următoarelor trepte:**
  - Step 1 intensitatea dureroasă
  - Step 2 impactul funcțional al durerii
  - Step 3 dispoziție
  - Step 4 calitatea somnului
  - Step 5 risc
  - Step 6 doza necesară

Tauben D. Raj's practical management of pain, 5<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby; 2011

Alford DP. NEJM 2016;374(4):301-3.

Manchikanti L. Current pain and headache reports 2016;20(5):1-9

# Concluzie

- **Managementul pacientului cu durere cronică impune un abord multimodal și pluridisciplinar pentru obținerea rezultatelor optime.**