

OCTREOTIDE: UN POTENTE ANALGESICO NON-NARCOTICO PER INSTILLAZIONE OCULARE

OCTREOTIDE: A POWERFUL NON-NARCOTIC ANALGESIC FOR OCULAR INSTILLATION

Nicola Maratea

*Anestesia, Rianimazione e Terapia del Dolore,
Ospedale di Policoro, ASM Matera*

RIASSUNTO

Lo sviluppo di sostanze alternative per la terapia del dolore risulta necessario per il trattamento di quei pazienti che non tollerano gli effetti collaterali degli oppiacei o che non riescono a ottenere una sufficiente analgesia con questi farmaci. La tecnica da noi utilizzata è stata eseguita con l'instillazione di gocce endo-oculari, 2 ml di soluzione contenente 0,05 mg di octreotide più 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili, ottenendo così una soluzione contenente 0,025 mg/ml di octreotide; la soluzione veniva instillata mediante gocciolatore di precisione che forniva 0,00119 mg/goccia di octreotide. La dose da somministrare, variabile da 1 a 3 gocce per occhio, veniva scelta in base alle caratteristiche del dolore. L'assenza di effetti collaterali e la semplicità di esecuzione hanno spinto a considerare di estremo interesse tale metodica, al fine di ricercare i farmaci e le vie di somministrazione che seguano sempre più i presupposti di tollerabilità e selettività di effetti.

Parole chiave

Octreotide, somatostatina, analgesia

SUMMARY

The development of alternative substances for pain treatment is necessary for patients who cannot tolerate the side effects of opioids or cannot reach an adequate analgesia with these drugs. The technique using the endo-ocular instillation of drops, 2 ml of solution containing 0.05 mg of octreotide plus 1 ml of water for injectable preparations, thus obtaining a solution containing 0.025 mg/ml of octreotide, was instilled via a precision dropping that provided 0.00119 mg / drop of octreotide. Due to characteristics of pain, we administered the doses ranging from 1 to 3 drops per eye. The absence of side effects and the simplicity of execution have prompted to consider this method with extreme interest, in order to research the drugs and routes of administration which follow more the conditions of tolerability and selectivity of effects.

Key words

Octreotide, somatostatine, analgesia

INTRODUZIONE

La somatostatina (SST) è un tetradecapeptide presente negli assoni afferenti che terminano nel corno dorsale, negli interneuroni spinali e nelle vie spinali ascendenti e discendenti.¹⁻⁵

La presenza di somatostatina nella sostanza grigia periacqueduttale, nella sostanza gelatinosa del midollo spinale e nei sistemi del controllo del dolore che scendono dal cervello sottolinea il suo coinvolgimento nell'inibizione della nocicezione.⁶

L'analogo della somatostatina più studiato, l'octreotide, ha mostrato risultati clinici promettenti in pazienti con dolore benigno e dolore da cancro. Contrariamente alla somatostatina, che è un peptide instabile per l'infusione a lungo termine ed è neurotossica, l'octreotide è stabile e atossica.⁷ In uno studio descritto da Penn e collaboratori,⁸ i pazienti con dolore che non avevano risposto dalla terapia con oppiacei orali sono stati trattati con octreotide intratecale, che ha attenuato il dolore e ha ridotto l'uso di oppiacei senza indurre effetti collaterali centrali o sistemici.^{9,10} Il razionale dell'impiego dell'octreotide a scopo antalgico trae origine dalla presenza della somatostatina sia nel sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale) sia a livello periferico.

È stato altresì evidenziato, in pazienti sofferenti di dolore cronico, che il tasso di SST presente nel liquor è notevolmente diminuito. Questi elementi suggeriscono che la somatostatina svolge un ruolo nella fisiologia della nocicezione, oltre che nella modulazione delle funzioni cognitive (miglioramento della memoria).¹¹

La necessità di sviluppare queste terapie alternative si basa su tre fattori. In primo luogo, gli oppiacei intratecali possono non essere ideali per ogni tipo di paziente. I motivi che possono giustificare un insuccesso del trattamento sono: analgesia inadeguata (soprattutto in pazienti con dolore di tipo neuropatico o misto); intolleranza agli effetti collaterali dosi-limitanti (per esempio nausea, prurito, sonnolenza o depressione respiratoria); sviluppo di tolleranza.

In secondo luogo, malgrado il fatto che l'assuefazione agli oppiacei sia un'evenienza rara nel trattamento del dolore,¹² diversi medici e pazienti temono lo sviluppo di una dipendenza fisica e psicologica in caso di terapia oppiacea prolungata.

In terzo luogo, i progressi compiuti dalla ricerca e la migliore comprensione della neurofisiologia del dolore hanno consentito di identificare nel midollo spinale diversi recettori dei neurotrasmettitori che modulano la trasmissione del dolore.

MATERIALI E METODI

La somministrazione di farmaci per instillazione endo-oculare riduce il dolore e migliora la qualità della vita di quei pazienti che non rispondono in maniera ottimale alle terapie con analgesici orali ed endovenosi. Abbiamo studiato l'effetto della somministrazione di octreotide per instillazione oculare bilateralmente in 118 pazienti (*Tabella 1*) alla dose di 2 ml di soluzione corrispondenti a 1 ml di octreotide pari a 0,05 mg e 1 ml di acqua per preparazione iniettabile, ottenendo così una soluzione contenente 0,025 mg/ml di octreotide. Tale soluzione veniva instillata mediante gocciolatore di precisione che forniva 0,00119 mg/goccia di octreotide.

La dose quotidiana da somministrare era variabile da 1 a 3 gocce per occhio sulla base delle caratteristiche del dolore. L'interessante attività analgesica di questa sostanza è stata più

Tabella 1
Caratteristiche dei pazienti

Patologia	Numero pazienti	Maschi	Femmine	Età
A) Cefalea tensiva e vasomotoria	11	3	8	27±7
B) Nevralgia trigeminale	21	11	10	44±1
C) Cervicobrachialgia/Lombosciatalgia	28	15	13	50±3
D) Poliartrosi/Goniartrosi	17	9	8	80±5
E) Cancro prostatico	10	10	0	65±2
F) Nevralgia post-erpetica	11	6	5	25±1
G) Dismenorrea	20	0	20	15±1

volte confermata, prima sui ratti e poi sull'uomo ed è correlata massivamente a una inibizione della liberazione della sostanza P.^{13,14}

Il ganglio sfenopalatino, per i suoi complessi rapporti anatomici con il ganglio di Gasser attraverso il nervo vidiano e con le vie simpatiche e parasimpatiche, rappresenta un ampio raggruppamento di neuroni della testa, del collo e intracranici; si può così spiegare l'analgesia indotta dal suo blocco,¹⁵ peraltro già casualmente osservata e descritta in corso di interventi ORL;¹⁵ per cui se ne raccomanda l'impiego nei disturbi dolorosi del cranio e della faccia, oculari, tiroidei.¹⁶⁻¹⁹

Recentemente il suo impiego è stato riportato alla luce, con interessanti prospettive nella terapia del dolore. Ottenuto un consenso informato, abbiamo trattato con tale metodica, in regime ambulatoriale, un gruppo di pazienti affetti da sindromi algiche diverse (Figura 1), nei quali si era ottenuto un controllo insufficiente della sintomatologia dolorosa con i precedenti trattamenti terapeutici.

Lo score di intensità del dolore è stato valutato in condizione di base e successivamente a ogni applicazione del protocollo terapeutico, mediante analogo visivo di Scott-Huskinson,²⁰ invitando ciascun paziente a segnare l'intensità del proprio dolore su una scala lineare di 10 cm (range 0-10); contemporaneamente, ogni incidenza sull'equilibrio organico veniva valutata mediante indagini ematochimiche (azotemia, glicemia, creatininemia, emocromo, elettroliti, PT), rilievi pressori e di frequenza cardiaca.

I dati rilevati venivano valutati statisticamente mediante T-test di Stu-

dent per dati appaiati, considerando significativi i valori di $P < 0,05$.

RISULTATI

In nessun caso si sono osservati effetti negativi sui parametri cardiocircolatori e neuronali, né reazioni locali; si è verificato un caso di vertigine alla quinta applicazione di octreotide, risoltosi spontaneamente. Rispetto ai valori di base, la riduzione dei punteggi del dolore si è mostrato statisticamente significativa in tutti i pazienti trattati (Figura 2).

La comparsa dell'effetto si notava gradualmente con miglioramento delle condizioni psico-fisiche già dopo il 5° trattamento e con un massimo di efficacia dopo la prima settimana, cui seguiva un periodo di remissione alla fine del ciclo valutabile mediamente in circa un mese.

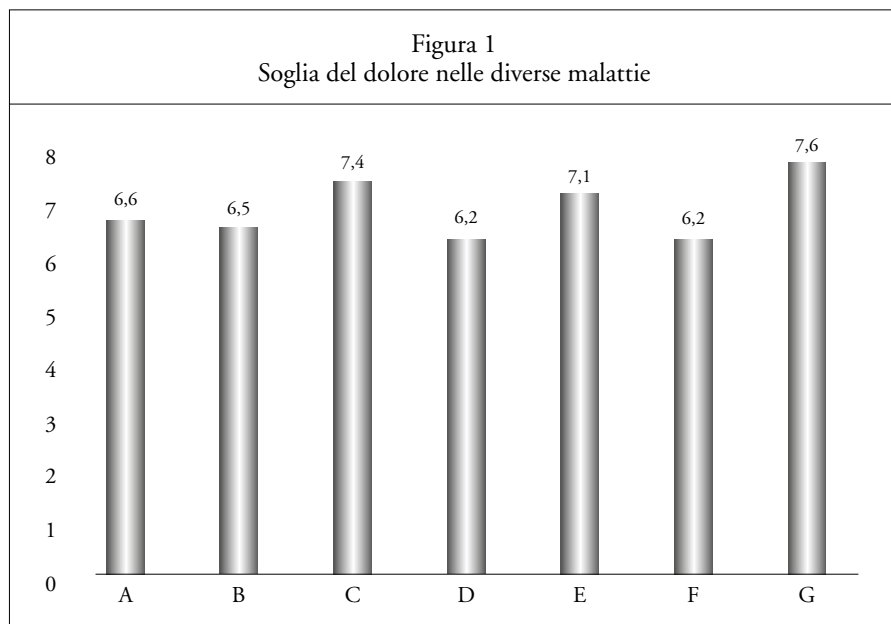
In particolare, i risultati migliori sono stati ottenuti in 27,12 per cento di pazienti affetti da cefalea, nei quali si è osservato un progressivo miglioramento della sindrome dolorosa con riduzione della frequenza, della durata e della intensità degli attacchi.^{21,22}

In alcuni pazienti affetti da emicrania senza aura, già dopo cinque instillazioni oculari, si osservava una riduzione significativa della intensità algica (4,7 vs 6,8 basali), sebbene la durata fosse sostanzialmente analoga ai valori basali ($17,4 \pm 7$ h/die vs $19,2 \pm 5$). In questi pazienti, dalla 5° alla 15° applicazione oculare si è registrato un miglioramento costante e continuo sino alla scomparsa totale della sintomatologia alla 20° applicazione.

Un follow-up, eseguito a 30 giorni dall'ultima instillazione di octreotide, confermava la persistenza degli effetti raggiunti.

Negli altri due pazienti (1,7 per cento

Figura 1
Soglia del dolore nelle diverse malattie



di questo gruppo) i risultati sono stati meno brillanti, anche per una scarsa collaborazione dei pazienti.

Comunque, alla fine del trattamento, entrambi i pazienti affermavano di stare meglio.

Il 9,4 per cento dei pazienti con nevralgia-posterpetica (NPE) T1-T7 a sinistra di più di sei mesi aveva già assunto carbamazepina e FANS senza alcun effetto. L'instillazione è stata effettuata dopo wash-out di una settimana con effetto benefico.

Il 17 per cento dei pazienti sofferenti di dismenorrea facevano uso routinario di forti dosi di FANS, lamentavano scarsi effetti analgesici ed erano spesso costrette a interrompere la normale attività lavorativa.

I pazienti affetti da lombosciatalgia acuta (8,5 per cento) e da cervicobrachialgia (15,3 per cento) presentavano un quadro sintomatologico imponente caratterizzato dall'impossibilità a deambulare e muovere il braccio sinistro.

Questo quadro sintomatologico era insorto tre giorni prima ed era stato trattato senza alcun effetto con diclofenac sodico.

CONCLUSIONI

L'octreotide è uno dei neurotrasmettitori che gioca un ruolo importante nella trasmissione del dolore anche se l'esatto meccanismo è ancora in parte oscuro.²³

Sembra che la somatostatina possa inibire la trasmissione dello stimolo nocicettivo inibendo la liberazione di sostanza P, contenuta soprattutto nelle fibre nervose amieliniche o scarsamente mielinizzate.²⁴ Gli studi ef-

fettuati sull'animale da esperimento e sull'uomo, dimostrano che la somministrazione intratecale di SST innalza la soglia del dolore e che non presenta tolleranza crociata con la morfina.

Nella ricerca di nuove e più efficaci vie di somministrazione dell'octreotide, in grado di permettere alla molecola di attraversare la barriera ematoencefalica, è stata individuata, fra le altre, anche la via per instillazione oculare.

Nei casi da noi trattati con instillazione oculare, la rapidità di insorgenza dell'effetto analgesico e la lunga durata dello stesso, sembrano rappresentare una via particolarmente indicata. In nessun paziente sono state osservate reazioni collaterali sia locali che sistemiche, con l'eccezione di un modico bruciore alla somministrazione, della durata di pochi secondi.

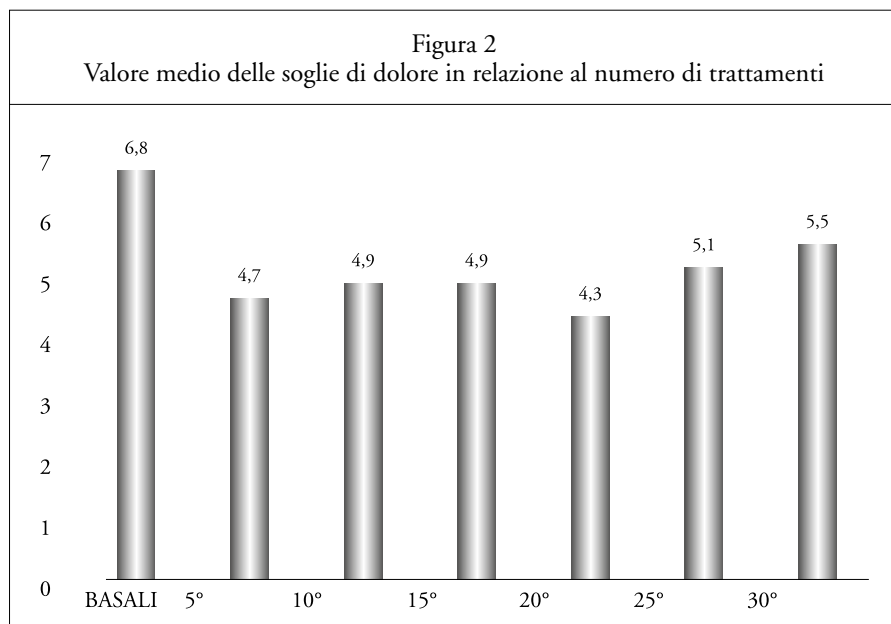
L'esame del fondo oculare effettuato prima e dopo la somministrazione

non ha evidenziato macroscopicamente alterazioni della morfologia dei vasi dell'occhio, nè si sono verificati disturbi del visus.

La fluorangiografia ha confermato tali dati. Si può concludere che esiste un trasporto della sostanza (octreotide) dall'occhio e dal ganglio sfenopalatino all'encefalo.

Ciò spiega, a nostro avviso, perchè l'analgesia abbia le caratteristiche del controllo centrale del dolore, con effetto positivo su ogni quadro doloroso, anche quello da ernia del disco lombare, da metastasi in D12, da neoplasia prostatica e casi affini.²⁵⁻²⁷

Lasciando aperte le problematiche oggetto di successivi studi, abbiamo voluto riportare la nostra esperienza mediante applicazione locale di octreotide, che sembra promettere l'apertura di una nuova via di approccio nella terapia del dolore.



BIBLIOGRAFIA

- 1) Agnusdei D, Civitelli R, Gonnelli S, Francini G, Camporeale A, Gennari C. Calcitonin and somatostatin-induced analgesia in pain from cancer. In: Pain and Reproduction, 1988: p.23.
- 2) Berger J, Pyles S, Saga-Rumley S. : Does topical anesthesia of the sphenopalatine ganglion with cocaine or lidocaine relieve low back pain. *Anesth Analg* 1986; 65:700.
- 3) Mocavero G. Analgesia selettiva con morfina perinervosa. *Incontri di Anestesia, Rianimazione e Scienze affini* 1981; 16:1.
- 4) Mocavero G. La somatostatina, la morfina e la lidocaina, somministrate mediante aerosol nasale, instillazione oculare e sul ganglio sphenopalatino, danno analgesia. *Recent Advances in Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency* 1990; Edr. A.P.I.C.E. p.261.
- 5) Lebovits A.H, Howard A, Lefkowitz M.: Sphenopalatine ganglion block: clinical use in the pain management clinic. *The Clinical Journal of pain* 1990;6:131-136.
- 6) Mollenholt P., Rawal N, Gordh T, Olsson Y. : Intrathecal and epidural somatostatin for patients with cancer. Analgesic effects and postmortem neuropathologic investigations of spinal cord and nerve roots. *Anesthesiology* 1994;81:534-542.
- 7) Rawal N.: Spinal antinociception: clinical aspects. *Ann Med* 1995;27:263-268.
- 8) Penn R.D, Paice J.A, Kroin J.S. : Octreotide: a potent new non-opiate analgesic for intrathecal infusion. *Pain* 1992;49:13-19.
- 9) Maratea N. Low volume of local anaesthetic in combined spinal-epidural anaesthesia (CSE) for caesarean section. *ALR* 2004;13:49-53.
- 10) Maratea N. Sequential combined spinal-epidural anaesthesia (CSE) for femoral fracture surgery in elderly patients. *Acta Anaesth Ital* 2007;58:279-288.
- 11) Beal MF, Martin JB. Effects of somatostatin on striatal dopamine. *Neurology (NY)* 1984;34, Suppl 1:98.
- 12) Portenoy R.K, Savage S.R.: Clinical realities and economic considerations: special therapeutic issues in intrathecal therapy – tolerance and addiction. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(Suppl.): S27-S35.
- 13) Lembeck F, Holzer P: Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilatation and neurogenic plasma extravasation. *Naunyn-Schmiedberg's Arch.exp Path Pharmacol* 1989; 310: 175.
- 14) Lembek F, Donnerer J, Bartho L. Inhibition of neurogenic vasodilatation and plasma extravasation by substance P antagonist somatostatin and D-met. Pto enkephalinamide. *Eur J Pharmacol* 1982; 85: 171.
- 15) Steuart D, Lambert V. Further observations on sphenopalatine ganglion. *J Laryng Otol* 1934;49: 319.
- 16) Williams G, Ball JA, Lawson R.A, Joplin J, Bloom SR. Analgesic effect of somatostatin analogue (octreotide) in headache associated with pituitary tumours. *Br Med J* 1987; 215: 247.
- 17) Yaksh TL. Spinal somatostatin for patients with cancer. Risk-benefit assessment of an analgesic. *Anesthesiology* 1994;81: 531-533.
- 18) Kroin JS, O'Dorisio TM, Penn RD, Haklin MF, Howe B.A. Distribution of a somatostatin analog after continuous intraventricular administration. *Neurosurg* 1989; 24: 744-748.
- 19) Paice JA, Penn RD et al. Intrathecal octreotide for relief of intractable nonmalignant pain: 5-year experience with two cases. *Neurosurg* 1996; 38: 203-207.
- 20) Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2: 175-184.
- 21) Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. *Pain* 1984; 35:9.
- 22) Moskowitz MA, Reinhard JF et al. Neurotransmitters and fifth cranial nerve: is there relation to headache phase of migraine? *Lancet* 1979; 883.
- 23) Shook JE, Pelton JT et al. Mu opioid antagonist properties of a cyclic somatostatin octapeptide in vivo: identification of Mu receptor-related functions. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 242: 1-7.
- 24) Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Satoh M. and Takagi H. Evidence that substance P and somatostatin transmit separate information related to pain in the spinal dorsal horn. *Brain Res* 1985; 325: 294-298.
- 25) Chrubasik J, Meynadier J, Blond S et al. Somatostatin, a potent analgesic. *Lancet* 1984; 2: 1208-1209.
- 26) Meynadier J, Chrubasik J, Dubar M and Wunsch E. Intrathecal somatostatin in two terminally ill patients. *Pain* 1985; 23:9-12.
- 27) Williams G, Ball JA, Lawson RA, Joplin GF and Bloom SR. Analgesic effect of somatostatin analogue (octreotide) in headache associated with pituitary tumours. *BMJ* 1987; 295: 247-248.

