

Corso di Laurea in Farmacia

Gestione dell'automedicazione

Dolore



Scuola di specializzazione in Geriatria

Azienda Ospedaliero – Universitaria, Ospedali Riuniti di Trieste

Definizione

Definizione di DOLORE

IAPS International Association for the Study of Pain® 1979
<http://www.iasp-pain.org>

Spiacevole esperienza sensoriale ed emotiva associata a danno tissutale reale o potenziale

DOLORE non equivale a NOCICEZIONE:

non si tratta di semplice percezione, ma di complessa esperienza sensoriale, è uno stato psicologico e soggettivo, molto spesso correlato con una causa fisica, che si concretizza in **emozione!**

Il dolore è ciò che il paziente dice che esso sia, ed esiste ogni qualvolta egli ne affermi l'esistenza

Sternbeck 1974

Il dolore..segno di allarme e ... quinto segno vitale

- 1) Frequenza cardiaca
- 2) Pressione arteriosa
- 3) Temperatura corporea
- 4) Frequenza respiratoria
- 5) **DOLORE** (ACUTO E CRONICO)

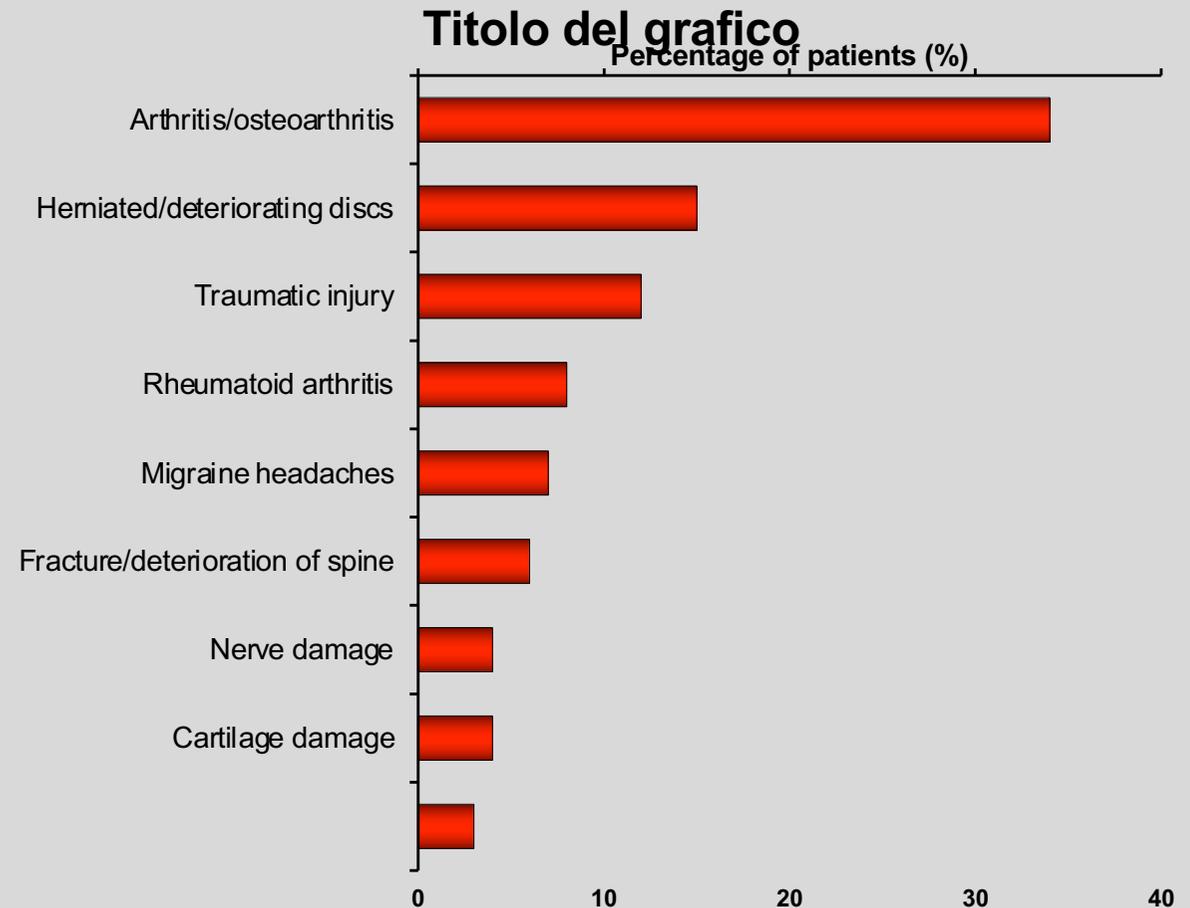
**Dolore:
Quinto Segno
Vitale**

**Joint commission on accreditation of Health
Organizations (JCAHO)**

DOLORE CRONICO in EUROPA: PREVALENZA, IMPATTO SULLA VITA QUOTIDIANA E TRATTAMENTO

Cause di dolore cronico non oncologico

37% → artriti, osteoartrosi
17% → degenerazioni ed ernie discali
14% → traumatismi o esiti di chirurgia
8% → artrite reumatoide
7% → emicrania
6% → fratture vertebrali
4% → dolore neuropatico, colpi di frusta
4% → danni alle cartilagini
3% → altre cause



DOLORE CRONICO in EUROPA: PREVALENZA, IMPATTO SULLA VITA QUOTIDIANA E TRATTAMENTO

Localizzazione del dolore cronico non oncologico

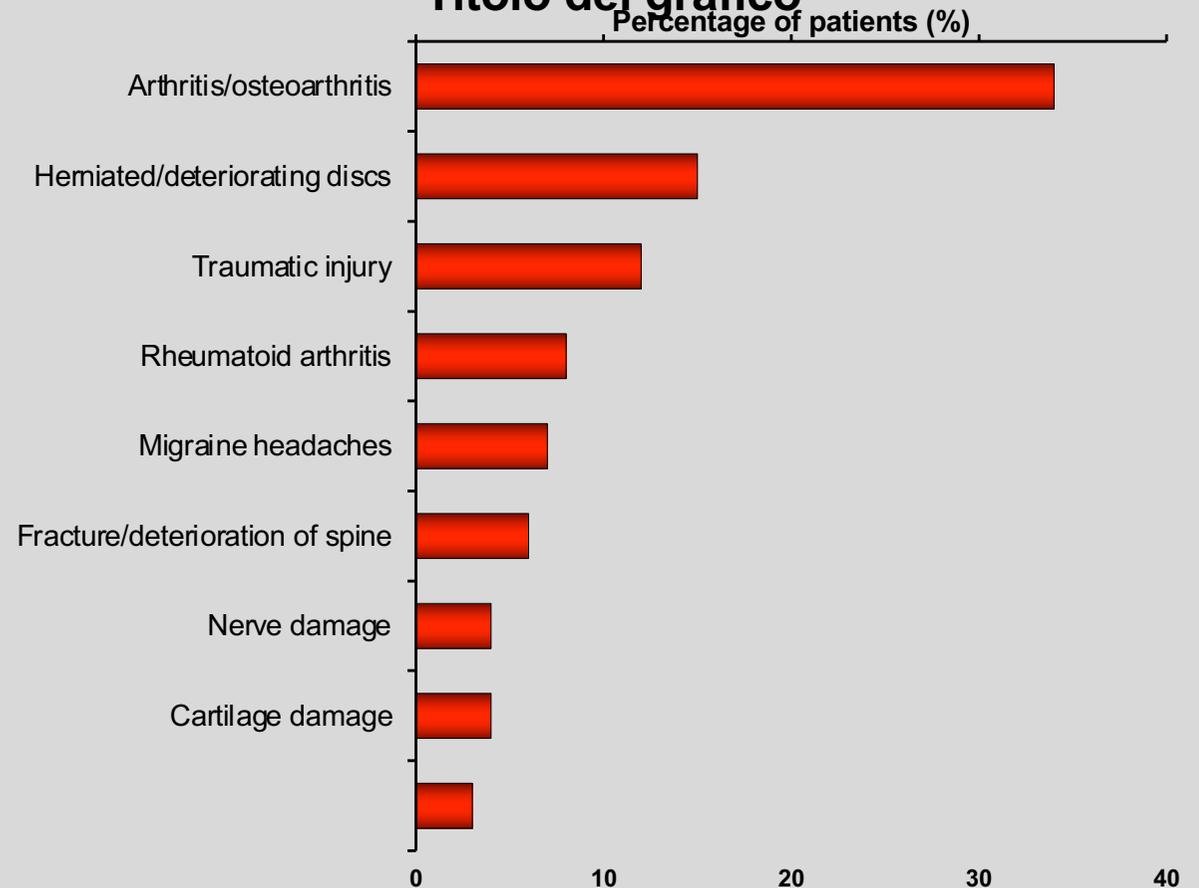
50% → rachide

40% → articolazioni,
(soprattutto ginocchia)

20% → testa-collo

20% → mani-gambe

Titolo del grafico



CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE

Classificazione del dolore

Secondo la durata:

1. Acuto
2. Cronico

Secondo la patogenesi:

- 1) Nocicettivo (somatico o viscerale)
- 2) Neuropatico
- 3) Psicogeno

Secondo la causa:

- 1) Infiammatorio (artropatie infiammatorie, infezioni, dolore post-operatorio)
- 2) Meccanico/compressivo (artrosi, ernie, dolore oncologico da masse in espansione)

La classificazione secondo patogenesi, causa e durata hanno la rilevanza maggiore ai fini terapeutici

Classificazione del dolore

Secondo durata

**DOLORE ACUTO
(TRANSITORIO)**



**Dolore di recente
insorgenza
+/- danno tissutale**

**DOLORE CRONICO
(PERSISTENTE)**



**Dolore che persiste
almeno 3 mesi
oltre la normale
riparazione tissutale**

**EFIC: European Federation of IASP Chapters
IASP: International Association for Study of Pain**

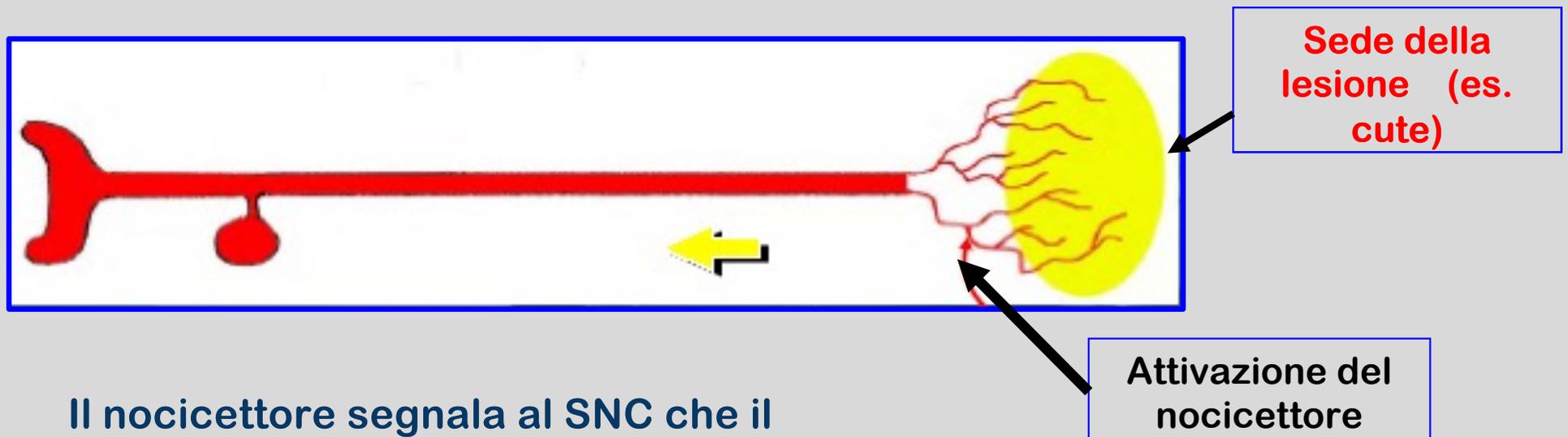
Segni di accompagnamento

ACUTO	CRONICO
Aumento FC, gittata, PA	Disturbi del sonno, irritabilità
Midriasi, iperidrosi del palmo delle mani	Alterazioni dell'appetito e dell'alvo (tendenzialmente STIPSI)
Iperventilazione	Riduzione dell'attività psico-motoria
Ipermotilità, stato ansioso, agitazione psico-motoria ...	Allontanamento sociale, depressione ...

Classificazione del dolore

Secondo patogenesi

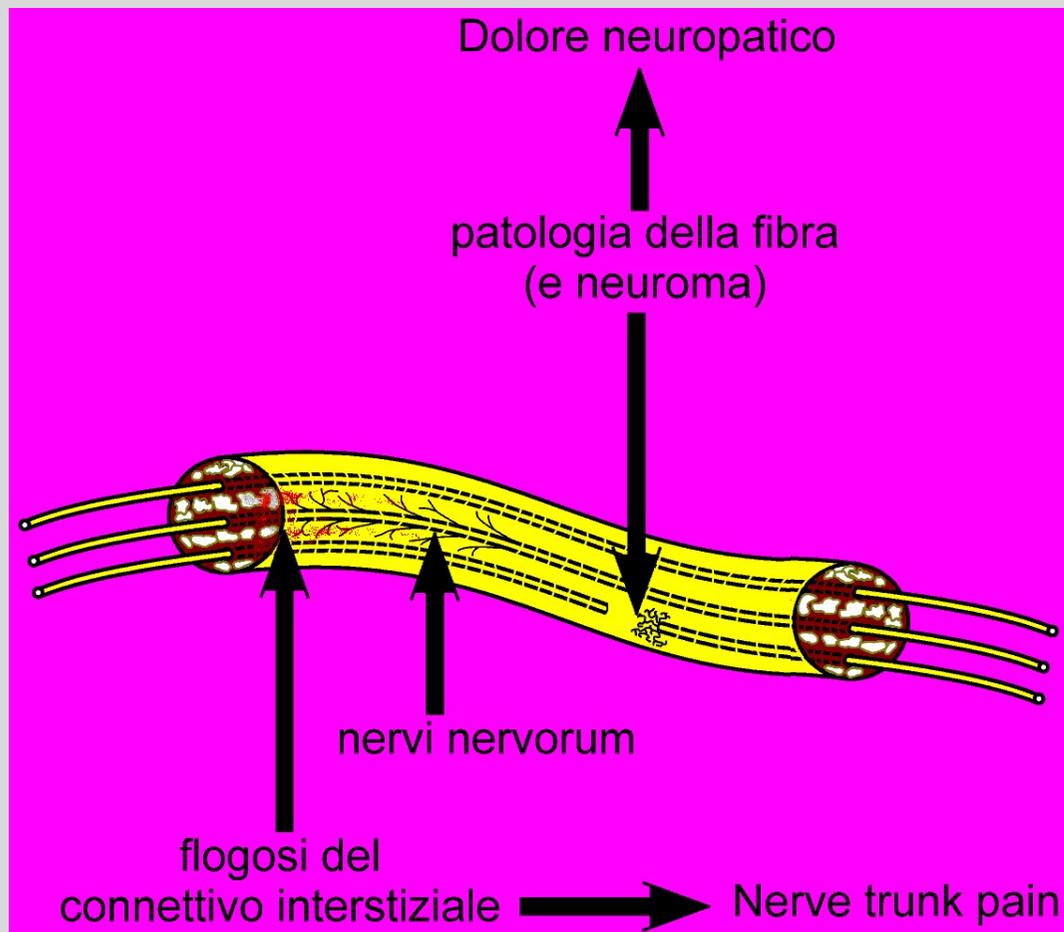
- 1) Nocicettivo: causato dalla stimolazione di un nocicettore (fibra nervosa sensitiva) da parte di uno stimolo che in genere si accompagna a **danno tissutale** .



Il nocicettore segnala al SNC che il tessuto circostante è danneggiato (avviso di pericolo) = Dolore nocicettivo

Classificazione del dolore

2) Neuropatico : causato da **anormale attivita'** della **fibra nervosa** secondaria a **patologia del sistema nervoso o danno diretto** (es neuropatia diabetica, sd tunnel carpale)



Classificazione del dolore

3) Psicogeno : da anomala interpretazione dei messaggi percettivi normalmente avviati e condotti a livello del SNC.

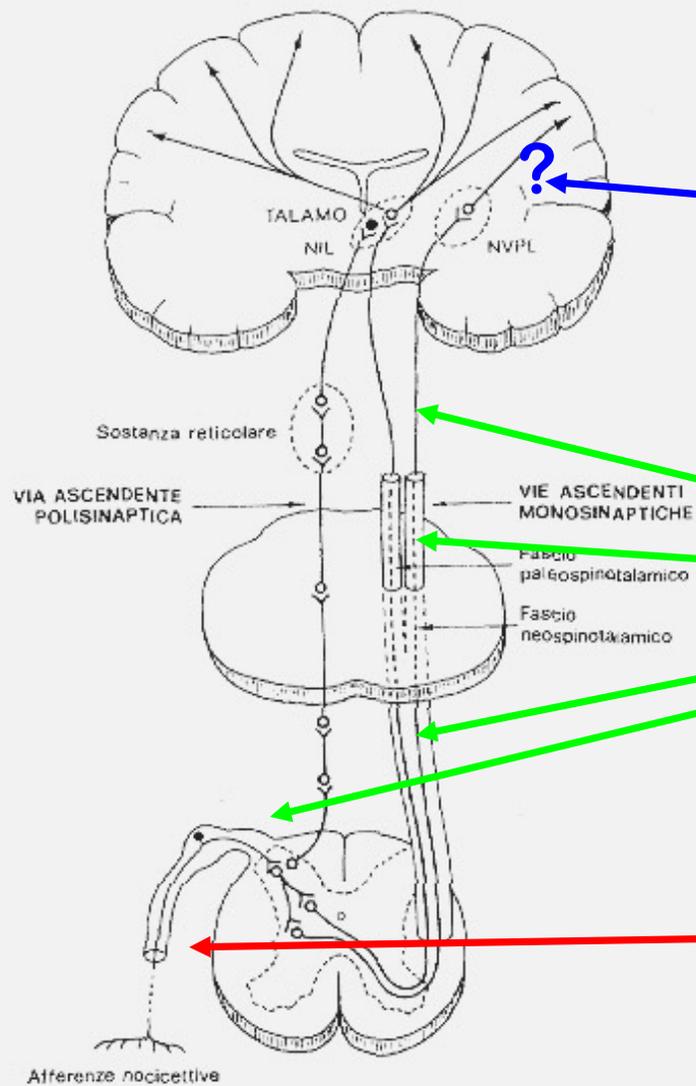
**-Dolore psicosomatico
(Muscle tension pain)**

**- Dolore psicogeno
propriamente detto
(disturbo di conversione, dolore allucinatorio)**

Classificazione del dolore

TIPO	ORIGINE	SEDE	LOCALIZZAZIONE	ESEMPI
1. Nocicettivo	Da lesione delle terminazioni nervose dei tessuti (stimolo dei nocicettori)	• Superficiale	1. Cutaneo 2. Mucoso	• Ferita cutanea • Lesione mucosa
		• Profondo	1. Somatico 2. Viscerale (vero, riferito, riflesso, misto)	• Dolore osseo, muscolare, nerve trunk pain (nevrite) • Distensione capsula epatica, peritonite, pleurite
2. Neuropatico (Non nocicettivo)	Da lesione neuronale, <ul style="list-style-type: none"> • Periferica • centrale • mista 	<ul style="list-style-type: none"> • danno nervi periferici • lesione SNC • mista 	<ol style="list-style-type: none"> 1. demielinizzazione/ Neuroma 2. danno nel SNC 3. danno misto 	<ul style="list-style-type: none"> • da neuroma • dolore post-ictus • nevralgia post-erpetica (NPH)
3. Psicogeno	Psiche		<ol style="list-style-type: none"> 1. Circoscritto 2. Plurifocale 	<ul style="list-style-type: none"> • Muscle Tension Pain • Dolore allucinatorio

Patogenesi del dolore



Le vie ascendenti del dolore
Fonte: Froyz ^{III}, 1989

Dolore psicogeno

nasce nel sistema limbico

Dolore neuropatico

nasce ad un qualsiasi livello del sistema nervoso centrale o periferico

Dolore nocicettivo

Basi anatomiche e neurofisiologiche del DOLORE

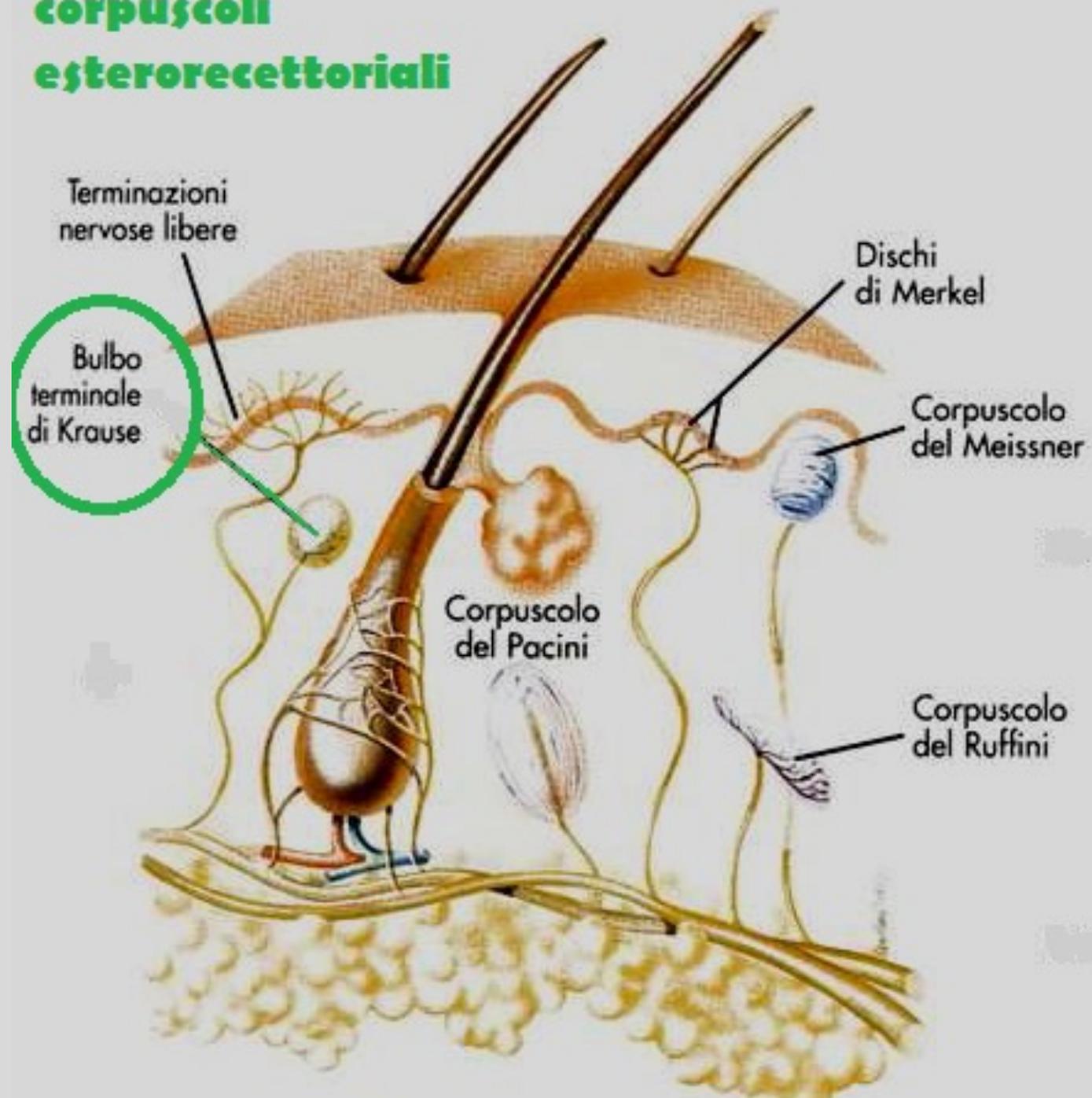
Vie di trasmissione ed elaborazione della sensibilità

- Il sistema della **sensibilità somatica generale** (sistema somestesico) raccoglie stimoli sensitivi provenienti da:
 - Cute e sottocute
 - Visceri
 - articolazioni, tendini, muscoli e ossa
- Gli stimoli sensitivi vengono veicolati da recettori periferici specifici

Vie di trasmissione ed elaborazione della sensibilità somatica generale

RECETTORE		TERMINAZIONI LIBERE	SENSIBILITA'
Termocettori		derma	sensibilità termica
Nocicettori		derma e tessuti profondi	sensibilità dolorifica
Recettori tattili	Recettori follicolari	follicolo pilifero	sensibilità protopatica (non discriminativa)
	Dischi di Merkel, corpuscoli di Meissner	derma	sensibilità epicritica (discriminativa)
	corpuscoli di Ruffini e Pacini	sottocute	pressione e vibrazione
Propriocettori	fusi neuromuscolari		movimento e di posizione
		capsule articolari e cute periarticolare	movimento e posizione

corpuscoli esterorecettoriali



Vie di trasmissione ed elaborazione della sensibilità: Il sistema lemniscale

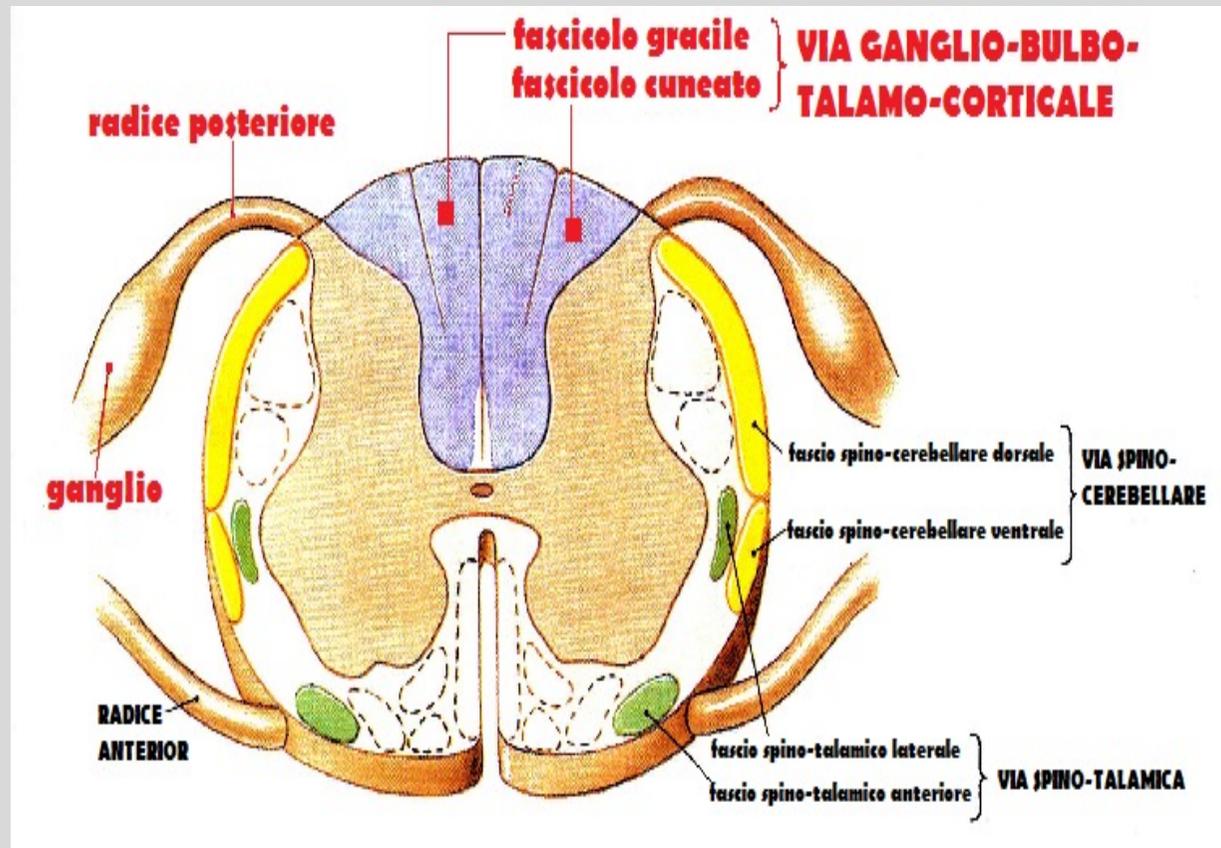
Sensibilità vibratoria, propriocettiva, tattile epicritica

- **Neuroni sensitivi di I ordine:** le afferenze provenienti dai recettori costituiscono i neuroni sensitivi di I ordine i quali penetrano nel corno posteriore della s. grigia midollare e risalgono omolateralmente il midollo lungo le colonne posteriori costituendo

1. Fascicolo gracile di Goll (mediale)
2. Fascicolo cuneato di Burdach (laterale)

- **Neuroni sensitivi di II ordine:** originano dalla sinapsi con i neuroni di I ordine a livello dei *nuclei bulbari* di Goll e Burdach, i neuroni di II ordine costituiscono il lemnisco mediale che raggiunge il talamo (NVPL)

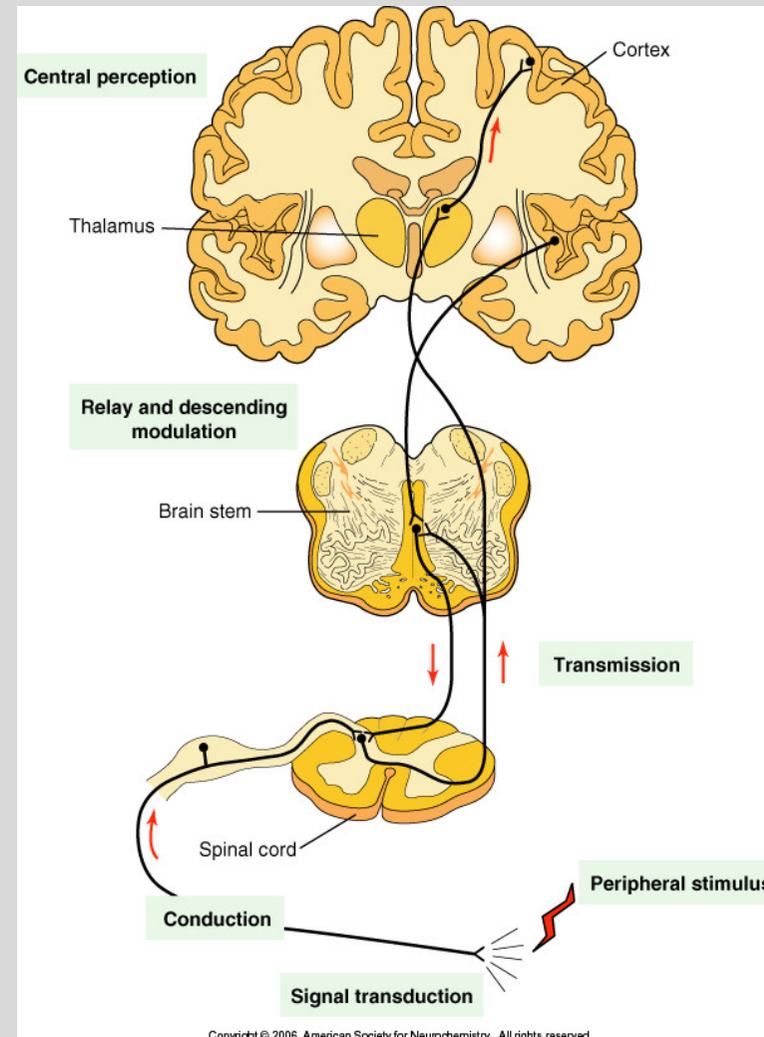
- **Neuroni sensitivi di III ordine:** raggiunge la corteccia parietale specifica (aree parietali somesteseche)



Vie di trasmissione ed elaborazione della sensibilità: Il sistema spino-talamico

Sensibilità dolorifica, termica e tattile protopatica

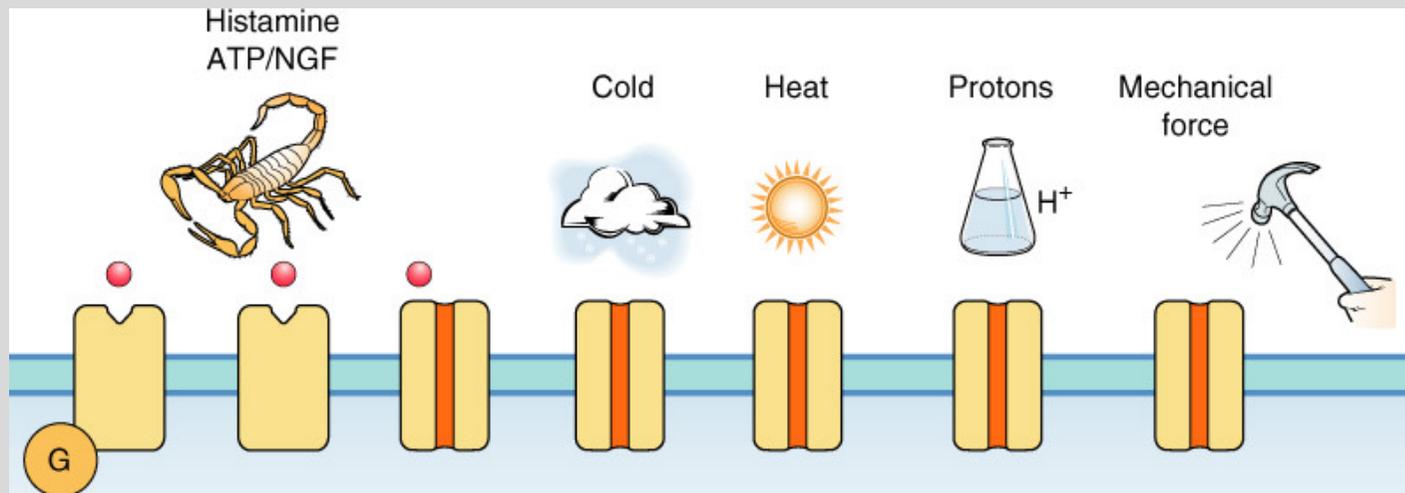
- **Neuroni sensitivi di I ordine:**
le afferenze provenienti dai recettori costituiscono i neuroni sensitivi di I ordine i quali penetrano nel corno posteriore della s. grigia midollare dove contraggono sinapsi con i neuroni di II ordine



Nocicettori e fibre afferenti primarie

I nocicettori possono attivarsi in risposta a:

- stimoli chimici: mediatori infiammazione (istamina, prostanglandine , serotonina, H^+ e K^+ , sostanza P) , ipossia e variazioni di pH
- Stimoli meccanici
- Stimoli termici
- Combinazione di stimoli (recettori polimodali)



Nocicettori e fibre afferenti primarie

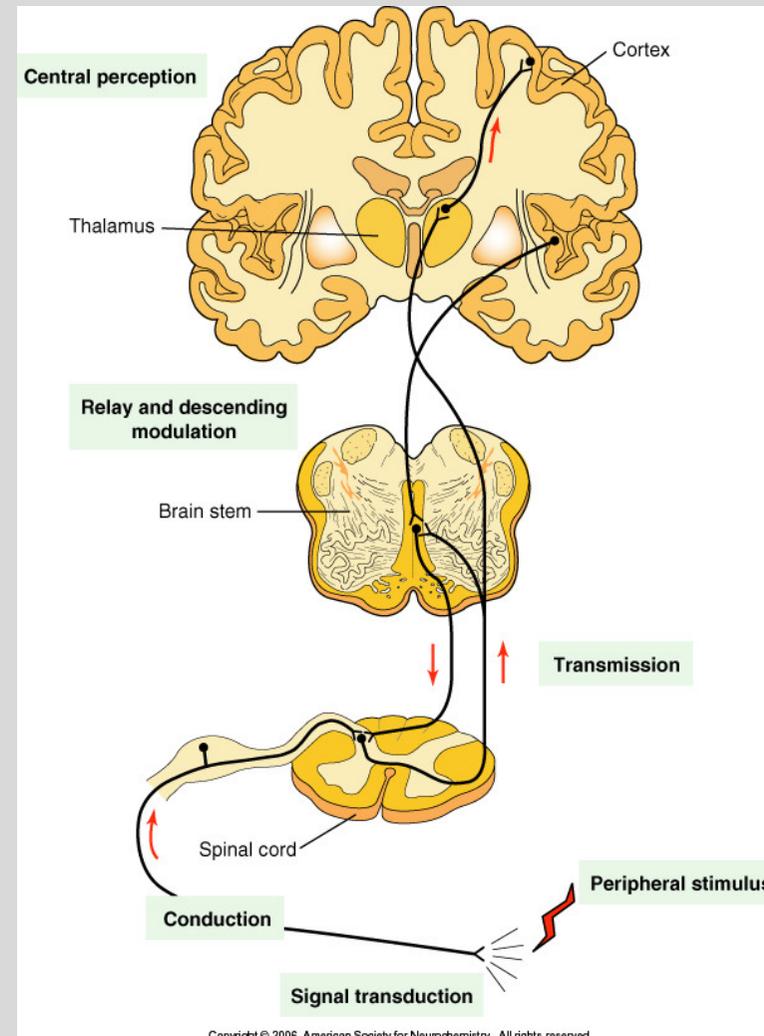
I nocicettori possono essere distinti in base al tipo di fibre afferenti primarie cui fanno capo

- 1) **Fibre A δ :** mielinizzate , con velocita' di conduzione **media** (15 mt/sec) responsabili del dolore acuto, ben localizzato e del riflesso di fuga .
- 2) **Fibre C:** fibre amieliniche, con velocita' di conduzione **bassa** (2 mt/sec), responsabili del dolore a carattere sordo-urente e diffuso
- 3) **Fibre A β :** fibre mielinizzate , con velocita' di conduzione **elevata** (50 mt/sec), **sono le fibre attivate nel dolore neuropatico e coinvolte nel meccanismo del GATE CONTROL**

Vie di trasmissione ed elaborazione della sensibilità: Il sistema spino-talamico

Sensibilità dolorifica, termica e tattile protopatica

- **Neuroni sensitivi di II ordine:** gli assoni dei neuroni di II ordine decussano nella commissura bianca e ascendono lungo il cordone antero-laterale costituendo il fascio spino-talamico il quale termina nel talamo (NVPL)
- Alcune proiezioni raggiungono la sostanza reticolare del tronco encefalico, l'ipotalamo e l'ipofisi, sono responsabili della risposta autonoma e neuroendocrina



Trasmissione dal 1° al 2° neurone

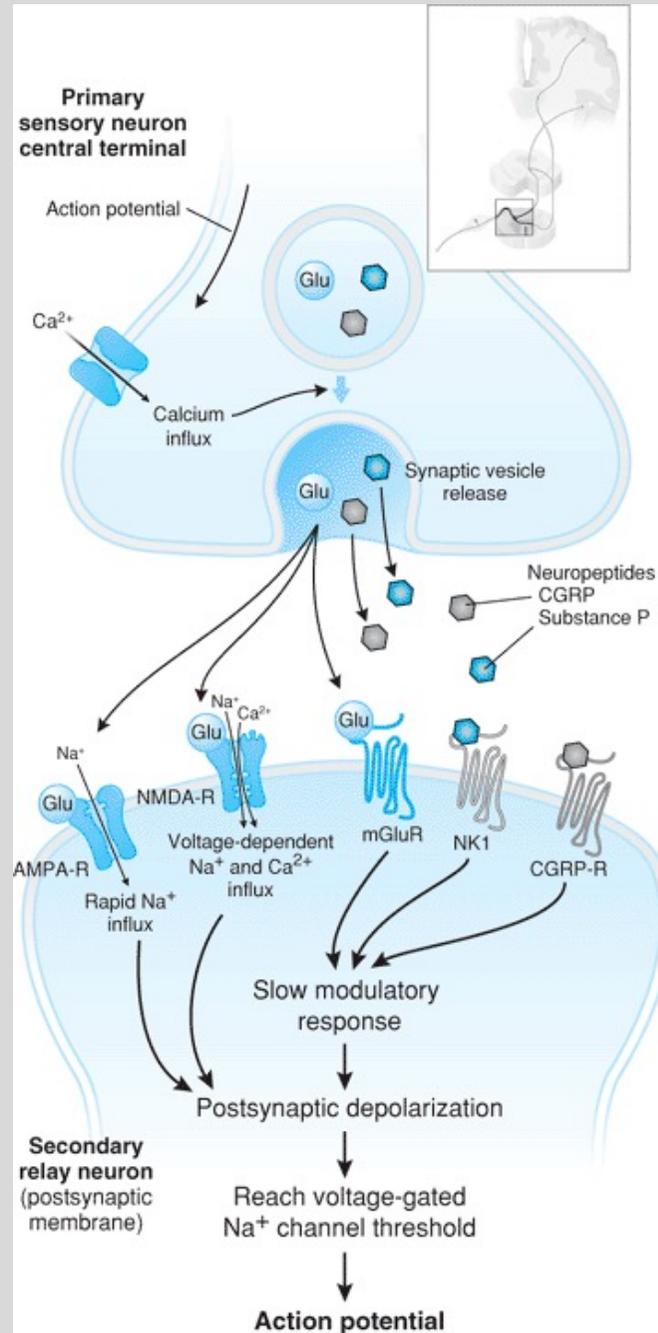
Periphery

1° neurone

Spinal Cord

2° neurone

CNS



Neurotrasmettitori
Eccitatori

- glutamato e aspartato
- sostanza P
- bradichinina

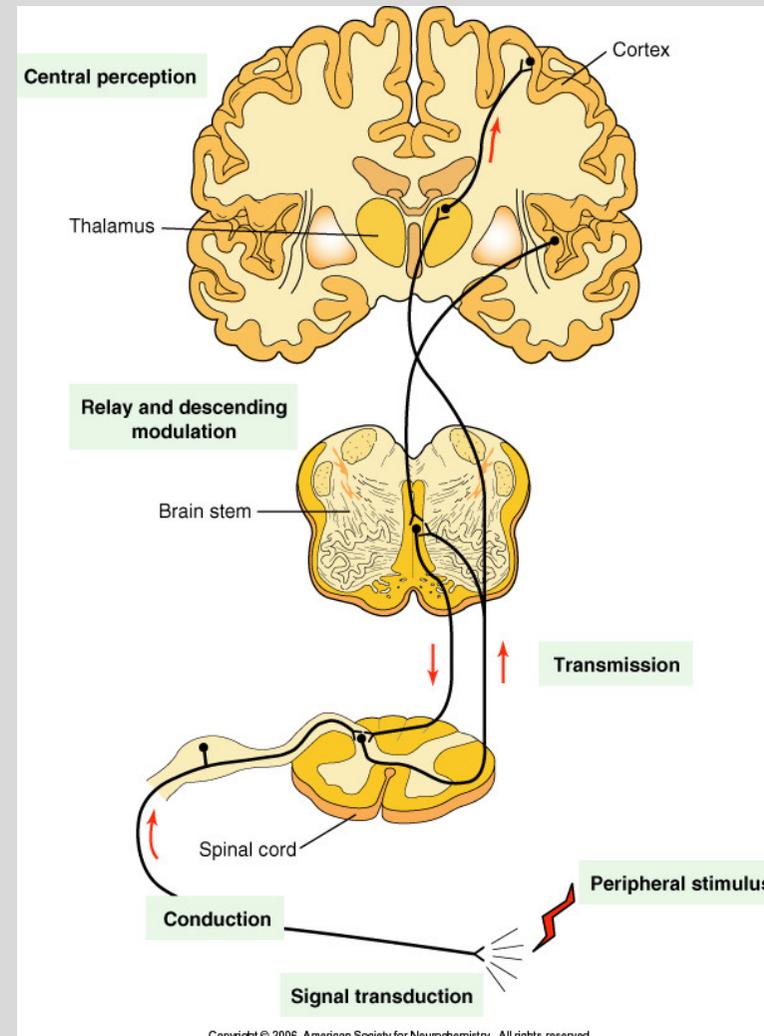
Neurotrasmettitori
Inibitori

- oppioidi endogeni (b-endorfina)
- GABA

Vie di trasmissione ed elaborazione della sensibilità: Il sistema spino-talamico

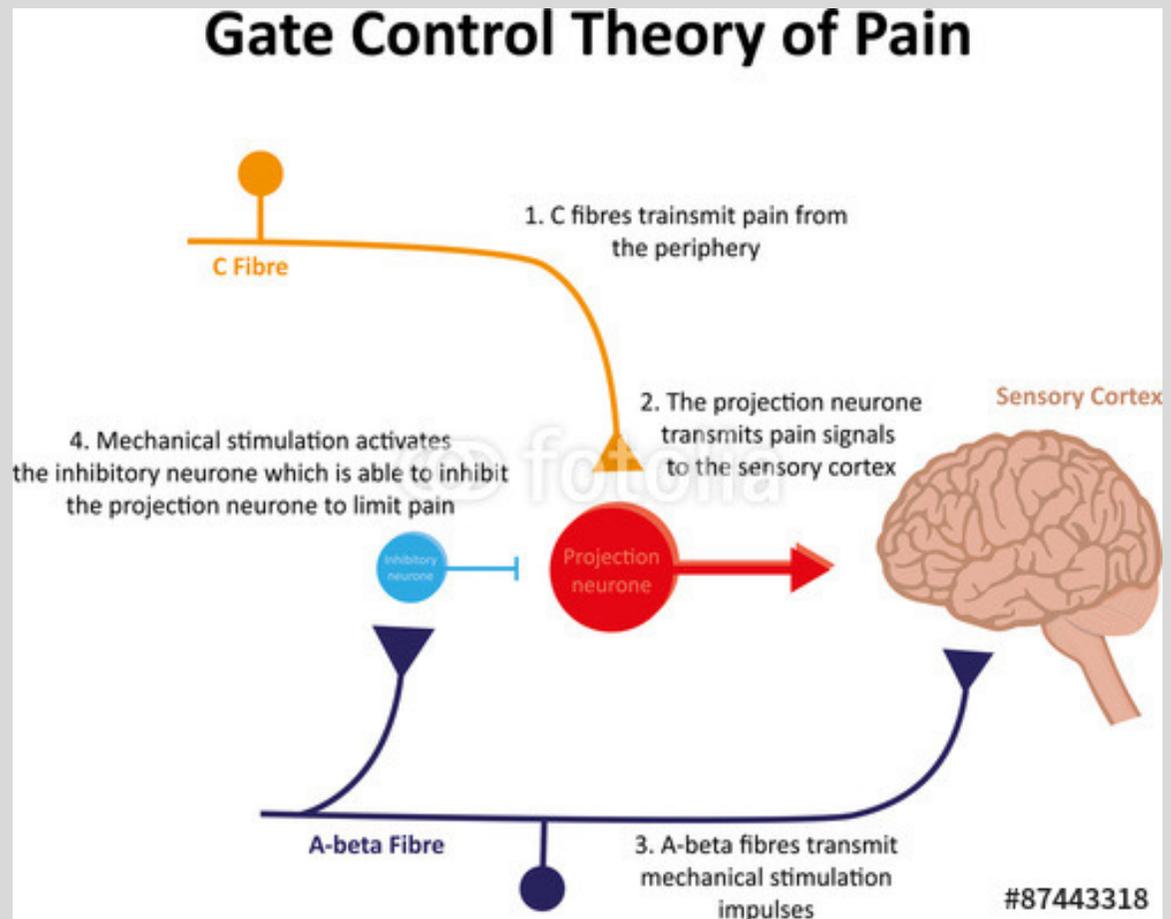
Sensibilità dolorifica, termica e tattile protopatica

- **Neuroni sensitivi di III ordine:** raggiungono la corteccia parietale specifica (aree parietali somestesiche di Brodmann) dove avviene la percezione del dolore.
- Alcune proiezioni raggiungono il sistema limbico (componente emozionale)



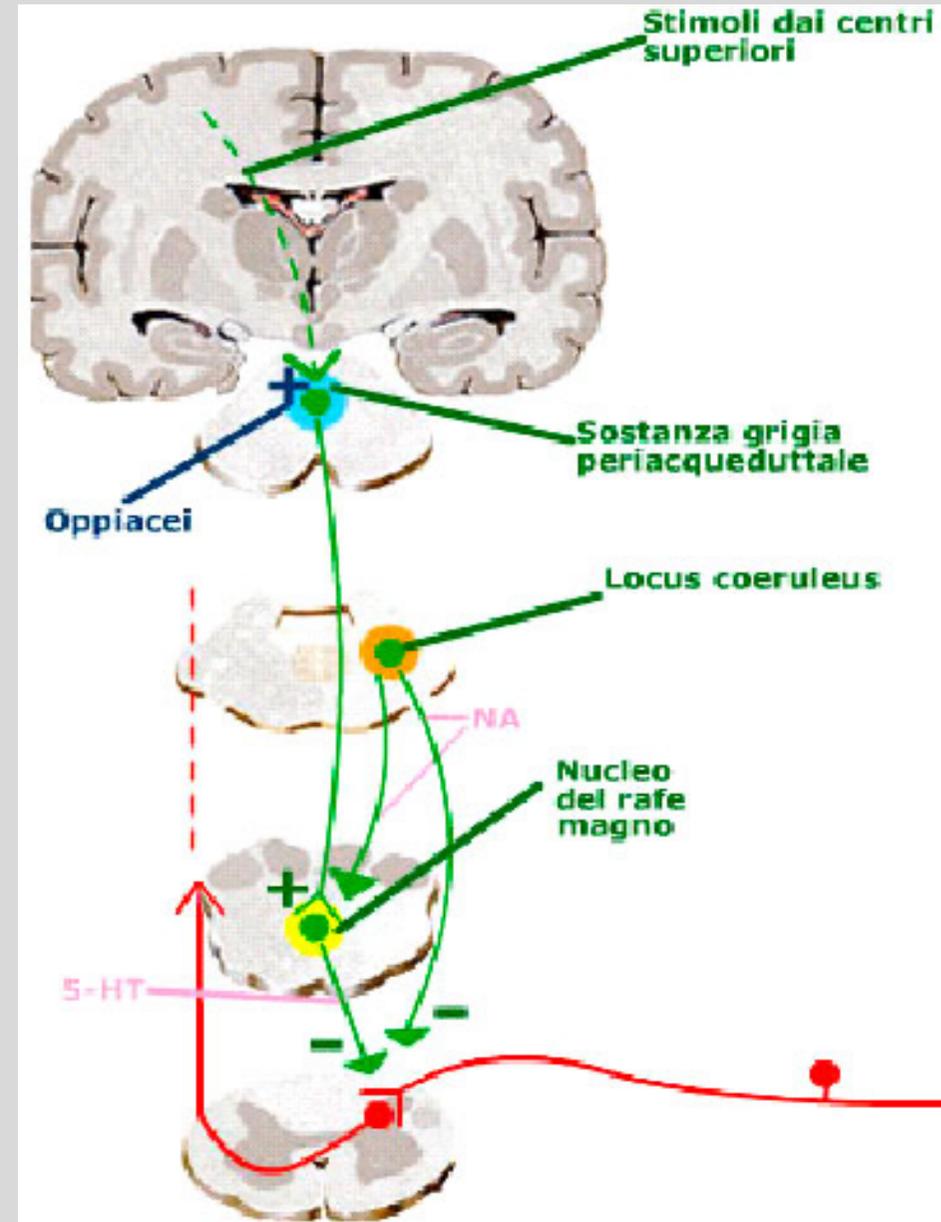
Controllo delle afferenze nocicettive: Gate control

- Il sistema lemniscale è in grado di inibire il sistema spino-talamico mediante interneuroni inibitori siti a livello delle corna posteriori del midollo e a livello dei nuclei talamici
- Le afferenze lemniscali viaggiano lungo vie ad alta velocità raggiungendo le stazioni di interconnessione prima delle spinotalamiche
- mediante gli interneuroni inibitori, le fibre lemniscali elevano la soglia di attivazione dei neuroni di II e III ordine della via spino-talamica, esercitando così un filtro sulle afferenze nocicettive



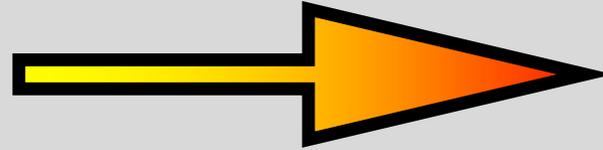
Controllo delle afferenze nocicettive: Modulazione discendente

- Le vie inibitorie discendenti partono da alcuni **nuclei del tronco cerebrale** (locus coeruleus e nucleo del rafe magno) e raggiungono i neuroni spinali.
- I neurotrasmettitori coinvolti sono **serotonina (5-HT)** e **noradrenalina (NA)**.
- I neuroni serotoninergici del nucleo del rafe magno vengono attivati anche da fibre provenienti dal **mesencefalo** (grigio periacqueduttale →PAG), area ricca di recettori per gli **oppiacei**.



Dolore acuto

Dolore CRONICO



DOLORE CRONICO

persiste oltre la guarigione (3 - 6 mesi)

Non sempre riferibile ad un evento causale

Intensità non sempre correlabile allo stimolo che lo ha causato

Non sempre ben localizzabile

Ha perso la sua funzione di allerta e protezione

CRONICIZZAZIONE DEL DOLORE

SENSIBILIZZAZIONE: sviluppo di un' aumentata risposta ad uno stimolo in seguito ad un contatto ripetuto



DUE MECCANISMI FISIOPATOLOGICI



Sensibilizzazione periferica

aumento della reazione ad uno stimolo là dove si presenta il dolore

Sensibilizzazione centrale

coinvolge meccanismi spinali e sovraspinali di intensificazione

SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA

Lesione tissutale



Rilascio di mediatori (bradichinina, istamina, prostaglandine, H⁺, sostanza P)



Aumento permeabilità capillare
Riduzione della soglia dei nocicettori
Attivazione spontanea dei recettori
Attivazione dei neuroni silenti circostanti
Stimolazione della mastcellule



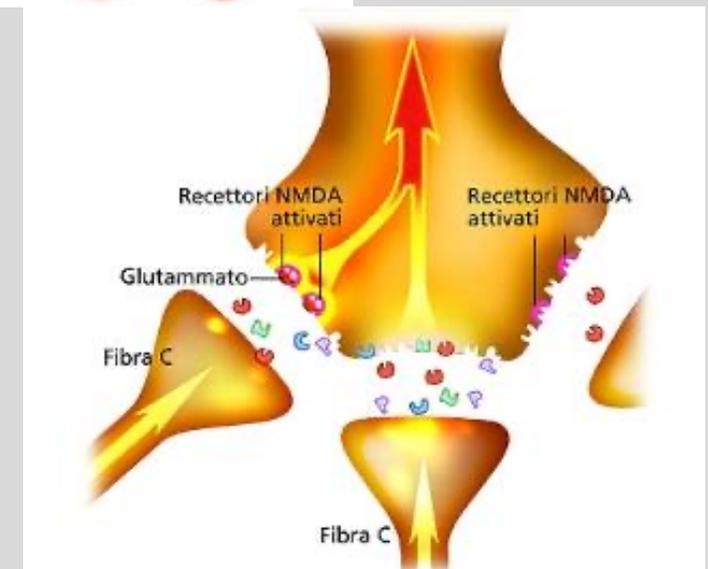
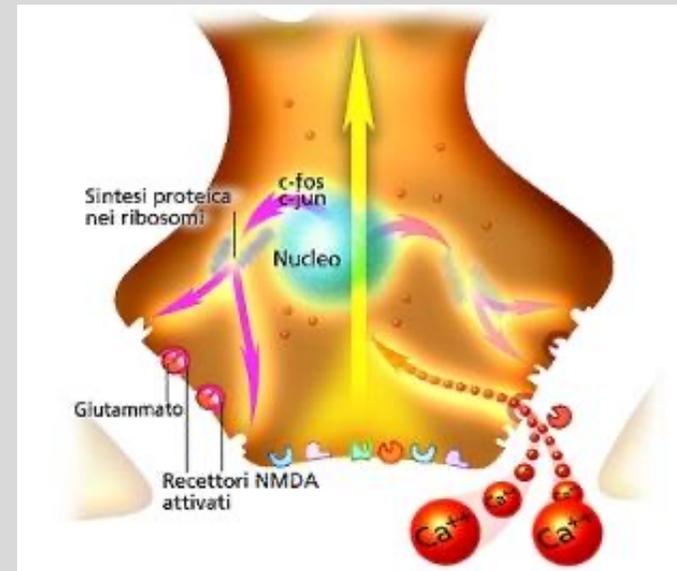
**INFIAMMAZIONE
NEUROGENA**



**CRONICIZZAZIONE
DEL DOLORE**

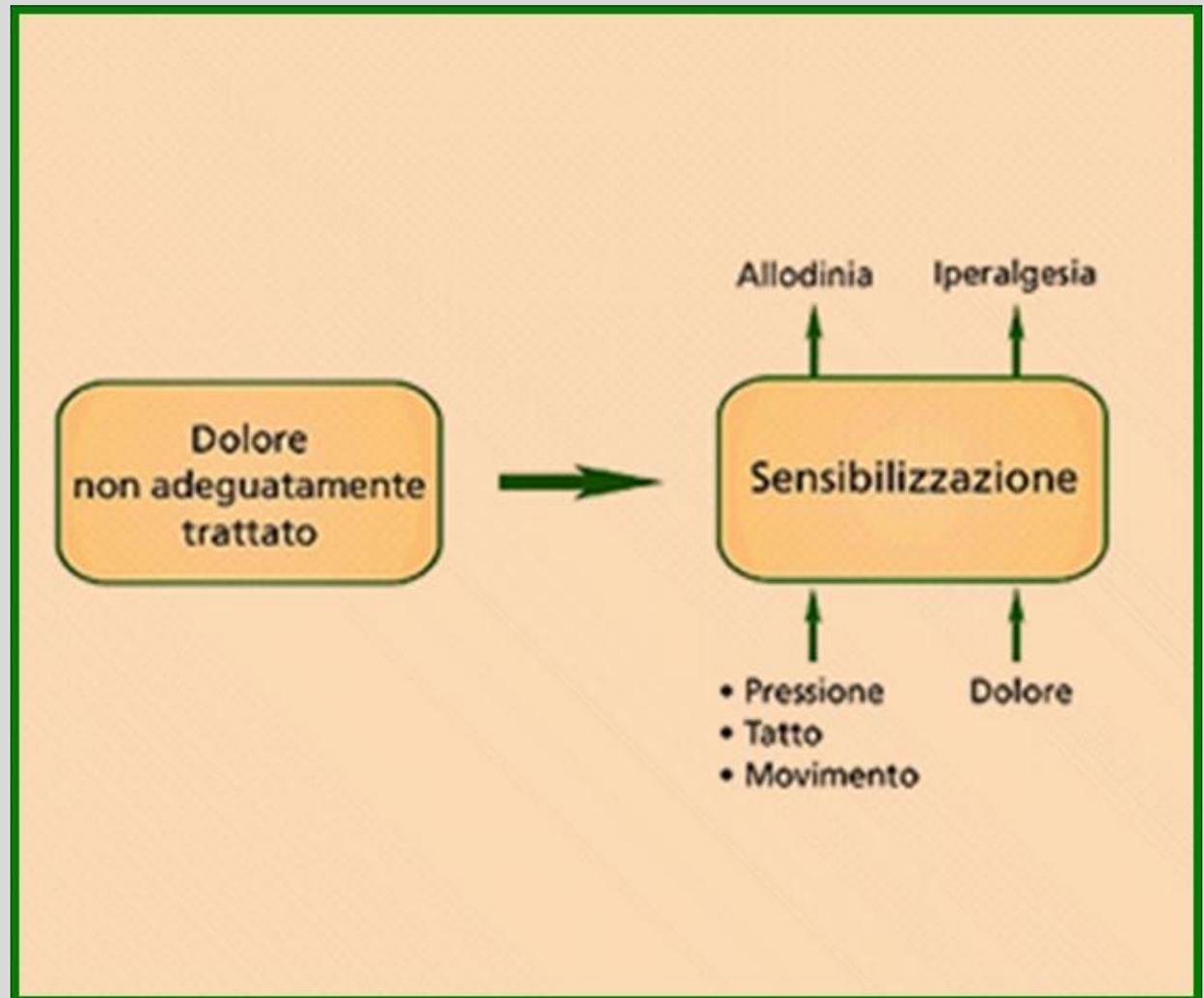
Sensibilizzazione centrale

- In caso di dolore non adeguatamente trattato, o in caso di eccitazione intensa e persistente si creano modificazioni strutturali che determinano l'ingresso di Ca^{2+} a livello post-sinaptico.
- Questo porta a modificazioni citologiche con conseguente caricamento positivo (*wind-up*) della membrana, con sblocco dei recettori NMDA che vengono così attivati da parte del glutammato.
- La membrana post-sinaptica si mantiene in uno stato di depolarizzazione che ha come risultato l'ipereccitabilità e la sensibilizzazione dei neuroni centrali (= raffica di potenziali d'azione).



Allodinia e iperalgesia

- L'esposizione ripetuta e/o continua ad uno stimolo doloroso, oppure condizioni fisiopatologiche particolari, possono portare ad un alterato stato di percezione del dolore
- L' **allodinia** è una risposta dolorosa a stimoli che normalmente non evocherebbero tale risposta.
- L' **iperalgisia** è una risposta dolorosa esagerata in rapporto allo stimolo doloroso applicato.



PRESBIALGIA: a livello clinico

- Riduzione della sensibilità al dolore presente, nei quadri di demenza moderata e/o precoce, per apatia, perdita d'interesse ed incapacità espressiva
- Infarto del miocardio spesso silente e con presentazione atipica e sensazioni nocicettive acute provenienti da strutture profonde sono *ridotte* nell'anziano ma *sembra aumentata* la frequenza del dolore cronico proveniente dalle stesse strutture (angina da sforzo)

Terapia

- **VALUTARE LA CAUSA e trattarla**
- **RIDURRE LA SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA**
- **RIDURRE LA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE**
- **POTENZIARE LE VIE DISCENDENTI**
- **TRATTARE la SINTOMATOLOGIA ASSOCIATA (ANSIA DEPRESSIONE)**

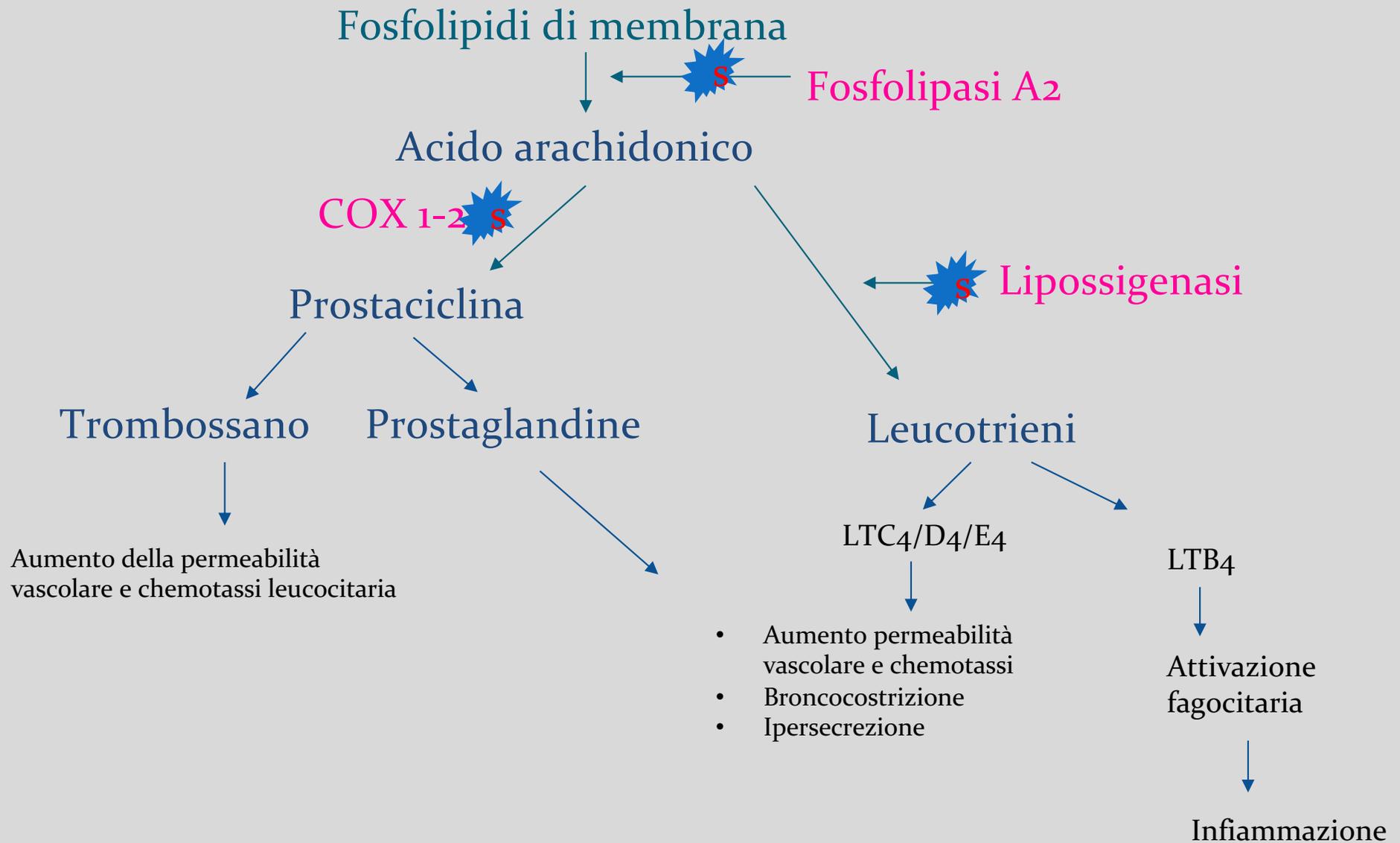
STRATEGIE TERAPEUTICHE

- **RIDURRE LA SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA**

1) FANS

2) CORTICOSTEROIDI

Cascata dell'acido arachidonico



FANS= Farmaci Antinfiammatori Non-Steroidei

- Hanno azione **analgesica, anti-infiammatoria ed antipiretica**
- Inibiscono la sintesi delle **prostaglandine**, rilasciate, in sede di infiammazione, per l'azione di 2 enzimi:

COX1 (isoenzima costitutivo) }
COX-2 (isoenzima inducibile) }

- Azione centrale: ipotalamo, sostanza grigia periacqueduttale
- Azione periferica: nocicettori

- I FANS tradizionali agiscono indistintamente sulla COX1 e 2, la COX-1 è responsabile della maggior parte degli effetti collaterali di questo gruppo di farmaci.
- Gli anti-COX2 inibiscono selettivamente la COX2 e hanno minori EC

FANS tradizionali

Aspirina, Ibuprofene, Naprossene, Ketoprofene, Diclofenac, Ketorolac, Indometacina, Piroxicam

Effetti terapeutici e indicazioni

- **Azione antiinfiammatoria e antipiretica**
- **Limitata efficacia analgesica**

- **Utilizzare il minimo dosaggio possibile per il minore tempo possibile**

Effetti collaterali e controindicazioni

- **allergia crociata**
- **gastrolesività**
- **nefrotossicità**
- **azione antiaggregante**
(irreversibile per l'aspirina per piastrinica 8-10 gg) **l'emivita**
- **Controindicati**
 - **pazienti asmatici ????????**
 - **gravidanza**
 - **pazienti di età <12 aa**
 - **IRC**

Inibitori selettivi COX 2
Celecoxib, Etoricoxib, Meloxicam

Effetti terapeutici e indicazioni

- **Azione antiinfiammatoria e antipiretica**
- **Limitata efficacia analgesica**

- **Utilizzare il minimo dosaggio possibile per il minore tempo possibile**
- **In alcune patologie croniche osteo-articolari hanno dimostrato di poter ritardare l'evoluzione della malattia**

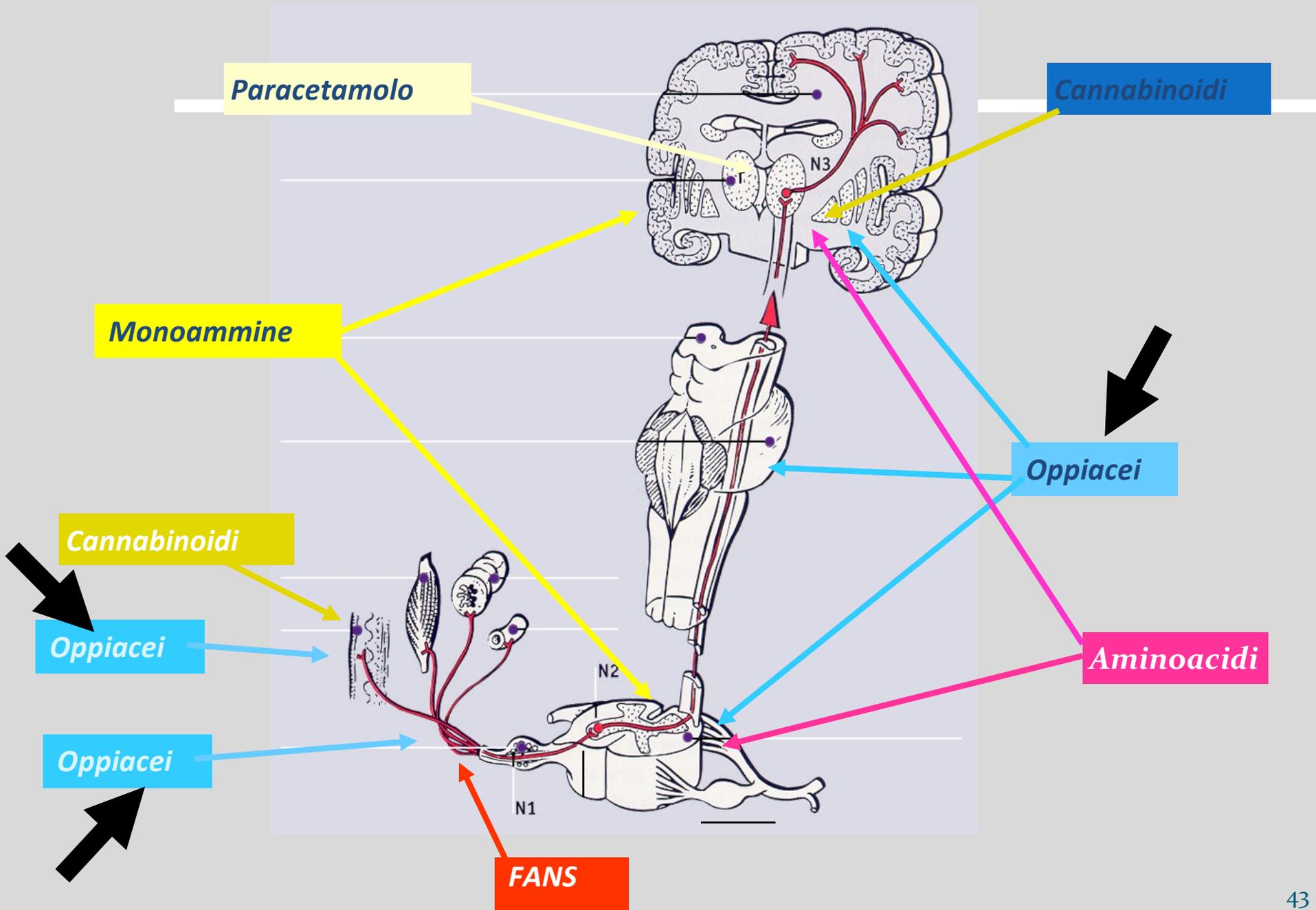
Effetti collaterali e controindicazioni

- **Allergia crociata**
- **Nefrotossici**
- **Minori effetti gastrointestinali**
- **Nessun effetto sull'aggregazione piastrinica**

- **Controindicati:**
 - **pazienti ipertesi**
 - **gravidanza**
 - **pazienti di età <12 a**
 - **pazienti cardiopatici**
 - **IRC**

Caratteristiche di selettività per gli isomeri delle Cox

Alta selettività Cox-1	Media selettività Cox-1	Selettività bilanciata	Media selettività Cox-2	Alta selettività Cox-2
Flubiprofene Ketoprofene	Piroxicam	ASA Ibuprofene Indometacina KETOROLAC	Diclofenac Meloxicam	Celecoxib Etoricoxib



CORTICOSTEROIDI

- **Azione antiinfiammatoria ed immunosoppressiva:**
- Riducono la sintesi di prostaglandine, leucotrieni e fattore di attivazione piastrinica causata dall'attivazione della **fosfolipasi A2**
- Riducono l'espressione della **COX2**
- Inibiscono la funzione dei **macrofagi tissutali** (produzione di TNF, IL1, metalloproteinasi) → compromettono l'attività battericida e fungicida
- Riducono la quantità di **istamina** rilasciata da basofili e mastociti pertanto riducono la permeabilità capillare
- Inibiscono la **chemiotassi** leucocitaria
- Inibiscono il rilascio di IL 12 e IF gamma da parte di linfociti e macrofagi, inibendo così l'attività cellulare **TH1** e l'**immunità cellulo-mediata**
- A dosaggi elevati riducono la **produzione di anticorpi da parte dei linfociti B**

Indicazioni terapeutiche all'uso dei corticosteroidi

- Lombosciatalgia / cervicobrachialgia in fase acuta grazie alla efficacia rapida dei cortisonici
- Impiego intra-articolare (infiltrazioni)
- Patologia tumorale, in particolare nei tumori intracranici e nelle metastasi cerebrali grazie all'attività antiedemigena dei cortisonici

- Patologie autoimmuni per indurre la remissione attendendo l'effetto degli immunosoppressori non steroidei
 - **Artrite reumatoide**
 - **Spondiloartriti sieronegative**
 - LES
 - Sindrome di Sjogren
 - Vasculiti
 - Dermatomiosite/polimiosite/miositi
 - Sarcoidosi
 - Morbo di Behcet
 - Polimialgia reumatica

Effetti collaterali dei corticosteroidi

- Endocrinologici:
 - insuff surrenalica
 - ritardata crescita
 - peso, aspetto cushingoide
 - diabete mellito
- Metabolici:
 - ipokaliemia
 - iperlipemia
 - iperglicemia
- Muscolo-scheletrici:
 - osteoporosi, cedimenti corpi vertebrali
 - necrosi asettica di ossa (femore, ginocchia, spalla)
 - miopatia (acuta e cronica)
- Oftalmologici:
 - cataratta, glaucoma

Effetti collaterali dei corticosteroidi

- Dermatologici:
 - cute sottile e fragile
 - striae rubre
 - acne
 - irsutismo
- Immunologici:
 - infezioni opportunistiche
- Gastroenterici
 - **Ulcera peptica, emorragia gastrointestinale (se associati a ASA/FANS)**
- Cardiovascolari:
 - ipertensione arteriosa
 - aterosclerosi
- Ematologici:
 - linfopenia
 - eosinopenia
 - neutrofilia
- Neuro-psichiatrici
 - psicosi, depressione
 - pseudotumor cerebri (aumento della pressione endocranica)

Effetti collaterali dei corticosteroidi

Sono dose-dipendenti

- La dose critica per il rischio infettivo è per dosi di 25 mg/die (15 mg/die se associato a immunosoppressore)
- La dose critica per l'insufficienza surrenalica è $> 10 - 20$ mg/die/per almeno 3 settimane (già 7,5 mg/die sopprimono l'asse!)
- La dose critica per l'osteoporosi è...qualunque!!!
Aumento fratture vertebrali del 55% anche per
PDN < 2.5 mg/die)

CORTICOSTEROIDI

Cosa può fare il paziente per evitare o diminuire i danni da cortisone?

- 1) mantenersi in attività, per quanto possibile: camminata salutare all'aria aperta ogni giorno, sport “non violenti”
- 2) mangiare sano, limitando le calorie i grassi e gli zuccheri aggiunti, tentando di non aumentare di peso
- 3) scrupolosa igiene orale, con pulizia dei denti dopo ogni pasto
- 4) eliminare il fumo di sigaretta
- 5) fare i controlli proposti dal medico, alle date previste
- 6) assumere i medicinali proposti a scopo preventivo (Calcio e vitamina D, difosfonati, ASA, statine e terapia anti-ipertensiva)

PARACETAMOLO

- ✓ spiccata attività inibitoria sulle COX₂ e COX₃ solo a livello centrale
- ✓ NON inibisce la sintesi delle Prostaglandine a livello periferico → **NON HA ATTIVITA' ANTI-INFIAMMATORIA** e non agisce sulla sensibilizzazione periferica
- ✓ interazione con i Recettori degli endocannabinoidi e del NMDA (N-Metil-D-Aspartato)

PARACETAMOLO

Avvertenze e controindicazioni:

- non necessita di aggiustamenti posologici nell'anziano
- Indicato in gravidanza o durante allattamento (il farmaco nel latte materno è il 2% della dose ingerita)
- insufficienza EPATICA moderata : considerare il prolungamento dell'intervallo di somministrazione
- Etilismo: considerare la ridotta riserva di glutazione mediante la quale viene detossificato il metabolita finale del farmaco
- Controindicato nell' insufficienza EPATICA grave

Quale scelta tra i farmaci
del 1° gradino?

Paracetamolo o FANS?

EULAR: European League Against Rheumatism

- **Le linee guida EULAR, nell'osteoartrosi d'anca¹ o di ginocchio², prevedono come prima scelta, il paracetamolo a 2-4 g/die**
- **I pazienti preferiscono i FANS al paracetamolo^{3,4}**

1- Zhang W et al., Ann Rheum Dis 2005;64:669-681

2- Jordan KM et al., Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145-55

3- Pincus T et al. J Rheumatol 2000; 27: 1020-27

4- Wolfe F et al. Arthritis Rheum 2000; 43: 378-85

Epatotossicità da paracetamolo

- In Inghilterra questo farmaco è la più comune causa di avvelenamento intenzionale (circa 70.000 casi all'anno) e di insufficienza epatica acuta

Fagan E, Wannan G. Reducing paracetamol overdoses. *BMJ* 1996; 313: 1417-1418

- Nel settembre del 1998, a fronte di tale problema, le autorità sanitarie inglesi hanno limitato il numero di compresse che si possono acquistare in farmacia (32 per confezione) o al di fuori (16 per confezione)

Secretary of State for Health. *Saving life: our healthier nation*. London. Department of Health, 1999

- Negli USA il paracetamolo è associato a più di 100.000 chiamate/anno a centri antiveleno, a 56.000 accessi a Pronto Soccorso, 26.000 ricoveri ospedalieri e 450 morti
BMJ 2002;325:678

FARMACI ADIUVANTI

Sono farmaci che non hanno un effetto antalgico diretto, ma sono in grado di modulare il dolore con differenti meccanismi d'azione, potenziando ed integrando i farmaci cui sono associati.

➤ **Antidepressivi:**

TCA (Antidepressivi triciclici) Amitriptilina, Clomipramina
imipramina

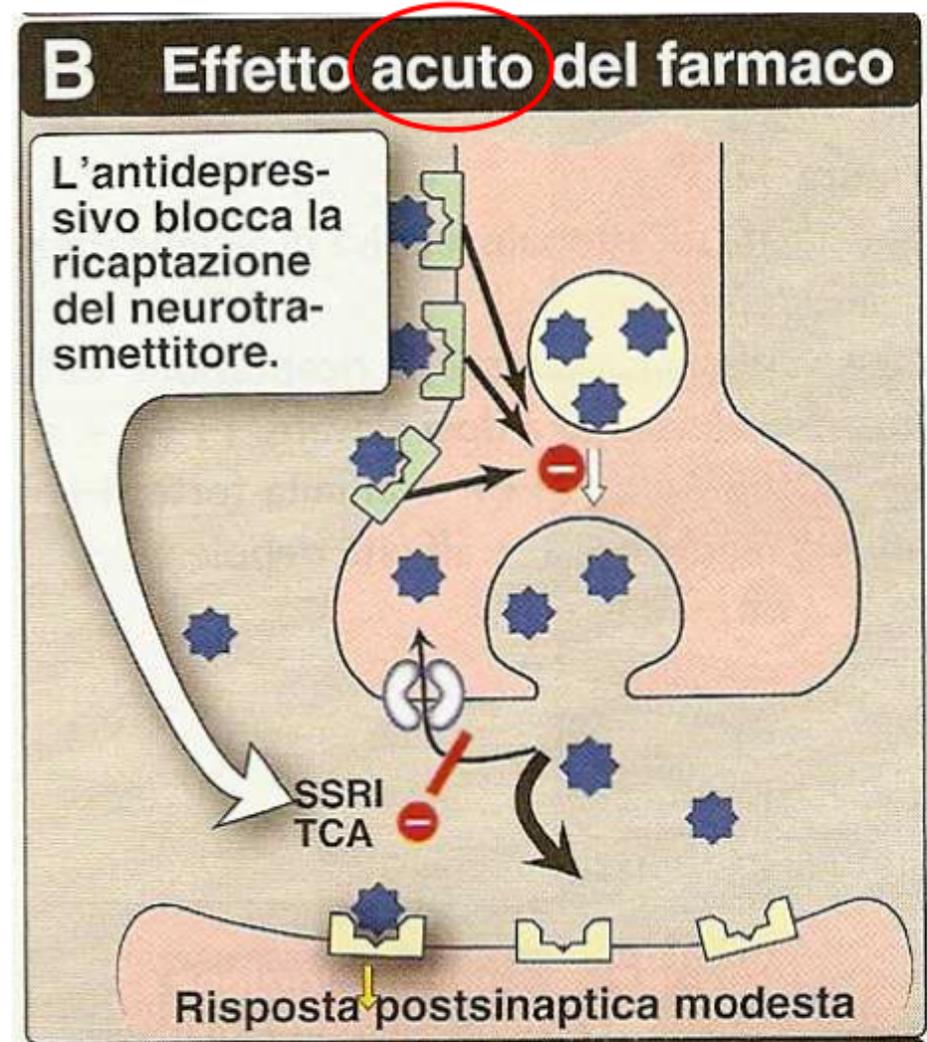
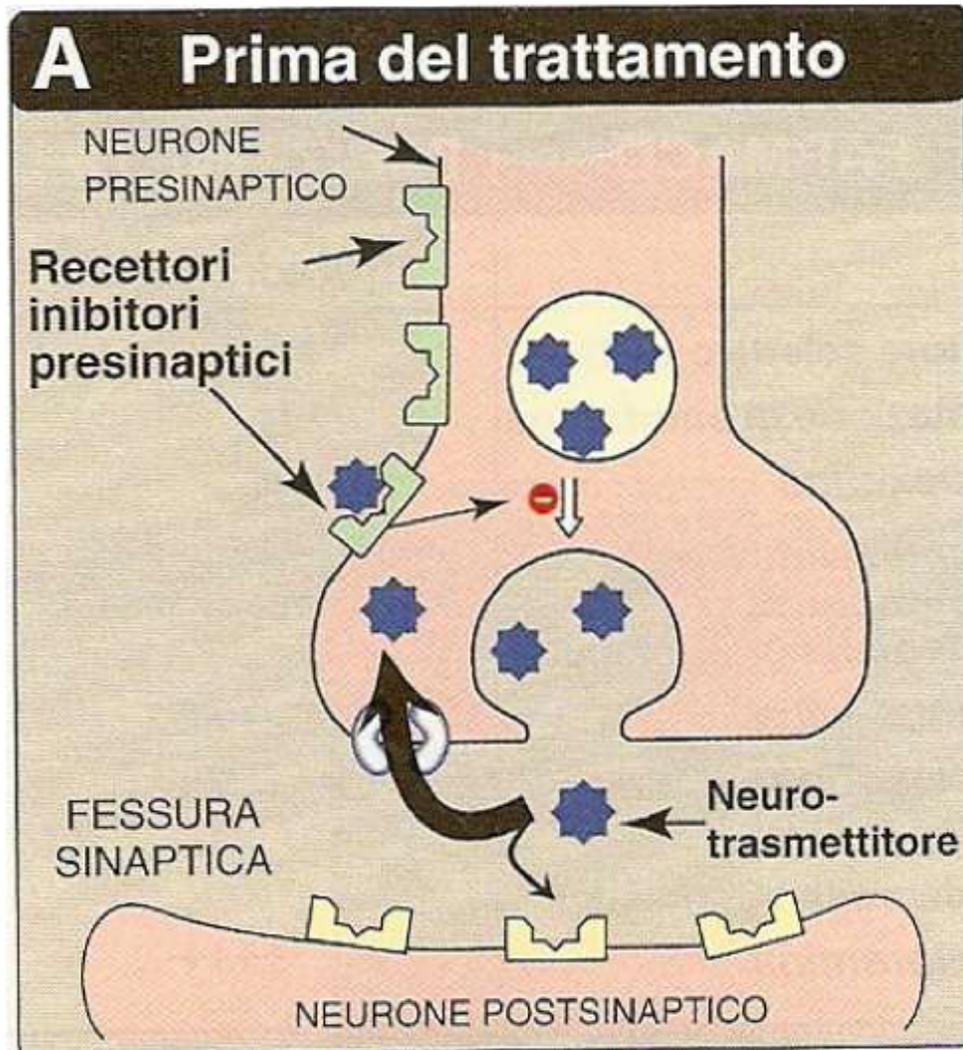
SSRI (inibitori selettivi reuptake serotonina) citalopram,
escitalopram, fluoxetina, duloxetina e venlafaxina

➤ **Anticonvulsivanti:** Carbamazepina, Gabapentin, Pregabalin

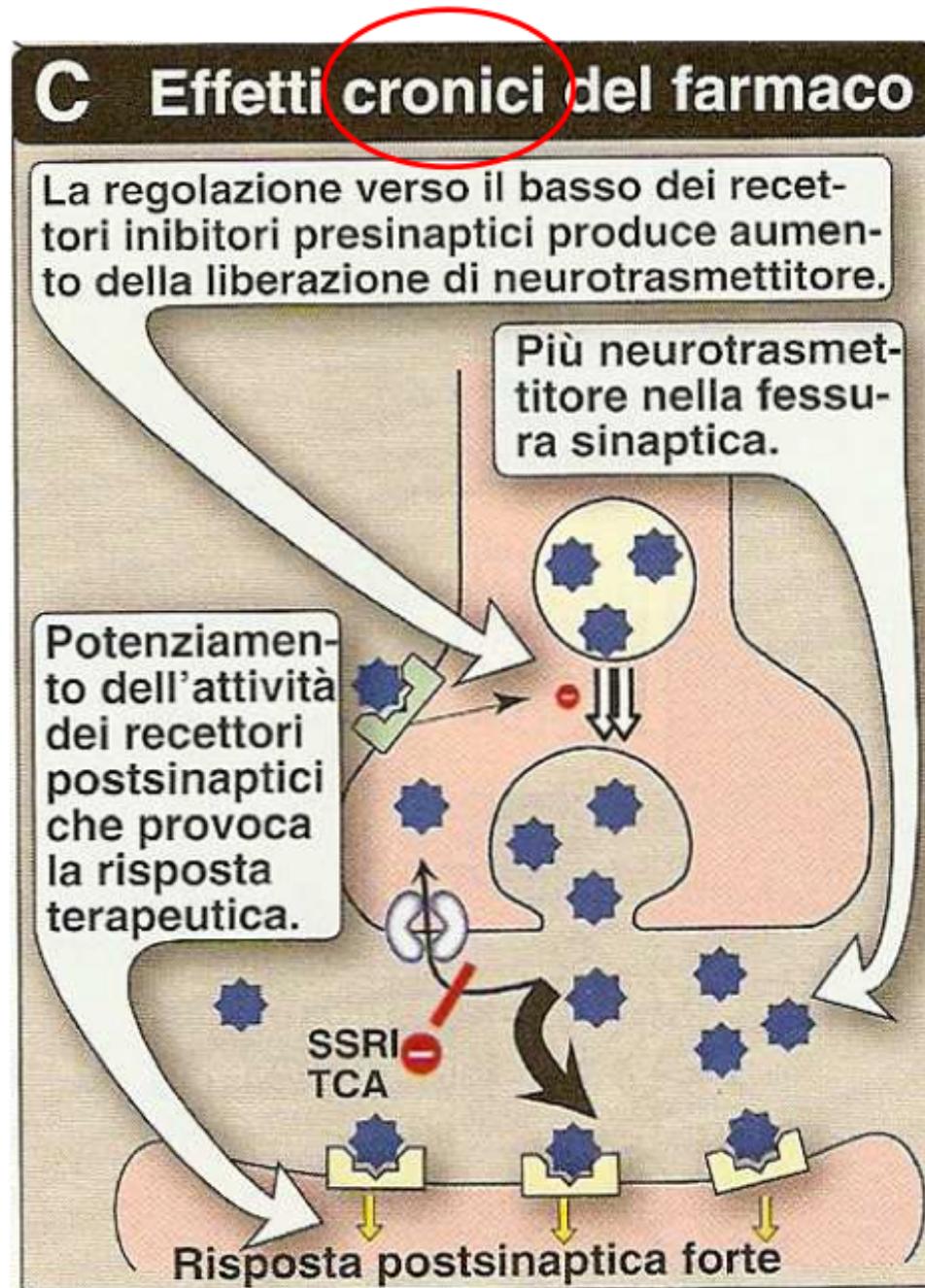
➤ **Corticosteroidi:** Desametasone, Prednisone

➤ **Miorilassanti centrali:** Tiocolchicoside, Piridinolo, Baclofene

Meccanismo d'azione dei SSRI e TCA



Meccanismo d'azione dei SSRI e TCA



ANTIDEPRESSIVI

Antidepressivi triciclici : inibitori non selettivi monoamine e azione di blocco su recettori colinergici (muscarinici), istaminergici e adrenergici

Inibitori selettivi re-uptake serotonina

Inibitori selettivi re-uptake serotonina e noradrenalina

FARMACO	INIBIZIONE DELLA CAPTAZIONE		AFFINITÀ PER I RECEPTORI		
	Noradrenalina	Serotonina	Muscarinici	Istaminergici	Adrenergici
Inibitore selettivo della ricaptazione di serotonina <i>Fluoxetina</i>	0	++++	0	0	0
Inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina/noradrenalina					
<i>Venlafaxina</i>	++*	++++	0	0	0
<i>Duloxetina</i>	++++	++++	0	0	0
Antidepressivo triciclico <i>Imipramina</i>	++++	+++	++	+	+

*secchezza fauci
vista offuscata*

sedazione

*ipotensione
ortostatica*

ANTIDEPRESSIVI

FARMACO	APPLICAZIONE CLINICA	REAZIONI AVVERSE	CONTROINDICAZIONI
AMITRIPTILINA CLOMIPRAMINA IMIPRAMINA (inibitori non selettivi re-uptake noradrenalina, , azione di blocco recettori H ₁ , alfa adrenergici e colinergici)	FIBROMIALGIA CEFALEE	SONNOLENZA, VERTIGINI, FATICA. SECCHENZA FAUCI ARITMIE AUMENTO DI PESO (effetti collaterali si autolimitano)	CARDIOPATIE
SSRI (inibitori selettivi reuptake serotonina)	FIBROMIALGIA	IN GENERE BEN TOLLERATI TALORA INSONNIA (scompare dopo 2 settimane)	

ANTIDEPRESSIVI

FARMACO	APPLICAZIONE CLINICA	REAZIONI AVVERSE	CONTROINDICAZINI
DULOXETINA Inibitore selettivo reuptake serotonina e noradrenalina	DOLORE NEUROPATICO LOW-BACK PAIN FIBROMIALGIA	SONNOLENZA ANSIA IPERTENSIONE ARITMIE	DIFETTI CONDUZIONE CARDIACA
VENLAFAXINA Inibitore reuptake serotonina e noradrenalina	DOLORE NEUROPATICO FIBROMIALGIA	SONNOLENZA ANSIA IPERTENSIONE ARITMIE	DIFETTI CONDUZIONE CARDIACA

ANTICONVULSIVANTI :BLOCCANTI CANALI PER IL CALCIO

Si legano ai canali del calcio voltaggio dipendente diminuendo l'attività di numerosi neurotrasmettitori come glutammato, noradrenalina, sostanza P ed amplificando l'attività del neurotrasmettitore GABA aumentandone la concentrazione intersinaptica.

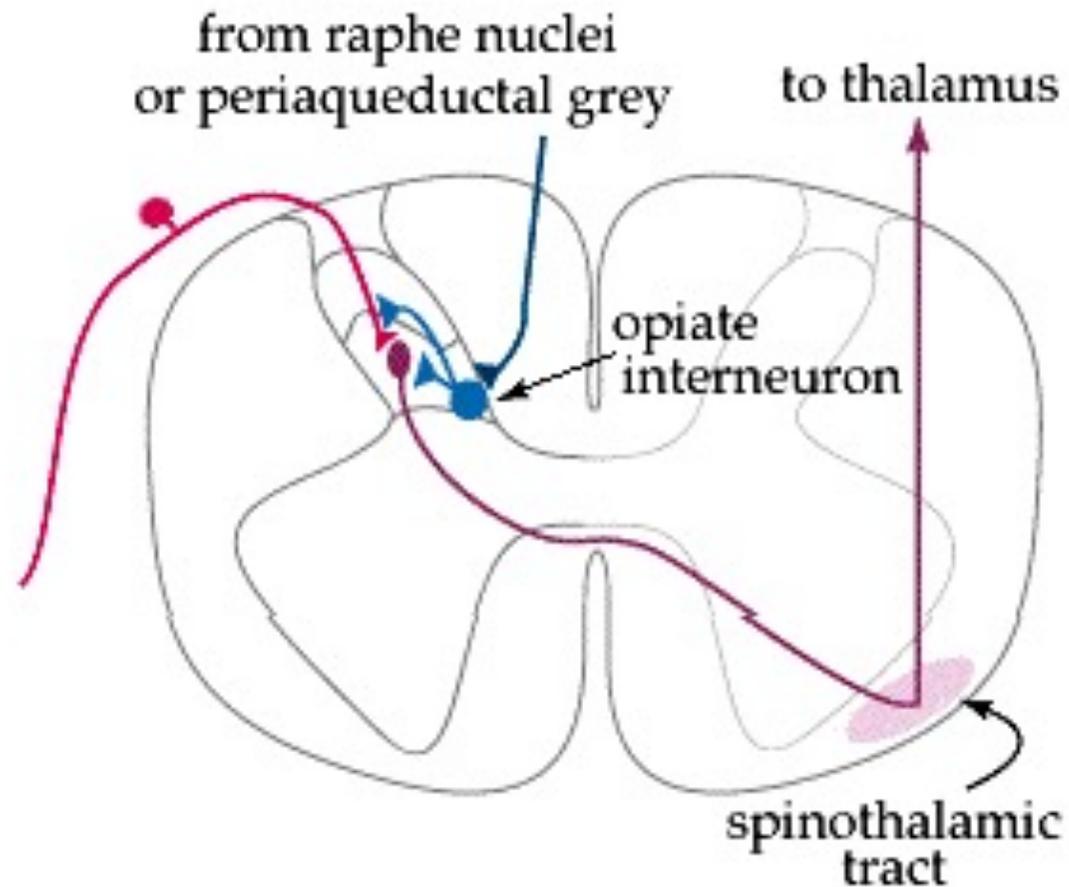
FARMACO	APPLICAZIONE CLINICA	REAZIONI AVVERSE	CONTROINDICAZIONI	CONSIDERAZIONI TERAPEUTICHE
GABAPENTIN	DOLORE NEUROPATICO (NEUROPATIA DIABETICA PERIFERICA DOLOROSA, NEUROPATIA POST-ERPETICA)	SONNOLENZA VERTIGINI FATICA. (effetti collaterali moderati, si autolimitano)		SCARSE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE CON ALTRI FARMACI. NON VIENE METABOLIZZATA MA ELIMINATA CON LE URINE IMMODIFICATO
PREGABALIN	COME GABAPENTINA	COME GABAPENTINA		PIU' POTENTE DI GABAPENTIN SCARSE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE CON ALTRI FARMACI. NON VIENE METABOLIZZATO MA ELIMINATO CON LE URINE IMMODIFICATA

OPPIACEI



Azione degli OPPIOIDI (ENDOGENI) OPPIACEI (di sintesi,ESOGENI)

1. Riduzione del rilascio di neurotrasmettitore dal primo neurone (↓ sostanza P)
2. Inibizione del neurone di secondo ordine (↑ soglia)



Oppioidi e Oppioidofobia

 Tolleranza: ridotta risposta dell'organismo alla stessa somministrazione di farmaco

 Dipendenza fisica: un organismo manifesta segni di astinenza alla brusca sospensione di un oppioide oppure quando gli viene somministrato un oppioide antagonista

 Dipendenza psicologica: impulso incontrollabile di assumere un farmaco

OPPIACEI : Effetti collaterali e RIMEDI

NAUSEA/VOMITO: idratazione
metoclopramide
aloperidolo
antagonisti 5-HT₃ (ondansetron)

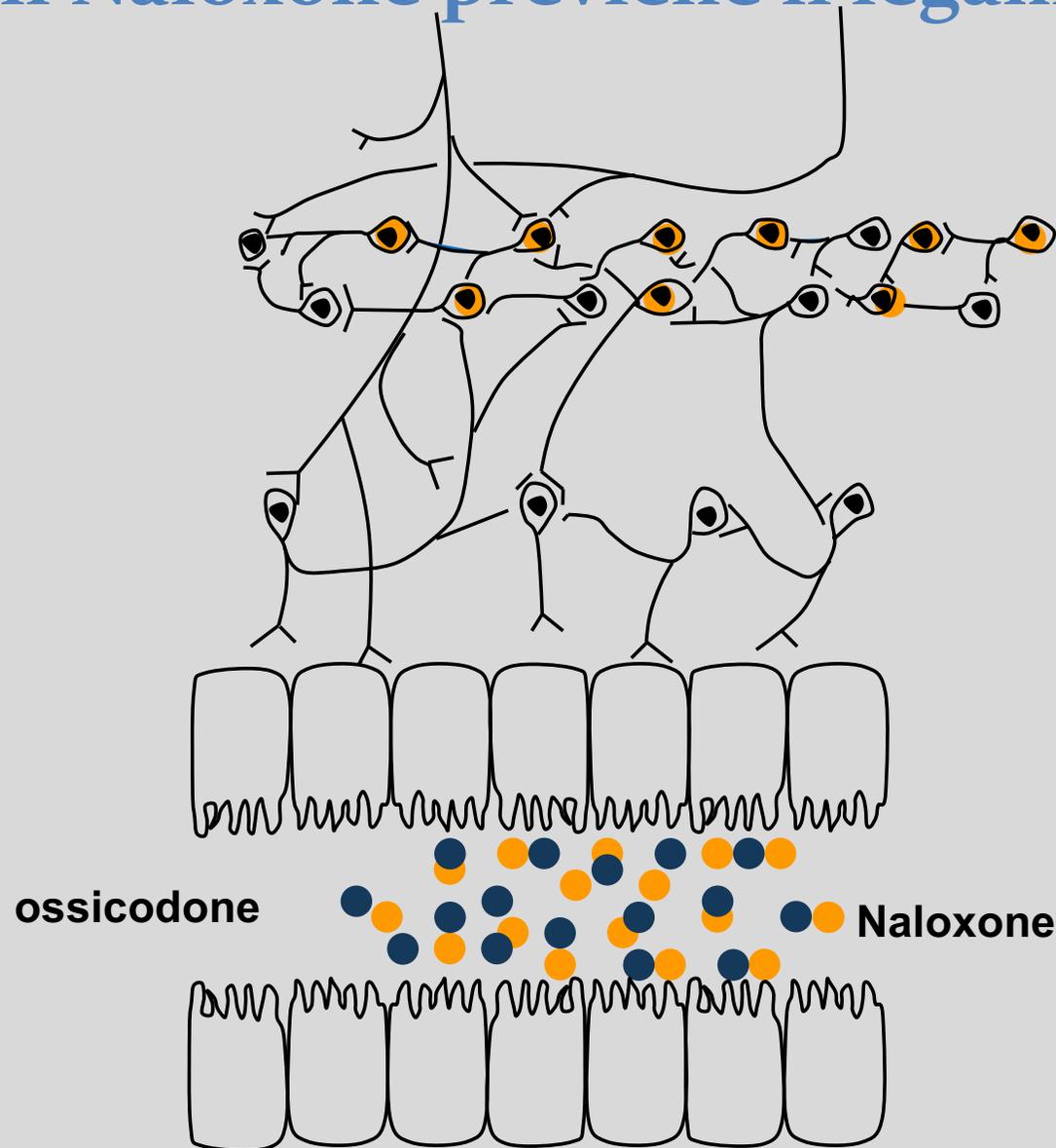
STIPSI: idratazione
rotazione oppioidi/via somministrazione
dieta con fibre
lattulosio - paraffina
macrogol
naloxone orale

SEDAZIONE: idratazione
riduzione dose/sospensione oppiaceo
ridurre ipnotici, BDZ, FANS, altri ff attivi sul SNC
rotazione oppiacei/via somministrazioni

DEPRESSIONE RESPIRATORIA: NALOXONE
n° ATTI DI "SICUREZZA" > 8-9/min
n° ATTI INSUFFICIENTI < 6-7/min

I
D
R
A
T
A
Z
I
O
N
E
!!

OSSICODONE/NALOXONE nell'intestino: il Naloxone previene il legame dell'ossicodone



Naloxone ha una biodisponibilità ~2% a causa del metabolismo di primo passaggio epatico
NON raggiunge la B.E.E.
è in grado di ridurre/convertire la stipsi mediante il legame con i recettori degli oppiacei

Oppiacei disponibili sul mercato italiano

- Codeina
- Tramadolo
- Buprenorfina
- Morfina
- Ossicodone
- Idromorfone
- Fentanyl
- Metadone

Deboli ($4 < VAS < 6$)

Forti ($VAS \geq 6$)

Opiacei per il dolore lieve-moderato (deboli): vantaggi/svantaggi

- **Effetto tetto:** **Codeina 180 mg**
Tramadolo 400 mg
- **Effetti collaterali: stipsi (prevenibile),** modesta sedazione, nausea/vomito
- **Possibilità di rotazione** 10 mg codeina, attività antitussigena!!!
- **Non dipendenza**

L'associazione Paracetamolo 500 mg – Codeina 30 mg, somministrata fino ad un massimo di 6 cpr/die, **PRODUCE** buona analgesia nel 54% dei pazienti trattati per effetto analgesico **ADDITIVO**.

TRAMADOLO

1. Debole azione sui recettori μ :

ridotti effetti collaterali (nausea/ vomito, sedazione, secchezza delle fauci, vertigini)

2. Azione sul sistema monoaminergico discendente

(dopaminergico e serotoninergico): *buona potenza analgesica*

3. Assenza di depressione respiratoria:

vantaggio d'uso per pazienti con problemi respiratori, anziani, defedati

4. Basso potenziale di abuso

5. Mancanza di effetti epatotossici e cardiotoxici

6. Effetto tetto

QUANDO e PER QUALE VIA usare il TRAMADOLO

Cervicalgie e dorsalgie

Dolori articolari

Dolore e osteoporosi

Dolore postoperatorio

Dolore da colica

Dolore da cancro (II° gradino)

Dolore ostetrico

Dolore toracico (compresi angina e infarto)

**NO a pazienti epilettici, >> se anche epato- e
nefro-patici**

**ATTENZIONE >> se anziani in terapia con
ADIUVANTI**

OS

Rettale

E.V.

I.M.

Oppioidi nel trattamento del dolore cronico oncologico e non-oncologico

Razionale di una scelta

Tramadolo
Codeina

Buprenorfina

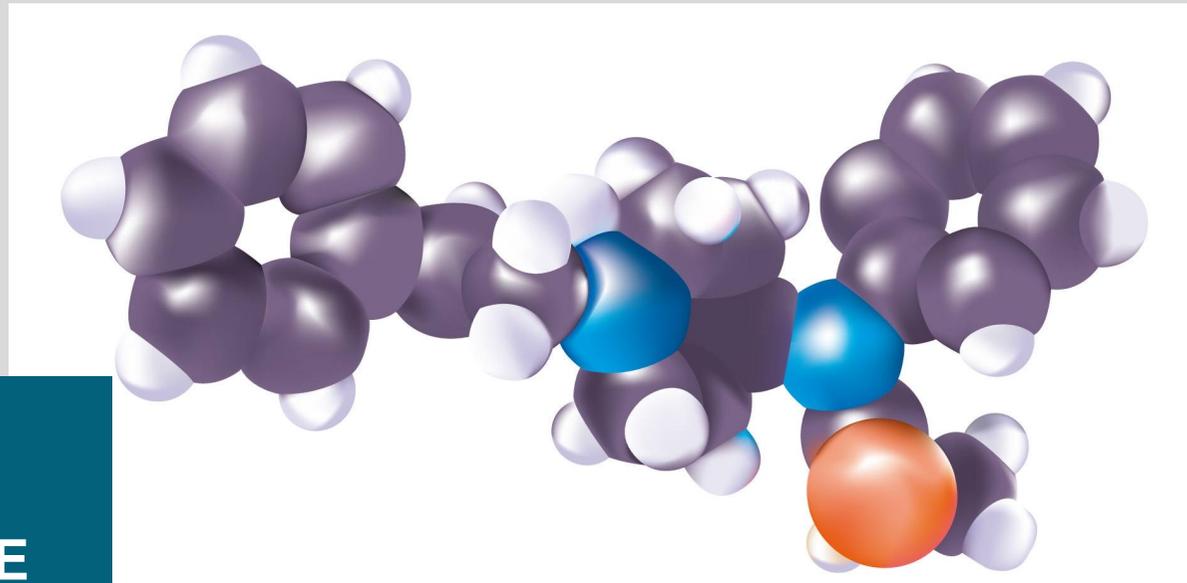
Morfina
Fentanyl
Ossicodone
Idromorfone
Metadone



Fentanyl *somministrazione TRANSMUCOSALE o TRANSDERMICA*

AGONISTA PURO

assenza di effetto tetto

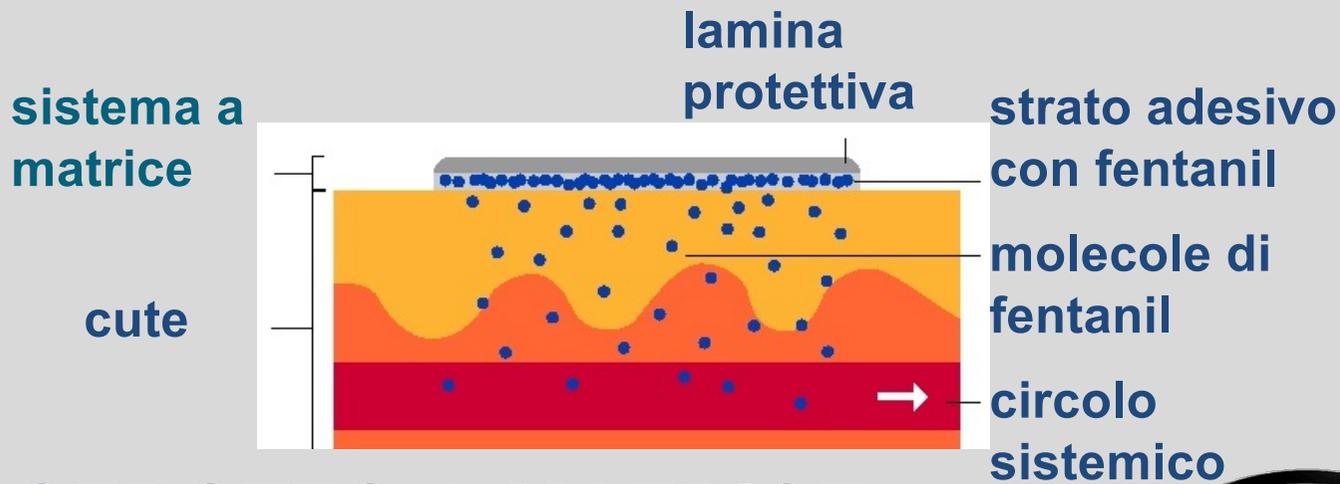


**ELEVATA
AFFINITÀ
RECETTORIALE**

**ELEVATA
SELETTIVITÀ
PER I
RECETTORI μ**

**RAPIDO PASSAGGIO DELLA
B.E.E: elevata lipofilia
basso peso molecolare**

Sistemi di rilascio del Fentanyl:



CEROTTO A MATRICE
per dolore che dura nel
tempo, assorbimento costante
del farmaco nelle 24 h dopo le
prime 12-18 h!!!
Va sostituito ogni 72 ore



**COMPRESSA
ORODISPERSIBILE**

OPPIACEI DEBOLI

FARMACO	APPLICAZIONE CLINICA	REAZIONI AVVERSE	CONTROINDICAZIONI	CONSIDERAZIONI TERAPEUTICHE
CODEINA	DOLORE DA LIEVE A MODERATO	Sonnolenza, stipsi		<p>Azione sinergica con paracetamolo</p> <p>PROFARMACO, NECESSITA DELL'ATTIVAZIONE DA PARTE DEL CYP₄₅₀2D6 A DESMETIL-TRAMADOLO. IL TRAMADOLO IN QUANTO TALE INIBISCE IL REUPTAKE DELLA SEROTONINA</p> <p>PREFERENZIALMENTE SOMMINISTRATO PER VIA SUBLINGUALE O PER VIA TRANSDERMICA. HA LUNGA DURATA D'AZIONE.</p>
TRAMADOLO	DOLORE DA LIEVE A MODERATO	Sonnolenza stipsi	IN ASSOCIAZIONE CON SSRI PER RISCHIO SINDROME SEROTONINERGICA	
BUPRENORFINA	DOLORE DA MODERATO A SEVERO	Sonnolenza disfoia		

OPPIACEI FORTI

FARMACO	APPLICAZIONE CLINICA	REAZIONI AVVERSE	CONTROINDICAZIONI	CONSIDERAZIONI TERAPEUTICHE
MORFINA	DOLORE DA MODERATO A SEVERO	NAUSEA, VOMITO STIPSI, SONNOLENZA, CONFUSIONE, DEPRESSIONE RESPIRATORIA.	ASMA SEVERA, BPCO, ILEO PARALITICO	
OSSICODONE	COME MORFINA	COME MORFINA	COME MORFINA	

Per giustificare i rischi da acido acetilsalicilico viene fatto nascere un nuovo mal di testa semplicemente cambiandogli nome. Le forme di tipo cronico sono sempre state quattro: emicrania cronica, emicrania quotidiana, emicrania continua e cefalea tensiva cronica. L'ICHD-3 β ne aggiunge ora un'altra, trasformando la vecchia cefalea da abuso di analgesici in cefalea da eccesso di farmaci, in sigla MOH, acronimo di Medication Overuse Headache, una diagnosi fattasi strada per quel mal di testa che paradossalmente è generato da un uso esagerato dei farmaci che dovrebbero combatterlo e che insorge quando il paziente invece di cambiare marcia, si ostina a premere sempre di più l'acceleratore fino a fondere il motore. Ma il punto è che, mentre nella vecchia cefalea da abuso di analgesici, *overuse* per gli anglosassoni, si parlava genericamente di analgesici senza specificare quali, nella MOH si mettono sul banco degli imputati solo aspirina e paracetamolo, che per i neurologi italiani non possono avere colpe diverse da tanti altri.

scatenare una MOH». Comunque, ora che la MOH è stata riconosciuta come entità clinica autonoma, viene anche definita la quantità di farmaco in grado di provocarla: oltre 10-15 pastiglie al mese per almeno 3 mesi consecutivi ma non in combinazione. Il limite della vecchia cefalea da abuso è quindi superato e ogni paziente che si rendesse conto di essere in questa situazione, sappia che ora l'IHS, sigla di International Headache Society, praticamente l'OMS delle cefalee il cui Presidente Alan Rapoport della UCLA University sarà al convegno di Stresa, lo considera ufficialmente affetto da un mal di testa che nasce dai troppi farmaci che sta prendendo e deve quindi tornare al più presto dal suo medico per uscire da questa trappola.

Forse non a caso l'idea che la MOH possa derivare dall'acido acetilsalicilico è made in USA dove l'approccio culturale verso questo farmaco è ben più leggero del nostro. In Italia una recente indagine Eurisko ha indicato che oltre la metà della popolazione (55%) soffre di mal di testa 1-2 volte al mese e tre quarti di queste persone ricorre a farmaci, ma il 38% ritarda a prenderli, sperando che il dolore passi da sé. Peccato che, così come è sbagliato esagerare, è sbagliato anche aspettare: «Il ricorso agli antinfiammatori può essere d'aiuto quando ci si accorge che l'attacco è in arrivo, ma non bisogna aspettare che si sia già sviluppato -sottolinea il Presidente del Congresso di Stresa, Gennaro Bussone, Fondatore del Centro Cefalee del Besta di Milano—

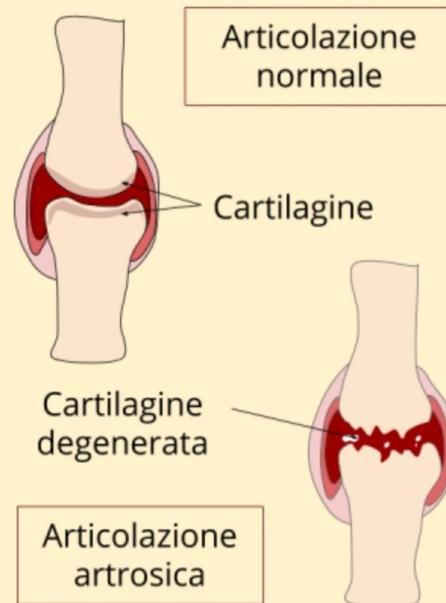
OSTEOARTROSI

Malattia delle articolazioni diartrodiali e dei dischi intervertebrali ad eziologia multifattoriale e con simili aspetti biologici, morfologici e clinici

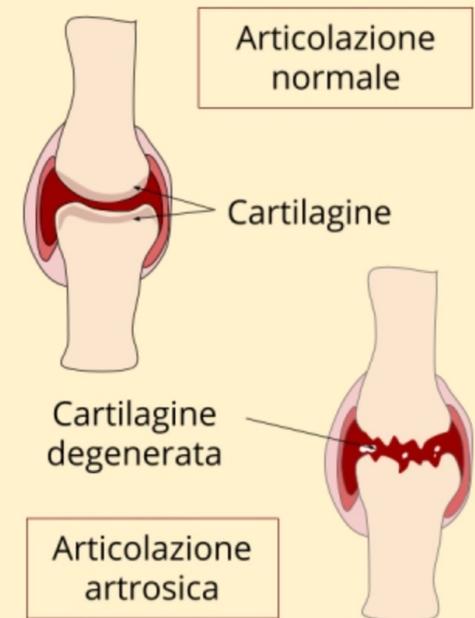
Patologia cronica caratterizzata da lesioni degenerative della cartilagine articolare che si ripercuotono anche su osso subcondrale, membrana sinoviale, legamenti, capsula, e muscoli peri-articolari

La cartilagine articolare va incontro a degenerazione con fibrillazione, fissurazione, ulcerazioni e perdita a tutto spessore della superficie articolare

L'**artrosi** è una **patologia degenerativa** delle **articolazioni** contraddistinta da un processo di **degenerazione** delle **cartilagini**.



L'**artrosi** è una **patologia degenerativa** delle **articolazioni** contraddistinta da un processo di **degenerazione** delle **cartilagini**.





Boswellia Serrata

ESTRATTO SECCO 600 mg

[Semin Arthritis Rheum](#). Author manuscript; available in PMC 2019 Dec 1.

Published in final edited form as:

[Semin Arthritis Rheum](#). 2018 Dec; 48(3): 416–429.

Published online 2018 Mar 10. doi: [10.1016/j.semarthrit.2018.03.001](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.03.001)

PMCID: PMC6131088

NIHMSID: NIHMS950605

PMID: [29622343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622343/)

Efficacy of Curcumin and Boswellia for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis

[Raveendhara R. Bannuru](#), MD, PhD,^{1,2} [Mikala C. Osani](#), BA,² [Fatimah Al-Eid](#), MD,² and [Chenchen Wang](#), MD, MSc¹

▸ [Author information](#) ▸ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

The publisher's final edited version of this article is available at [Semin Arthritis Rheum](#)

See other articles in PMC that [cite](#) the published article.

[Phytother Res.](#) 2019 May; 33(5): 1457–1468.

Published online 2019 Mar 6. doi: [10.1002/ptr.6338](https://doi.org/10.1002/ptr.6338)

PMCID: PMC6681146

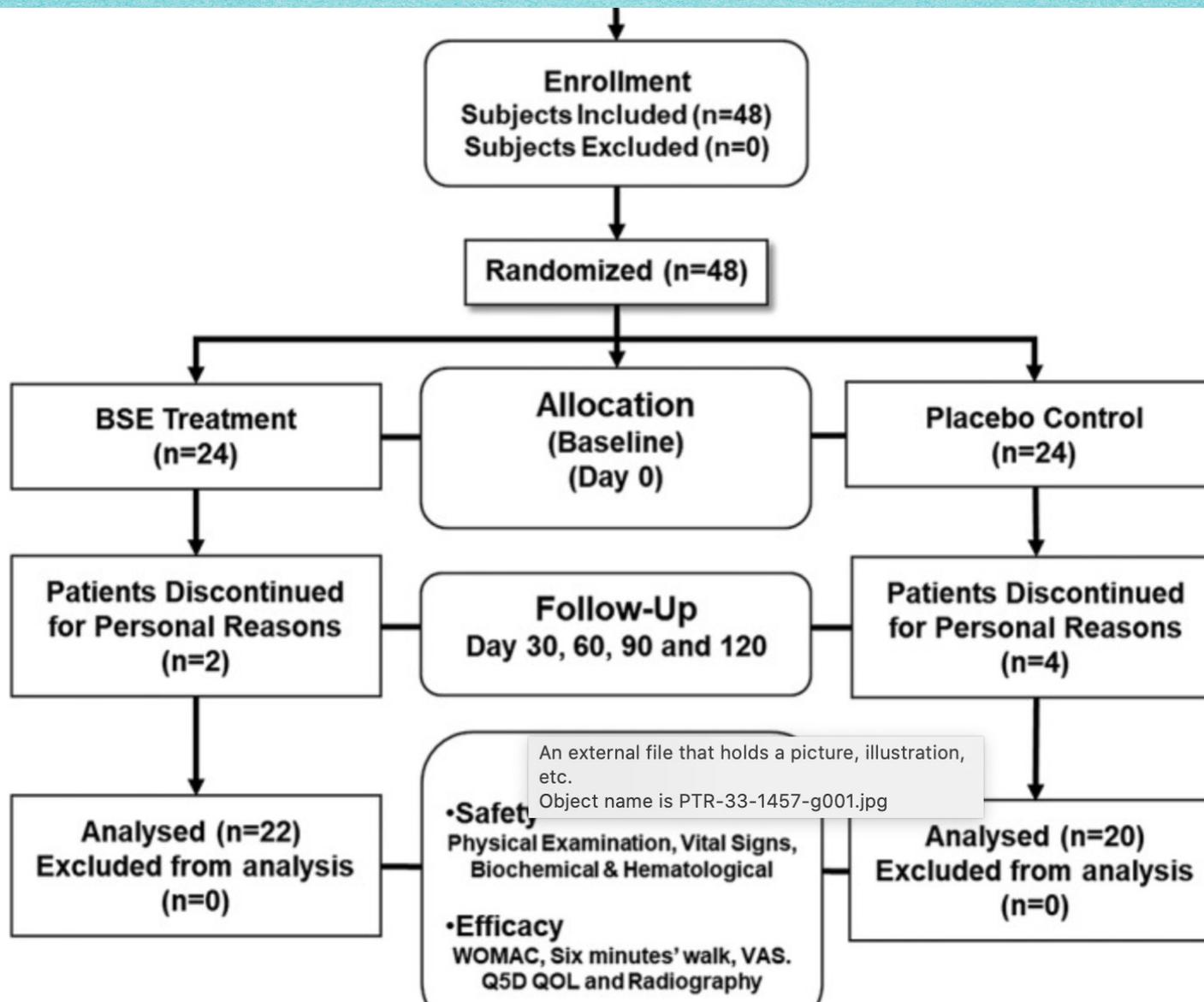
PMID: [30838706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30838706/)

A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel *Boswellia serrata* extract in the management of osteoarthritis of the knee

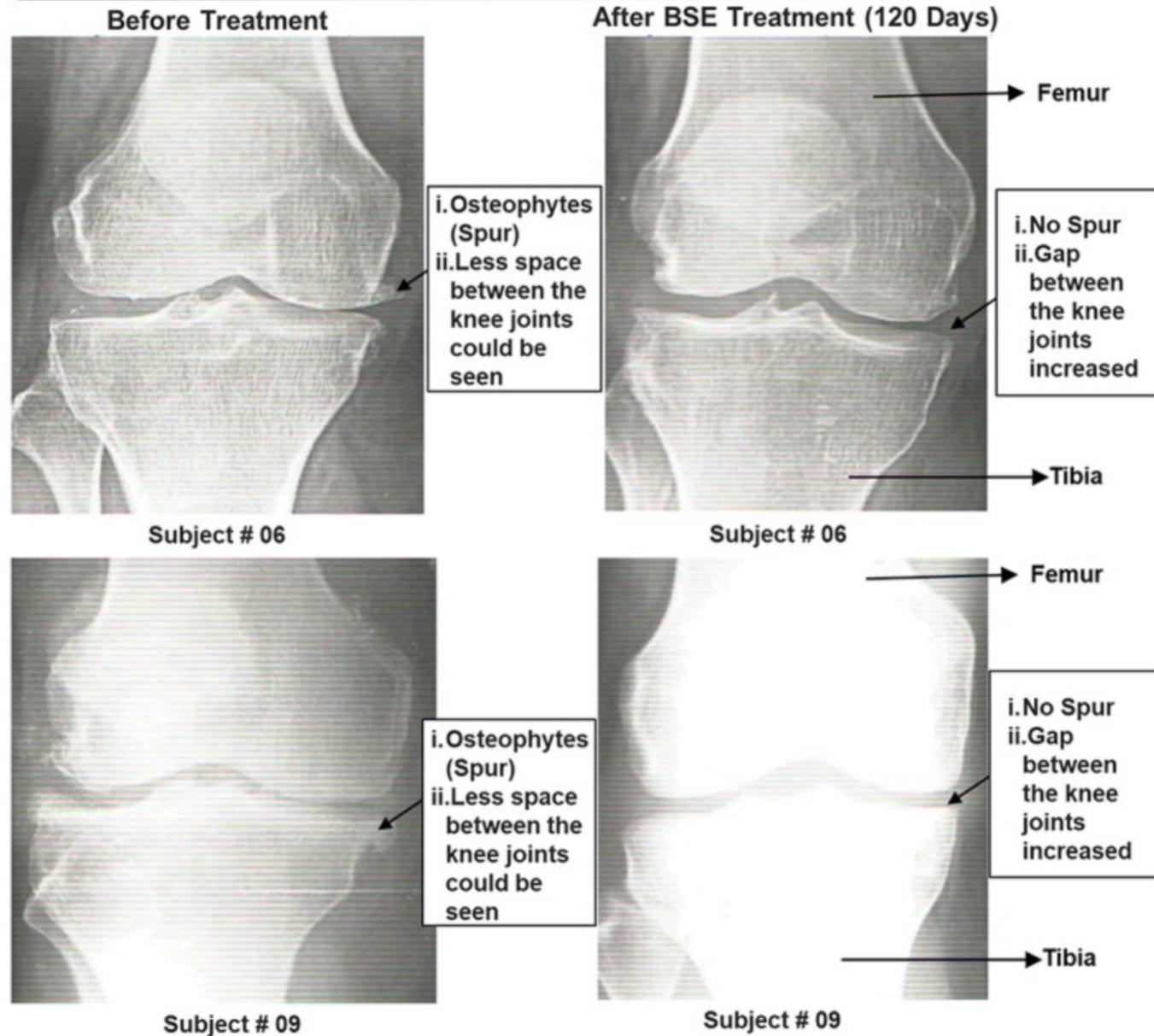
[Muhammed Majeed](#), ^{1, 2, 3} [Shaheen Majeed](#), ² [Narayanan K. Narayanan](#), ³ and [Kalyanam Nagabhushanam](#)  ³

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

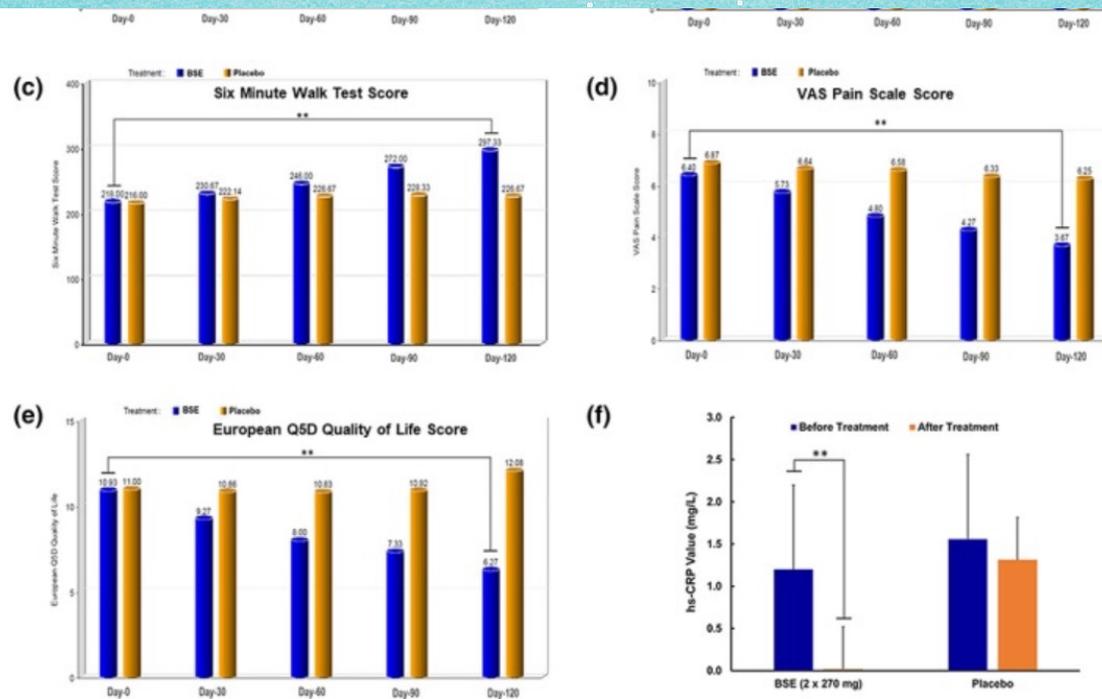
This article has been [cited by](#) other articles in PMC.



Patients with OA of the Knee: Radiological X-ray Images



Radiological X-ray images of the knee of patients (# 06 and 09) captured before and after *Boswellia serrata* extract (BSE) treatment. Significant improvements in patients with osteoarthritis (OA) of the knee conditions were observed, where the gap between the knee joints increased significantly with decrease in osteophytes (spur) with BSE treatment [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]



Bar graphs show the efficacy analyses with *Boswellia serrata* extract (BSE) treatment. (a–e) The efficacy bar graphs are based on quality of life (QOL) questionnaire scores in patients with osteoarthritis (OA) of the knee treated with BSE (Day 120) compared between placebo control and their baseline visit (Day 0). (a) BSE treatment shows a significant decrease in Western Ontario McMaster Index (WOMAC) score indicating improvements in pain, stiffness, and physical function; (b) Physician Pain Assessment Scale also shows significant better score with BSE treatment; (c) the trend in patients' walking ability shows improvement with BSE treatment; (d) reduction in the visual analog scale (VAS) pain scale score in the BSE group was conferred by Day 120; (e) European Quality of life-5 Dimension quality of life score indicated patient's health, good/better QOL, with BSE treatment; (f) bar graph shows the effect BSE on high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), between and within treatment groups on the baseline and Day 120 of the BSE treatment and placebo (control) groups in patients with OA of the knee. **Statistically significant ($p < 0.01$) [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

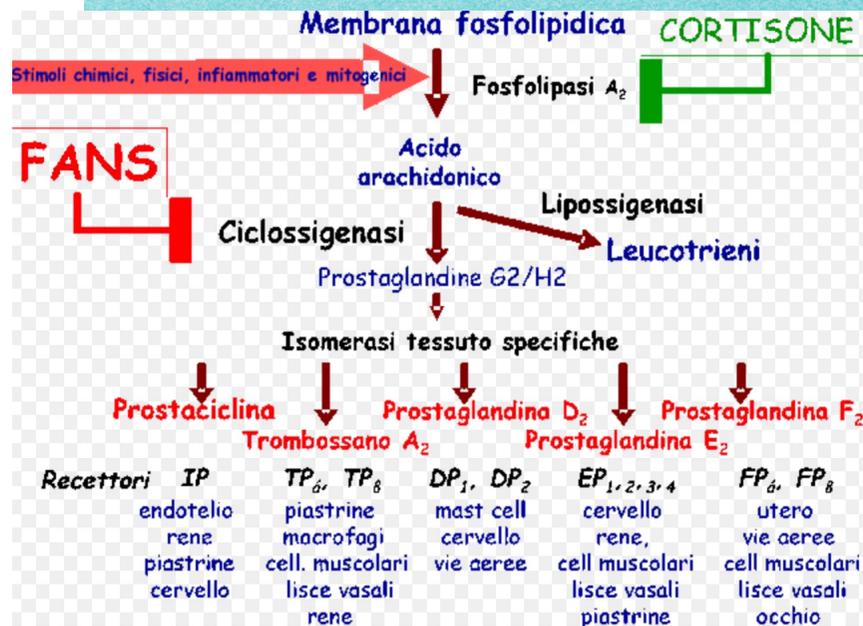
Curcuma longa L.



ESTRATTO SECCO 240 mg



Curcumina



- Proprietà **antinfiammatorie** date dalla capacità di queste sostanze attive di inibire gli **enzimi ciclossigenasi** e lipossigenasi. In questo modo, infatti, si va incontro a una riduzione della sintesi dei mediatori chimici responsabili dei **processi infiammatori** (ossia, si ha una ridotta sintesi di prostaglandine e prostacicline);

[Int J Med Sci.](#) 2019; 16(6): 845–853.

PMCID: PMC6643110

Published online 2019 Jun 2. doi: [10.7150/ijms.32505](https://doi.org/10.7150/ijms.32505)

PMID: [31337958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337958/)

A Combination of *Tamarindus indica* seeds and *Curcuma longa* Rhizome Extracts Improves Knee Joint Function and Alleviates Pain in Non-Arthritic Adults Following Physical Activity

[Posani Srinivas Rao](#),¹ [Yendluri Sita Ramanjaneyulu](#),¹ [Victor R Prisk](#),² and [Leon J Schurgers](#)^{3,✉}

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)



Benefici



EQUISETO

ESTRATTO SECCO parte aerea 100 mg



Contro l'artrosi una pianta eccezionale è l'**equiseto**, una droga che agisce indirettamente sul dolore. La pianta, infatti, possiede proprietà rimineralizzanti. Stimolando la rigenerazione del collagene, riduce la sintomatologia agendo sulla causa. L'equiseto si rivela utile soprattutto quando la degenerazione della cartilagine che riveste la capsula è ancora in uno stadio iniziale. La droga – per ottenere questo genere di azione – deve essere assunta in forma solida, sotto forma di polvere o estratto secco. La tintura madre di equiseto è invece impiegata come rimedio contro la pressione alta per le sue proprietà diuretiche.

Effect of *equisetum arvense* extract on bone mineral density in Wistar rats via digital radiography

[Nazanin Arbabzadegan](#), DDS,¹ [Ali Akbar Moghadamnia](#), PharmD, PhD,² [Sohrab Kazemi](#), PhD,³ [Farideh Nozari](#), DDS,¹ [Ehsan Moudi](#), DDS, MS,⁴ and [Sina Haghaniifar](#), DDS, MS^{4,*}

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Abstract

Go to:

Background:

Osteoporosis is a common disease of old age. The present study used digital radiography to determine the effects of *equisetum arvense* extract on the bone mineral density (BMD) of experimental rats.

Methods:

In this experimental study, 25 male and 25 female Wistar rats, aged three weeks old and weighing 100 grams, were randomly divided into five groups: (1) control group, (2) calcium/vitamin D group, (3) 60 mg/kg *equisetum arvense* extract group, (4) 90 mg/kg *equisetum arvense* extract group and (5) 120 mg/kg *equisetum arvense* extract group. Rats received these diets for 30 days. The spongy bone density was measured in the maxilla and mandible using digital radiography and the serum levels of calcium, vitamin D and phosphorus were measured at baseline and after 30 days. The data were analyzed using ANOVA and Tukey test.

Results:

There was no significant difference between serum calcium and phosphorus levels in the five groups before and after 30 days. The serum vitamin D in the group receiving calcium and vitamin D was significantly higher than in the other groups (with average values of 24.7, 61.7, 23.47, 23.95 and 39.16 in the male groups 1 to 5 and 29.0, 85.07, 31.58, 42.34 and 18.83 in the female groups 1 to 5, respectively ($p < 0.001$). Moreover, the increased mandibular BMD in the 120 mg/kg *equisetum arvense* group was significantly higher than in the control group ($p < 0.01$).

Conclusion:

A diet containing 120 mg/kg *equisetum arvense* extract resulted in increased mandibular bone mineral density.

*SEMI DI PERILLA FRUTESCENS
FONTE DI OMEGA 3 DI PROVENIENZA
VEGETALI*

ACIDO ALFA LIPOICO

Nelle cellule ricche di mitocondri, l'acido alfa lipoico è ridotto, da una reazione NADH dipendente, ad acido diidrolipoico (DHHLA) ma, a differenza ad esempio del glutathione, sia l'acido alfa lipoico che le sue forme ridotte rappresentano entrambi potenti antiossidanti, riuscendo ad arginare i danni delle specie reattive dell'ossigeno.

Un'altra caratteristica estremamente interessante dell'acido alfa lipoico consiste nella sua capacità di ridurre le forme ossidate degli altri antiossidanti, ad esempio la vitamina C, la vitamina E e il glutathione, tutti e tre sono infatti attivi nella loro forma ridotta e si ossidano quando neutralizzano i radicali liberi.

ACIDO ALFA LIPOICO 600 mg.

ANTIDOLORIFICI

.....ARTICOLIAMOCI: INFIAMMAZIONE E BENESSERE ARTICOLI

LIPOICO

COENZIMA Q10

Il fabbisogno giornaliero è di 5 mg, mentre, per chi supera i 35-40 anni, si suggerisce l'integrazione di 20 mg al giorno. Il **coenzima Q10** è un antiossidante: agisce contro i perossidi che attaccano il collagene e l'elastina, elementi costitutivi della matrice cartilaginea delle articolazioni. Inoltre, il coenzima Q10 contribuisce a ridurre i livelli di colesterolo e trigliceridi nel sangue.

Coenzima Q10 60 mg.

*ULTIME SULLA DROGA:
EPIDEMIA DI RAGGIUNGERE LE
STELLE*



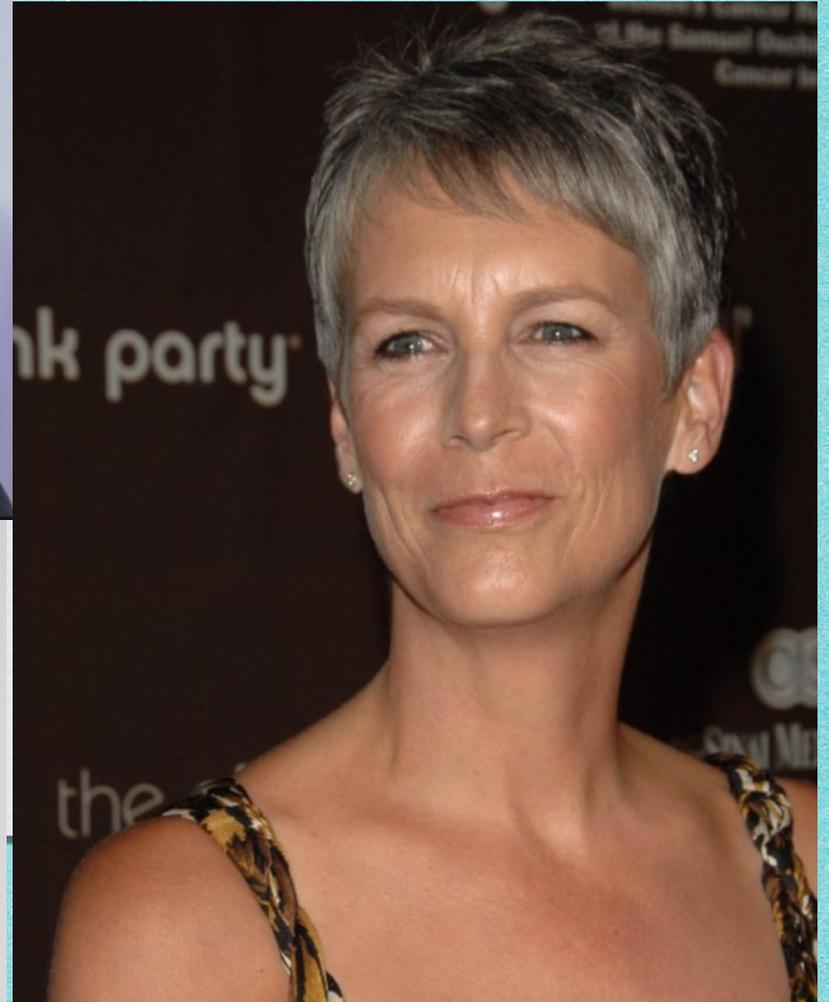
STEVEN TYLER -AEROSMITH

«un prigioniero di antidolorifici prescrizione»

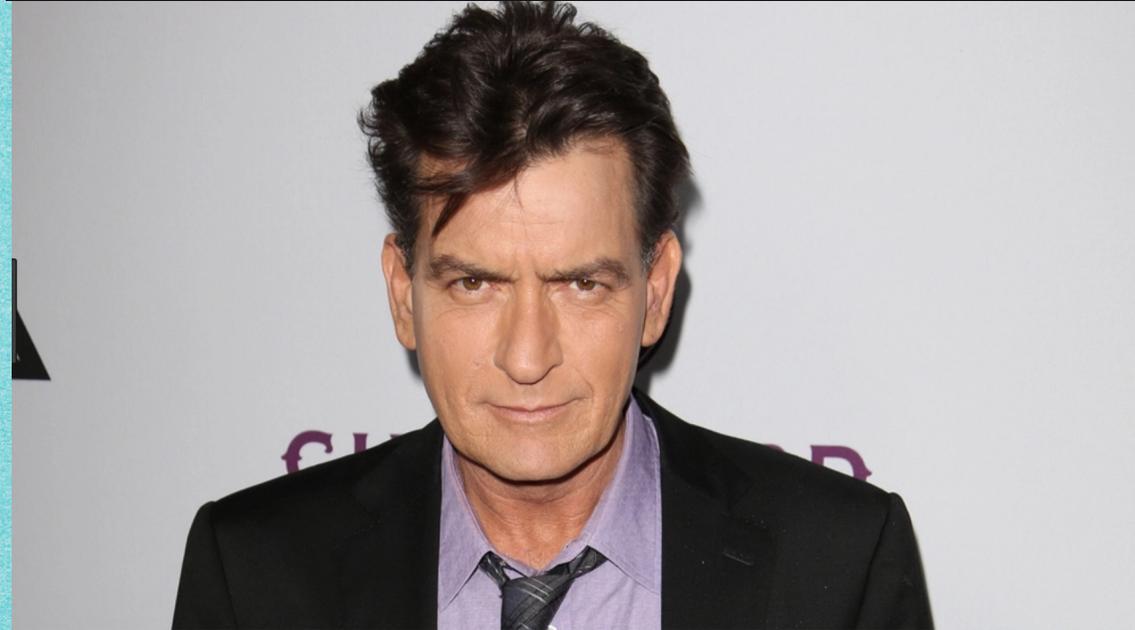


WINONA RYDER

MATTHEW PERRY



JAMIE LEE CURTIS



CHARLIE SHEEN

CELEBRITY PILLS POPPING

Nel 2005 l'uso non medico di antidolorifici ha contribuito a più di 8.500 morti negli Stati Uniti e i decessi per overdose che coinvolgono antidolorifici da prescrizione è aumentato del 114% tra il 2001 e il 2005 " l'Ufficio degli Stati Uniti del National Drug Control Policy."



Analgesici naturali per l'artrosi:

Vitamine del gruppo B (1-6-12)