



*Terapia Farmacologica
nel dolore cronico pelvico*

... farmaci antichi per usi nuovi

NON NUOVI FARMACI MA NUOVE PROSPETTIVE



- Mai come oggi l'arsenale terapeutico dell'algologo è stato così nutrito
- La Legge 38/2010
- Tanti modelli organizzativi in arrivo
- Modificato retaggio culturale

Il dolore è come un incendio



Quando è circoscritto bastano dei semplici analgesici
come i Fans o gli Oppioidi deboli

- Il Dolore persistente è come un incendio che si espande



Quando il dolore diventa cronico assomiglia al grande incendio e servono numerosi presidi per combatterlo e vincerlo

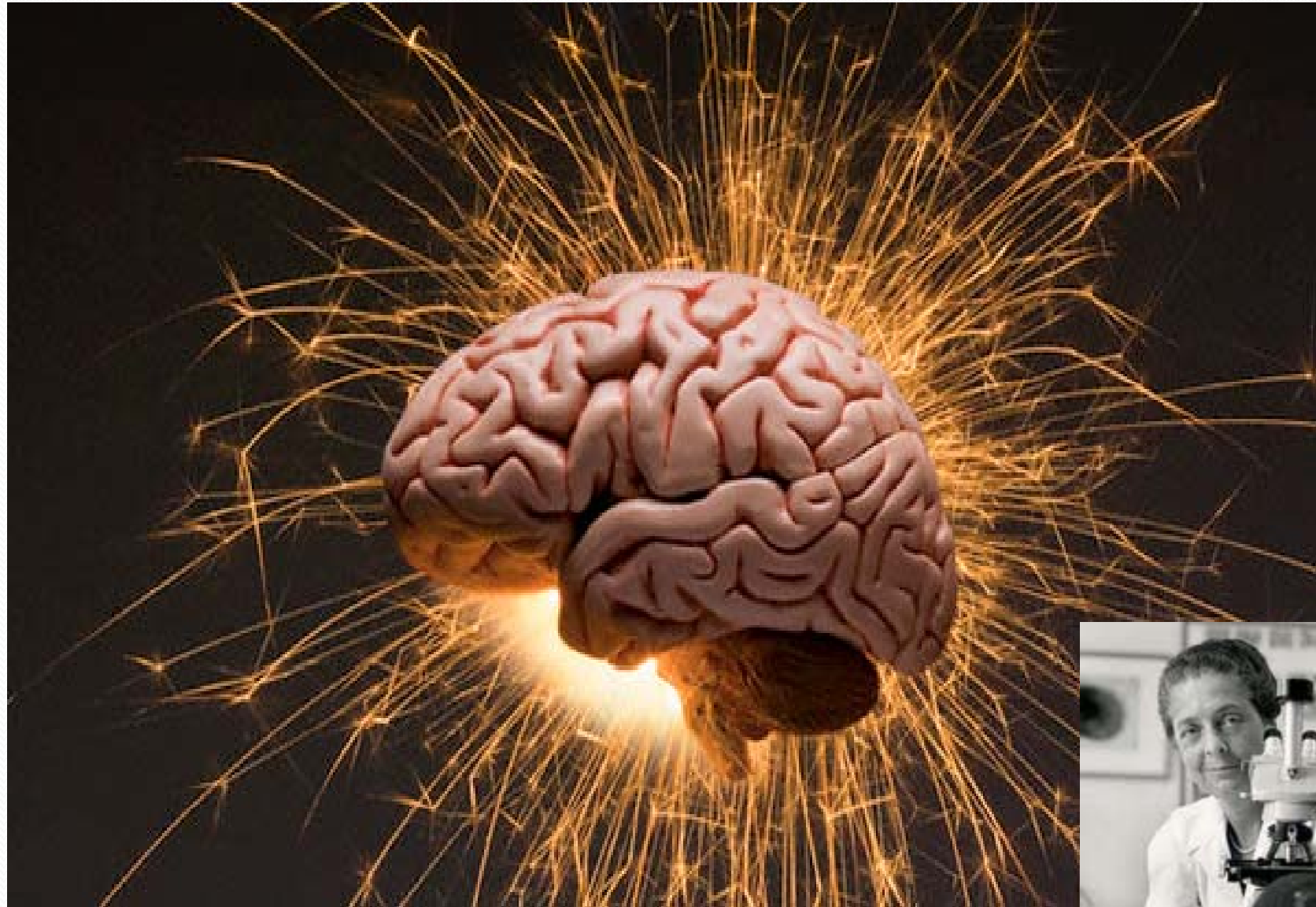


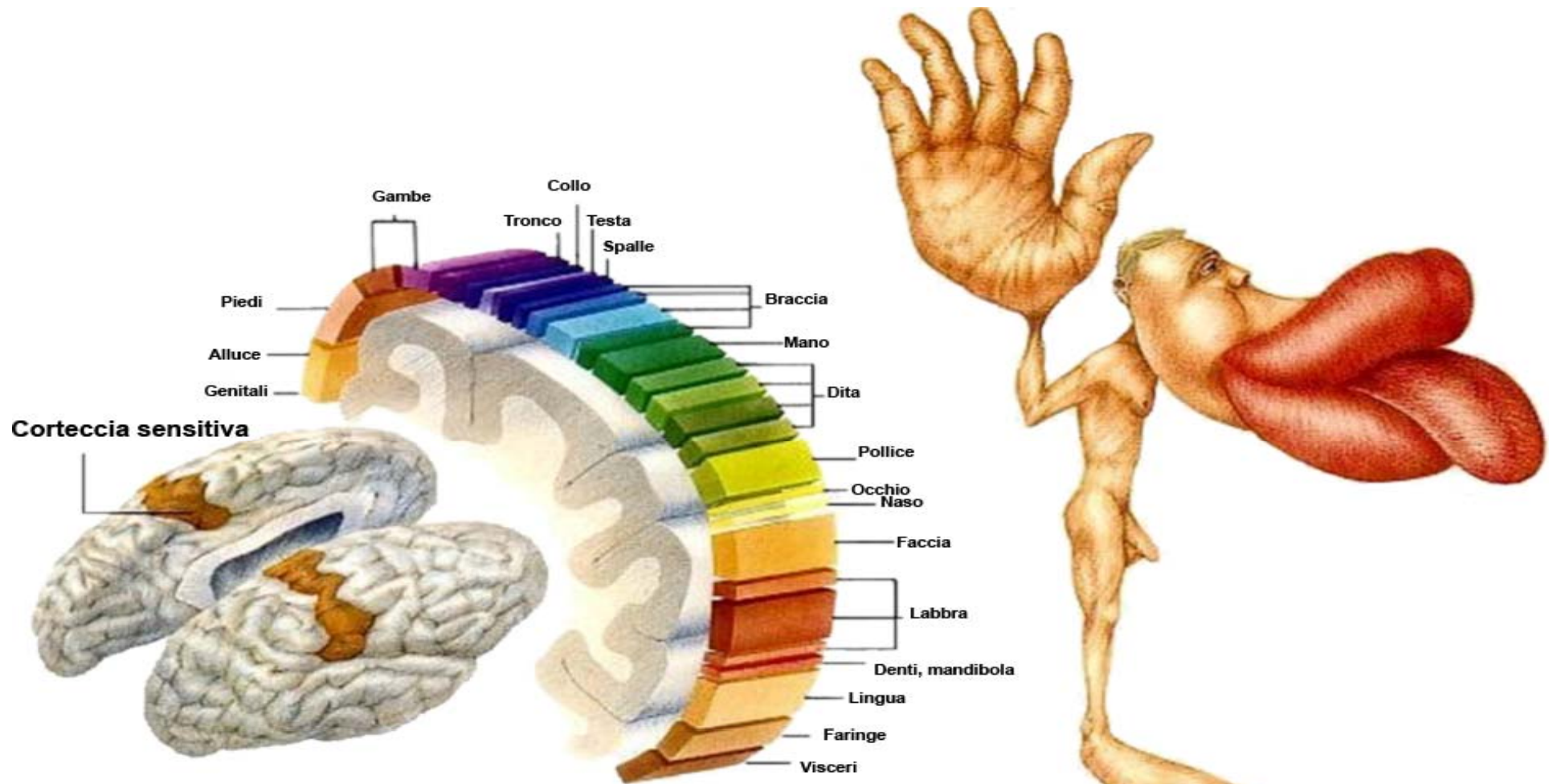
Quindi trattare sempre efficacemente un dolore acuto perché una volta cronicizzato tutto diventa più complicato

perché



Cos'è la Neuroplasticità





Nel Dolore Cronico viene alterata l'architettura neuronale e recettoriale su tutte le stazioni delle Vie Ascendenti del dolore.

Ipersensibilità dei recettori N Metil D-Aspartato (NMDA)

- Sprouting Lamina I-III delle corna posteriori del midollo
- Alterazioni strutturali nuclei VPM del Talamo
- Corteccia Somestesica

Quindi il DOLORE SINTOMO è diventato MALATTIA

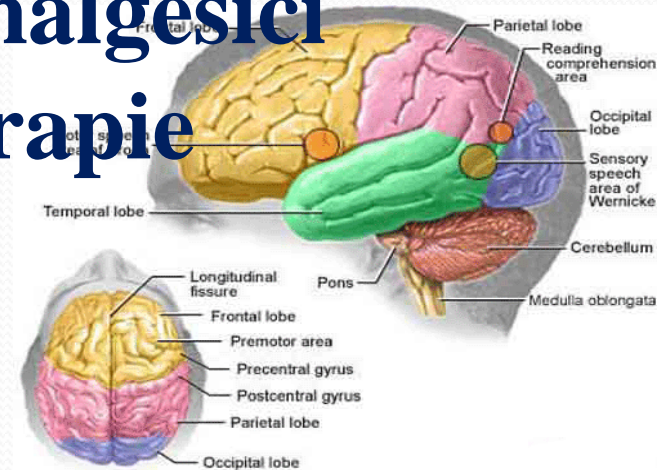
Non bastano più gli Analgesici
ma servono altre terapie

Antiepilettici
Antidepressivi
Sedativi

Terapie di neurolesione

Psicologo
Fisiatra
Osteopata

MULTIDISCIPLINARIETA'



Ampio Arsenal nelle formulazioni terapeutiche

- Compresse semplici e formulazioni retard
- Compresse a rilascio intelligente (Idromorfone)
- Cerotti a matrice a rilascio lento e costante
- Formulazioni Transmucosali (fentanyl citrato in Lollipop o compresse PECFEN)
- Formulazioni Spray (Instanyl – Sativex)

Farmacologia

Proposta attuale OMS



VAS 1-4

- Antinfiammatori non steroidei
 - Ottimi presidi nel dolore acuto
 - Pericolosi a lungo termine
- Paracetamolo

ASA – Diclofenac – Ibuprofene -
Ketoprofene

Nimesulide – Piroxicam

Inibitori selettivi COX-2
Celecoxib – Rofecoxib

Efficaci soprattutto nelle
fase acuta
dell'infiammazione

**QUINDI UTILI IN FASE ACUTA
MA NON CRONICA**



VAS 4-6

- Oppioidi deboli
- Tramadolo
- Codeina
- Validi ma gravati dall'effetto tetto



VAS 6-10

TERAPIA con OPPIACEI

- Ognuno di noi per motivi genetici e metabolici ha una diversa tolleranza ed efficacia nei confronti degli oppiacei : Necessaria quindi una **TITOLAZIONE**
- Valutare adeguatamente rapporto tra **efficacia e qualità della vita**
- Se effetti collaterali usare la rotazione tra oppioidi
- SWITCHING

Rotazione degli oppioidi

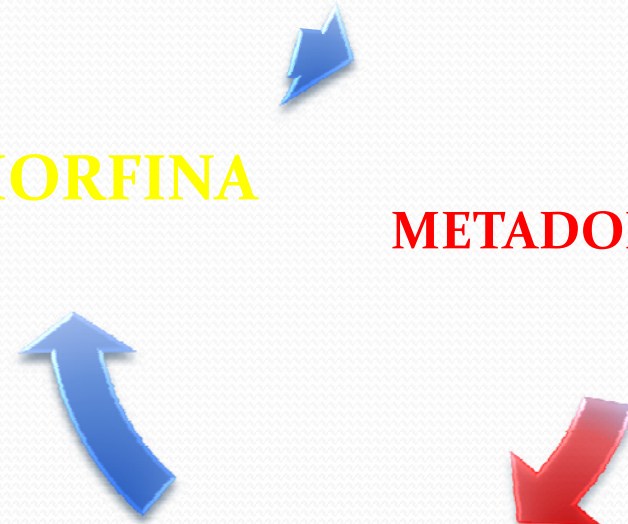
Switching

1. Da un oppioide agonista ad un altro oppioide agonista
2. Valutare la dose a cui inserire il nuovo oppioide
3. Usa le Tabelle di EQUIANALGESIA

MORFINA

METADONE

FENTANYL



Scala Equianalgesica Oppioidi

Idromorfone mg/die	8mg	16mg	24mg	32mg	40mg	48mg	56mg	64mg									
Morfina Orale mg/die	30	40	50	60	75	80	90	100	120	160	180	200	210	240	280	300	320
Ossicodone mg/die	20	40	60	80	100	120	140	160									
Fentanyl mg/die	25	50	75	100	125												
Buprenorfina mg/die	35	52,5	70	105	122,5	140											
Tramadol Orale SR mg/die	200	300	400														
Codeina (+Paracetamolo) mg/die	180																



Farmaci adiuvanti

Pur non essendo propriamente analgesici vengono utilizzati insieme agli analgesici tradizionali per il trattamento del dolore cronico

I farmaci adiuvanti nel dolore cronico pelvico

- **Antidepressivi**
- **Anticonvulsivanti**
- **Corticosteroidi**
- **Alfa 2 agonisti**
- **Calcio-antagonisti**
- **Anestetici locali EMLA**
- **Capsaicina**
- **Miorilassanti Baclofen**
- **Tossina Botulinica**
- **Antibiotici**

Nuovi ANALGESICI

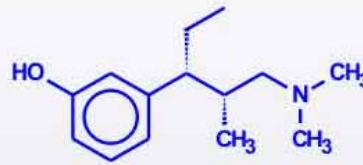
- Già presenti
 - Tapentadolo
 - Ossicodone-Naloxone
 - Fentanyl spray ad effetto immediato
 - Capsaicina
- Prossimamente
 - Cannabinoli Spray
 - Ab monoclonali anti NGF



Tapentadol



Opioid-Analgetikum



3-[(1R,2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol

$C_{14}H_{23}NO$

CAS 175591-23-8

- Tapentadolo è il capostipite di una nuova classe terapeutica
- MOR-NRI (agonista dei recettori mu-oppioidi e inibitore della ricaptazione della noradrenalina).
- Entrambi i meccanismi d'azione **MOR e NRI**, contribuiscono in modo complementare all'efficacia del Tapentadolo nel dolore neuropatico e nocicettivo
- Non necessita di attivazione metabolica
- Privo di significative interazioni a livello epatico e renale.

- A livello spinale il Tapentadolo **riduce i messaggi ascendenti del dolore attivando i recettori degli oppioidi** e quindi inibendo la trasmissione dei segnali dolorosi
- Inibisce la **ricaptazione della noradrenalina**, con conseguente aumento dei livelli di noradrenalina nella giunzione sinaptica e l'attivazione dei recettori alfa-2 a livello della membrana postsinaptica;
- ciò determina **l'inibizione della trasmissione del dolore al talamo**, struttura coinvolta nell'elaborazione cosciente del dolore.



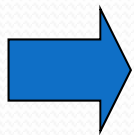
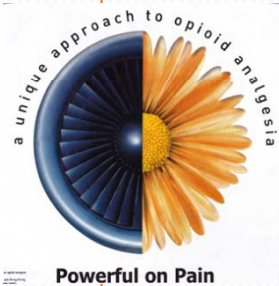


- Ottimo nel dolore cronico sia neuropatico che nocicettivo
- Il suo metabolismo lo rende utile nel dolore in pazienti in politerapie o anziani

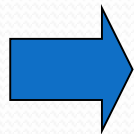


Ossicodone / Naloxone a rilascio controllato

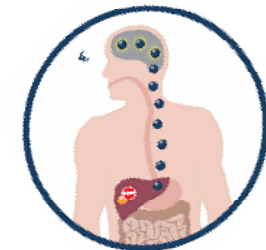
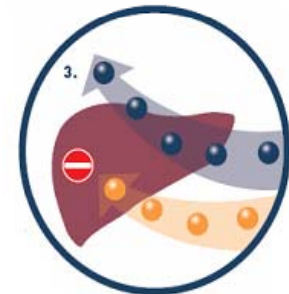
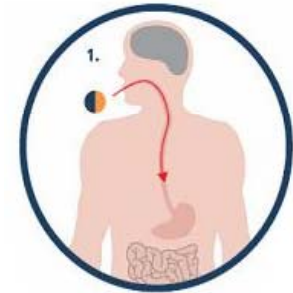
- Combinazione a rilascio prolungato (CR) di agenti di provata efficacia
 - Ossicodone provvede ad un completo effetto analgesico a livello centrale.
 - Naloxone previene il legame di ossicodone ai recettori intestinali μ . Metabolizzato 96–98% dal fegato, nessun effetto sistemico.



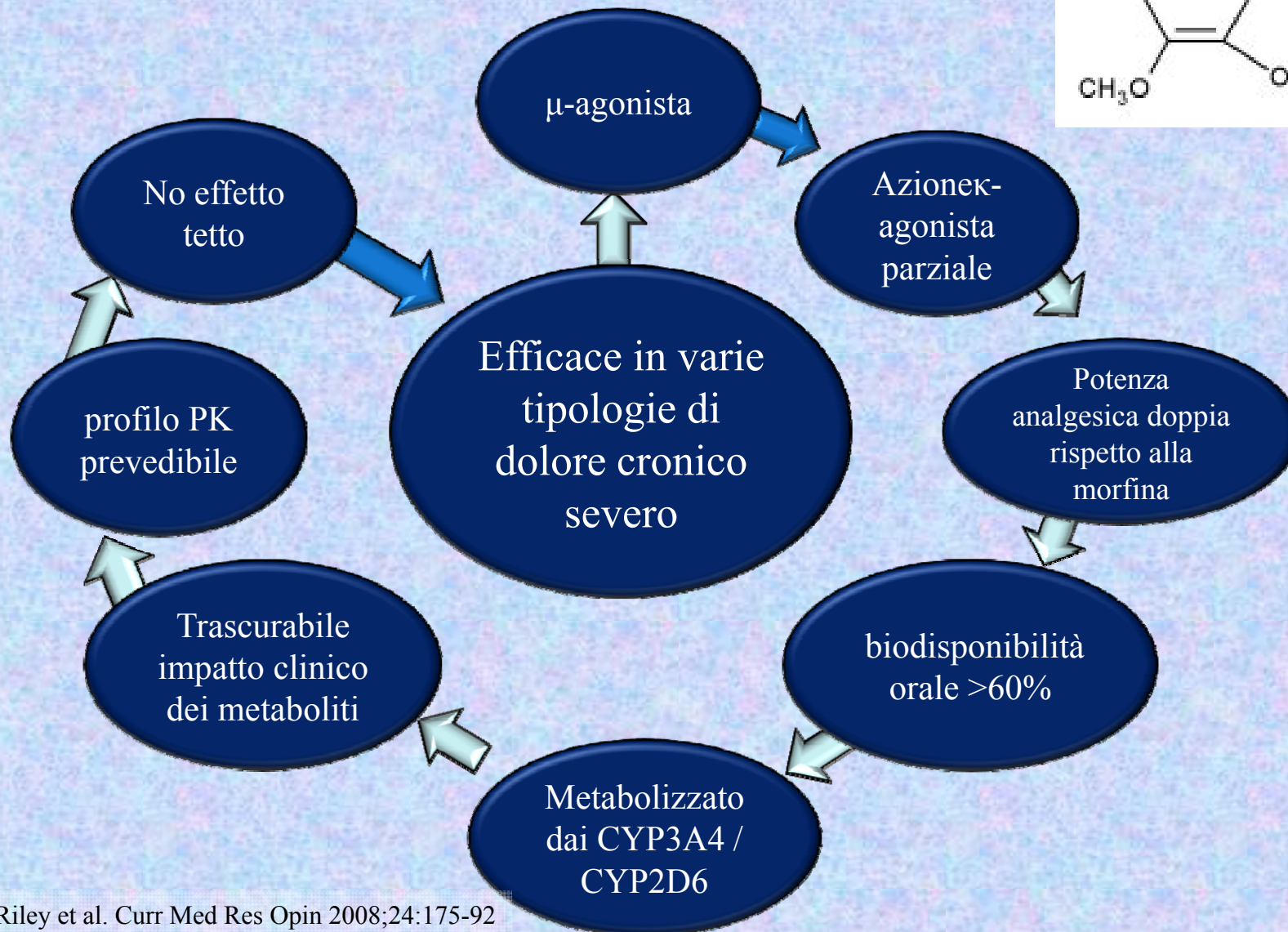
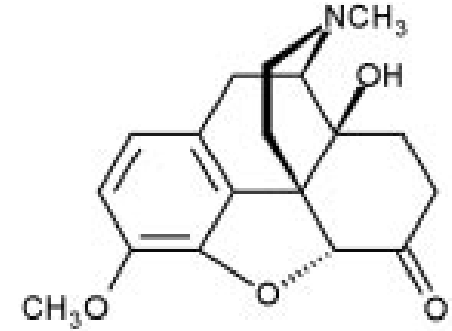
Tattamento del dolore severo che può essere adeguatamente trattato solo con oppiacei.



Tattamento / prevenzione della Costipazione Indotta da Oppiacei.



Caratteristiche di Ossicodone

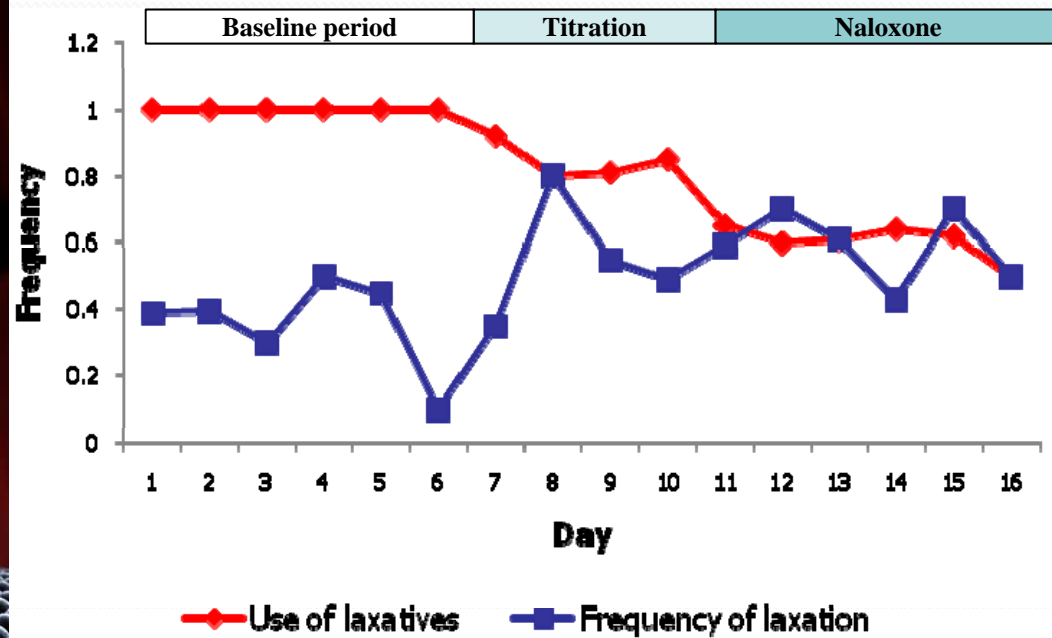
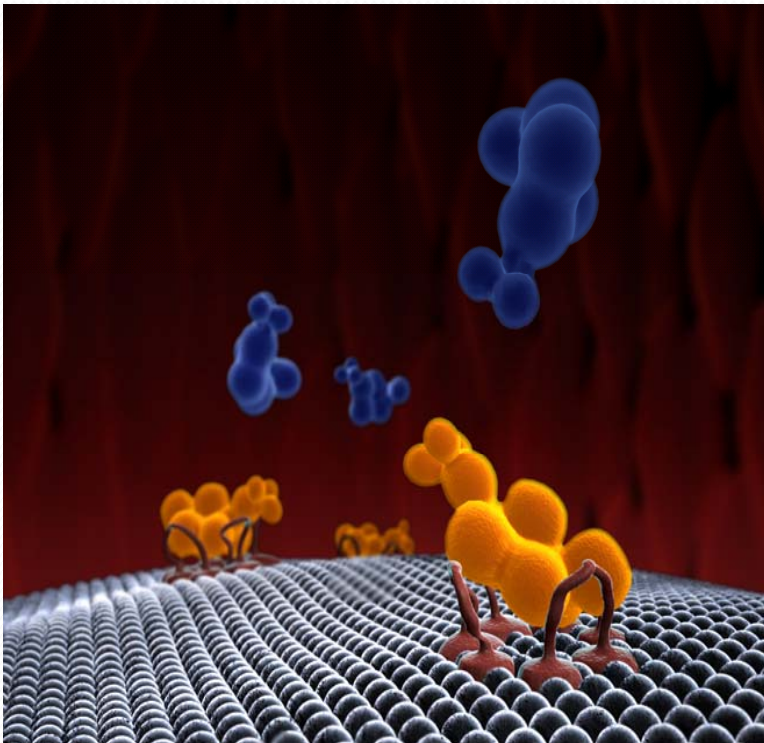
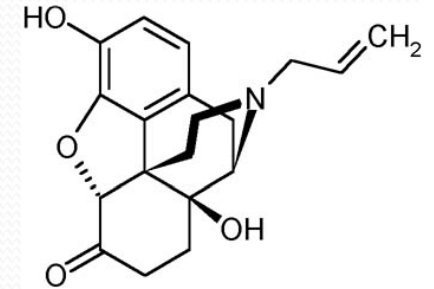


Riley et al. Curr Med Res Opin 2008;24:175-92
Levy et al. EJP 2001;5:113-6

Il Naloxone per via orale riduce la stipsi

Il naloxone nei pz trattati con oppioidi

- incrementa la frequenza delle evacuazioni
- riduce l'uso di lassativi



Fentanyl Spray Nasale

1. Indicato per il Breakthrough Pain (Dolore Episodico Intenso)
2. Solo per pazienti già in terapia cronica con Oppiacei
3. Tre dosaggi disponibili – 50-100-200 microg/dose
4. Fino ad un massimo di 4 somministrazioni die
5. Utile tenere diario somministrazioni



La CAPSAICINA

(6-nonenamide, N-[(4-idrossi-3-metossifenil) metil]-8-metile)

- La capsaicina è un agonista altamente selettivo del recettore vanilloide 1 TRPV₁ (transient receptor potential vanilloid 1).
- L'effetto iniziale della capsaicina è l'attivazione dei nocicettori cutanei che esprimono il TRPV₁, causando sensazione di puntura ed eritema dovuti al rilascio di neuropeptidi vasoattivi.
- Pertanto, il meccanismo analgesico della capsaicina si esplica dopo l'esposizione al farmaco rendendo i nocicettori cutanei meno sensibili agli stimoli.
- La capsaicina è l'unico composto noto in grado di bloccare l'emissione della sostanza P, che segnala il dolore al cervello.
- **Cerotto di capsaicina all' 8 % nel dolore postoperatorio**
- **In approvazione l'applicazione per altri dolori cronici**

SATIVEX



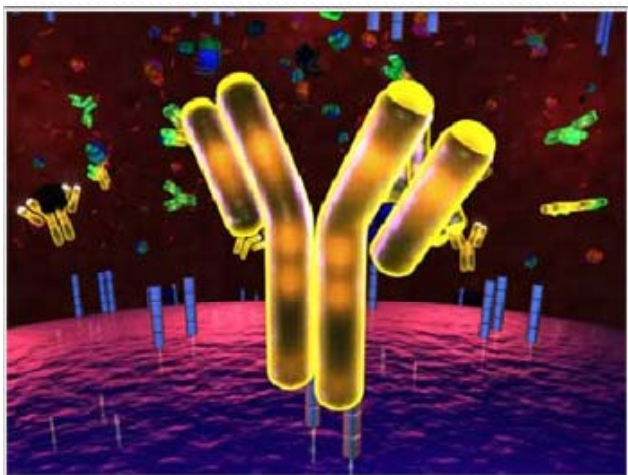
- In data 22 marzo 2011 le aziende farmaceutiche Almirall e GW Pharmaceutical hanno annunciato il completamento della prima parte della procedura di autorizzazione per 6 paesi europei (Germania, Italia, Danimarca, Svezia, Austria e Repubblica Ceca).

- Successivamente in data 26 maggio e 8 giugno è stato comunicato che sia la Germania che la Danimarca hanno approvato il Sativex® come trattamento per la spasticità da moderata a grave qualora le persone con SM non abbiano risposto adeguatamente agli altri farmaci.
- Per l'Italia, l'Austria e la Repubblica Ceca si aspetta l'autorizzazione nel 2012.



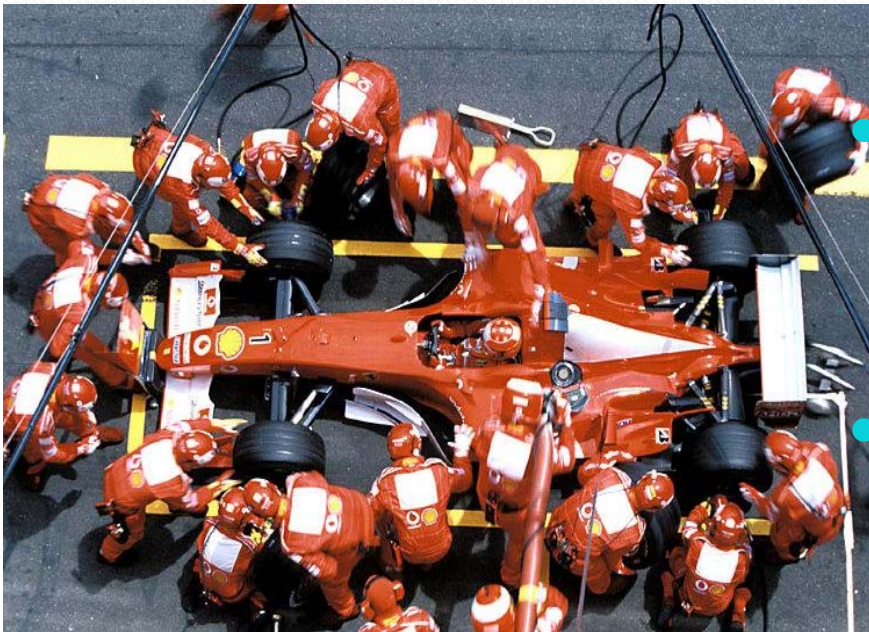
Anticorpo monoclonale anti NGF

- Nasce in Italia Ab monoclonale basato sulla possibilità di bloccare l'azione del fattore di crescita delle cellule nervose (NGF)
- L'anticorpo monoclonale è stato chiamato **MNAC₁₃** ed il suo obiettivo è la proteina NGF .
- Attualmente in Fase II di sperimentazione



Non novità ma più Organizzazione

- Prediligere i Fans nelle fasi acute ma non usarli per il trattamento cronico
- Usare più spesso i vecchi oppiacei nelle nuove formulazioni (es. Codeina - Ossicodone – Idromorfone)



- *Prendersi cura del Paziente*
 - *Ascoltare il paziente*
 - *Incoraggiarlo*
 - *Farsene carico*
- Utilizzare ove possibile tutte le risorse **non** farmacologiche
- Predisporre Nuovi Modelli Organizzativi che stiano al passo con le mutate esigenze sanitarie
- Campagne di divulgazione e di sensibilizzazione



STRATEGIA VINCENTE

Precocità dell'intervento

Multidisciplinarietà

Organizzazione

- Poiché il dolore cronico è una malattia distruente sul SNC da parte di un dolore persistente
- Il segreto sta nell'usare tutte le armi terapeutiche multidisciplinari per sconfiggere nei primi giorni o settimane dell'insorgenza di un dolore ribelle
- Usare da subito tutte le nostre conoscenze sul dolore cronico coinvolgendo tutte le figure specialistiche interessate



- **IL TEMPO è
il FARMACO VINCENTE**

- **Curare il dolore acuto o persistente previene
il dolore malattia.**

- **Ma fare precocemente tutto ciò che
tardivamente facciamo**

Bisogna curare sempre il dolore acuto perché può trasformarsi in dolore persistente

Cura il dolore persistente perché può diventare dolore cronico

e il dolore cronico è una malattia
molto più
complessa da curare

Il dolore si può curare l'indifferenza no

GRAZIE

Tutti gli uomini sanno dare consigli
e conforto al dolore che non provano.



W. Shakespeare

**Sopporta il tuo dolore
ma cura sempre quello degli altri**

