

70° Congresso Nazionale



**Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia**
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014

Forte Village
Santa Margherita di Pula

#orgogliosamentemmg



70^o Congresso
Nazionale

Dolore neuropatico

- Dolore causato da lesione o malattia del sistema somatosensoriale



**Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia**
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

NEL DOLORE ONCOLOGICO VALE LA REGOLA DEL 3:1:1

- 60% dolore solo nocicettivo
 - 20% dolore solo neuropatico
 - 20% dolore “misto”
-
- Corli e Pizzuto (2012)



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

70^o Congresso
Nazionale



**Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia**
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Terapia ragionata del dolore

Terapia farmacologica

Requisiti di una efficace terapia analgesica

- Adattabile rapidamente alle esigenze del paziente
- Personalizzando l'uso dei farmaci, le dosi e la via di somministrazione in base all'intensità e alla natura del dolore
- Essere modificata con tempestività quando l'analgesico cessa di essere efficace



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Requisiti di una efficace terapia analgesica

- Semplice da somministrare, preferendo la via orale alle altre vie di somministrazione.
- Capace di prevenire l'insorgenza del dolore
- Somministrando i farmaci ad orari prefissati in base alle loro **caratteristiche farmacocinetiche**
- Riservando la somministrazione al bisogno solo in presenza di breakthrough pain



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Importanza del trattamento precoce

- Dal punto di vista patogenetico il “dolore cronico” in parte è determinato, da alterazioni strutturali del sistema nervoso centrale o periferico.
- Queste alterazioni possono essere provocate da una causa esterna o talvolta provocate dal dolore stesso, che in questo modo tende ad auto-mantenersi.



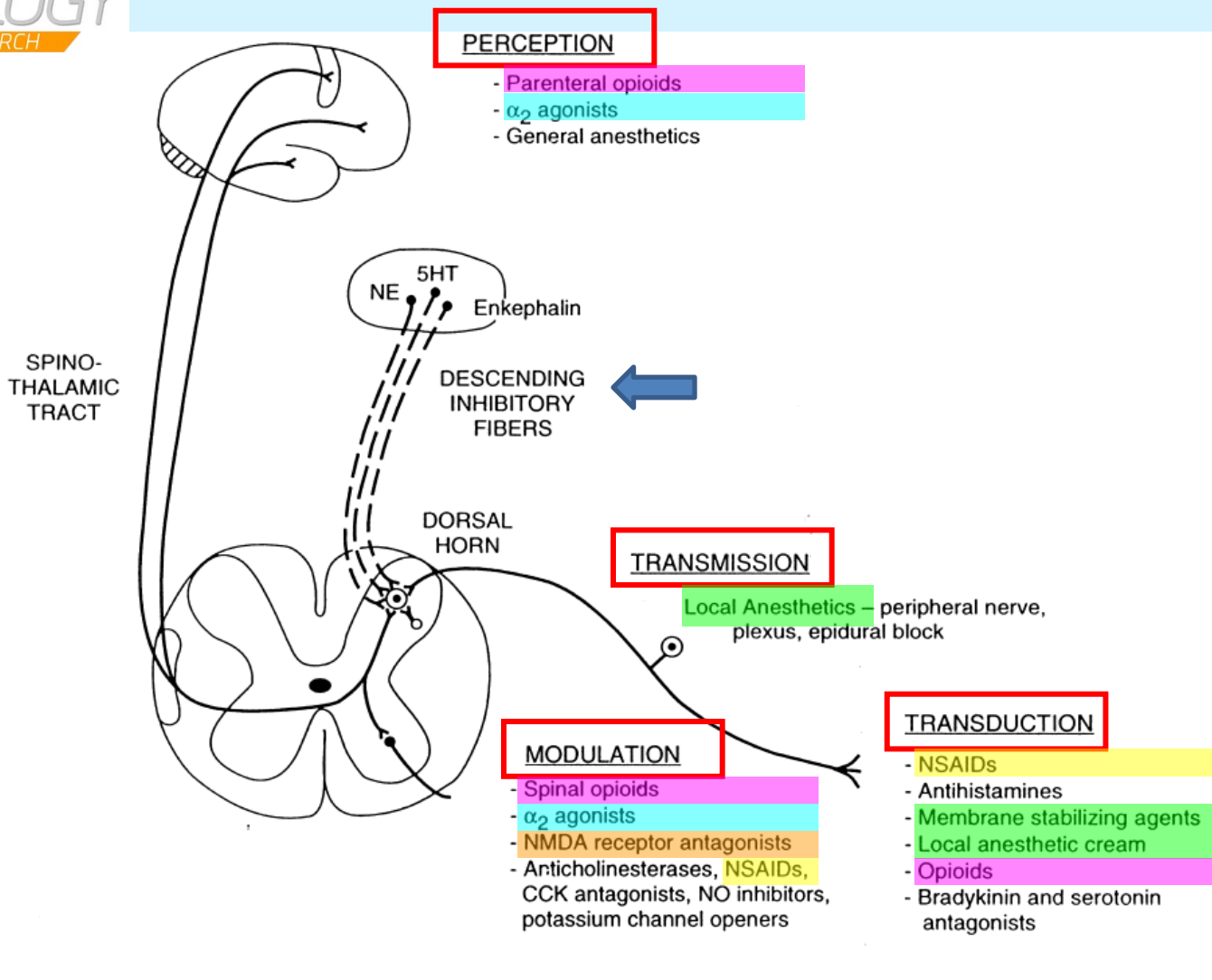
Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula



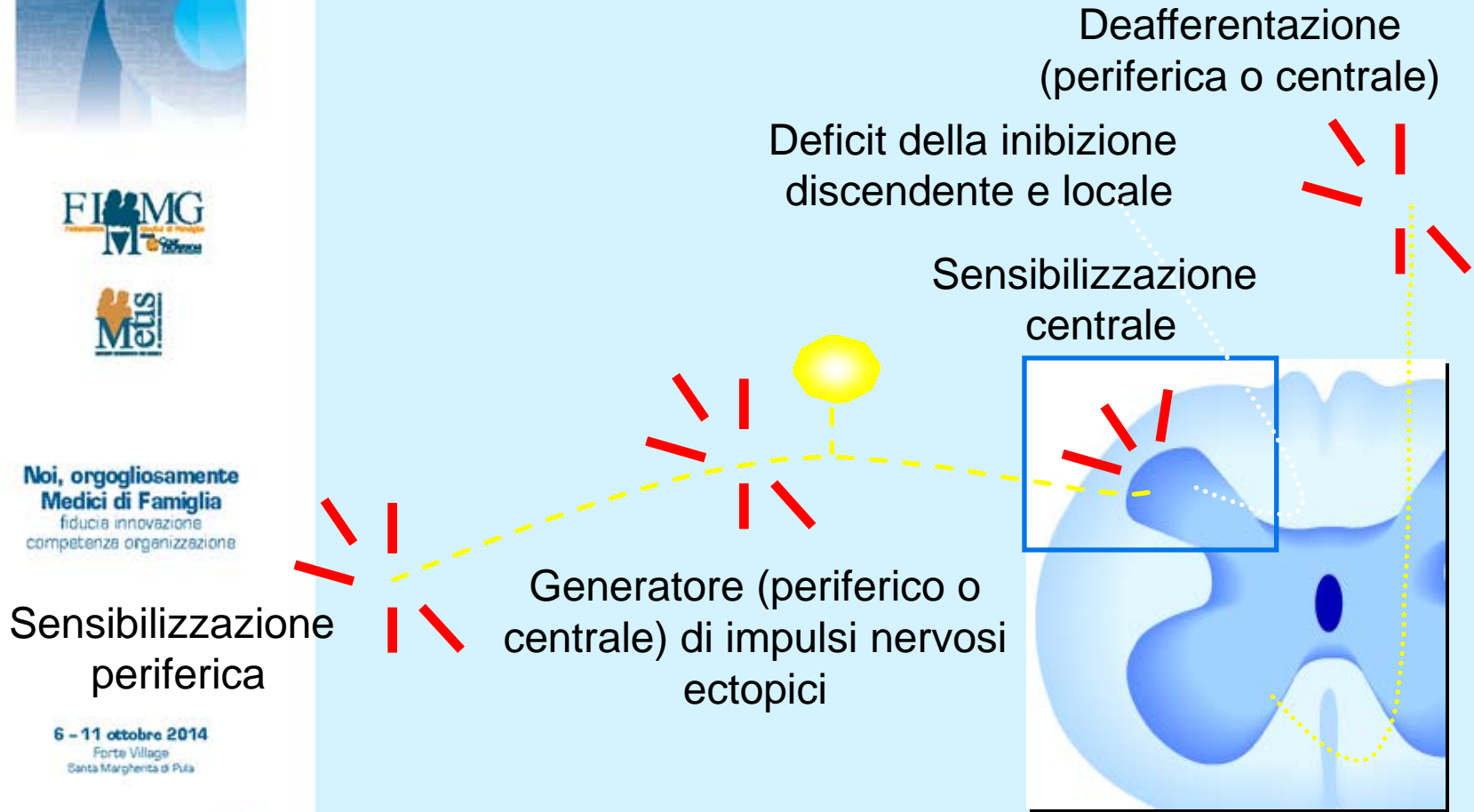
Noi, orgogliosi
Medici di Fam
fiducia innovazio
competenze organiz

6 - 11 ottobre 21
Forte Village
Santa Margherita di P



Dolore Neuropatico

Meccanismi Fisiopatogenetici



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

Sensibilizzazione
periferica

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

70° Congresso Nazionale

ADVANCED
ALGOLOGY
RESEARCH

Farmaci attivi sul dolore neuropatico

FIAMG
M
M

stus
Me!

Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula



TRATTAMENTO

Inibire l'iperattività neuronale e la generazione anomala di impulsi

STABILIZZATORI DI MEMBRANA

- ▣ FANS
- ▣ STEROIDI

BLOCCANTI CANALI DEL CALCIO
amitriptilina
❖ Pregabalin
❖ Gabapentina

BLOCCANTI CANALI SODIO

- Carbamazepina
- Lamotrigina
- Mexiletina

ANTAGONISTI NMDA
✓ Ketamina

Potenziare i sistemi inibitori

GABAERGICI
o Midazolam
o Baclofen

MECCANISMO OPPIOIDE

VIE MONOAMINOERGICHE
▪ Amitriptilina
▪ Clonidina

Mechanistic Stratification of Antineuralgic Agents

Ahmad Beydoun, MD and Misha-Miroslav Backonja, MD

Department of Neurology (A.B.), University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, and Department of Neurology (M.-M.B.), University of Wisconsin Medical School, Madison, Wisconsin, USA



Stratification of the Drugs Currently Used to Treat Neuropathic Pain, According to Their Original Therapeutic Class

Therapeutic Class	Drugs
Antidepressants	Amitriptyline, imipramine, desipramine, nortriptyline (tricyclic antidepressants); selective serotonin re-uptake inhibitors; serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors
Antiepileptics	Carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, lamotrigine, phenytoin, topiramate, levetiracetam
Anti-arrhythmics	Mexiletine
Topical formulations	Capsaicin, lidocaine, aspirin
Analgesics	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 inhibitors, tramadol, opioids
Others	Levodopa, ketamine, dextromethorphan, memantine



Pain 118 (2005) 289–305

PAIN

www.elsevier.com/locate/pain

Research papers

Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal

N.B. Finnerup^{a,*}, M. Otto^{b,1}, H.J. McQuay^{c,2}, T.S. Jensen^{a,3}, S.H. Sindrup^{b,4}



Metodi: NNT (Number Needed to Treat):

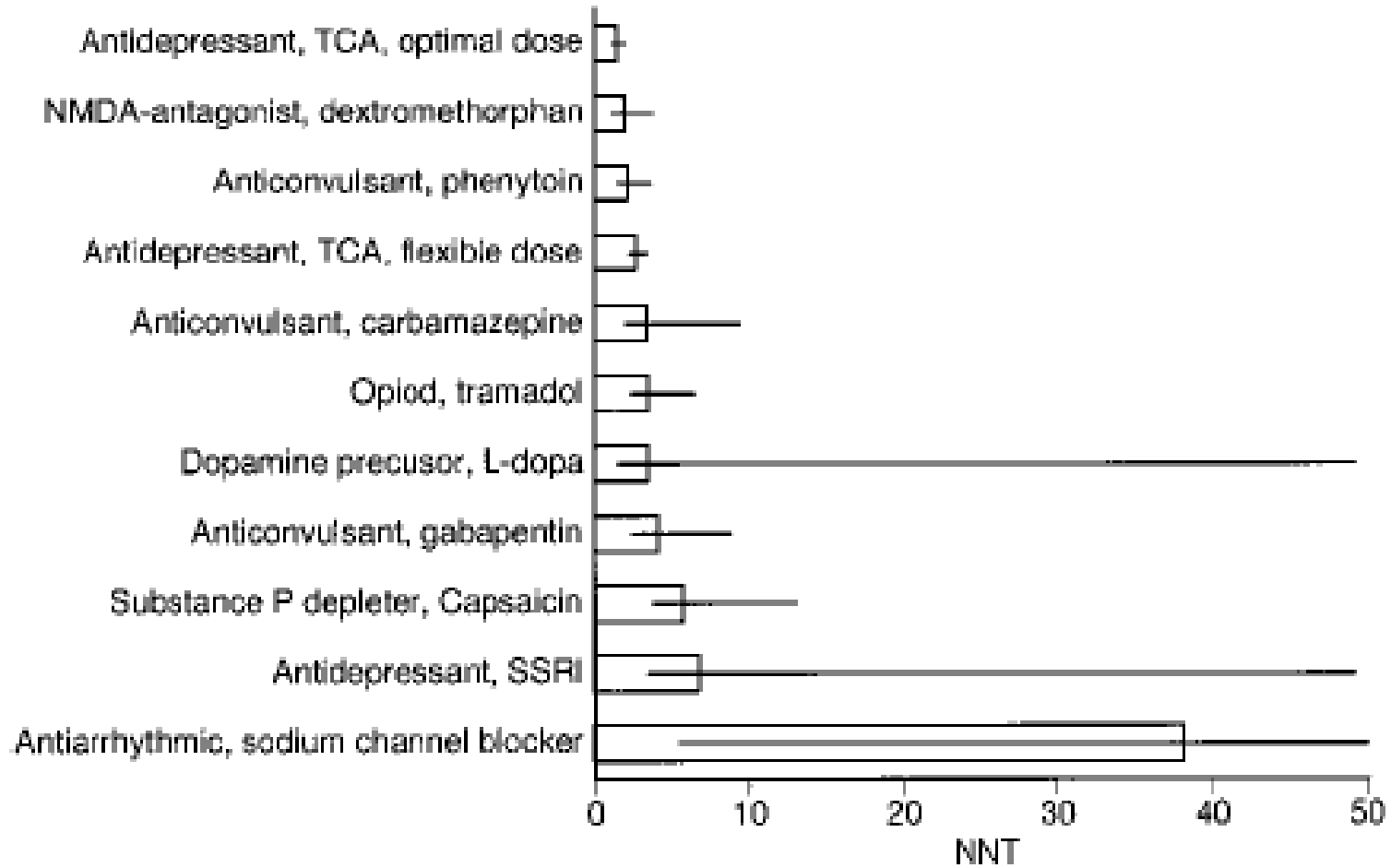
- ◆ “numero dei soggetti che è necessario trattare per ottenere un responder al farmaco” on 95% IC efficacia del farmaco
- ◆ Se non specificato, NNT segue la definizione: “numero dei soggetti che è necessario trattare per ottenere una riduzione del dolore del 50

	NNT in neuropathic pain	NNH in neuropathic pain
Antidepressants		
TCA	3.1 (2.7-3.7)	14.7 (10-25)
SSRI	6.8 (3.4-441)	n.s.
SNRI	5.5 (3.4-14)	n.s.
DNRI	1.6 (1.3-2.1)	n.s.
Antidepressants	3.3 (2.9-3.8)	16.0 (12-25)
Anticonvulsants		
Carbamazepine	2.0 (1.6-2.5)	21.7 (13-79)
Phenyton	2.1 (1.5-3.6)	n.s.
Lamotrigine	4.9 (3.5-8.1)	n.s.
Valproate	2.8 (2.1-4.2)	n.s.
Gabapentin	4.7 (4.0-5.6)	17.8 (12-30)
Pregabalin		
Topiramate	7.4 (4.3-28)	6.3 (5-8)
Anticonvulsants	4.2 (3.8-4.8)	10.6 (9-13)
Opioids		
Opioids	2.5 (2.0-3.2)	17.1 (10-66)
Tramadol	3.9 (2.7-6.7)	9.0 (6-18)
NMDA antagonists		
Dextromethorphan	4.4 (2.7-12)	8.8 (6-21)
Memantine	n.s.	n.s.
NMDA antagonists	7.6 (4.4-27)	12.5 (8-36)
Various		
Mexiletine	7.8 (4.8-129)	n.s.
Topical lidocaine	4.4 (2.5-17)	n.s.
Cannabinoids	n.s.	n.s.
Topical capsaicin	6.7 (4.6-12)	11.5 (8-20)
Modified from the paper by Finnerup et al. (6). TCA - Tricyclic antidepressant; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI = serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; DNRI = dopamine norepinephrine reuptake inhibitor.		

Duloxetina: NNT 4,1 in diabetic PPN

Pregabalin :NNT 3.8 in PHN e diabetic PPN

TABELLA 2 - Comparison of different drugs used in neuropathic pain by NNTs (numbers needed to treat) and NNHs (numbers needed to harm).



I farmaci che agiscono sui canali del calcio hanno un ruolo terapeutico importante nella ipersensibilità dei neuroni centrali perchè:



**Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia**
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

A livello presinaptico riducendo la liberazione di mediatori e a livello postsinaptico riducendo la sensibilizzazione del neurone spinale

Antidepressivi triciclici

Appartengono al gruppo dei farmaci di primo impiego nel trattamento del dolore neuropatico periferico e centrale come dimostrato da studi randomizzati, , double-blind placebo-controlled. La loro efficacia è stata ampiamente confermata ed è stata dimostrata l'indipendenza dell'azione analgesica da quella antidepressiva. L'efficacia è stata attribuita ad entrambe i meccanismi inibitori del reuptake noradrenergico e serotoninergico.

Vengono consigliati in dose unica alla sera consigliando di raggiungere il dosaggio di 25-50 mg



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula



ELSEVIER

The Journal of Pain, Vol 7, No 1S (January), Supplement 1, 2006: pp S38-S47
Available online at www.sciencedirect.com

Ion Channel Targets and Treatment Efficacy in Neuropathic Pain

John D. Markman and Robert H. Dworkin

*Departments of Anesthesiology and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry,
Rochester, New York.*

70^o Congresso
Nazionale

Amitriptilina

Azione sui canali del calcio e del sodio

Azione sui neurotrasmettitori serotonina
e noradrenalina



**Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia**
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Amitriptilina

SOL ORALE 1 GTT=2MG

Barnet CS, Tse JY, Kohane DS. "Site 1 sodium channel blockers prolong the duration of sciatic nerve blockade from tricyclic antidepressant" Pain 2004; 110: 432-438

Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK: "Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics" Pain 2003: 103: 49-55



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione

Amitriptilina	10-25 mg/ die a la sera con aumenti di 10-25 mg settimanali	50-75 mg die (Fino a 150 mg in letteratura)	Gli inibitori della monoaminosidasi sono controindicati	Bocca asciutta, aumento appetito, sonnolenza, tachicardia, confusione, costipazione, ritenzione urinaria,
----------------------	---	---	---	---

Duloxetina SNRI

L'efficacia della Duloxetina è stata dimostrata da tre studi nella neuropatia diabetica con efficacia sovrapponibile a quella dei gabapentinoidi anche se mancano studi di confronto. I risultati positivi sembrano persistere per un anno.

Gli effetti collaterali principali sono la nausea, la sonnolenza, la bocca asciutta, la stitichezza, l'iperidrosi e la sonnolenza.



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

European Journal of Neurology 2010

doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x

EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision

N. Attal^{a,b}, G. Cruccu^{a,c}, R. Baron^{a,d}, M. Haanpää^{a,e}, P. Hansson^{a,f}, T.S. Jensen^{a,g}
and T. Nurmikko^{a,h}

Duloxetina

Inizio con 30 mg sino a 120 mg/die

1° Impiego nella neuropatia diabetica



**Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia**
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Venlafaxina SNRI

Inizio con 75 mg sino a 225 mg/die

Metabolizzata dal citocromo 2D6



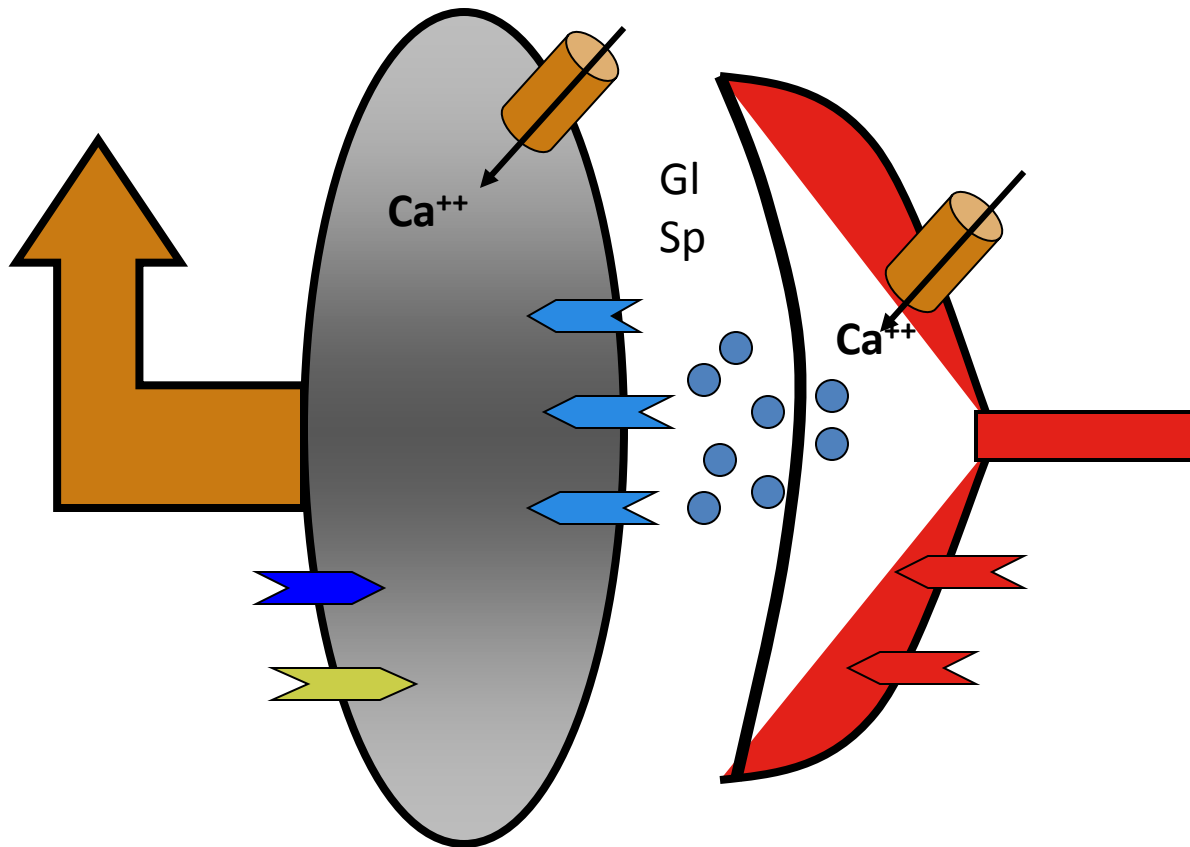
Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Canali del Calcio voltaggio-dipendenti

Ziconotide - $Ca_v2.2\alpha$ subunità

$Ca_v\alpha_2\delta$ subunità Gabapentin Pregabalin



The $\alpha_2\delta$ subunits upregulation does not occur in all animal models of neuropathic pain that results in allodynia. (Luo ZD et al. In J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 1199-1205)

Allodynia occurred in all types of nerve injury but DRG and/or spinal cord $\alpha_2\delta$ subunits upregulation and gabapentin sensitivity only coexisted in mechanical and diabetic neuropathies

Gabapentinoidi

- Inibitori dell'entrata del calcio nei neuroni pre e post sinapsi
- Inibisce la liberazione del glutamato e sostanza P
- Azione indiretta sul gaba

1° scelta nel dolore neuropatico



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Gabapentin

- Dose efficace da 900 a 3600 mg/die (lenta titratio)



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Pregabalin

- dose efficace da 150 a 600 mg/die
- Assorbimento regolare e cinetica lineare

Farmaci che agiscono sui canali del sodio

- Quando è presente un danno di fibra nei nervi periferici e si è attivato un sito ectopico
- Il sito ectopico è particolarmente sensibile agli stimoli meccanici e chimici
- Il sito ectopico può scaricare spontaneamente ma in genere invia impulsi quando è stimolato
- I farmaci che agiscono sui canali del sodio ne riducono l'eccitabilità



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Carbamazepina and Oxcarbazepina
La Carbamazepina è l'unico antiepilettico approvato dalla FDA per il trattamento della neuralgia trigeminale. Come avviene per gli anestetici locali la carbamazepina sopprime l'attività nei neuromi sperimentali.

Esistono lavori scientifici randomizzati, double-blind, placebo-controlled, che dimostrano l'efficacia nel trattamento della neuralgia trigeminale e nella neuropatia diabetica.



ELSEVIER

The Journal of Pain, Vol 7, No 1S (January), Supplement 1, 2006: pp S38-S47
Available online at www.sciencedirect.com

Ion Channel Targets and Treatment Efficacy in Neuropathic Pain

John D. Markman and Robert H. Dworkin

Departments of Anesthesiology and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York.

Carbamazepina

- Riduce l'attività spontanea nel neuroma sperimentale (Burchiel 1988) comportandosi come un anestetico locale
- Farmaco di prima scelta nella nevralgia essenziale dl trigemino
- Risultati positivi osservati nella neuropatia diabetica ma non nella neuropatia postherpetica e nel dolore centrale



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
 fiducia innovazione
 competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
 Forte Village
 Santa Margherita di Pula

Carbamazepina	100 mg x 3 die con aumenti a 200 x 3 in una settimana	600-1200 (Fino a 1600 mg in letteratura)	Gli inibitori della monoaminossidasi sono controindicati, antagonizza lamotrigina, tramadolo, metadone	Sonnolenza, vomito, nistagmo, atassia, confusione, anemia, aplastica
----------------------	---	--	--	--

Carbamazepina

- Azione primaria sui canali del sodio
- Modulazione sui canali del calcio
- Aumento della liberazione della serotonina



**Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia**
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Oxcarbazepina

- Simile alla carbamazepina ma con un profilo migliore nei confronti degli effetti collaterali
- Può sostituire la carbamazepina nel trattamento della nevralgia trigeminale e nella neuropatia diabetica
- Necessita di ulteriori lavori per dimostrare la sua efficacia nel dolore neuropatico



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
 fiducia innovazione
 competenza organizzazione

Oxcarbazepina	300 mg die con aumenti di 300 mg in una settimana	600-900 mg die (Fino a 2400 in letteratura)	Antagonizzato dalla carbamazepina, lamotrigina, rischio di depressione con antidrep. tric.	Sonnolenza, vomito, affaticamento, tremori, dolori addominali, dispepsia, leucopenia
----------------------	---	---	--	--

Lamotrigina

Simpson et al. 2000	HIV - associated neuropathy	Pz 20	Parallel group 14 weeks	300 mg/die vs placebo	Greater pain relief
Zakrewska et al 1997	Refractory trigeminal neuralgia	Pz 13	Crossover 2 weeks	400 mg/die vs placebo	Significantly more effective compared with placebo
Eisemberg et al. 2001	Diabetic neuropathy	Pz 22-29	Parallel group 8 weeks	400 mg/die vs placebo	Significant pain relief
Vestergaard et al. 2001	Central post-stroke pain	27	Crossover 8 weeks	200 mg/die vs placebo	Significant pain relief

- Deve essere raggiunto il dosaggio terapeutico che si avvicina ai 400 mg die
- Importante la lenta titration per non incorrere nell'insorgenza di rash cutanei o nella temuta sindrome di Stevens Johnson

Pinstrup et al 2002	Spinal cord injury	22	Crossover 9 weeks	400 mg/die vs placebo	In patients with incomplete SC injury significant reduction of pain at or below injury level
---------------------	--------------------	----	-------------------	-----------------------	--

Lamotrigina (antiepilettico)

- Blocca gli AA eccitatori a livello di sinapsi
- Agisce sui canali del sodio
- Attiva anche sui canali del calcio



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

**Efficace su neuropatia diabetica e
neuropatia da HIV**

Lidocaina

Anestetico locale con azione sui canali del sodio

- Patch al 5% (neuropatia da zooster)
- E.V. 3 mg/kg in 30 min (nei dolori neuropatici resistenti)



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Capsaicina

- Agisce sui recettori vanilloidi
- Provoca una desensibilizzazione delle terminazioni nervose
- Patch e crema locale efficace nel dolore postoperatorio su cute integra



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

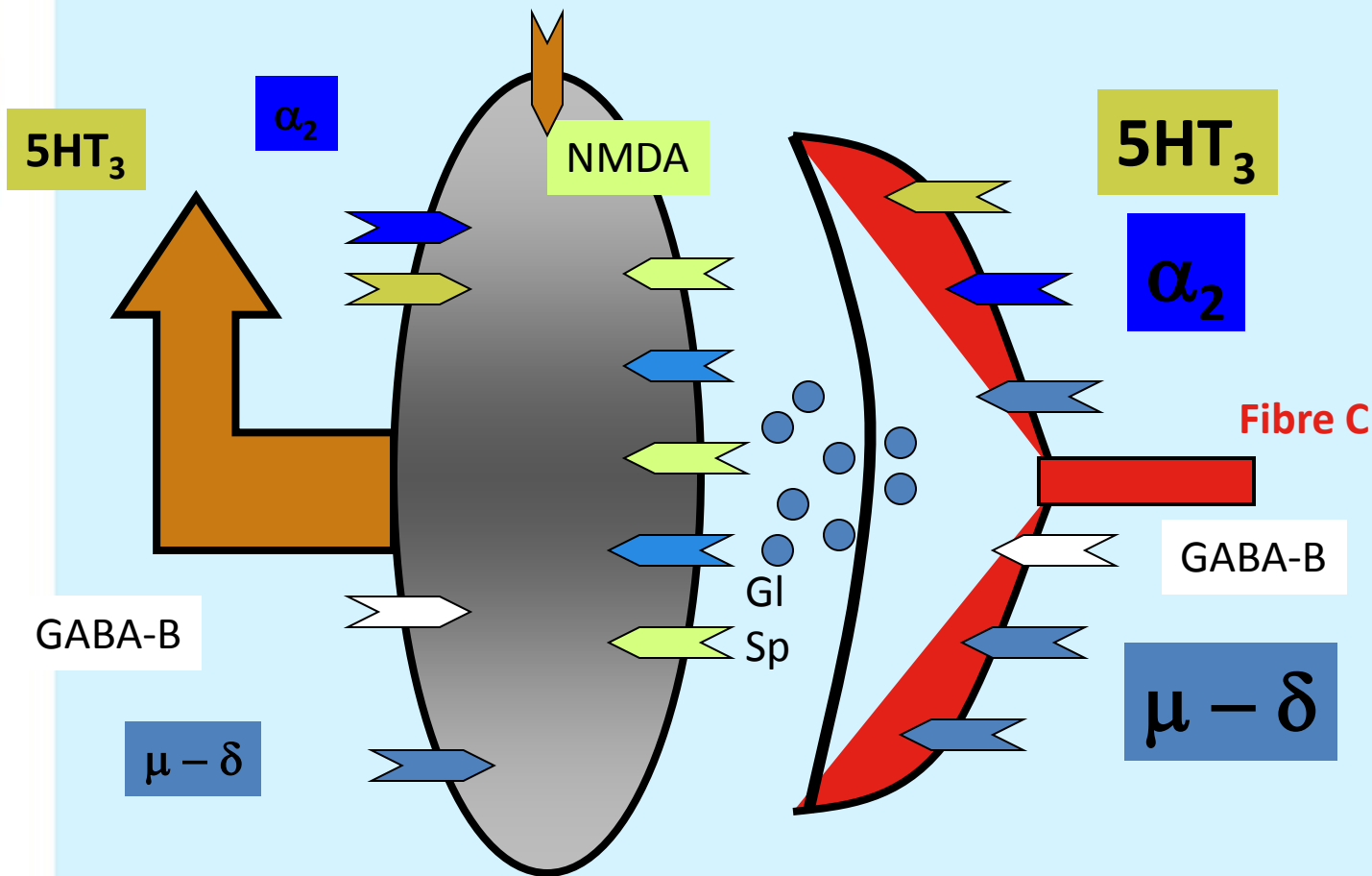
6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Midazolam Clonazepam

Agonista GABA-A

GABA-A

Aumentando la conduttanza al Cloro stabilizzano il potenziale di membrana a riposo e riducono l'eccitabilità neuronale



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Clonazepam	Utilizzato in gocce ogni 8 ore	5-20 mg die	Potenzia gli effetti degli antidepressivi, oppioidi e antiepilettici	Sonnolenza, confusione, perdita di memoria
------------	--------------------------------	-------------	--	--

OPPIACEI



**Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia**
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula



Terminologia.1

Relazioni concentrazione (o dose)-effetto graduale

Teoria dell'occupazione

"L'effetto di un farmaco è proporzionale al grado di occupazione del recettore". La risposta è quindi un effetto graduale. E' possibile determinare due proprietà farmacologiche importanti:

- **potenza:** è una misura di quanto farmaco è necessario per produrre un determinato effetto. Si esprime come la concentrazione del farmaco che produce il 50% dell'effetto (EC_{50});
- **efficacia:** è la massima entità dell'effetto che un farmaco può indurre.

Un farmaco con una migliore efficacia è terapeuticamente più vantaggioso rispetto a un farmaco più potente.

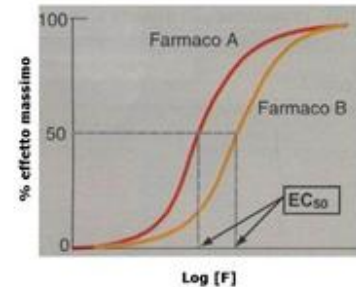


Fig. 4 Curve dose-risposta in scala semilogaritmica di due farmaci (A è più potente di B)

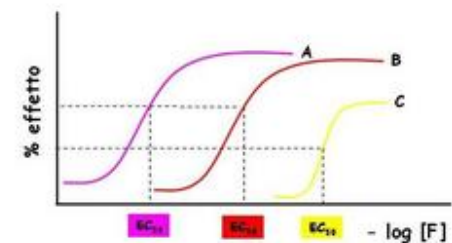


Fig. 5 Curve dose - risposte di tre farmaci (A è il più potente, C è il meno efficace)

FARMACODINAMICA

- I farmaci oppiacei devono i loro effetti all'interazione con recettori specifici (recettori oppioidi) comunemente occupati da peptidi endogeni oppioidi (*encefaline, endorfine, dinorfine, endomorfine*) distribuiti nel SN centrale e periferico



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Recettori: sottotipi

- recettori μ (suddivisi in $\mu 1$ e $\mu 2$)
- recettori k (suddivisi in $k 1$, $k 2$ e $k 3$)
- recettori δ (suddivisi in $\delta 1$ e $\delta 2$)



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Interferenze sulla metabolizzazione ad opera del complesso CYP-450



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Isoenzima CYP450	Substrato	Inibitore*	Induttori**
CYP2D6	Amitriptyline Amphetamine Codeine Desipramine Dextromethorphan Donepezil Doxepin Duloxetine Fluoxetine Haloperidol Hydrocodone Methadone Metoclopramide Nortriptyline Ondansetron Oxycodone Paroxetine Promethazine Risperidone Tramadol Venlafaxine	Amiodarone Bupropion Celecoxib Cimetidine Citalopram Diphenhydramine Doxepin Duloxetine Escitalopram Fluoxetine Haloperidol Hydroxyzine Methadone Paroxetine Ritonavir Sertraline Venlafaxine	Non induttori significativi
CYP2C9	Amitriptyline Celecoxib Diclofenac Fluoxetine Ibuprofen Meloxicam Naproxen Phenytoin Piroxicam Warfarin	Amiodarone Fluconazole Fluoxetine Ketocoazole Itraconazole Lovastatin Metronidazole Ritonavir Sertraline Trimethoprin/sulfa	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Rifampin
CYP3A4	Alprazolam Buspirone Codeine Dexamethasone Diazepam Fentanyl Haloperidol Hydrocodone Lidocaine Methadone Protease inhibitors Testosterone Tramadol Trazodone Venlafaxine Zaleplon Ziprasidone Zolpidem	Cimetidine Diazepam Erythromycin Fluoxetine Fluconazole Grapefruit juice Itraconazole Ketoconazole Nefazodone Protease inhibitors Venlafaxine Verapamil	Carbamazepine Dexamethasone Phenobarbital Phenytoin Rifampin St. John's Wort

*Farmaci che provocano rallentamento del metabolismo di un farmaco substrato e ne incrementano l'effetto. **Farmaci che provocano accelerazione del metabolismo di un farmaco e ne riducono l'effetto.

TABELLA 1 - Esempi di isoenzimi del Citocromo P450 e di farmaci che possono essere prescritti ai pazienti e che si comportano da suoi inibitori, induttori e substrati.



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
 fiducia innovazione
 competenze organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
 Forte Village
 Santa Margherita di Pula

Oppioide	Vie metaboliche	Metaboliti attivi	Tipo di attività	Eliminazione
Morfina	Glicuronazione	M-3-G M-6-G	Non oppioide: neuroeccitazione Oppioide (alta)	Renale
Codeina	Glicuronazione + CYP-2D6	C-6-G Morfina (10%)	Oppioide (bassa) Oppioide (alta)	Renale
Tramadolo	CYP-2D6	O-demetil- tramadolo	Oppioide (media)	Renale
Fentanyl	CYP-3 A4	No	-	Bilio-fecale
Buprenorfina	Glicuronazione + CYP-3 A4	B-3-G Norbuprenorfina	Inattiva Oppioide (bassa)	Biliofecale/ Renale (70/30)
Ossicodone	CYP-3 A4 CYP-2D6	Norossicodone Ossimorfone 1%	Oppioide (bassa) Oppioide (alta)	Renale
Metadone	CYP-450	No	-	Bilio-fecale
Idromorfone	Glicuronazione	I-3-G	Non oppioide: Neuroeccitazione	renale

TRAMADOLO

farmaco sintetico con proprietà oppioidi (bassa affinità per i recettori mu) ma soprattutto **inibisce la ricaptazione di NA e 5HT; questo spiega perché può essere efficace in alcuni dolori “resistenti” agli oppiacei (può essere efficace nel dolore neuropatico)**

- **-metabolizzazione epatica da parte del CYP2D6.**
- - escrezione renale 90%
- - ridurre le dosi in insufficienza epatica e renale
- dosaggio medio: 200 mg - max 400 mg/die
- § oltre 75 anni dosaggio massimo : 300 mg

Tramadolo

- la carbamazepina aumenta il metabolismo tramadolo con conseguente necessario aumento del dosaggio
- da usarsi con cautela negli **epilettici o metastasi cerebrali in quanto** diminuisce la soglia epilettica
- da associare con cautela ai **chinolonici (epilessia)**
- non associare a inibitori monoaminoossidasi e a **SSRI** (rischio di sindrome serotoninergica e sanguinamento)
- **Ondansetrone riduce effetto del tramadolo**
- **EFFETTI INDESIDERATI: ipotensione ortostatica, confusione, allucinazioni, vertigini, nausea, vomito, convulsioni**



MORFINA ORALE

La morfina a immediato rilascio IR indicata per: *La morfina a lento rilascio (SR) indicata per:*

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Iniziare il trattamento con morfina2. Affrontare crisi dolorose acute
(in corso di terapia morfinica di base) | <ol style="list-style-type: none">1. Mantenere il trattamento con morfina (tale mantenimento può comunque essere effettuato anche con morfina IR) |
|--|--|



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

MORFINA SOTTOCUTANEA

- Evita l'ampia variabilità interindividuale
- Evita il metabolismo epatico di primo passaggio
- Evita picchi dei 2 principali metaboliti per la gradualità del raggiungimento dello stady state
- Aumenta la biodisponibilità del farmaco ad oltre il 90%
- Minore tossicità acuta
- Alternativa per i pazienti intolleranti
- Rapporto conversione OS/SC= 3/1*
- Nel passaggio dalla via orale alla sottocutanea si consiglia di iniziare con un bolo SC di 1/10 della dose giornaliera programmata

*Ashby M. Plasma morphine and glucuronide concentrations in hospice inpatients JPSM 1997;14:157



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

OSSICODONE

- Oppioide semisintetico, agisce con meccanismo simile alla morfina, agonista puro sui recettori MU e **soprattutto K**. Questo permette l'associazione sinergica con morfina o fentanyl
- **Metabolizzato a livello epatico in:**
 - 1) Norossicodone. Demetilazione epatica. E' il maggior metabolita dell'ossicodone e possiede < dell'1% della potenza analgesica del composto di base
 - 2) Ossimorfone: O-demetilazione epatica e coniugazione acido glicuronico, attraverso il citocromo CYP2D6 (esistono soggetti con scarsa attività di questo enzima) in quantità di circa il 10%. Agisce prevalentemente recettori MU. Mercadante S.; Il dolore valutazione diagnosi e trattamento. Masson Editore
 - 3) Ossicodone è il principio farmacologicamente attivo dopo somministrazione orale
- **Eliminato a livello renale.**
- **Ridurre le dosi in caso di insufficienza renale grave ed epatica moderata – grave**



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

OSSICODONE

- Durata effetto analgesico: 3 - 6 ore
- Biodisponibilità dopo somministrazione per os: 60 - 87 %
- Inizio d'azione : 15 - 30 minuti
- Picco effetto : 30 - 60 minuti
- Durata effetto analgesico: 3 - 6 ore
- Rispetto alla morfina determina **MENO DELIRI** (Maddocks 1996)

Cairns R.; The use of ossicodone in cancer related pain: a literature review; Int.J. Pall.Nurs 2001, 7; 522 - 527

MENO PRURITO

Mucci-Lo Russo P.; Controlled release oxycodone compared with controlled release morphine in the treatment of cancer pain Eur.J. Pain 1998; 2: 239- 249

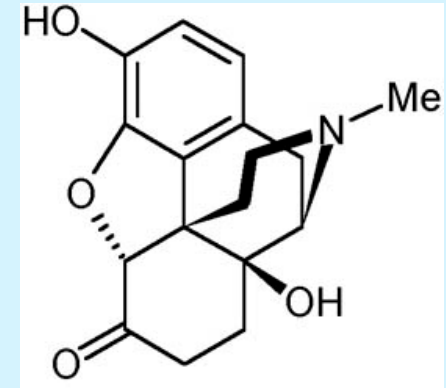


Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Idromorfone

- Idromorfone
- Oppiaceo potente
- Elevata biotrasformazione
- Biodisponibilità discreta



– Posologia

- Le compresse di idromorfone vanno assunte intere a intervalli di 24 ore



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

BUPRENORFINA

- Azione sui recettori μ , K, ORL-1
- Azione sui canali del sodio voltaggio dipendente
- Non effetto tetto analgesico
- Effetto tetto sulla depressione respiratoria
- Potenza 25-50 volte la morfina



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

BUPRENORFINA TDS*

- 35 µg/ora pari a 60 mg di morfina orale/24 ore
- Prima scelta nel dolore cronico dell'anziano
- Attiva sul dolore neuropatico
- Metabolizzazione ed epatica ed eliminazione biliofecale

BUPRENORFINA TDS

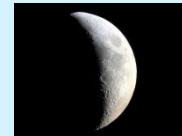
☐ Durata del cerotto fino a 96 ore

❖ In pratica:

Se applico il cerotto il: **LUNEDI MATTINA**



lo tolgo il: **GIOVEDI SERA**



- ✓ L'effetto analgesico inizia dopo 12 ore (70 mc/h) e dopo 24 ore (35mc/h)
- ✓ Il tempo di latenza va coperto con: Tramadolo- Buprenorfina S.L

Morfina -

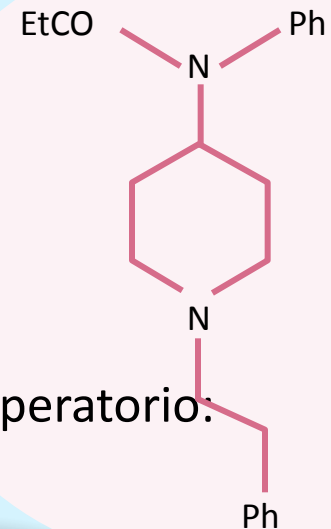
FANS/Paracetamolo

Fentanyl

- ❑ Potente analgesico (100 volte la M)
- ❑ Molto lipofilo, passa velocemente la barriera ematoencefalica
- ❑ Effetto analgesico in pochi minuti, si ridistribuisce velocemente
- ❑ Emivita breve (2 ore)

- Utilizzo clinico:

- ❑ Come analgesico intraoperatorio
- ❑ Trattamento del dolore acuto post operatorio:
 - per infusione
- ❑ Trattamento del dolore cronico: cerotto



FENTANYL TRANSMUCOSO

Rapido assorbimento, con livelli terapeutici in pochissimo tempo, durata d'azione molto breve, per cui è il farmaco d'elezione nel dolore INCIDENTE.

Effetto compare dopo 5 minuti e mezzo e dura per 2 ore.

E' un lecca lecca che si applica alla guancia interna e si friziona per aumentarne l'assorbimento. Si scioglie in 15 minuti.

Se il cavo orale è secco meglio idratarlo prima.

EFFETTI COLLATERALI: Nausea

Stomatite

Vomito < 15%

Il 25 % della dose viene assorbito subito dalla mucosa linguale, il 75% viene assorbito più lentamente ed è quella che ne prolunga l'effetto. Di questo 75% il 30% è attivo per cui abbiamo assorbimento globale del 50% della

dose somministrata.

Biodisponibilità dopo il primo passaggio epatico è del 33% (della dose assorbita lentamente)

FENTANIL TRANSMUCOSO: MORFINA EV= 100:1

FENTANYL TRANSMUCOSO 200 equivale a dosaggi morfina os 60 -100 mg

E' più rapido della morfina orale ed equivale alla morfina EV

actiq -effentora—instanyl (inalazione nasale)



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

METADONE

Azione su recettori μ e K

Azione sui recettori NMDA



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

METADONE

PRO

- Possibilità di controllare dolore che non risponde a morfina
- Assenza metaboliti attivi causa di effetti collaterali e tossicità
- Eliminazione prevalentemente fecale per cui si può usare nella
insufficienza renale

CONTRO

- o Emivita plasmatica lunga ed imprevedibile
- o Farmacocinetica con variazioni interindividuali
- o Equianalgesia morfina non ben definita



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

METADONE

Steady state 7 - 14 giorni

Escrezione fecale: 80%

Escrezione urinaria: 20%

Legame proteico: 60 - 90 % in particolare con le Alfa 1 acido glicoproteine: Tali proteine sono spesso elevate nei neoplastici e questo riduce la quota libera e l'effetto analgesico.

Si lega inoltre con proteine tissutali del polmone, fegato, milza, reni, e viene successivamente rilasciato lentamente nel plasma

Si somministra ogni 8 ore (Ventafridda 1986; Bruera 1995; De Conno 1996)

Dosaggio medio: 20 mg die

SOMMINISTRAZIONE RETTALE: L'effetto antalgico è già presente dopo 30 minuti e persiste per oltre 8 ore (ma in alcuni pazienti l'effetto è presente ancora dopo 24 ore). Microenema: 10 mg metadone somministrato con siringa da insulina. (Ripamonti C.; Pain 1977; 70, pp 109 -115)



Associazioni “critiche”

(aspettarsi problemi)

METABOLIZZATO CITOCROMO CYP 3A4

Metadone,
Fentanyl

+

Azolici (*nizoral,
diflucan,sporanox*)

+

Fluorchinolonici
(*ciproxin, noroxin,
levoxacin*)

+

MACROLIDI

+

POMPELMO

Grave
intossicazione,
come da
sovradossaggio

6 - 11 ottobre 2014

Forte Village

Fentanyl

Tapentadolo

- **Dolore nocicettivo prevalenza dell'agonismo MOR**
- **Dolore neuropatico Prevalenza dell'azione di blocco del reuptake di NA**
- **All'azione antalgica non partecipa un'azione sulle vie serotoninergiche**



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Tapentadolo, profilo cinetico

- Non è un racemo, non è un profarmaco
- Nessun metabolita attivo
- Basso potenziale di interazione

Tapentadolo è un analgesico con un basso potenziale di interazione

Efficacia degli oppioidi nel dolore neuropatico

Eisenberg et al., JAMA 2005; 293:3043-52

OPPIOIDE E PATOLOGIA

Ossicodone, neuropatia diabetica

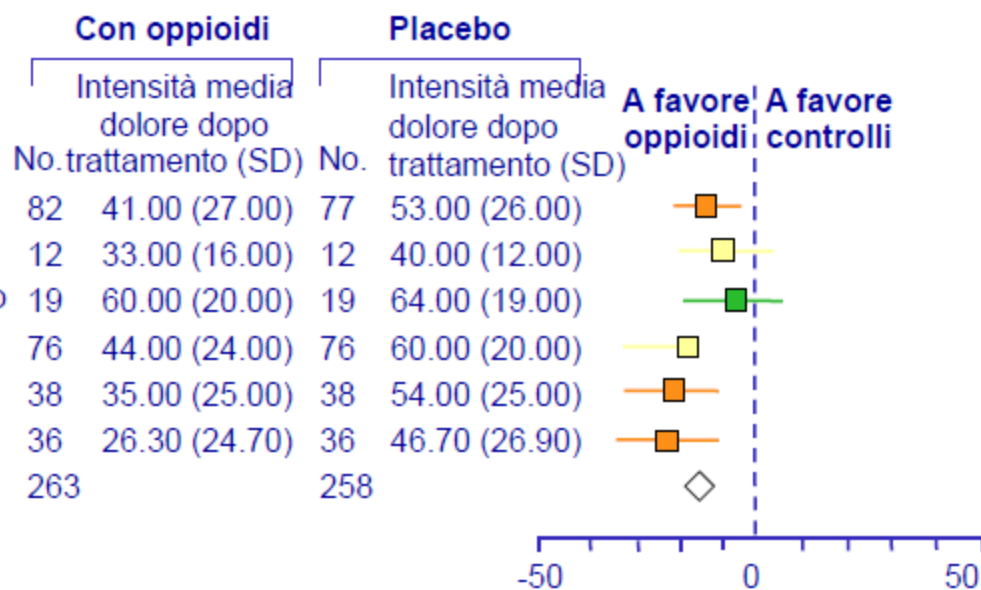
Morfina CR, arto fantasma

Metadone basse dosi, dol. neuropatico misto

Morfina, nevralgia post herpetica

Ossicodone, nevralgia post herpetica

Ossicodone, neuropatia diabetica



Linee Guida EFNS e trattamento del dolore neuropatico

Attal et al., Eur.J, Neurol. 2006, 13: 1153-60

- L' **ossicodone** (37-60 mg/die), unico oppioide maggiore considerato nella terapia delle **polineuropatie dolorose**, ha una documentata efficacia analgesica [NNT 2.6 (1.9-4.1); TCA 2.1(1.8-2.6)].
- **Ossicodone, morfina** e **metadone** sono efficaci nella terapia antalgica della nevralgia postherpetica (**Evidenza di tipo A**).
- Il **profilo di sicurezza** e **tollerabilità** degli oppioidi, in particolare dell'**ossicodone**, nel trattamento del dolore neuropatico è buono
- In alcuni studi clinici, il profilo di sicurezza e tollerabilità degli oppioidi non si discosta da quello del placebo (**Evidenza di tipo A**).

DIPENDENZA PSICHICA

(ADDICTION)

**NON è un effetto delle proprietà
farmacologiche degli oppioidi MA si
tratta di una**

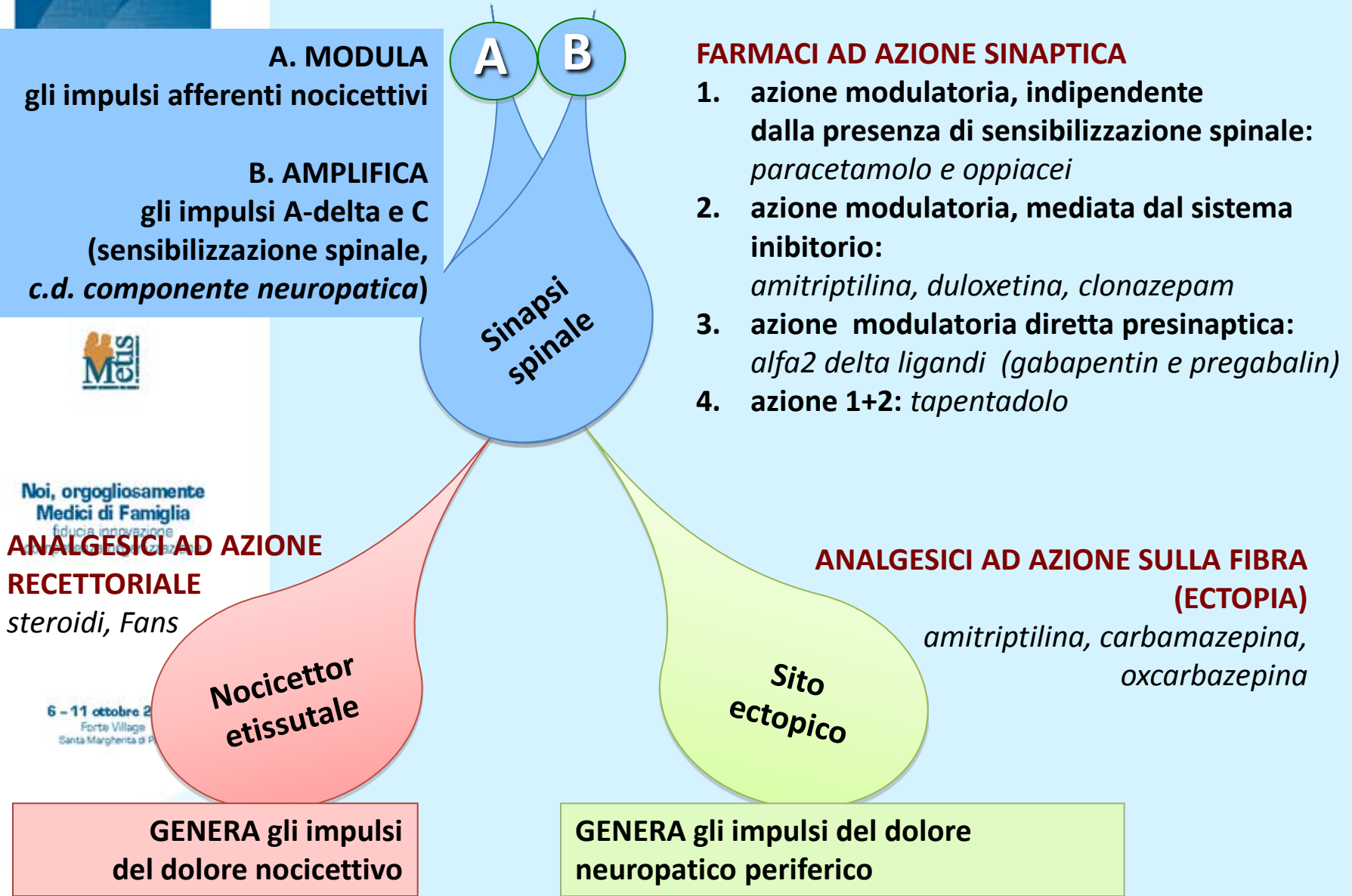
**SINDROME PSICOLOGICA E
COMPORAMENTALE**

**caratterizzata dalla dipendenza da un
farmaco e da comportamenti aberranti
di assunzione del farmaco stesso**

**Portenoy RK. Cancer pain management. Seminars in Oncology
1993;20 (2, Suppl .1):19-35**



ANALGESICI E PAIN GENERATOR



TRAMADOLO

farmaco sintetico con proprietà oppioidi (bassa affinità per i recettori mu) ma soprattutto **inibisce la ricaptazione di NA e 5HT; questo spiega perché può essere efficace in alcuni dolori “resistenti” agli oppiacei (può essere efficace nel dolore neuropatico)**

- **-metabolizzazione epatica da parte del CYP2D6.**
- - escrezione renale 90%
- - ridurre le dosi in insufficienza epatica e renale
- dosaggio medio: 200 mg - max 400 mg/die
- § oltre 75 anni dosaggio massimo : 300 mg

PARACETAMOLO

Paracetamolo, FANS e ciclossigenasi...

**Sia il paracetamolo che i FANS
inibiscono l'azione delle ciclossigenasi,
e di conseguenza la sintesi di
prostaglandine e trombossani, ma con
alcune differenze profonde, sostanziali,
differenze...**



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

PARACETAMOLO

Paracetamolo e ciclossigenasi

A differenza dei FANS, il paracetamolo non interagisce fisicamente con le ciclossigenasi, ma ne inibisce l'attività riducendo lo stato ossidato dell'enzima. L'enzima nella forma ridotta è infatti inattivo.

In vivo, inoltre, la capacità di inibizione del paracetamolo dipende dai livelli intracellulari di perossidi (sostanze ossidanti). Elevati livelli di perossidi, che si trovano ad esempio nei tessuti periferici durante processi flogistici e nelle piastrine, inattivano il paracetamolo neutralizzandone l'azione e riportando le ciclossigenasi dallo stato ridotto allo stato ossidato.

Il paracetamolo inibisce la sintesi di prostaglandine nel Sistema Nervoso Centrale mentre non inibisce la sintesi di prostaglandine nei tessuti periferici.



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

PARACETAMOLO

Paracetamolo e ciclossigenasi

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine nel SNC, è il meccanismo con cui il paracetamolo esercita l'azione antipiretica, mentre è solo debolmente responsabile della sua azione analgesica...



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

PARACETAMOLO

Meccanismo dell'azione analgesica

- ❖ Stimola l'attività delle vie serotoninergiche che presiedono alla modulazione del dolore.
- ❖ Interagisce con il sistema oppioide endogeno a livello spinale e sovraspinale.
- ❖ Interagisce con il sistema dei cannabinoidi, in particolare a livello dei recettori di tipo 1 (CB₁).



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

PARACETAMOLO

Intossicazione acuta

Il paracetamolo, assunto in dosi tossiche (circa **10 grammi** nell'adulto e **150 mg/Kg** nel bambino), può provocare epatotossicità a causa di un metabolita tossico che si accumula soltanto in caso di iperdosaggio acuto.

L'intossicazione può comunque essere efficacemente trattata somministrando farmaci che rilasciano glutathione (*N-acetilcisteina*).



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

PARACETAMOLO

- E' quindi un **ANALGESICO CENTRALE NON OPPIACEO** con azione prevalente a livello delle **sinapsi spinali**

STEROIDI

MECCANISMI D'AZIONE IPOTIZZATI:

- 1) Azione antinfiammatoria e antiedema
- 2) Azione stabilizzante sulle membrane
- 3) Blocco della crescita tumorale ?
- 4) Azione antiallodinica



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Indicazioni all'uso co-analgescico dei corticosteroidi

- Edema perilesionale
- Masse pelviche e addominali con compressione nervosa
- Metastasi ossee
- Tumori della testa e del collo
- Linfedema
- Nei blocchi periferici con anestetici locali



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Effetti indesiderati noti...

il desametazone risulta il
farmaco probabilmente
più conveniente per la
minore attività
mineralcorticoide.

CORTICOSTEROIDI

- Ipopotassemia
- Atrofia muscolare
- Iperglicemia
- Turbe dell'umore
- Aumento appetito



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

TERAPIE COMBINATE

- CORTISONICI + OPPIACEI
- FANS + PARACETAMOLO
- FANS + GABAPENTIN
- OPPIACEI + FANS
- OPPIACEI + GABAPENTIN



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Table 1 Predominant mechanism of action

of main drugs Drug Predominant mechanism

Amitriptyline TCA, balanced monoamine reuptake inhibition

Capsaicin (topical) Depolarizes the nervous membrane via vanilloid receptor type 1, initially stimulates then blocks skin nerve fibres

Carbamazepine Voltage-gated sodium-channel block

Clomipramine TCA, balanced monoamine reuptake inhibition

Desipramine TCA, predominantly noradrenaline reuptake inhibition

Dextromethorphan NMDA-receptor antagonist

Duloxetine SNRI, serotonin-noradrenaline reuptake inhibition

Gabapentin Binding to the $\alpha_2\delta$ subunit of presynaptic voltage-dependent calcium channels with reduced release of presynaptic transmitters

Imipramine TCA, balanced monoamine reuptake inhibition

Lidocaine (topical) Block of peripheral sodium channels and thus of ectopic discharges

Lamotrigine Presynaptic voltage-gated sodium-channel inhibition and thus reduced release of presynaptic transmitters

Memantine NMDA-receptor antagonist

Nortriptyline Predominantly noradrenalin reuptake inhibition

Oxcarbazepine Voltage-gated sodium- and calcium-channel block

Oxycodone μ -opioid-receptor agonist

Pregabalin Binding to the $\alpha_2\delta$ subunit of presynaptic voltage-dependent calcium channels with reduced release of presynaptic transmitters

Tetrahydrocannabinol Agonist to the CB1 and the CB2 subtype of cannabinoid receptors

Topiramate Voltage-gated sodium-channel block and inhibition of glutamate release by an action on AMPA/kainate receptors

Tramadol μ -opioid-receptor agonist and monoamine reuptake inhibitor

Valproate Increase of GABA levels in brain and potentiation of GABA-mediated responses

Venlafaxine SNRI, serotonin-noradrenaline reuptake inhibition

NEUROPATIA DA CHEMIOTERAPIA

- SINTOMI PRECOCI E TARDIVI
- I DERIVATI DEL PLATINO DANNO MORTE CELLULARE QUINDI DANNI IRREVERSIBILI



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

OXALIPLATINO 1 gr di E.V. Ca e Mg

CISPLATINO vitamina E 400 mg/die +
acetilcarnitina

PACLITAXEL etosuccimide

SIAARTI recommendations on the assessment and treatment of chronic cancer pain

F. AMBROSIO, F. PAOLETTI, G. SAVOIA, B. AMANTEA, E. ARCURI, F. AVOGARO, A. BARBATI, D. BELTRUTTI, L. BRANCA, D. CAMAIONI, F. DE CONNO, A. DE LUCA, A. DI MASSA, M. EVANGELISTA, G. FINCO, S. ISCHIA, C. MATTIA, A. MASCARO, S. MERCADANTE, G. ORLANDINI, R. PALOMBA, A. PASETTO, E. POLATI, W. RAFFAELLI, G. VARRASSI, M. VISENTIN, E. ZUCCO

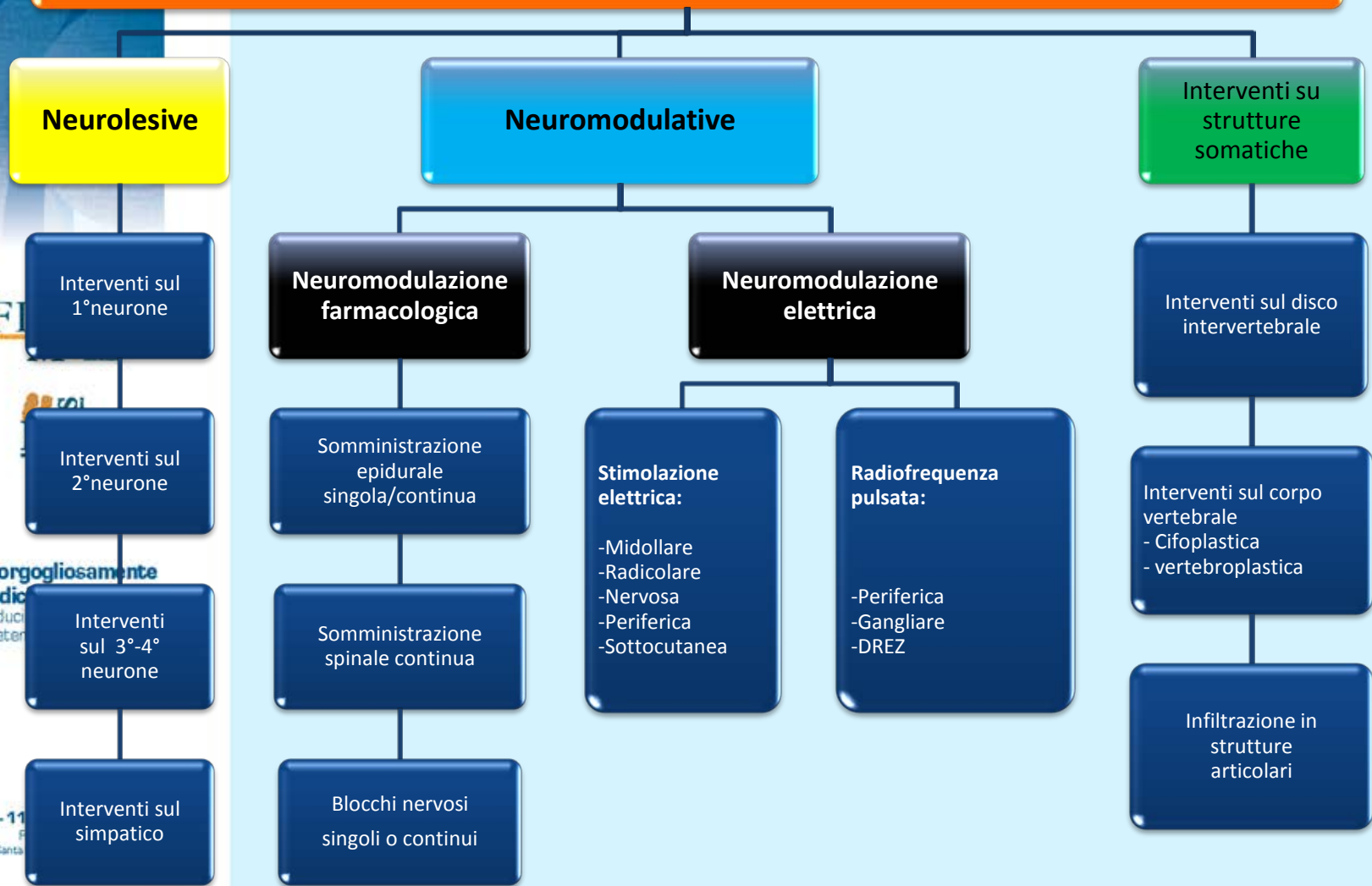
- Il gruppo SIAARTI propone che:
- il 1° e il 2° gradino siano considerati un solo gradino;
 - al 3° gradino sia affiancato un 4° gradino costituito dagli interventi antalgici di neurolesione/neuroablazione e neuromodulazione;
 - la scala OMS va accettata ma non seguita in maniera meccanicistica;
 - vanno aumentate le conoscenze di base e promosse terapie sequenziali e razionali;
 - i farmaci adiuvanti, che comprendono sostanze che possono migliorare l'analgesia o controllare gli effetti collaterali (come gli antidepressivi e gli anti-convulsivanti) possono essere utilizzati a ogni step per migliorare la sintomatologia complessiva.

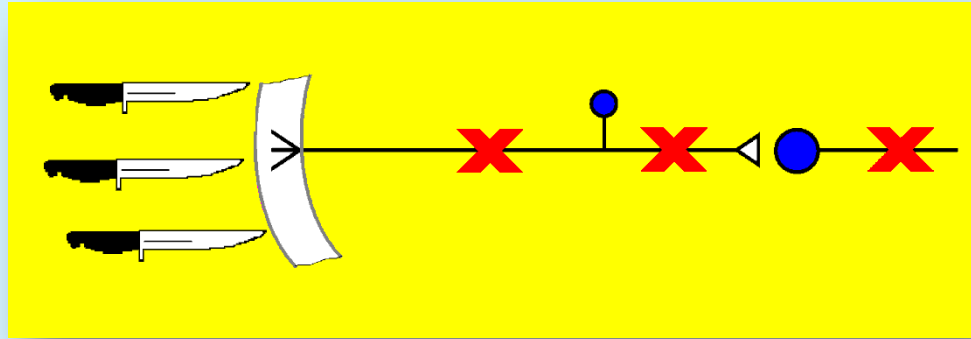


Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenze organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Procedure interventistiche algologiche





l'obiettivo delle tecniche neurolesive è l'interruzione delle afferenze nocicettive e quindi le tecniche neurolesive sono indicate nel dolore tessutale (nocicettivo) e non nel dolore neuropatico (non nocicettivo)

Neuromodulazione

è un processo **elettrofisiologico o chimico** che interagisce con la normale attività di neurotrasmissione sensoriale del sistema nervoso centrale di un soggetto, a livello recettoriale o di trasmissione lungo la fibra nervosa

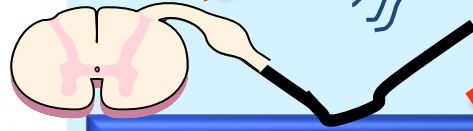
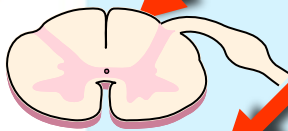
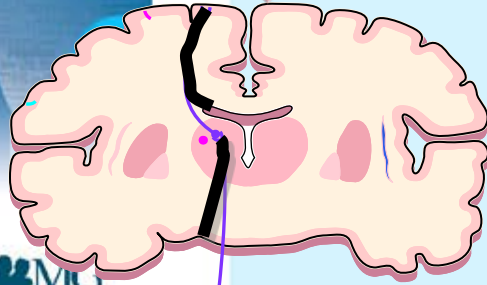


Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Neuromodulazione Elettrica

- Stimolazione elettrica midollare, di nervi periferici , sottocutanea

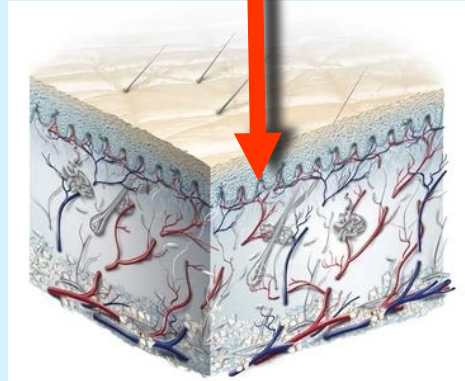


Spinal Cord Stimulation

Dorsal Root Stimulation

Peripheral Nerve Stimulation

Subcutaneous Stimulation



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

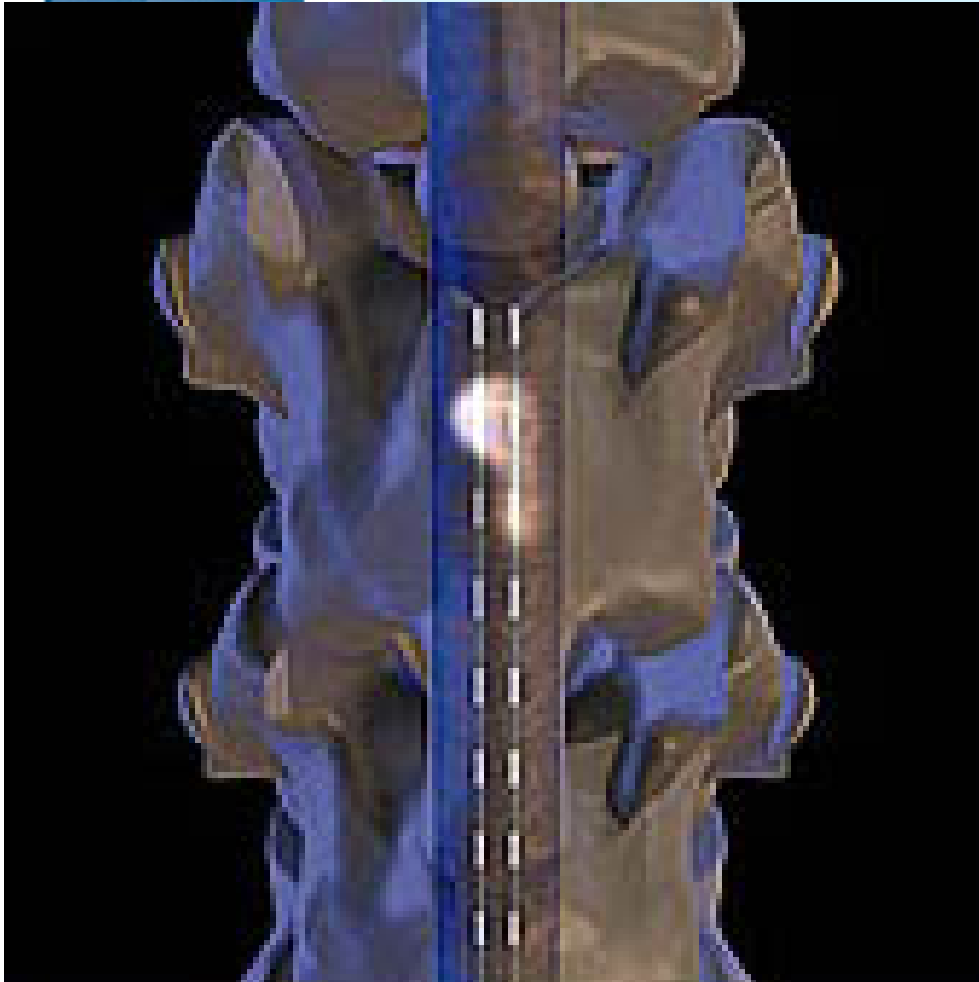
Stimolazione di FIBRA NERVOSA:
(indicazione DOLORE NEUROPATICO)

- Spinal Cord Stimulation
- Dorsal Root Stimulation
- Peripheral Nerve Stimulation

Stimolazione Tissutale (PSFS)
(RECETTORIALE?):
(indicazione DOLORE NEUROPATICO/NOCICETTIVO??)

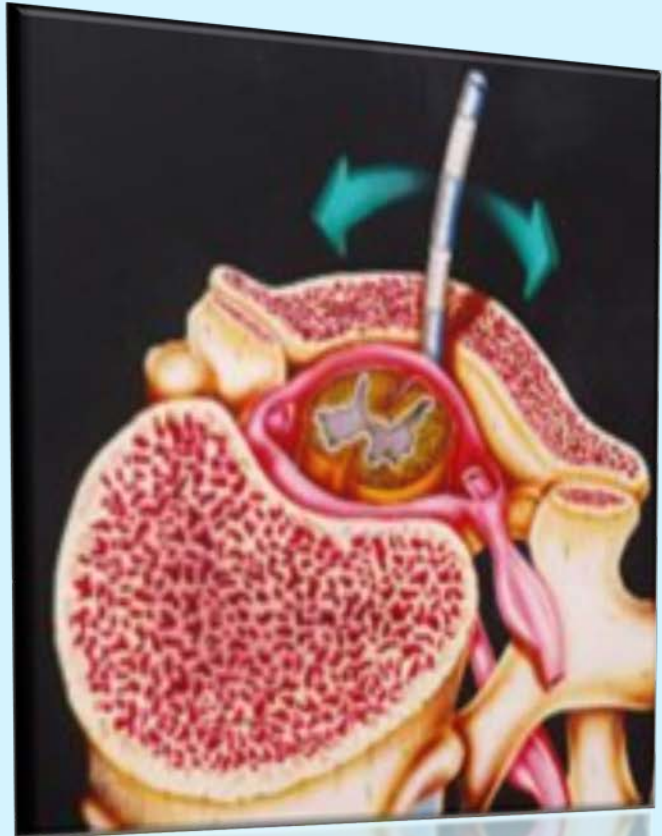
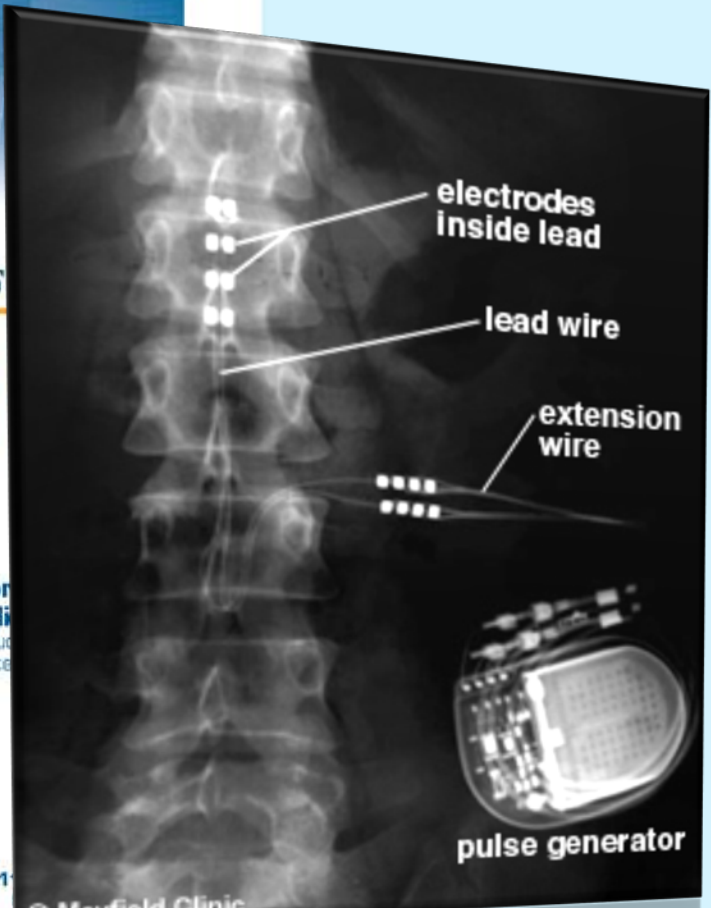
- Stimolazione sottocutanea

Stimolazione midollare



- Indicata con dolori a prevalente componente neurogena
- I migliori risultati in quei pazienti con una sintomatologia di tipo radicolare

La Spinal Cord Stimulation consiste nella erogazione di una corrente elettrica a livello delle strutture del midollo spinale



Noi, or
Medi
fiduc
compet

6 - 1

© Mayfield Clinic
© Mayfield Clinic

pulse generator

Attuali indicazioni all'utilizzo della Stimolazione Midollare

- ✓ Buone indicazioni (alta probabilità di risposta)
- ✓ dolore neuropatico arti inferiori o superiori da FBSS (Failed Back Surgery Syndrome)
- ✓ Angina Pectoris refrattaria a terapia medica e non rivascolarizzabile
- ✓ Complex Regional Pain Syndromes tipo I e II
- ✓ Arteriopatie vasospastiche/arterioscl. obliteranti III°-IV° Fontaine non rivascolarizzabili
- ✓ Plessopatia brachiale traumatica (PARZIALE NON AVULSIONE) o post-attinica



- ✓ Indicazioni intermedie all'SCS (possibilità di risposta)
- ✓ dolore da amputazione (d. del moncone. Il d. da arto fantasma non risponde)
- ✓ dolore assiale (cervicale o lombare) dopo chirurgia spinale
- ✓ nevralgia intercostale (post-toracotomica o post-herpetica)
- ✓ dolore associato con danno midollare (lesione incompleta)



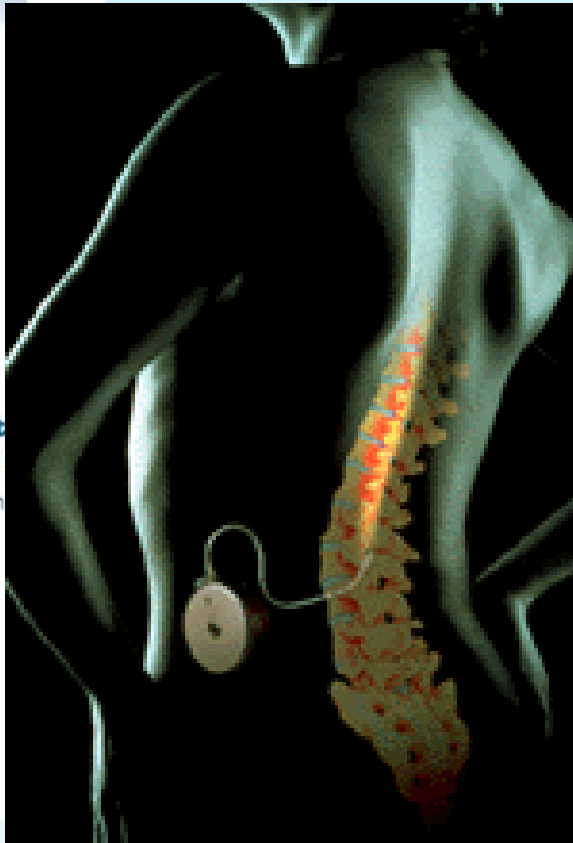
- ✓ Indicazioni scarse per SCS (risposta rara, aneddótica)
- ✓ dolore neuropatico centrale di origine non midollare
- ✓ dolore da lesione midollare con perdita completa della funzione delle colonne posteriori
- ✓ dolore perineale/anorettale (eventualmente stimolazione delle radici sacrali)



- ✓ Assenza di indicazioni (patologie sicuramente non responsive)
- ✓ sezione midollare completa
- ✓ dolore nocicettivo non-ischemico
- ✓ Avulsione di radice nervosa

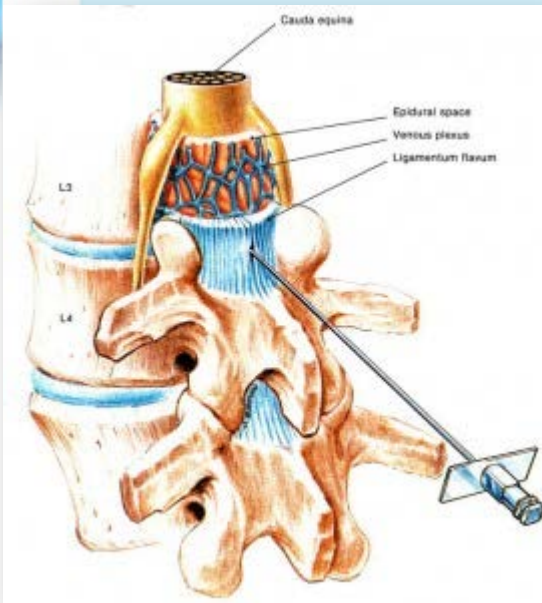
Farmacologica

- Somministrazione epidurale di farmaci (single shot)
- Somministrazione epidurale, spinale, intracisternale continua



- Dolore di tipo nocicettivo
- Dolore nocicettivo e neuropatico (misto) non controllato da stimolazione midollare
- Dolore neuropatico senza controllo efficace con neurostimolazione

La somministrazione epidurale di steroidi



Consiste nella iniezione a livello dello spazio epidurale di farmaci (solitamente cortisonici ed anestetico locale) per il controllo del dolore in pazienti affetti da sintomatologia sciatalgica



La somministrazione epidurale di steroidi

THE
SPINE
JOURNAL

The Spine Journal 5 (2005) 191-201

Review Article

Epidural steroid therapy for back and leg pain: mechanisms of action and efficacy

Robert F. McLain, MD^{a,b,*}, Leonardo Kapural, MD^c, Nagy A. Mekhail, MD, PhD^c

^aThe Cleveland Clinic Spine Institute, The Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, USA

^bDepartment of Orthopaedic Surgery, The Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, USA

^cDepartment of Pain Management, The Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, USA

Received 11 May 2004; accepted 19 October 2004

E' indicata in presenza di dolore a componente radicolare (nerve trunk pain) e con prevalente origine dal compartimento neurassiale del rachide . I suoi effetti sono:

- ◆ Effetto antiinfiammatorio localizzato: elevate concentrazioni locali e ridotto impatto sistemico
- ◆ Effetto di wash-out dei mediatori flogistici da parte della miscela iniettata
- ◆ Effetto stabilizzante di membrana (anestetico)

Cosa si intende con il termine Nerve Trunk Pain?

- E' un dolore avvertito in tutto il territorio di distribuzione della radice nervosa
- È determinato dalla flogosi neurale e dalla attivazione dei “nerva nervorum”
- E'un dolore somatico profondo



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

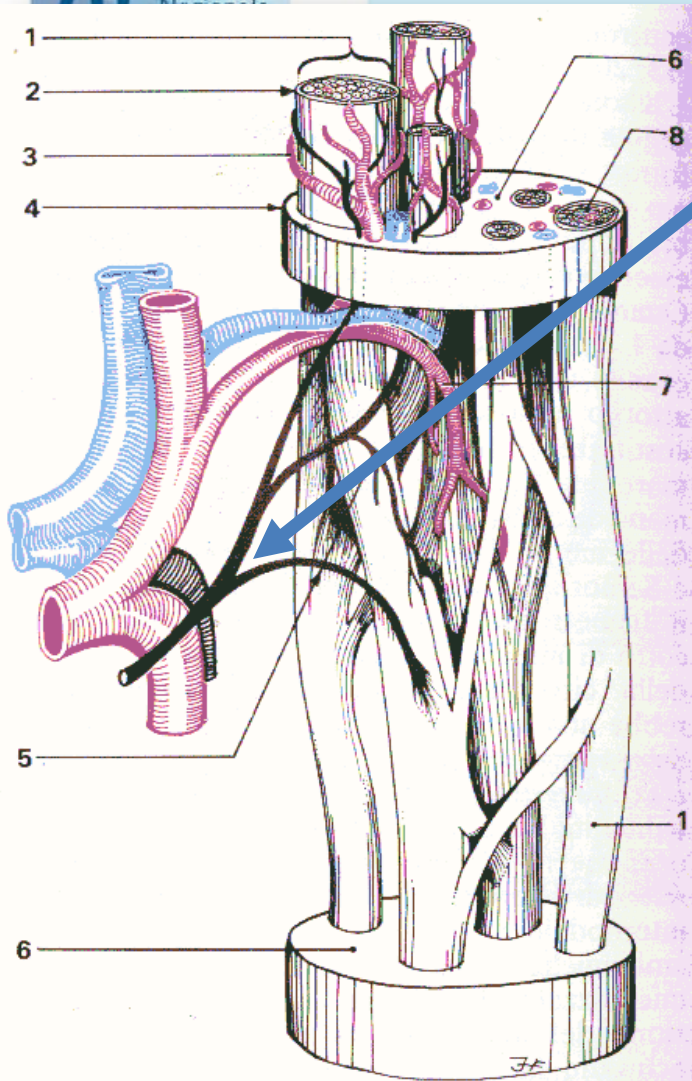
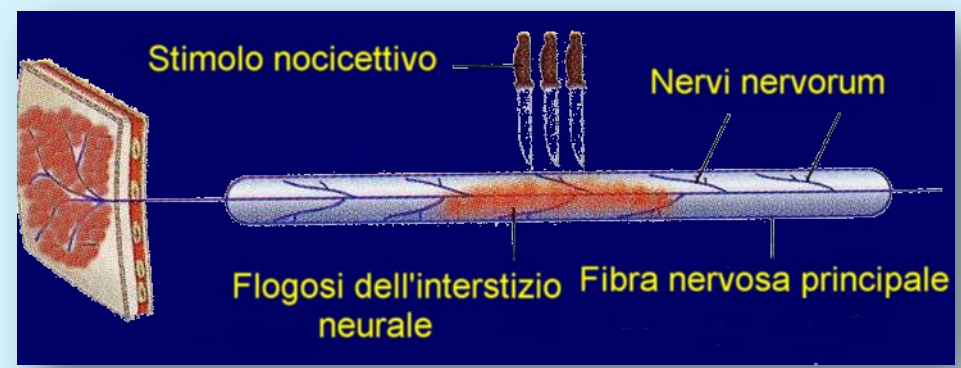


Fig. 3-2. *Costituzione di un nervo.*
 1, fascio di fibre nervose; 2, perinevrio; 3, capillare arterioso; 4, neurilemma; 5, nervi nervorum; 6 epinevrio; 7, arteriola; 8, endonevrio.

I "nerva nervorum" ed il "nerve trunk pain"

Dobbiamo distinguere il "nerve trunk pain", che è un dolore tissutale profondo somatico, dal "dolore neuropatico propriamente detto", causato da una lesione radicolare

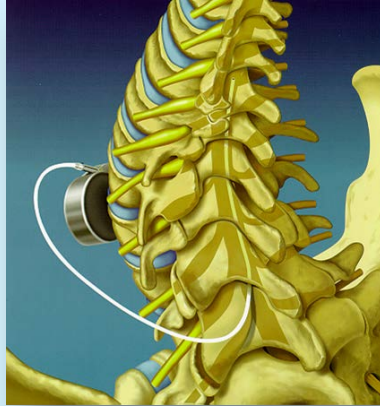


Alcune considerazioni.....

- Anche in mani esperte una percentuale di approcci epidurali senza controllo radiologico può “mancare il bersaglio” per errore di identificazione di spazio, per errato tragitto dell’ago che non si posiziona con la giusta lateralità o angolazione o peggio, per la mancata identificazione dello spazio epidurale.
- è possibile l’iniezione ad un livello errato se non viene utilizzato il controllo radiologico. Il 30-40% delle iniezioni avviene ad un livello errato, arrivando, in alcuni report, fino a percentuali del 47%. In un recente studio progettato ad hoc tale percentuale raggiunge addirittura il 71%.



Indicazioni cliniche alla somministrazione intratecale di farmaci



Quando gli oppioidi somministrati per via orale sono solo parzialmente efficaci e l'escalation di dosaggio è impossibile in quanto limitato dalla presenza di effetti collaterali intollerabili ed incontrollabili

Quando sia necessario utilizzare anche anestetico locale per controllare la componente incident del dolore.

Quando si voglia utilizzare farmaci come lo ziconotide per il trattamento del dolore o il baclofene per la spasticità

Caratteri clinici della nevralgia del trigemino:

- Periodicità
- Intermittenza
- Carattere parossistico del dolore
- Confinamento topografico in un territorio trigeminale.



Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Linee guida nella decisione terapeutica per la Nevralgia del trigemino

Terapia farmacologica

Inefficace, non tollerata, non applicabile

Efficace e tollerata

Terapia chirurgica

Prosecuzione della terapia

Se

Se

si dimostra il NVC

non si dimostra il NVC

paz.in buone condiz.generali

paz.in cattive condiz.generali

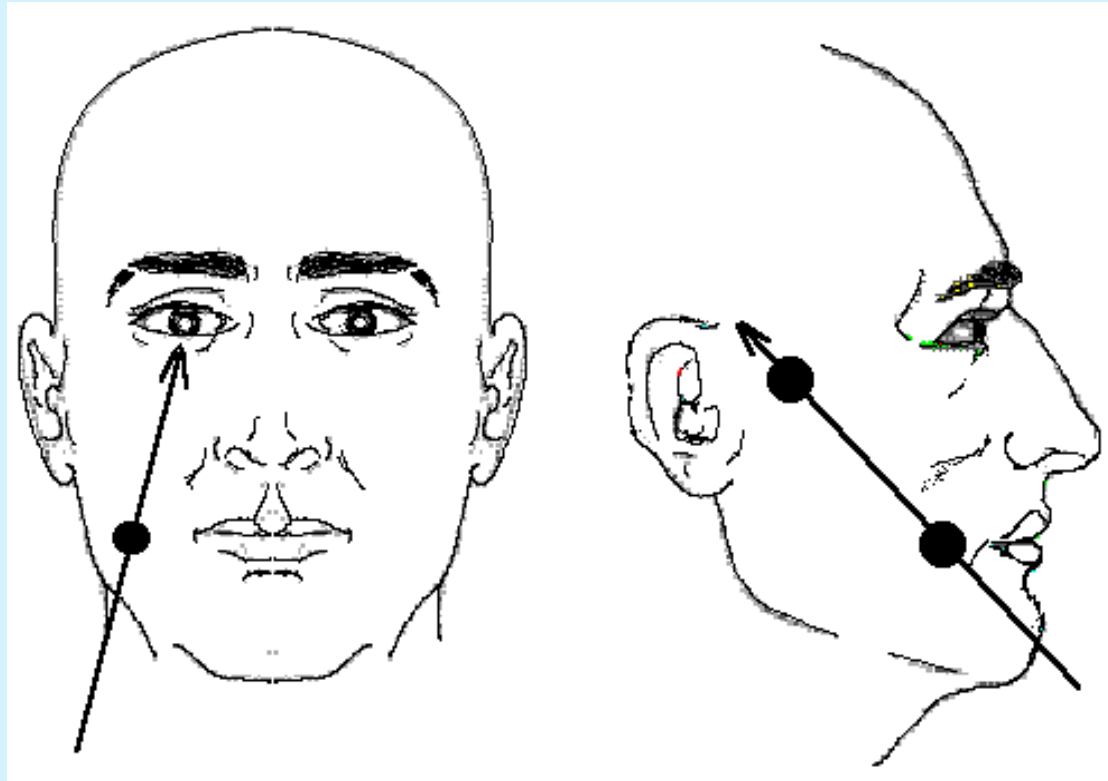
paz.che accetta la MVD

paz.che non accetta la MVD

MVD

Tecniche percutanee

Raggiungimento del forame ovale



Si inserisce l'ago nella cute della guancia 3 cm lateralmente alla commissura labiale dirigendolo sul piano frontale verso la pupilla o verso l'angolo interno della rima palpebrale e sul piano sagittale verso un punto situato 3 cm anteriormente al meato acustico esterno

70^o Congresso
Nazionale



**Noi, orgogliosamente
Medici di Famiglia**
fiducia innovazione
competenza organizzazione

6 - 11 ottobre 2014
Forte Village
Santa Margherita di Pula

Grazie per l'attenzione

