



SOCIETÀ ITALIANA
G.U.I.D.A.

PER LA GESTIONE UNIFICATA E INTERDISCIPLINARE
DEL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO E DELL'ALGODISTROFIA

I CONGRESSO NAZIONALE

NAPOLI *9-11 marzo 2017*



NAPOLI

Hotel Royal Continental



RELATORE

Monica Pinto

Istituto Nazionale Tumori di Napoli

“Fondazione Giovanni Pascale”-IRCCS

9-11 marzo 2017

OPPIOIDI E NOCICEZIONE

OPPIOIDI E DOLORE MS CRONICO

AGENDA

- Cos'è il dolore e cos'è la nocicezione?
- Le vie del dolore
- La cronicizzazione del dolore
- Quali prospettive di ricerca
- La classificazione del dolore
- Il dolore muscloscheletrico cronico
- Dalla fisiopatologia alla terapia : gli oppioidi
- Ruolo degli oppioidi nella terapia DMSC



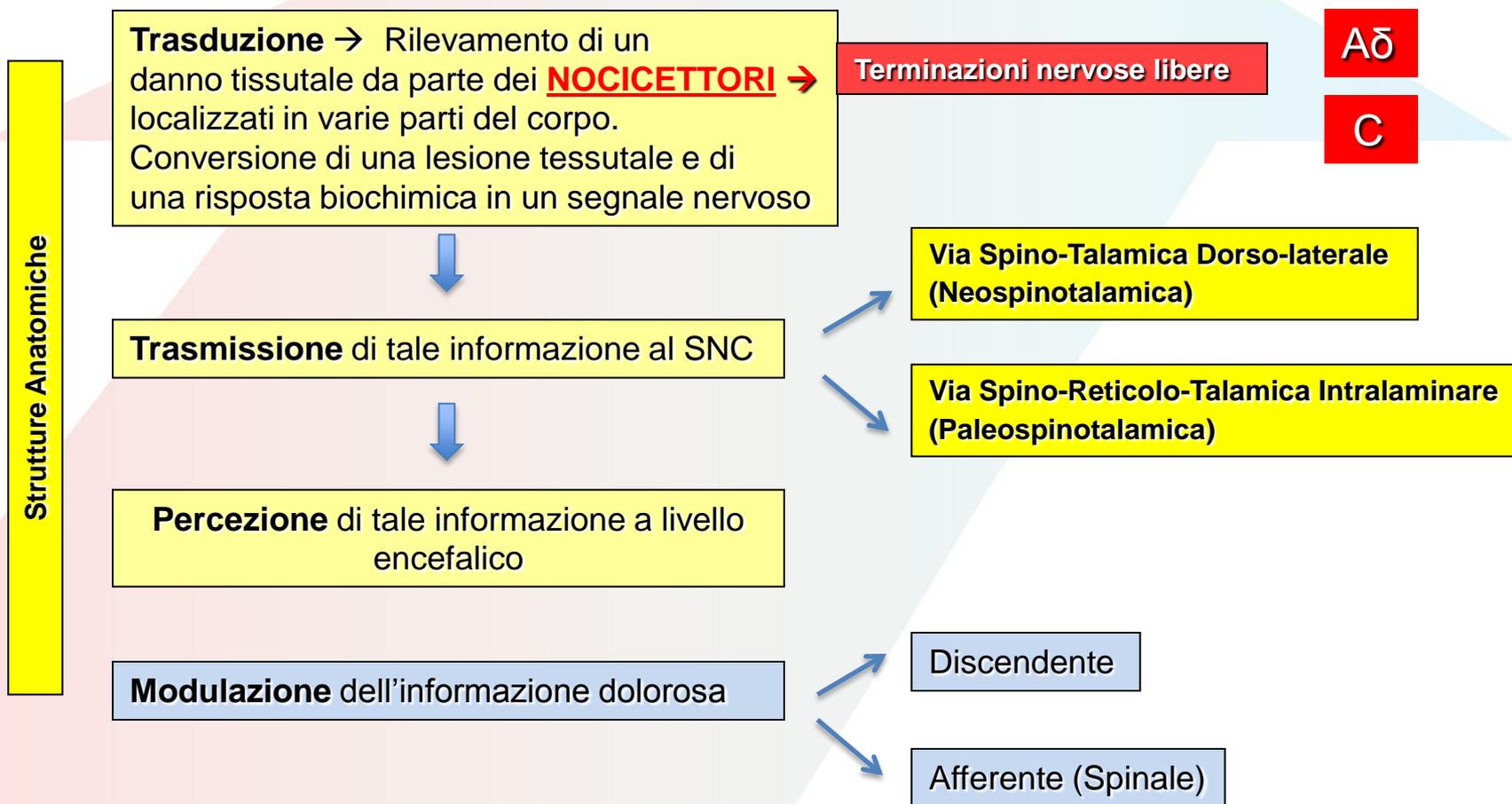
Trasmissione del
dolore secondo
Cartesio

In un lontano passato la trasmissione del dolore era ipotizzata in modo estremamente semplificato, ridotta, in pratica, ad un collegamento diretto tra l'area periferica stimolata ed il cervello

***...le cose in realtà sono
assai più complesse...***

NOCICEZIONE

Attivazione per effetto di stimoli adeguati che possono indurre danno tissutale, di un particolare sottoinsieme di recettori, delle afferenze nervose periferiche e delle loro vie centrali



NOCICEZIONE COSCIENTE

Processo di trasduzione, trasmissione, modulazione e risposta ad uno stimolo dannoso o potenzialmente dannoso

Midollo Spinale

Sensoriale
(discriminativa)

Circuiti Limbici

Affettiva

SN Autonomo

Vegetativa

Vie motorie

Psico-Motoria

Componenti

DOLORE

Sgradevole esperienza sensoriale ed emotiva in risposta ad un insulto tissutale reale o potenziale o descritto in questi termini (IASP, 1994)

Esperienza
multidimensionale

Culturalmente Soggettiva

Sfera psicologica

Emozionale

Comportamentale

IL SISTEMA FISIOLÓGICO
SPECIALIZZATO che trasforma le
stimolazioni algogene in sensazioni
dolorose è un sistema molto
complesso e comprende:

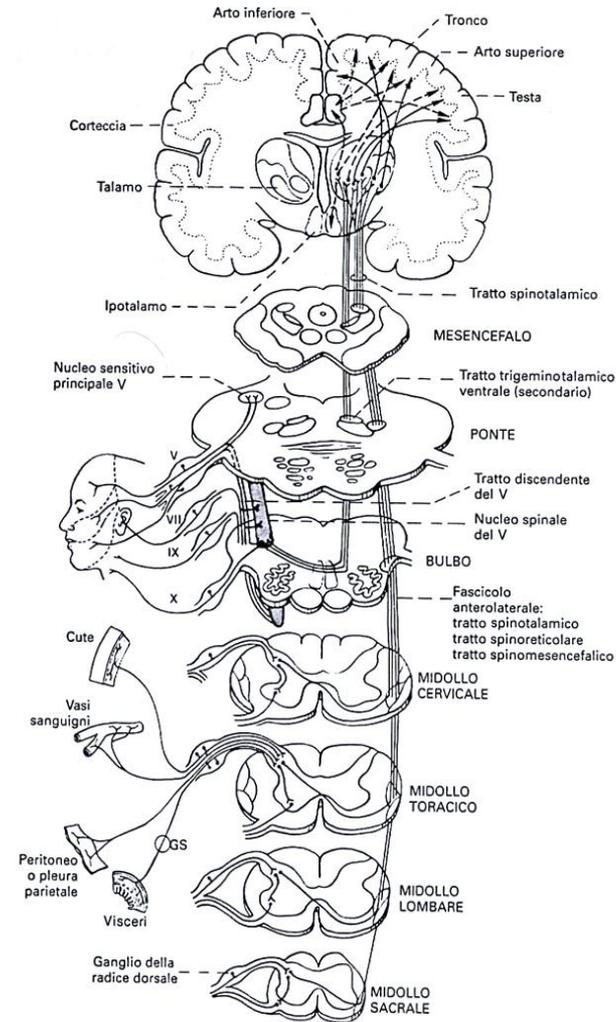
➤ **un sistema di ricezione e
trasduzione** che trasforma
gli stimoli algogeni in
impulsi nervosi

➤ **un sistema di conduzione
ascendente** (periferico e
spinale) che comprende
meccanismi di **modulazione
spinale**

➤ **un sistema interpretativo e
Cognitivo nei centri encefalici**

➤ **un sistema di controllo
discendente**

➤ **vari meccanismi di
reflessività**



Nocicettori

Terminazioni nervose libere intraepiteliali e mucose di fibre amieliniche C e di fibre mieliniche di piccolo calibro A δ

Alta soglia

Termici

< 5°C o > 45°C

Meccanici

Stimoli pressori di elevata intensità

Polimodali

Stimoli meccanici alta intensità
Stimoli chimici
Stimoli termici

A δ

A δ

C

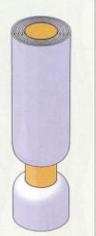
A β

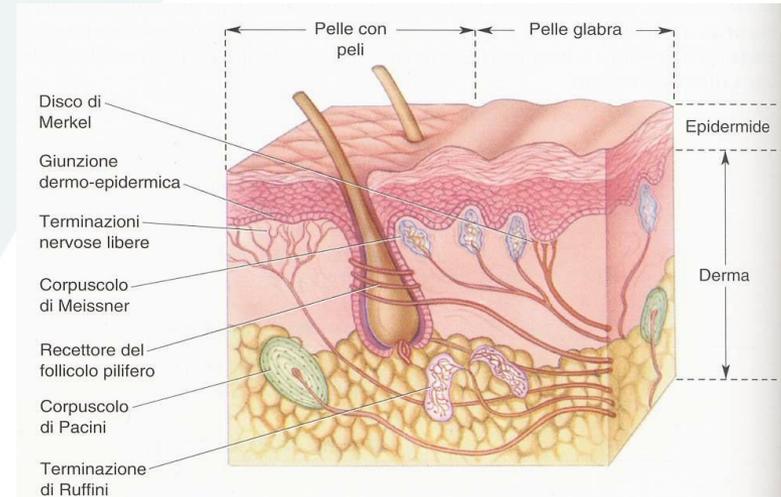
Altri Recettori

Bassa soglia

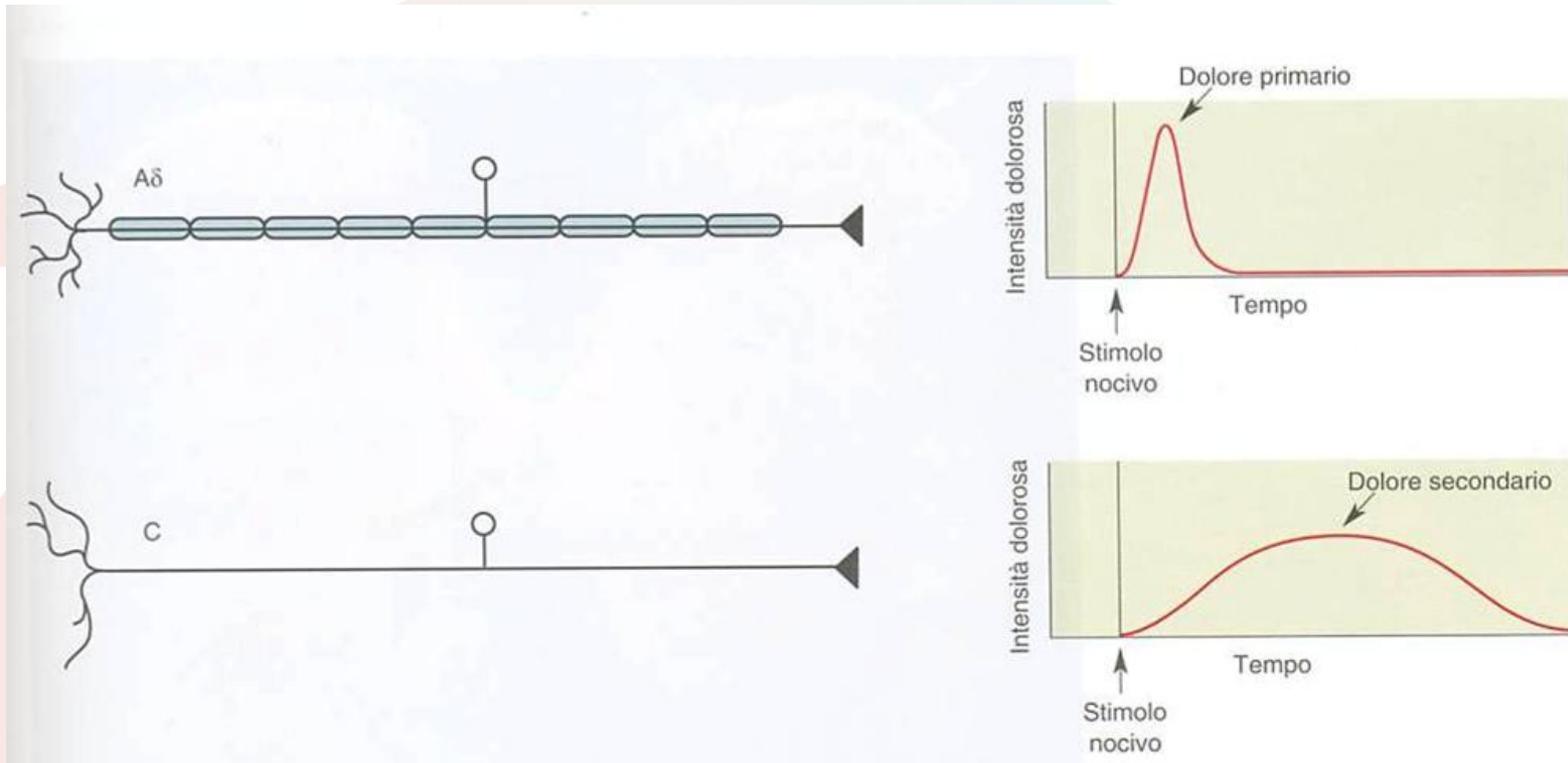
Sensibilità tattile, termica, pressoria

Energia termica, meccanica, chimica → potenziali elettrici depolarizzanti

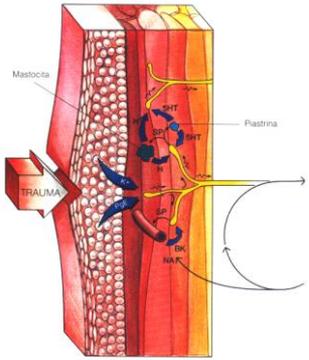
Assoni cutanei	A α	A β	A δ	C
Assoni muscolari	Gruppo I	II	III	IV
				
Diametro (μm)	13-20	6-12	1-5	0.2-1.5
Velocità (m/sec)	80-120	35-75	5-30	0.5-2
Recettori sensoriali	Propriocettori del muscolo scheletrico	Meccanocettori cutanei	Dolore, temperatura	Temperatura, dolore, prurito



Le terminazioni delle fibre **A δ** e **C** non terminano in recettori incapsulati a livello dei tessuti periferici, ma piuttosto si dividono estesamente e terminano completamente libere (**Terminazioni nervose libere**)



Dolore primario e secondario. La sensazione di dolore primario registrata in seguito a stimolazione nocicettiva è mediata da assoni veloci **A δ** . Il dolore di lunga durata è mediato dalle fibre **C**



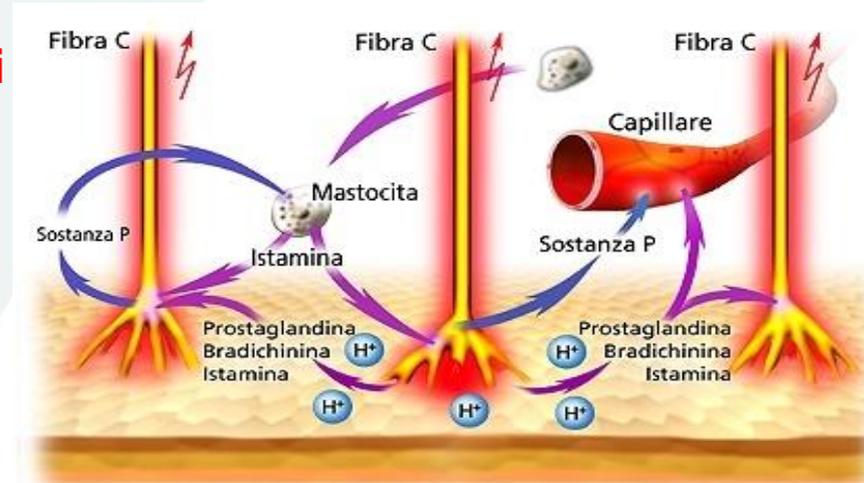
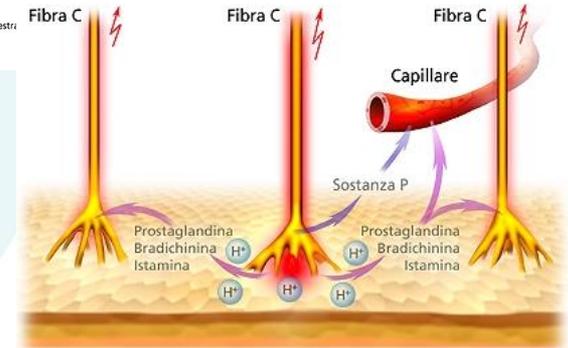
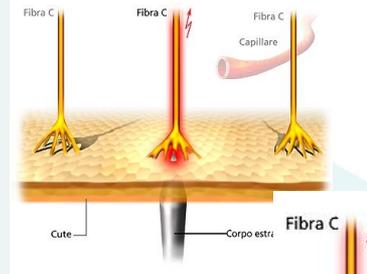
Cosa avviene in periferia:
EVENTO DANNOSO
Rilascio di sostanze chimiche algogene (K, H, PgE, Bradichinine, 5HT, Sost. P)
Infiammazione
Vasodilatazione ed edema



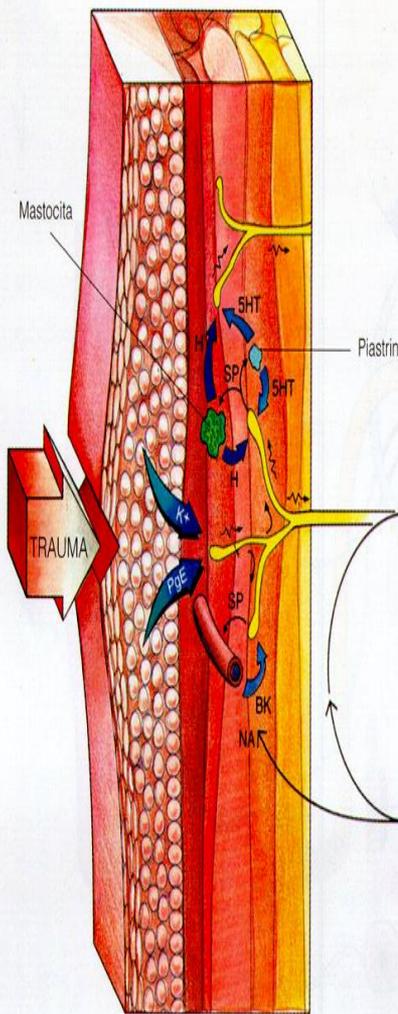
Attivazione dei nocicettori



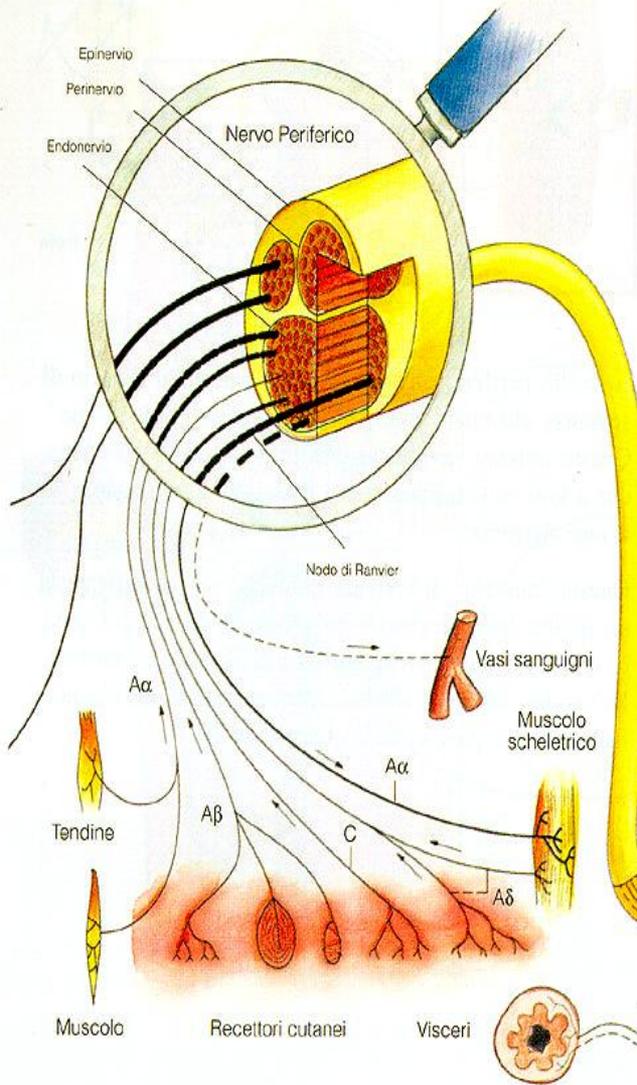
IMPULSO NOCICETTIVO



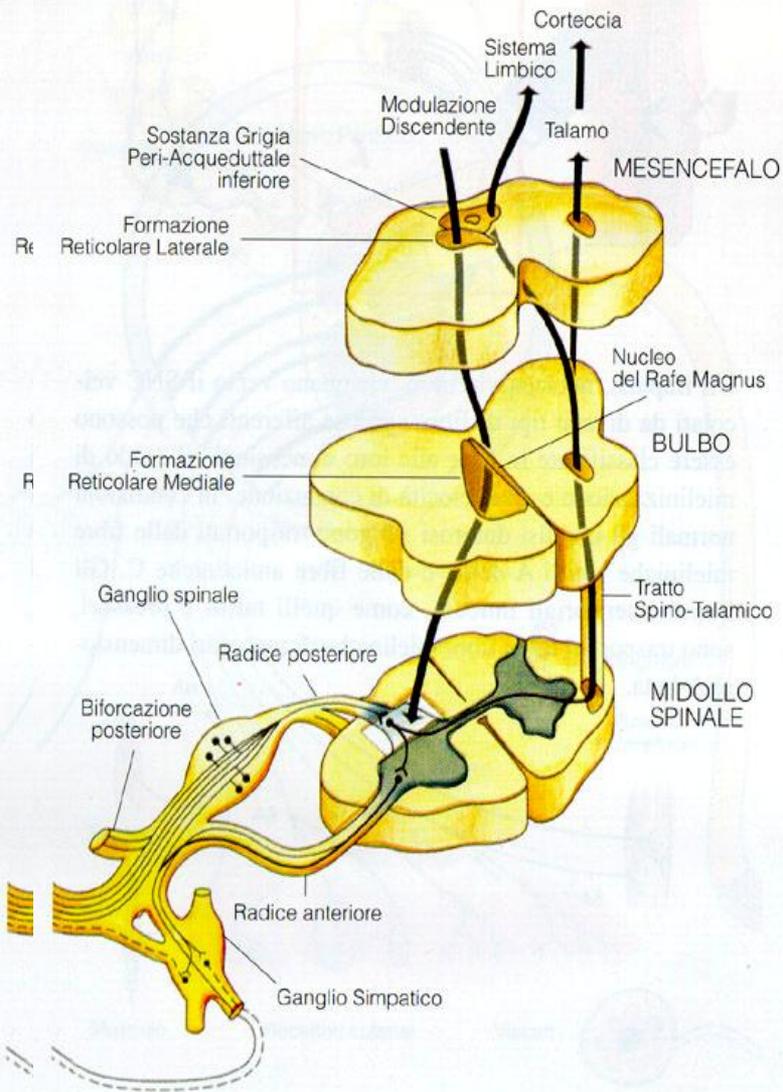
La periferia...



il nervo...



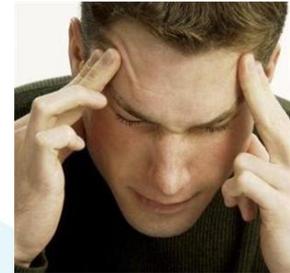
e il midollo spinale.



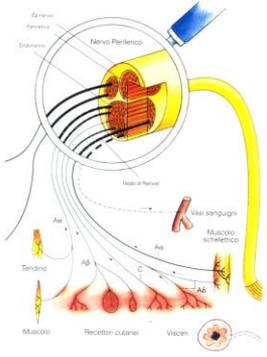
QUESITO

IL CORNO POSTERIORE del MIDOLLO SPINALE :

- A. è la sede del primo neurone sensitivo**
- B. è la sede del secondo neurone sensitivo**
- C. è la sede del secondo neurone sensitivo, di interneuroni e di cellule gliali che configurano una tappa complessa di trasmissione e modulazione del dolore**
- D. nessuna di queste**

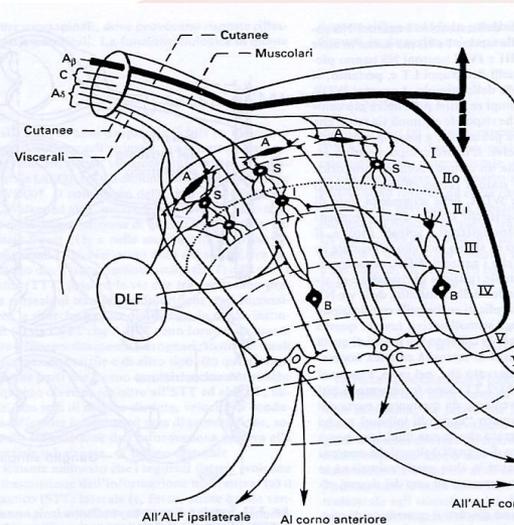


il nervo...

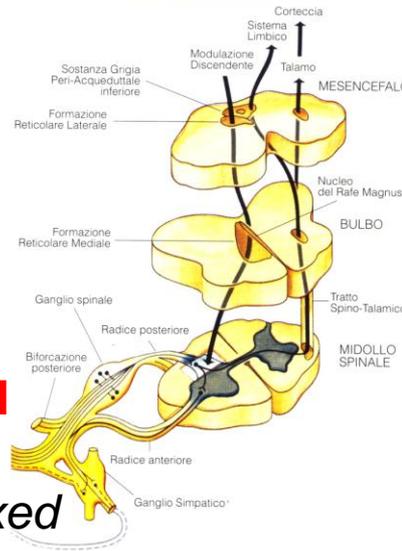


IL TRASPORTO DELL'IMPULSO NOCICETTIVO

Le fibre nervose mieliniche sottili A δ e le fibre amieliniche C trasportano gli impulsi dolorosi al ganglio spinale (dove è il corpo del neurone sensitivo) e da qui, attraverso la radice posteriore, al midollo spinale



e il midollo spinale.



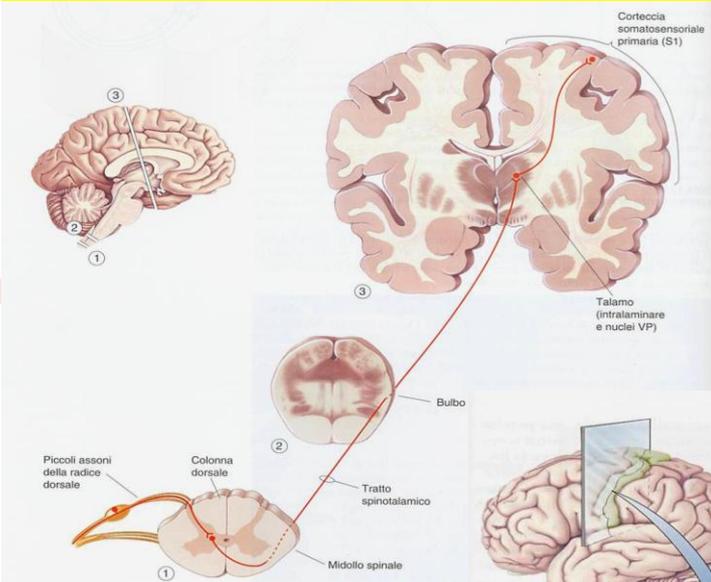
corno posteriore del midollo
(lamine I, II, IV di Rexed)

NEL CORNO POSTERIORE del MIDOLLO SPINALE

vi è una tappa complessa di **trasmissione e modulazione del dolore**, ad opera anche di centri superiori, con circuiti sia inibitori che facilitatori :

- invio degli impulsi ai centri superiori
- attivazione di risposte riflesse spinali di tipo simpatico e muscolare (contrattura antalgica)
- attivazione di risposte neuroendocrine

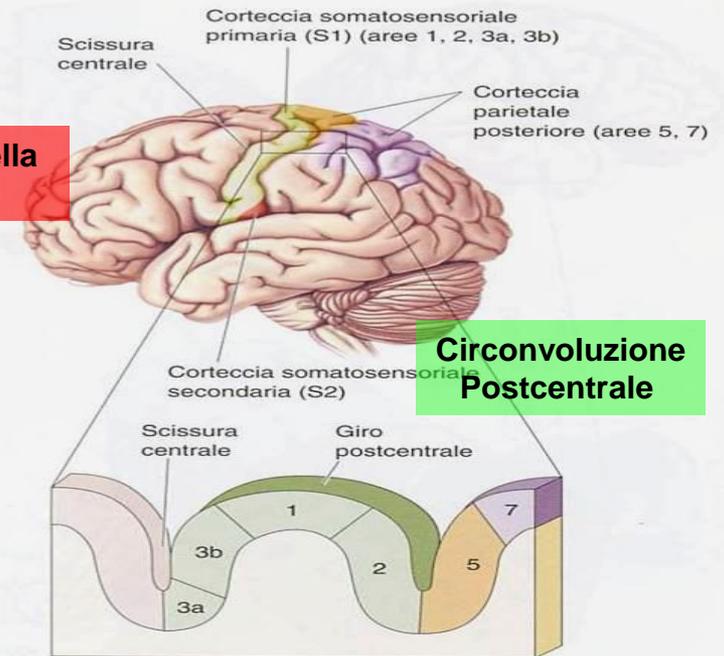
Via spino-talamica. È la principale via attraverso cui l'informazione relativa al dolore e alla temperatura ascende alla corteccia cerebrale



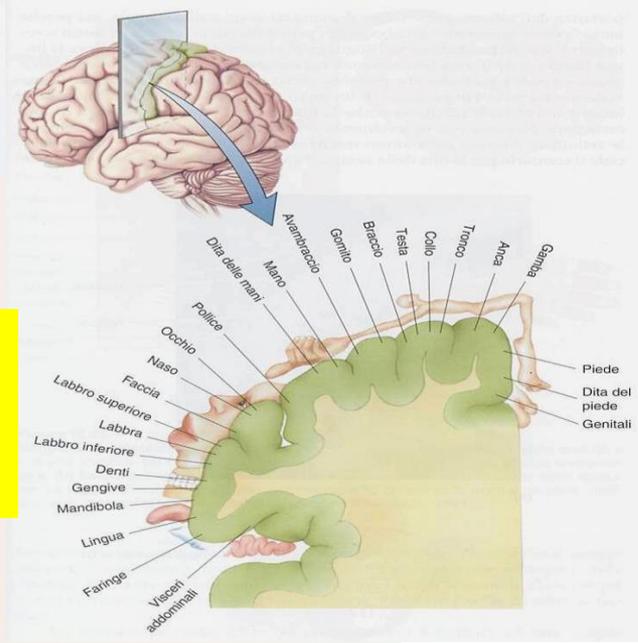
Aree somatosensoriali della corteccia.

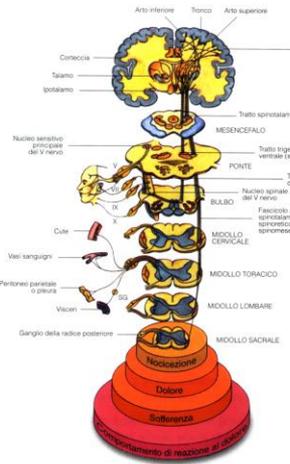
Tutte le aree illustrate risiedono nel lobo parietale. In basso il giro postcentrale (S1) che consiste di 4 aree corticali.

Parte superiore della fessura Silvana



Mappa somatotopica della superficie corporea sulla corteccia somatosensoriale primaria. Sezione trasversale attraverso il giro postcentrale

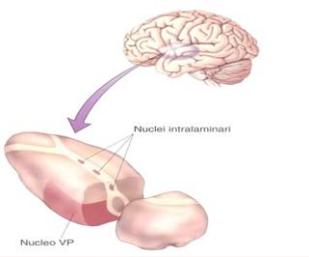




NEI CENTRI SUPERIORI

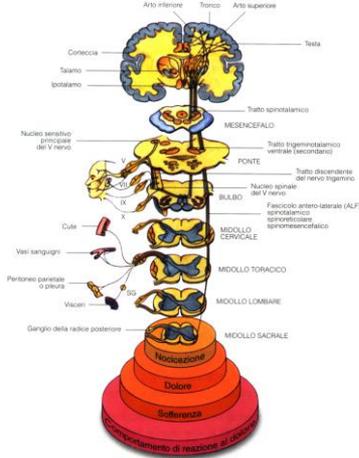
- Connotazione cognitiva ed affettiva
- Elaborazione di risposte comportamentali
- Memoria
- Modulazione

Gli stimoli nocicettivi sono percepiti a livello della corteccia cerebrale, dopo essere stati elaborati in stazioni sottocorticali di cui la più importante è il talamo



Fisiologia del dolore
Elaborazione cerebrale del dolore

- **Sostanza reticolare**
 - influenza la coscienza (un dolore lieve aumenta l'attenzione, un dolore severo può causare perdita di coscienza)
- **Midollo allungato**
 - stimola i centri respiratorio e cardiovascolare
- **Talamo**
 - stazione di collegamento: distribuzione dei segnali alle varie aree cerebrali, inclusa la trasmissione alla corteccia cerebrale
- **Ipotalamo e ipofisi**
 - risposta endocrina ed ormonale (ad esempio, rilascio di β -endorfina)
- **Sistema limbico**
 - regola la soglia del dolore e le reazioni emozionali
- **Corteccia cerebrale**
 - percezione dello stimolo come dolore

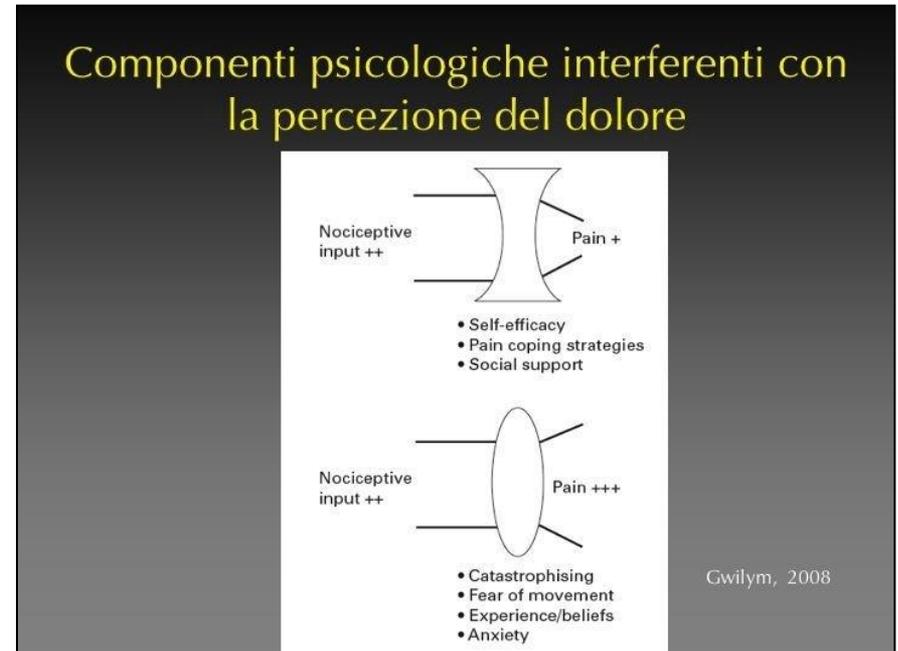


Aspetti cognitivi e psicologici del dolore

Il dolore che esperiamo è la sintesi di ciò che avviene nel proprio corpo e di quello che ci aspettiamo avvenga , che dipende da quanto conosciamo” *H. Fields, 2009.*

Dolore come informazione

Il dolore costituisce un’informazione che la persona assistita trasmette secondo uno specifico codice culturale



Modulazione spinale e sovra-spinale del dolore

Modulazione spinale

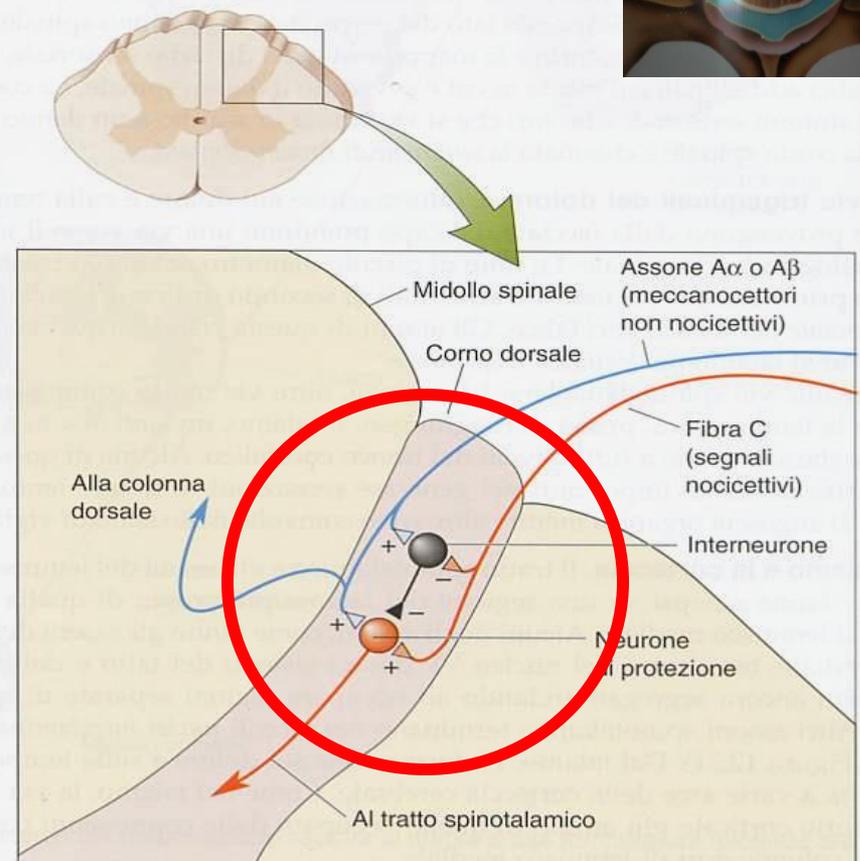
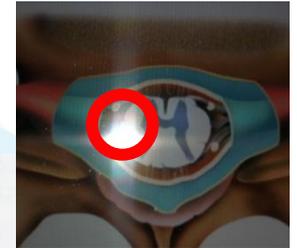
- Neuroni inibitori locali
- Teoria del “Gate Control”
- Cellule non neuronali ?

Modulazione sulle vie discendenti

- Originano da strutture sopraspinali (ipotalamo, sostanza grigia periacqueduttale, n. rafe magno, locus ceruleo)
- Sistemi primari di modulazione attraverso :
Enkefaline, noradrenalina, serotonina

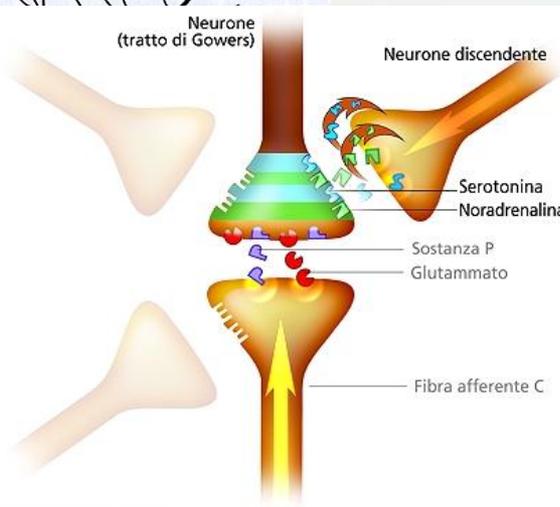
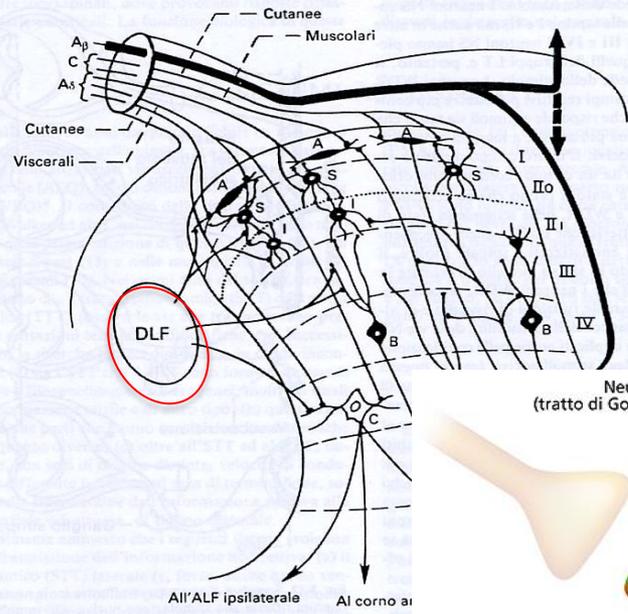
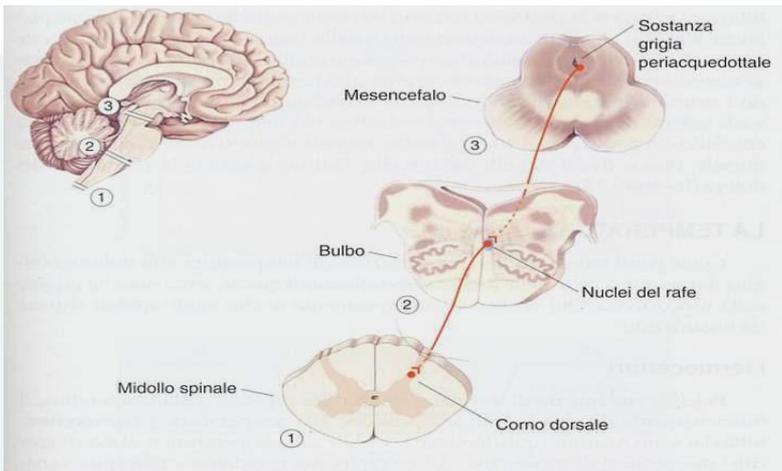
Teoria del “Gate Control” di Melzack e Wall -1965

L'azione inibitrice sembra anatomicamente localizzata nella sostanza grigia del **corno posteriore del midollo** (*lamina I, II, IV di Rexed*). Tale fenomeno è legato alla presenza di **interneuroni inibitori** (neurotrasmettitore encefalina, oppioide endogeno). Le fibre $A\beta$, $A\delta$ e C, prima della sinapsi con il neurone di proiezione, emettono un collaterale assonico che entra in sinapsi con l'interneurone inibitorio: le fibre $A\beta$ lo attivano bloccando così il neurone di proiezione e quindi la trasmissione dello stimolo doloroso, le fibre C lo inibiscono favorendo la trasmissione dello stimolo doloroso.



VIE DISCENDENTI DEL CONTROLLO DEL DOLORE.

Una serie di strutture sottocorticali ,tra cui la sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo e i nuclei del rafe del bulbo, modulano le afferenze nocicettive nel corno dorsale del MS

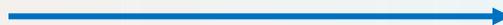


Fascicolo Dorso Laterale : via discendente con neuroni facilitatori (“neuroni on”: aspartato, glutammato, neuropeptidi ed aa) ed inibitori (“neuroni off”:oppioidi endogeni)

GLI OPPIOIDI ENDOGENI COSTITUISCONO UN SISTEMA FISIOLÓGICO DI MODULAZIONE DEL DOLORE

alla scoperta di questi sistemi endogeni di modulazione del dolore si è giunti indirettamente partendo dalle ricerche sul meccanismo d'azione recettoriale degli alcaloidi dell'oppio

OPPIACEI



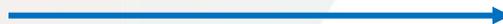
OPPIOIDI ENDOGENI

**CANNABINOIDI
NATURALI
(fitocannabinoidi)**



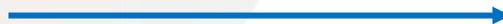
ENDOCANNABINOIDI

SOSTANZE VANILLOIDI



SISTEMA VANILLOIDE

ANTIDEPRESSIVI



**SISTEMA
MONOAMINERGICO**

OPPIOIDI ENDOGENI E MODULAZIONE DEL DOLORE

I sistemi che sintetizzano gli oppioidi endogeni sono presenti in concentrazioni particolarmente elevate nella sostanza grigia periacqueduttale e nel nucleo del rafe magno, da cui partono le vie discendenti a carattere inibitorio. In condizioni fisiologiche questo circuito viene attivato dalla stimolazione nociva ma anche, in modo marcato, da situazioni di stress (SIA, Stress Induced Analgesia), mediato dalla diffusione nel LEC di ormoni ipofisari e surrenalici.

PRECURSORE	OPPIOIDE	RECETTORE
Prooppiomelanocortina	ENDORFINA	Mu 1 e Mu 2
Proencefalina	ENCEFALINA	Delta
Prodinorfina	DINORFINA	Kappa



Il continuum del dolore

Tempo alla risoluzione

Dolore
acuto

Dolore
cronico

<1 mese

- Danno tissutale generalmente evidente
- Aumentata attività del sistema nervoso
- Dolore che si risolve dopo la guarigione
- Ha una funzione protettiva

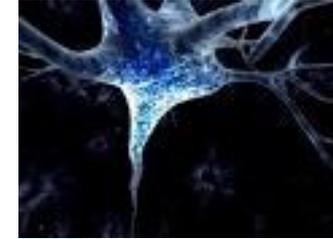
≥3-6 mesi

- Dolore per 3-6 mesi o più
- Dolore oltre il periodo atteso di guarigione
- In genere non ha funzione protettiva
- Peggioramento della salute e delle funzioni

Cole BE. Hosp Physician. 2002; 38: 23-30.
Turk and Okifuji. Bonica's Management of Pain. 2001.
Chapman and Stillman. Pain and Touch. 1996.

Dolore cronico

Il dolore diviene cronico



Cause fisiopatologiche

- sensibilizzazione periferica
- sensibilizzazione centrale

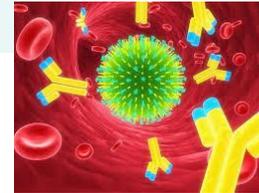
NEUROPLASTICITA' DEL SNC

A livello midollare
A livello centrale

Il perdurare dello stimolo doloroso porta a modificazioni biochimiche e metaboliche a livello dei neuroni interessati

SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA

Dolore cronico Sensibilizzazione periferica



- **Riduzione della soglia di stimolazione dei nocicettori periferici**
 - incremento di reattività allo stimolo nocicettivo
 - sviluppo di attività spontanea
- **Attivazione di neuroni silenti ("addormentati")**
- **Infiammazione neurogena**

SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA

La soglia di eccitazione dei nocicettori periferici si abbassa

IPERALGESIA PRIMARIA

Stimoli dolorosi di modica intensità evocano un dolore molto intenso

ALLODINIA

Stimoli usualmente non dolorosi evocano dolore

RECETTORI AD ALTISSIMA SOGLIA

Attivati solo da stimoli ad elevata intensità e durata prolungata

INFIAMMAZIONE

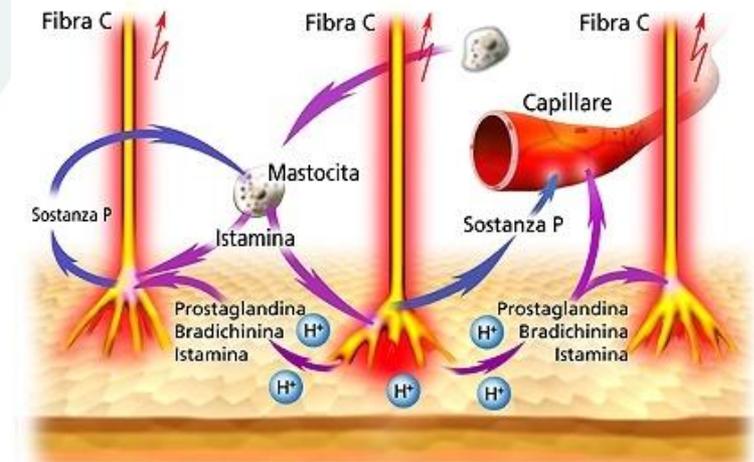
Tessuto : H⁺, prostaglandine, bradichinina

Terminazioni nervose : sostanza P

Vasodilatazione ed attivazione

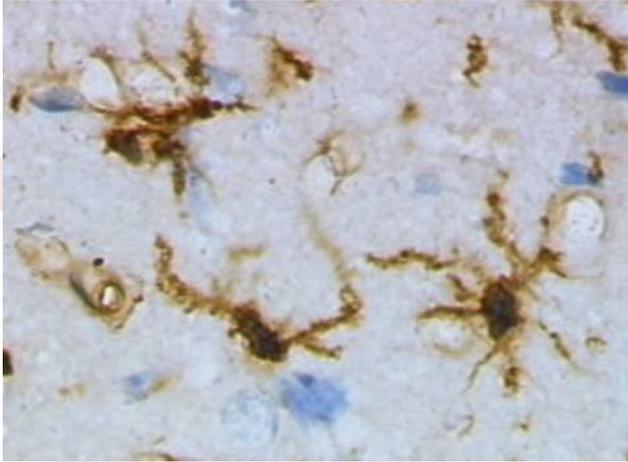
simpatica :

bradichinina, leucotrieni, istamina, serotonina
, noradrenalina



SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

WIND UP IPERECCITABILITÀ NEURONALE CENTRALE



A livello midollare vi sono cellule non nervose che partecipano ai fenomeni di modulazione e cronicizzazione del dolore definiti “**NEUROINFIAMMAZIONE**” :

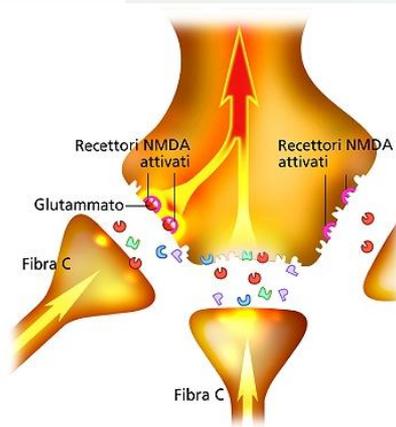
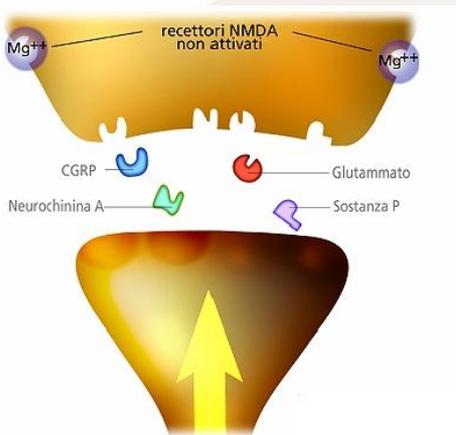
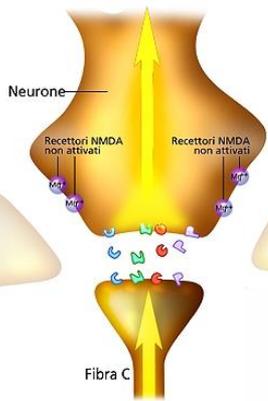
Microglia
Mastociti

Dolore cronico

Sensibilizzazione centrale

● ——— Uno stimolo doloroso persistente causa un'eccessiva eccitazione dei neuroni spinali (sensibilizzazione centrale), in particolare come risultato dell'attivazione di recettori NMDA (fenomeno del "wind-up")

● ——— Modificazioni plastiche aumentano la densità recettoriale



Stimolo doloroso prolungato

Le fibre C liberano : 1) aspartato, glutammato > azione eccitatoria su R AMPA e sblocco R NMDA > ingresso Ca^{2+} > depolarizzazione

2) Sostanza P attiva R NK-1 e canali voltaggio dip

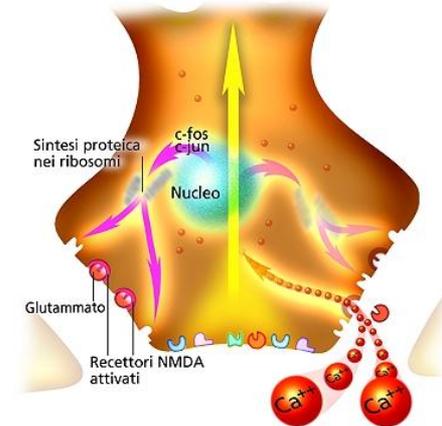
Feedback positivo Ca^{2+}

Fosfolipasi C > inositolo e diacilglicerolo > Ca^{2+} e attivazione delle protein-chinasi C : 1) fosforilazione e rilascio di aspartato e glutammato

2) Aumento espressione genica

PRODUZIONE DEI PEPTIDI DINORFINA ED ENCEFALINA NEL MS

WIND UP IPERECCITABILITÀ NEURONALE CENTRALE



Classificazione del dolore secondo il meccanismo patogenetico

DOLORE NOCICETTIVO

Dolore causato da una risposta infiammatoria o non infiammatoria a uno stimolo lesivo manifesto o potenzialmente in grado di provocare un danno tissutale¹

SOMATICO e VISCERALE

MISTO

DOLORE NEUROPATICO

Dolore originato o causato da una lesione o disfunzione primitiva del sistema nervoso centrale o periferico²

PERIFERICO

CENTRALE

1. Adattato da Julius D et al. In: McMahon SB and Koltzenburg M. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th ed. London: Elsevier; 2006, pg 35;
2. Adattato da Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994, pg 212

Neuroinfiammazione e microglia

J Pharmacol Sci 2013;121(2):89-94

Microglial regulation of neuropathic pain.

Tsuda M¹, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Inoue K.



After peripheral nerve injury, **microglia transform to reactive states through the expression of various genes such as cell-surface receptors** (including purinergic receptors) and **proinflammatory cytokines that enhance synaptic transmission in dorsal horn neurons**. Inhibiting function or expression of these microglial molecules strongly suppresses pain hypersensitivity to innocuous mechanical stimuli (tactile allodynia), a hallmark symptom of neuropathic pain.

J Neurochem 2017 Mar 2. doi: 10.1111/jnc.14001. [Epub ahead of print]

Neuronal and microglial mechanisms for neuropathic pain in the spinal dorsal horn and anterior cingulate cortex.

Tsuda M¹, Koga K^{2,3}, Chen T^{3,4,5}, Zhuo M^{3,5}

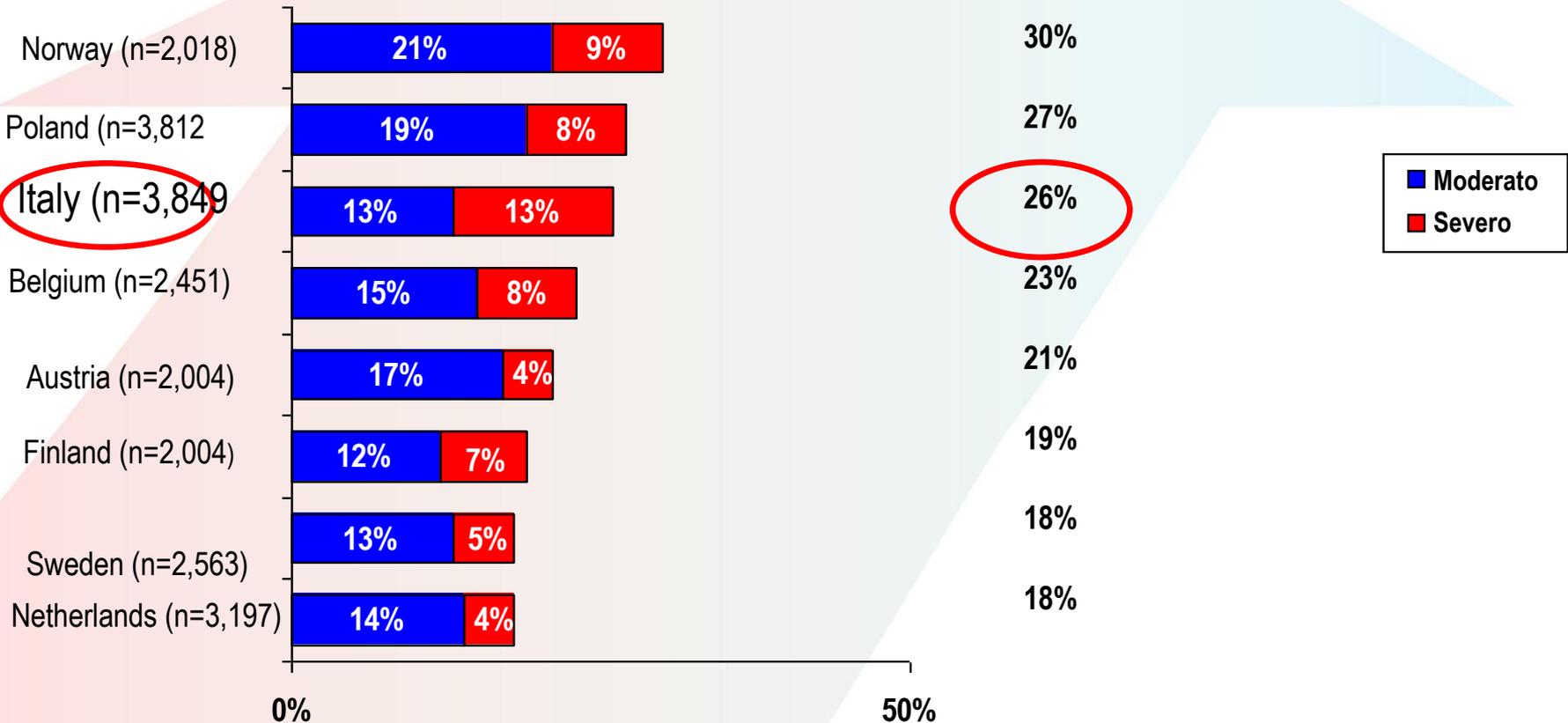
Nerve injury-induced pain hypersensitivity involves aberrant excitability in spinal dorsal horn (SDH) neurons as a consequence of dysfunction of inhibitory interneurons and of hyperactivity of glial cells, especially microglia, the immune cells of the central nervous system.

Survey on chronic pain in Europe

prevalence, impact on daily life and treatment

H. Breivick et al, 2006

Prevalenza generale = 19%
(n=46,394)



Studio IPSE (Italian Pain reSEearch), 2006

Nel 77,8% dei casi di accesso ambulatoriale per dolore, l'origine è dovuta a malattie del sistema muscolo – scheletrico

MALATTIE MUSCOLO-SCHELETRICHE

degenerative

OSTEOARTROSI

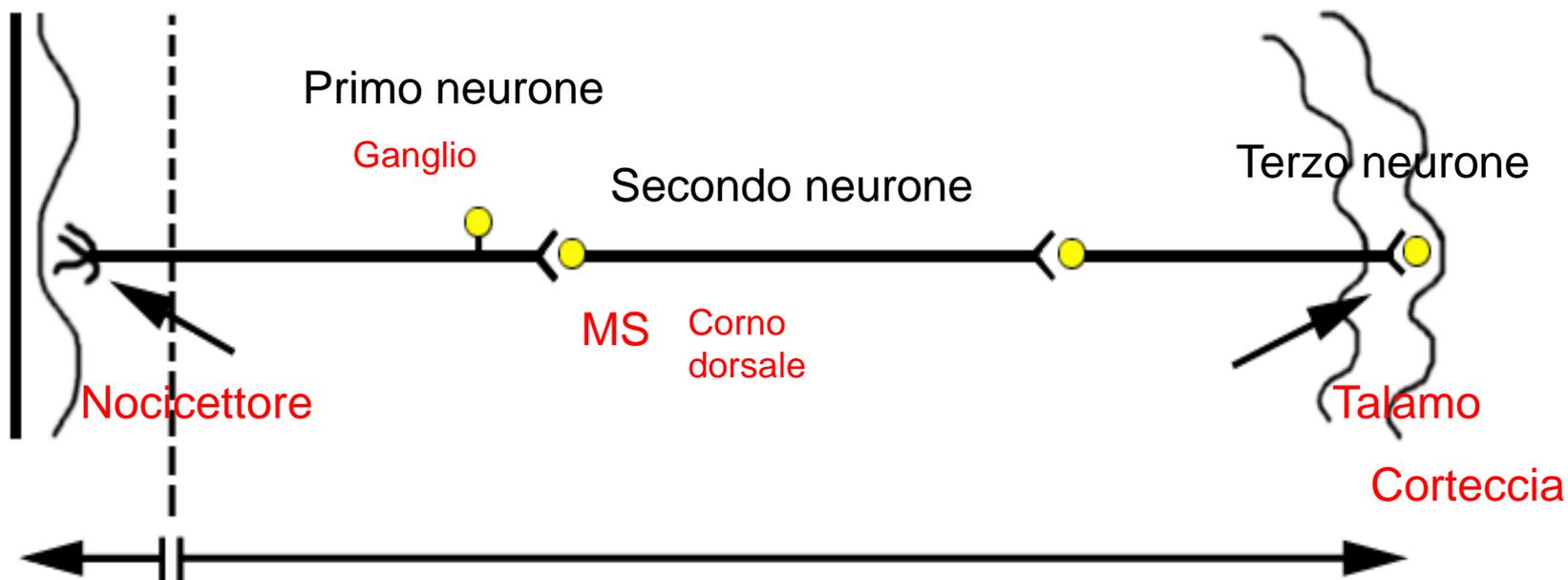
Infiammatorie

ARTRITE REUMATOIDE

Extrarticolari

FIBROMIALGIA

Classificazione del dolore muscolo-scheletrico in base al meccanismo eziopatogenetico



Nocicettivo: da stimolazione dei recettori periferici

MISTO

Neuropatico: da stimolazione della via sensoriale del dolore lungo il suo decorso

Classificazione del dolore muscolo-scheletrico in base alla durata

Dolore acuto: protezione da insulti o come segnale di pericolo
potenzialmente lesivo

Si instaura immediatamente e si accompagna a spasmo muscolare
da difesa. È uno degli eventi della fase acuta della risposta
infiammatoria (di solito si risolve in < 6 sett))

Dolore persistente o ricorrente : trattabile, diversi fattori etiologici

Ciclo riposo-nuova lesione

Diagnosi e valutazione inaccurata e incompleta

Dolore miofasciale, stress, postura, squilibrio lunghezza-tensione,
trauma, somatizzazione

Dolore cronico (>3 mesi): persistenza del dolore
oltre l'utile

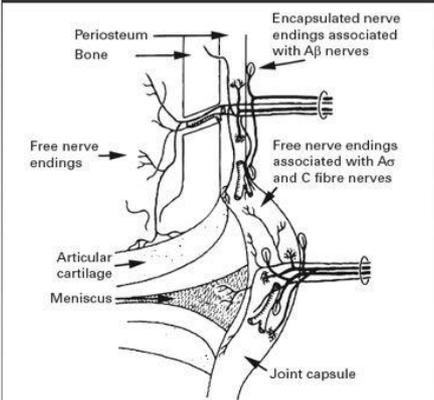
Nessuna causa identificabile o trattabile

Dolore come malattia

Dolore Nocicettivo Muscolo-Scheletrico

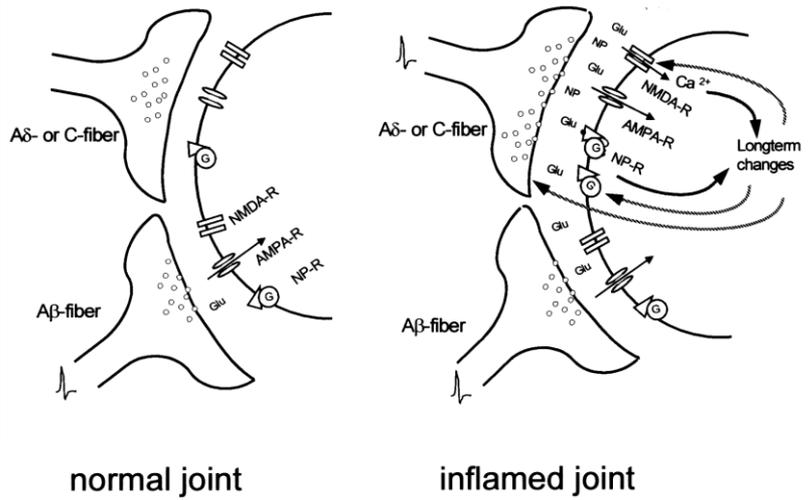
- Processi infiammatori
- Patologie articolari a prevalente componente degenerativa
- Patologie muscolo-tendinee
- Contusioni, fratture, distorsioni, lussazioni
- Patologie ossee primitive e secondarie
- Trauma chirurgico

Nocicezione nel ginocchio



Felson, NEJM 2006

Synaptic processing of mechanosensory information from the knee joint in spinal cord neurons with knee input



REVIEW ARTICLE

Degenerative Joint Diseases and
Neuroinflammation

Mariella Fusco, PhD^{*}; Stephen D. Skaper, PhD[†]; Stefano Coaccioli, MD, PhD[‡];
Giustino Varrassi, MD, PhD, FIPP[§]* ; Antonella Paladini, MD, PhD[§]
^{}Scientific Information and Documentation Center, Epitech Group; [†]Department of
Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Padua, Padua; [‡]Department of
Internal Medicine and Rheumatology, Santa Maria Hospital, University of Perugia, Terni;
[§]Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Dentistry, L'UdeS University, La
Valletta, Malta; **Paolo Procacci Foundation and European League Against Pain, Rome;
[§]Department MESVA, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy*

[Pain Pract.](#) 2016 Dec 31. doi:
10.1111/papr.12551. [Epub ahead of print

Osteoartrosi ed Artrite Reumatoide

A growing body of evidence now points to inflammation, locally and more systemically, as a promoter of damage to joints and bones, as well as joint-related functional deficits. The pathogenesis underlying joint diseases remains unclear; however, it is currently believed that cross-talk between cartilage and subchondral bone-and loss of balance between these two structures in joint diseases-is a critical element. This view is amplified by the presence of **mast cells**, whose dysregulation is associated with alterations of junction structures (cartilage, bone, synovia, matrix, nerve endings, and blood vessels). In addition, **persistent activation of mast cells facilitates the development of spinal neuroinflammation mediated through their interaction with microglia.**

Dolore cronico vs persistente

- **persistente**

- Generalmente tollerabile e trattabile una volta identificati tutti i fattori causali

- **cronico**

- Trattamento difficile
- Notevole impatto sulla qualità di vita

15-20% di individui nel mondo soffrono di un dolore persistente o cronico.

Dolore neuropatico e misto di interesse ortopedico/reumatologico

Nervo periferico

Neuropatie meccaniche
(traumi, intrappolamenti)

Ganglio- e radicolopatie :

Radicolopatie spondilogene

Misti : Lombosciatalgia, Failed back surgery syndrome

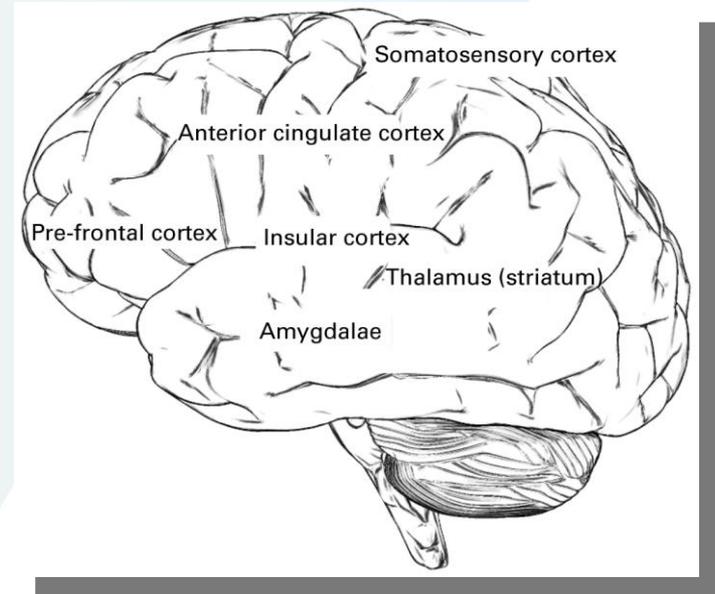


Dolori Centrali

Mielopatie (traumatiche)

Dolore cronico

- Può interferire con la capacità di giudizio ed altre capacità cognitive. *Apkarian , Pain 2004*
- Può determinare alterazioni anatomico-funzionali in determinate aree cerebrali. *Neugebauer , J Neuropsych 2003*
- Può essere considerato una malattia neurodegenerativa da rimodellamento della corteccia prefrontale



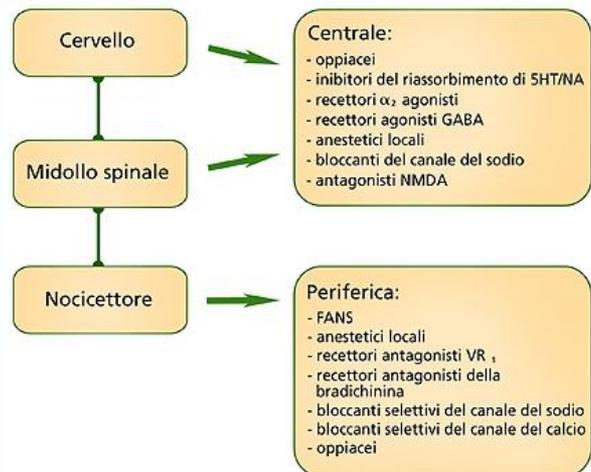
Prevenzione della sensibilizzazione

Approcci per la prevenzione dei processi di sensibilizzazione (1)

VIE DEL DOLORE	MISURE PREVENTIVE	EFFETTO
elaborazione e percezione del dolore	terapie psicologiche	sensibilizzazione centrale ↓
elaborazione dolore	oppiacei antagonisti NMDA	sensibilizzazione centrale ↓
trasmissione dolore	Anestetici locali	trasmissione segnale ↓ eccitabilità anormale ↓
trasduzione/ricezione dolore	FANS	sensibilizzazione periferica ↓

Prevenzione della sensibilizzazione

Approcci per la prevenzione dei processi di sensibilizzazione (2)



Diversi approcci terapeutici al dolore nella gonartrosi

Treatment	Proposed primary effect	Site of action along pain transmission pathway	Comments/references
Weight loss	Mechanical	Decreased nociceptor stimulation	Weight loss has more effect on disability than pain ⁶⁵
Physiotherapy	Mechanical stabilisation	Decreased nociceptor stimulation	Insufficient data to determine optimum exercise or frequency ⁶²
Glucosamine	Suggested increased articular cartilage synthesis Possible 'anti-inflammatory effect' - not via cyclo-oxygenase system	Decreased nociceptor stimulation	Glucosamine is a glycoprotein derived from marine exoskeletons or produced synthetically. ⁶⁶
Chondroitin sulphate	Suggested increased articular cartilage synthesis	Decreased nociceptor stimulation	Chondroitin is manufactured from natural sources, such as shark and bovine cartilage. ⁶⁶
Transcutaneous electrical nerve stimulation	Acts by 'blocking' nociceptor input to spinal cord	Dorsal horn synapse of spinal cord	A β fibre input 'closes the gate' to painful A δ and C fibre transmission ⁶⁷
Acupuncture	Activation of a gate control system Stimulation of the release of neurochemicals in the central nervous system Placebo	Dorsal horn synapse of spinal cord and supraspinal nuclei	Western view of mechanism. Original view is interaction with Qi energy flow ⁶²
Psychological therapy	Alters supraspinal modulation of incoming nociceptive input	Supraspinal nuclei	34,68,69
Paracetamol	Selective inhibition of the enzyme COX-3 in the brain and spinal cord Paracetamol is converted to N-arachidonylphenolamine, a compound already known as an endogenous cannabinoid	Spinal cord synapse and supra-spinal nuclei	70,71
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Cyclo-oxygenase-2 inhibitors	Decrease peripheral sensitisation of nociceptors by reducing localised inflammatory mediators	43
Opiates	Agonists/partial agonists of the endogenous opiate system	Spinal cord synapse and supra-spinal nuclei	44
Intra-articular steroid injection	Decrease sensitisation of joint nociceptors by decreasing local inflammatory mediators	Decreased nociceptor stimulation	72,73
Synthetic synovial fluid replacement	Temporary restoration of lubricating and shock-absorbing effects of synovial fluid	Decreased nociceptor stimulation	74 Whether hyaluronan ameliorates or modifies disease progression has not been determined and remains the subject of speculation
Arthroscopic washout/debridement	1) Removal of particulate debris 2) Removal of degenerative enzymes and inflammatory mediators 3) Reduced distension of capsule 4) Placebo	(1, 2 and 3) Decreased nociceptor stimulation 4) supraspinal nuclei	75
Arthroplasty	Removes degenerate joint and associated neural structures	Decreased nociceptor stimulation Decreased central sensitisation	Arthroplasty decreases pain both within the affected joint and at distant sites ⁷⁶

Gwilym, 2008

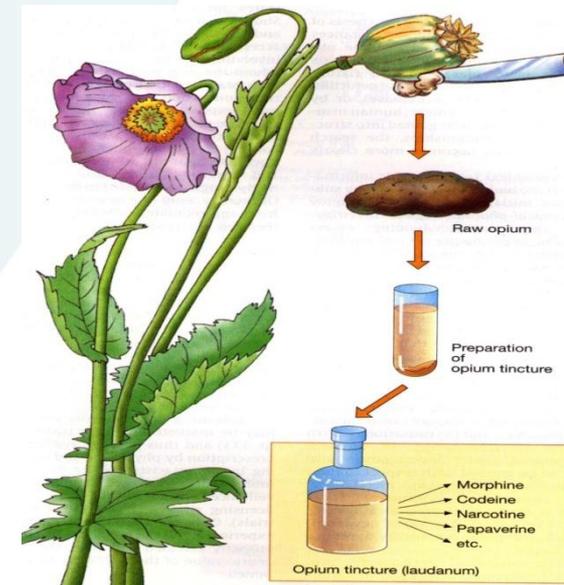
GLI OPPIOIDI

- DERIVATI DALL'OPPIO : ALCALOIDI DELL'OPPIO
- DOTATEI DI ATTIVITÀ ANALGESICA
- IDENTIFICATI GRAZIE ALLA CAPACITÀ DI INTERAGIRE CON RECETTORI ALTAMENTE SPECIFICI (RECETTORI PER GLI OPPIOIDI) NORMALMENTE LEGANTI SOSTANZE ANALOGHE INTRINSECHE (OPPIOIDI ENDOGENI)

GLI OPPIACEI SONO I VERI COMPOSTI DELL'OPPIO (ALCALOIDI DELL'OPPIO) CHE SI ESTRAE DALLA PIANTA «PAPAVER SOMNIFERUM»

OPPIACEI OPPIOIDI

GLI OPPIOIDI SONO DATI DALLE MOLECOLE DI SINTESI O DA QUELLE ENDOGENE



ALCALOIDI DELL'OPPIO

A STRUTTURA FENANTRENICA

MORFINA
CODEINA
TEBAINA

ANALGESIA
SEDAZIONE E GRATIFICAZIONE
AZIONE ANTITUSSIGENA
POTENZIALE TOSSICOMANIGENO

A STRUTTURA ISOCHINOLINICA

PAPAVERINA

RILASCIAMENTO FIBRE
MUSCOLARI LISCE :
AZIONE SPASMOLITICA E
VASODILATATRICE

CLASSIFICAZIONE DEGLI OPIOIDI

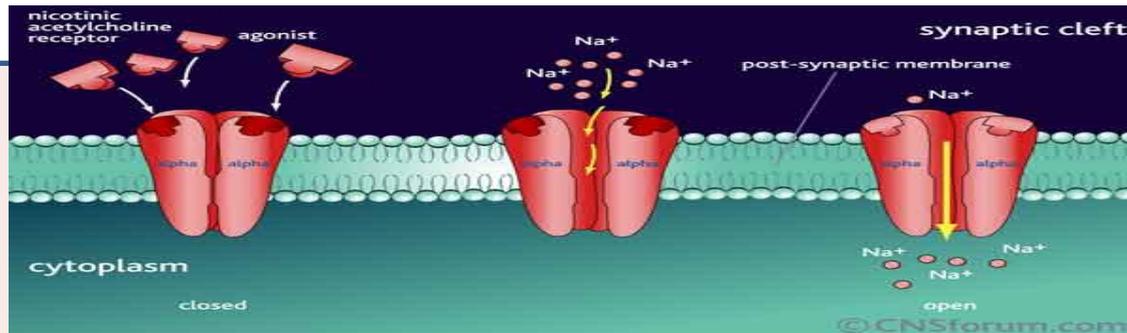
naturali

semisintetici

sintetici

RECETTORI PER GLI OPPIOIDI

Sono di natura proteica, altamente specifici, localizzati sulla membrana cellulare in diversi distretti del SN ed in particolare a livello del **grigio periacqueduttale e del midollo spinale**



RECETTORI PRINCIPALI E SOTTOTIPI

RECETTORI PRINCIPALI
mu - k - delta - sigma

sottotipi
mu1 - mu2

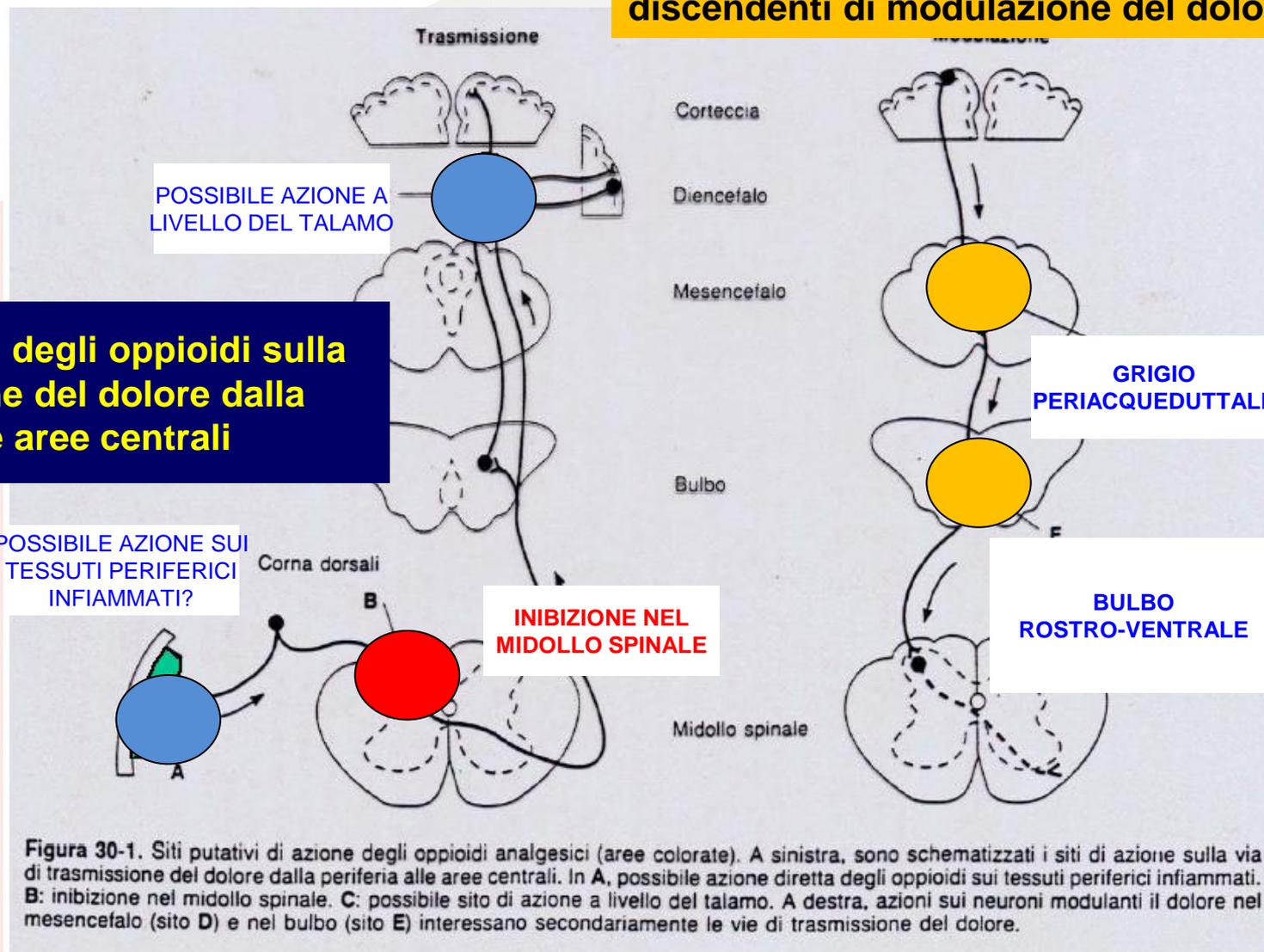
sottotipi
k1 - k2 - k3

sottotipi
delta1 - delta2

no sottotipi

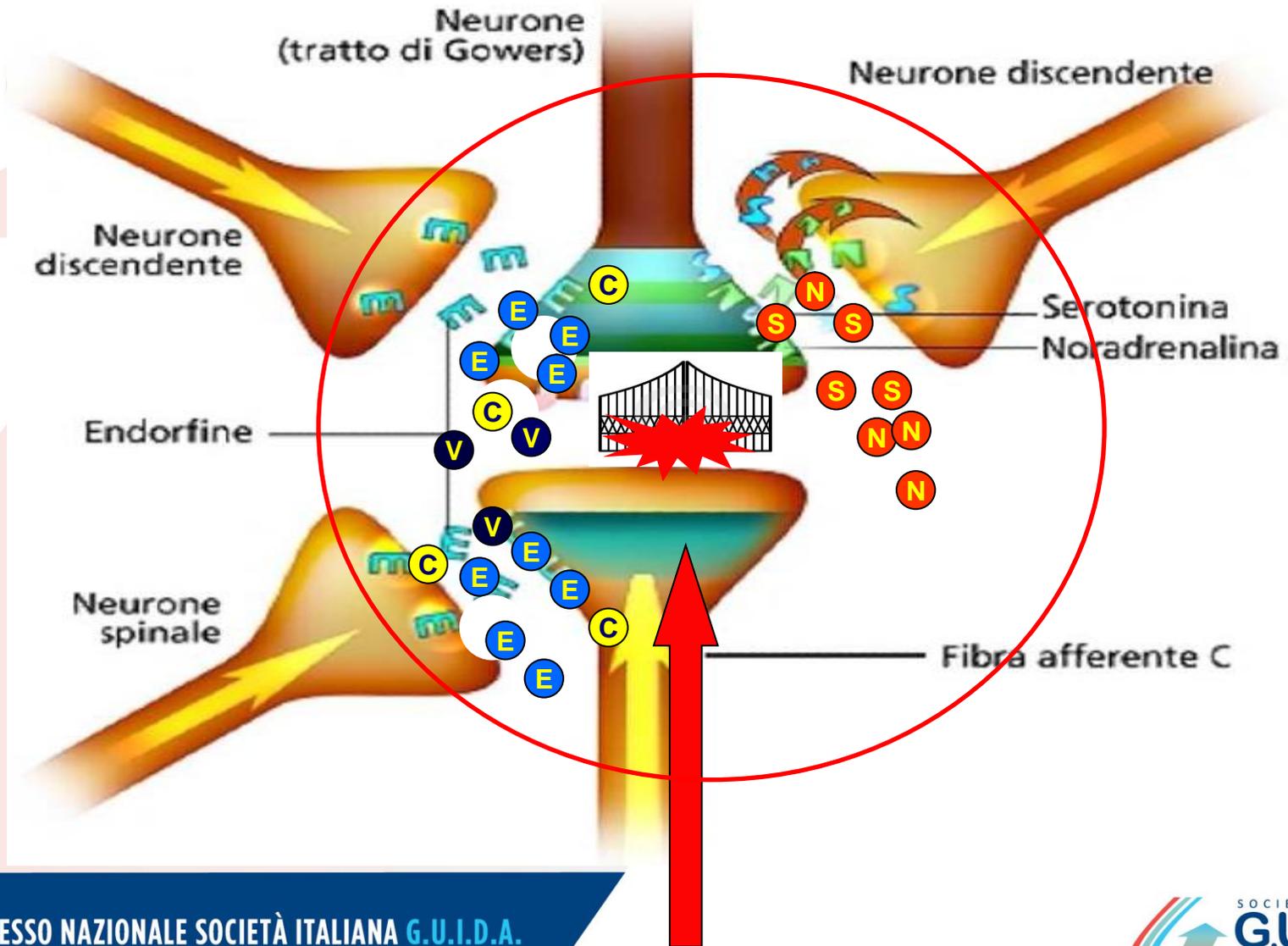
SITI D'AZIONE DEGLI OPIOIDI

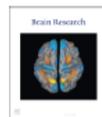
siti d'azione degli oppioidi sulle vie discendenti di modulazione del dolore



Siti d'azione degli oppioidi sulla trasmissione del dolore dalla periferia alle aree centrali

MECCANISMO D'AZIONE





Research report

The contribution of activated peripheral kappa opioid receptors (kORs) in the inflamed knee joint to anti-nociception



Sun Wook Moon^{a,1}, Eui Ho Park^{a,1}, Hye Rim Suh^a, Duk Hwan Ko^b, Yang In Kim^a, Hee Chul Han^{a,*}

^a Department of Physiology, College of Medicine and Neuroscience Research Institute, Korea University, Seoul 136-701, South Korea

^b Department of Orthopedic Surgery, Konkuk University School of Medicine, Chungju, South Korea

A B S T R A C T

The systemic administration of opioids can be used for their strong analgesic effect. However, extensive activation of opioid receptors (ORs) beyond the targeted tissue can cause dysphoria, pruritus, and constipation. Therefore, selective activation of peripheral ORs present in the afferent fibers of the targeted tissue can be considered a superior strategy in opioid analgesia to avoid potential adverse effects. The purpose of this study was to clarify the role of peripheral kappa opioid receptors (kORs) in arthritic pain for the possible use of peripheral ORs as a target in anti-nociceptive therapy.

We administered U50488 or nor-BNI/DIPPA, a selective agonist or antagonist of kOR, respectively into arthritic rat knee joints induced using 1% carrageenan. After the injection of U50488 or U50488 with nor-BNI or DIPPA into the inflamed knee joint, we evaluated nociceptive behavior as indicated by reduced weight-bearing on the ipsilateral limbs of the rat and recorded the activity of mechanosensitive afferents (MSA).

In the inflamed knee joint, the intra-articular application of 1 μ M, 10 nM, or 0.1 nM U50488 resulted in a significant reduction in nociceptive behavior. In addition, 1 μ M and 10 nM U50488 decreased MSA activity. However, in a non-inflamed knee joint, 1 μ M U50488 had no effect on MSA activity. Additionally, intra-articular pretreatment with 20 μ M nor-BNI or 10 μ M DIPPA significantly blocked the inhibitory effects of 1 μ M U50488 on nociceptive behavior and MSA activity in the inflamed knee joint.

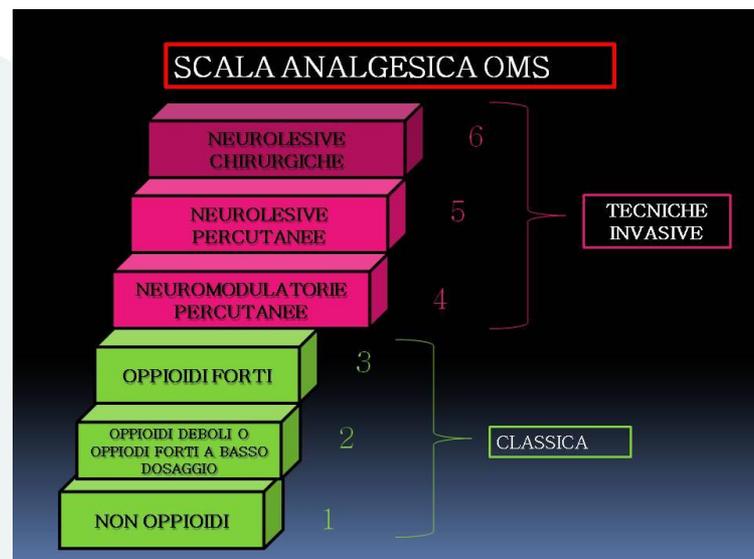
These results implicate that peripheral kORs can contribute to anti-nociceptive processing in an inflamed knee joint.

La presenza di recettori K intraarticolari fa ipotizzare un ruolo degli oppioidi in via intraarticolare nel dolore da OA

SCALA OMS MODIFICATA



Linee guida utilizzo dei farmaci analgesici oppioidi



La via transdermica è una via alternativa di seconda scelta

Iniziare sempre con bassi dosaggi

➤ Per bocca	Preferita dai pazienti, semplicità di somministrazione per una facile gestione domiciliare
➤ Ad orari fissi	Per prevenire l'insorgenza del dolore
➤ Seguendo la scala	Semplice attuazione
➤ Individualizzata	Personalizzare il tipo di farmaco e i dosaggi in base alle esigenze di ogni singolo paziente
➤ Attenta ai dettagli	Rispettando le abitudini del paziente



Barriere all'utilizzo degli oppioidi

PAZIENTE E FAMILIARI

MMG

VARIABILITA' degli EFFETTI

EFFETTI COLLATERALI

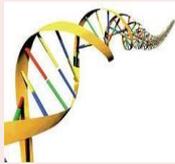
MISURARE IL DOLORE : scale NRS, VAS



Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity
Paice, Judith A. Ph.D., R.N.; Cohen, Felissa L. Ph.D., R.N. Cancer Nursing, [April 1997](#)
- [Volume 20 - Issue 2 - pp 88-93](#)

1. ASSUNZIONE
2. ASSORBIMENTO
3. TRASPOSTO ATTIVO
4. INTERAZIONE RECETTORE
5. METABOLISMO
6. ELIMINAZIONE

Fattori causa di variabilità nella risposta agli oppioidi



VARIABILITÀ GENETICA :
espressione recettoriale
affinità recettoriale
metabolismo epatico

**LA POLITERAPIA E LE INTERAZIONI
TRA FARMACI : la via del citocromo
P450**

1. ASSUNZIONE
2. ASSORBIMENTO
3. TRASPOSTO ATTIVO
4. INTERAZIONE RECETTORE
5. METABOLISMO
6. ELIMINAZIONE

CAPACITA' DEI VARI MU-AGONISTI DI INTERAGIRE CON VARIANTI RECETTORIALI DI MOR-1

Ligando	RECETTORE					
	1	1A	1C	1D	1E	1F
Morphine	70	87	75	94	89	65
M6G	84	81	63	90	69	91
Methadone	60	86	98	97	72	80
Fentanyl	100	100	86	91	69	72
DAMGO	69	95	100	95	77	85
Dynorphin A	75	70	76	97	100	62
Beta-endorphin	67	79	44	100	100	62
(Met) Enkephalin-Arg-Phe	81	71	51	90	72	80
Endomorphin 1	68	66	68	90	65	100
Endomorphin 2	86	72	62	88	66	91



**GENE NORMALE
CHE CODIFICA UN ENZIMA**



ALLELE DEFICIENTE



ALLELE CON ATTIVITA' RIDOTTA



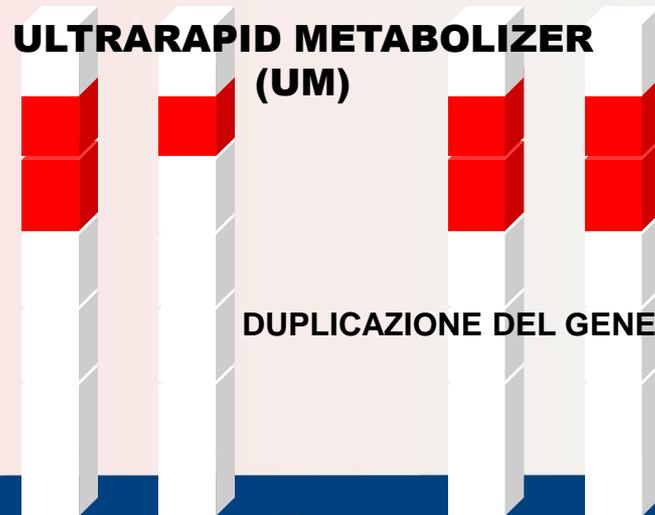
ATTIVITA' ENZIMATICA
NORMALE



ATTIVITA' ENZIMATICA
DEFICIENTE



ATTIVITA' ENZIMATICA
RIDOTTA



1. ASSUNZIONE
2. ASSORBIMENTO
3. TRASPOSTO ATTIVO
4. INTERAZIONE RECETTORE
5. METABOLISMO
6. ELIMINAZIONE

QUESITO
Quale tra gli effetti collaterali degli oppioidi è più frequente?

A- Depressione respiratoria

B- Depressione Cardiocircolatoria

C- Stipsi

D- Addiction

GLI EFFETTI COLLATERALI

la presenza diffusa dei recettori per gli oppioidi a livello di organi e tessuti si rende responsabile, in seguito alla loro attivazione, di effetti definiti collaterali rispetto all'azione analgesica considerata principale

Effetti collaterali durante il trattamento con morfina ed altri oppioidi

Fase di adattamento	Fase di mantenimento
Nausea	Stipsi
Vomito	Sedazione
Stipsi	Secchezza fauci
Sedazione	Allucinazioni
Secchezza fauci	Iperalgesia, allodinia
Prurito	Mioclonie
Depressione respiratoria	Alterazioni cognitive
	Depressione respiratoria

* transitorio

** da sovradosaggio

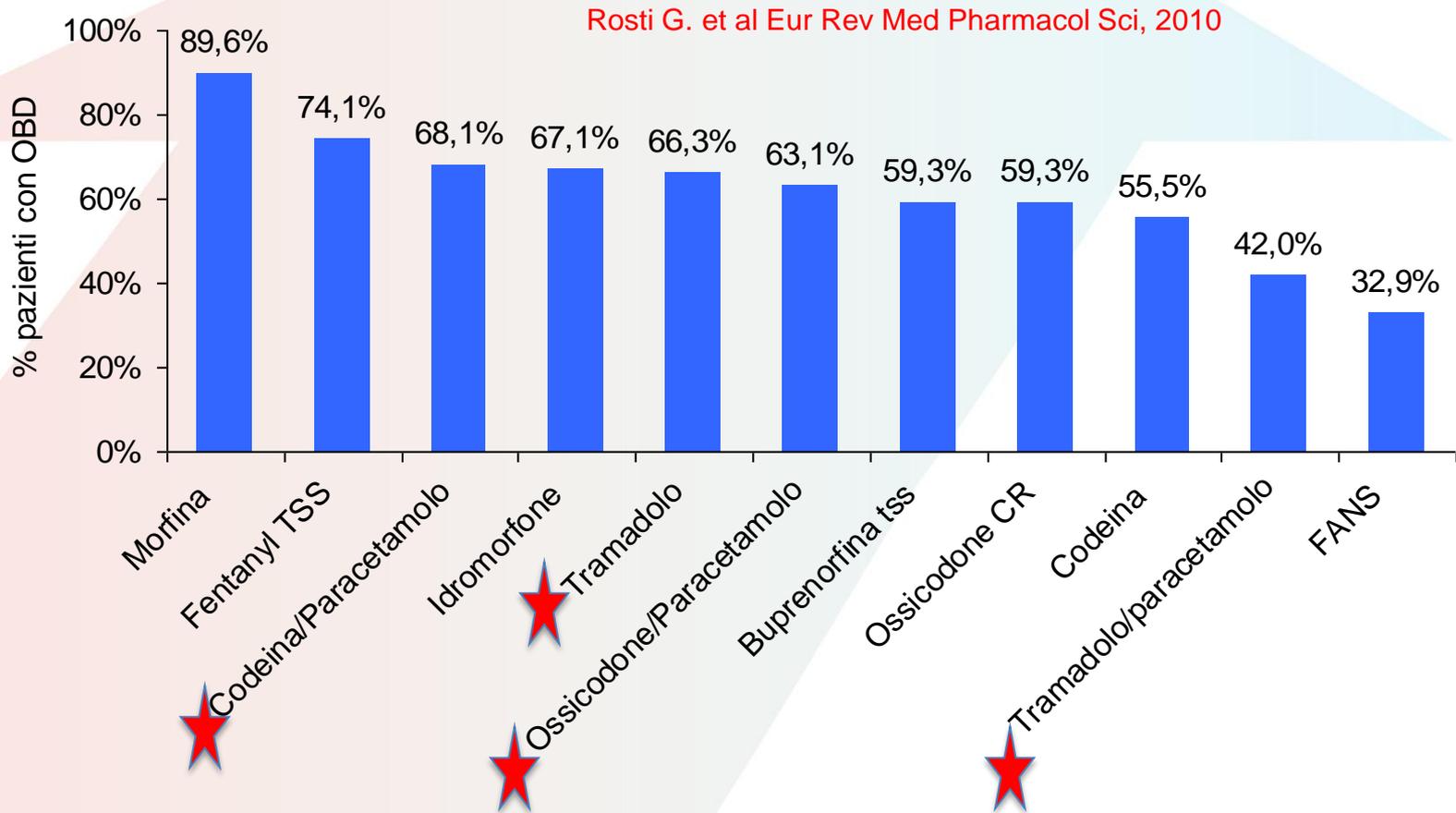
° rare

LA STIPSI È IL PIÙ FREQUENTE E PROBLEMATICO EFFETTO COLLATERALE GASTROINTESTINALE DEGLI OPIOIDI

La stipsi interessa dal 15 al 90% dei pazienti

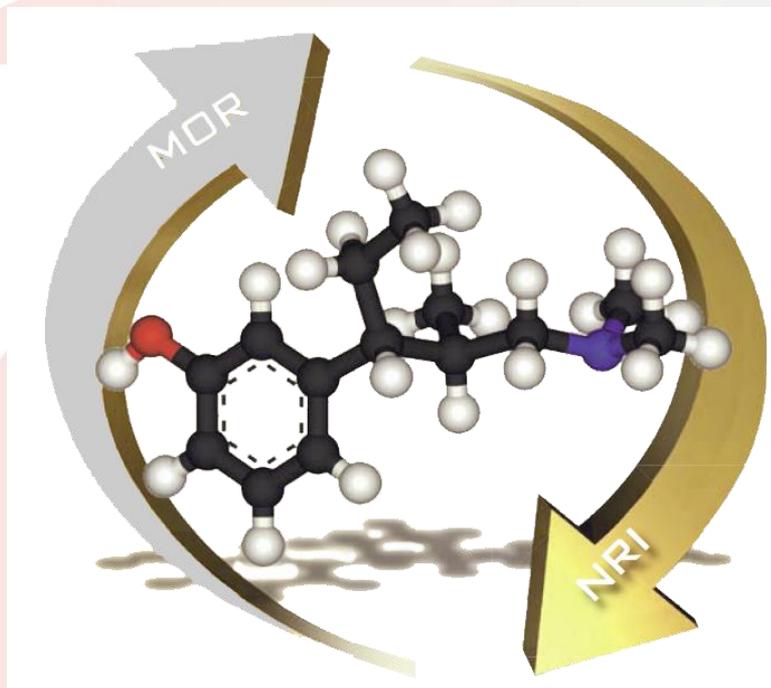
La stipsi può ridurre l'analgesia del 30%

Quali oppioidi usare e qual è l'incidenza della stipsi



Tapentadolo, analgesico centrale innovativo

Due meccanismi complementari e sinergici in una singola molecola
(MOR-NRI)



- Sia l'attività agonista sui recettori μ (MOR) sia l'inibizione del reuptake della noradrenalina (NRI) contribuiscono all'analgesia

Analgesia a "largo spettro" sul dolore nocicettivo e neuropatico*

- È necessaria una minore attività sui recettori μ per uno stesso effetto analgesico (μ -sparing effect)

Miglior tollerabilità (meno effetti collaterali rispetto agli altri oppioidi)

Maggior sicurezza

Ossicodone + naloxone

combinazione di agenti di provata efficacia

Analgesia di ossicodone

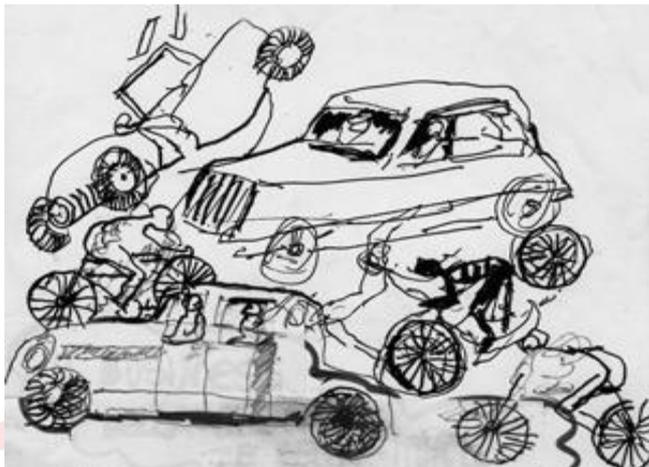


Antagonismo periferico di naloxone

- Efficacia provata negli anni sul dolore cronico
(oncologico, non oncologico, somatico, viscerale, neuropatico...)

- L'assunzione per os previene il legame periferico di ossicodone
- L'assunzione per os non antagonizza l'azione centrale dell'ossicodone

Riley et al. Curr Med Res Opin 2008;24:175-92
De Schepper et al. Neurogastroenterol Motil
2004;16:383-94



IL RISCHIO DI ADR (INCIDENTI) AUMENTA PROPORZIONALMENTE AL NUMERO DI FARMACI (AUTO)



CATEGORIE DI FARMACI POTENZIALMENTE PROBLEMATICI

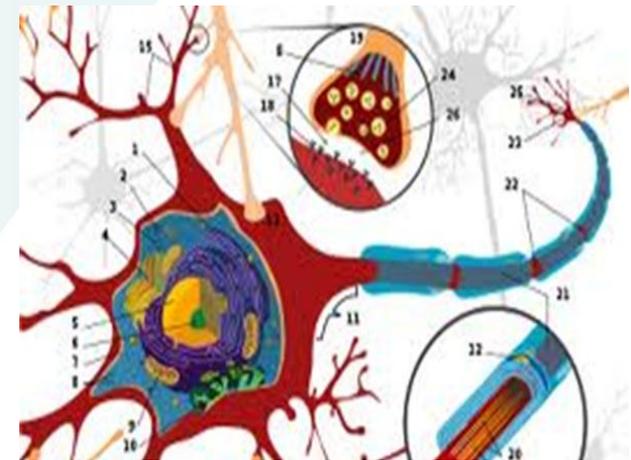
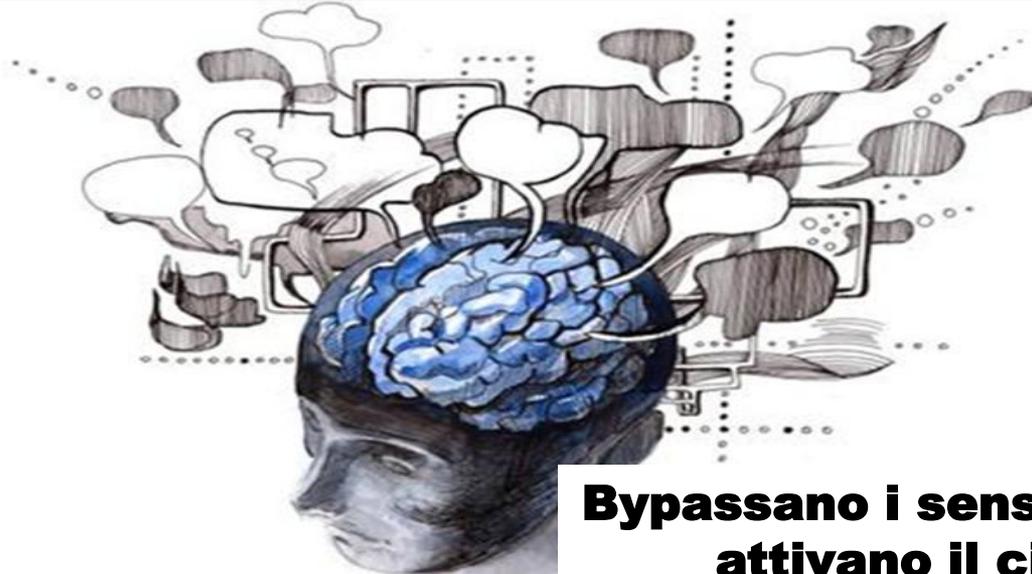
- Antipertensivi
- Antiaritmici
- Benzodiazepine
- Cardiotonici
- FANS
- **Oppiacei**

- PRESENZA DI PIU' MOLECOLE**
che tendono competitivamente ;
- a legarsi alle proteine plasmatiche
 - a legarsi allo stesso recettore con affinità diversa
 - ad essere metabolizzate con la stessa via metabolica

L' ADDICTION
E' UN FENOMENO DI
ADATTAMENTO CEREBRALE
CONSEQUENTE ALL'ABUSO RIPETUTO PER LUNGO TEMPO
DI FARMACI PSICOATTIVI (E NON SOLO FARMACI)

RIADATTAMENTO COGNITIVO

**RIMODELLAMENTO
NEUROPLASTICO**



**Bypassano i sensi ed il sistema elaborativo ed
attivano il circuito della ricompensa**

CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC)

organismo di controllo sulla sanità pubblica degli USA

ha il compito di monitorare, prevenire e suggerire gli interventi più appropriati per le cure sanitarie dei cittadini

In USA negli ultimi anni si sono circa quadruplicate le prescrizioni di oppiacei

AUMENTO DI DIPENDENZE, OVERDOSE E MORTI DA FARMACI OPPIOIDI

che sta adesso ulteriormente evolvendo fin ad includere un aumento dei casi di abuso e di *overdose* da eroina e fentanyl prodotto illegalmente."

CDC.QuickStats: rates of deaths from drug poisoning involving opioid analgesics —Mortal Wkly Rep 2015; 64:32. United States, 1999 – 2013. MMWR Morb

SINCE 1999, MORE THAN 140,000 PERSONS HAVE DIED FROM OVERDOSE RELATED TO OPIOID PAIN MEDICATION IN THE UNITED STATES

CDC. QuickStats: rates of deaths from drug poisoning involving opioid analgesics—United States, 1999–2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64:32.

GUIDELINE FOR PRESCRIBING OPIOIDS FOR CHRONIC PAIN UNITED STATES, 2016

by: **Deborah Dowell**, MD from the Division of Unintentional Injury Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, CDC **Tamara M. Haegerich**, PhD from the Division of Unintentional Injury Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, **CDC Roger Chou**, MD from Oregon Health and Science University

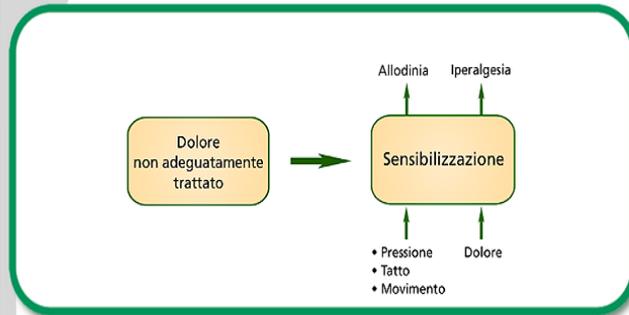
TAKE HOME MESSAGES



E' fondamentale prevenire il dolore cronico

Prevenzione della sensibilizzazione

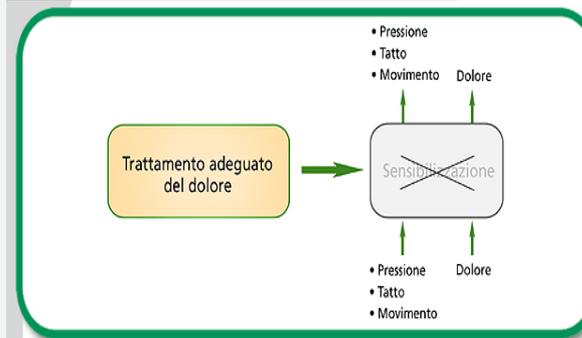
Principi di prevenzione della sensibilizzazione (1)



:

Prevenzione della sensibilizzazione

Principi di prevenzione della sensibilizzazione (2)



Gli oppioidi nel dolore cronico “benigno” sono indicati in caso di:

- Dolore intenso (> 6 NRS)
- Diagnosi certa
- Inefficacia degli altri trattamenti, al minor dosaggio utile

RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOARTROSI

6. Analgesici oppioidi con o senza paracetamolo in pazienti **non responsivi**, non tolleranti o con controindicazioni al loro utilizzo.

EULAR Recommendations 2003

Editorial

QUALITY IMPROVEMENT CHALLENGES IN PAIN MANAGEMENT

Pain 2004, 107, 1-2: 1-4

COSA E' CAMBIATO

Barriere:

inadeguata conoscenza :

EBM e Società Scientifiche

mancanza di comitati istituzionali :

reti regionali hub e spoke

regolamentazione :

Legge 38/2010

limitato accesso e rimborso della medicina interdisciplinare : LEA

LA RISPOSTA POSSIAMO DARLA ORA

G.U.I.D.A.

**GRAZIE
per l'attenzione**



m.pinto@istitutotumori.na.it



Domande?