

Il trattamento del dolore: i farmaci e la loro dispensazione



La dispensazione e la fornitura di qualunque medicinale sono prerogativa esclusiva del farmacista, che assolve personalmente a tale obbligo e ne assume la relativa responsabilità.



Legge 15 marzo 2010 n° 38

Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore.



NON PIÙ SOLI NEL DOLORE

Cure palliative, un riparo sicuro
di calore umano e scienza medica

La legge 38/2010 tutela l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore.





Download from
Dreamstime.com

35884308
Worabornratana Ltd (Dreamstime.com)

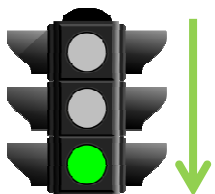
Medico



Download from
Dreamstime.com

35884308
Worabornratana Ltd (Dreamstime.com)

Farmacista



Paziente



NOME E COGNOME MEDICO
medico-chirurgo
Specialista in Tisiologia
e Malattie dell'App. Respiratorio
Specialista in Oncologia

DATA
15/12/2006

NOME E COGNOME PAZIENTE
C.AMENDOLA S

PR/1 (UNO) conf. |

OKI buste

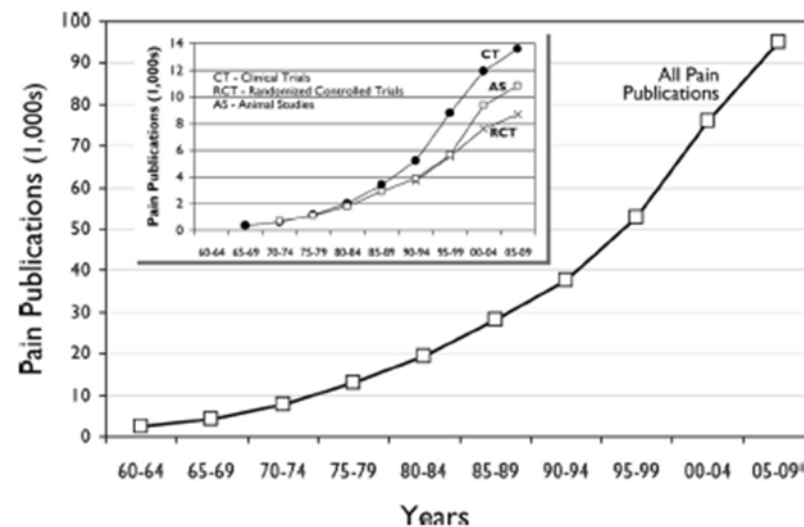
Dott. FIRMA MEDICA
C.F.R. Cont. Ospedale
[Signature]

[illegible]

Nota III bis Semplifica x la terapia del dolore: Il medico scrive «Terapia del Dolore (TDL)»

The Development of New Analgesics Over the Past 50 Years: A Lack of Real Breakthrough Drugs

Igor Kissin, MD, PhD



ANESTHESIA
&
ANALGESIA®



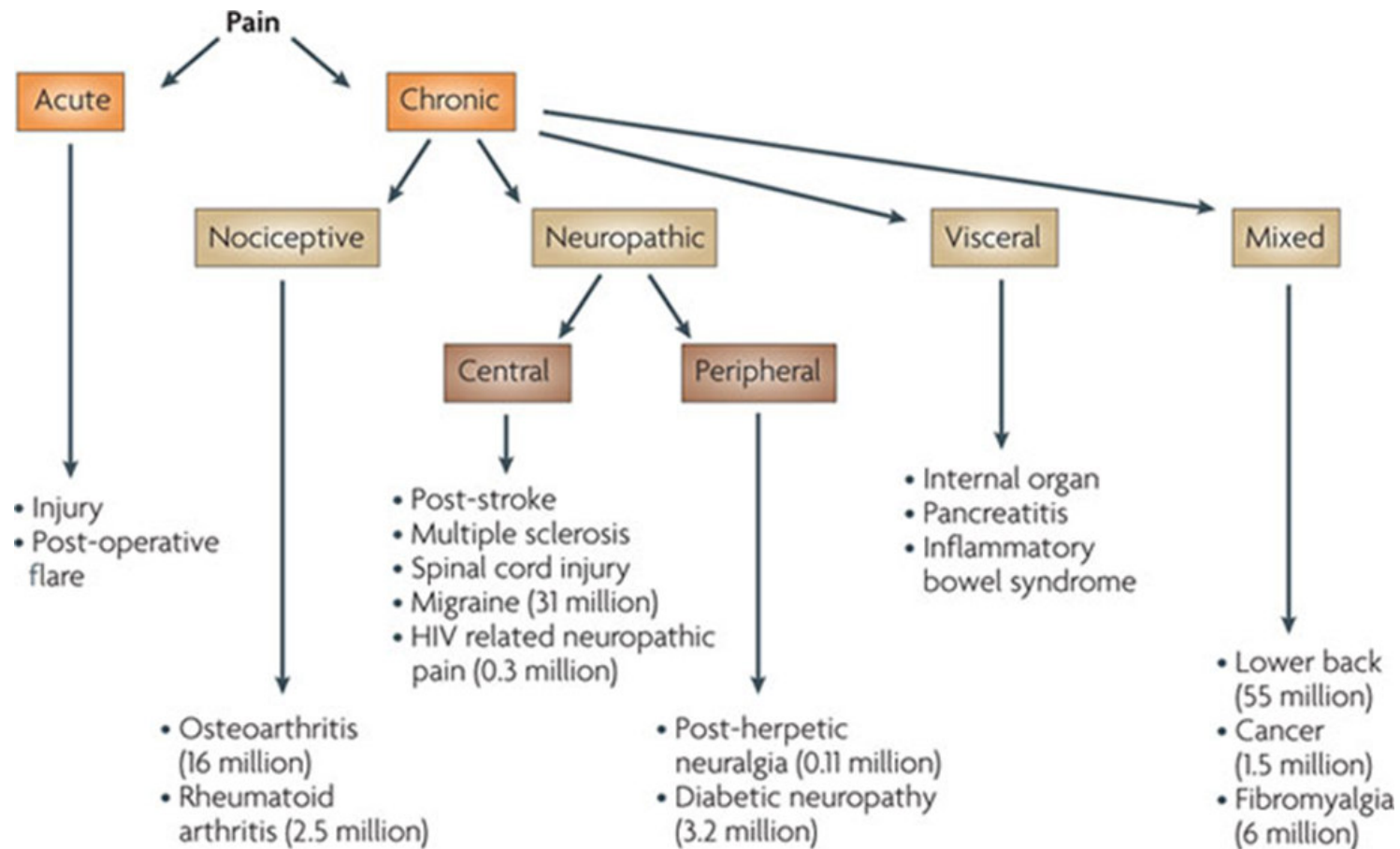
IARS

Official Journal of the International Anesthesia Research Society

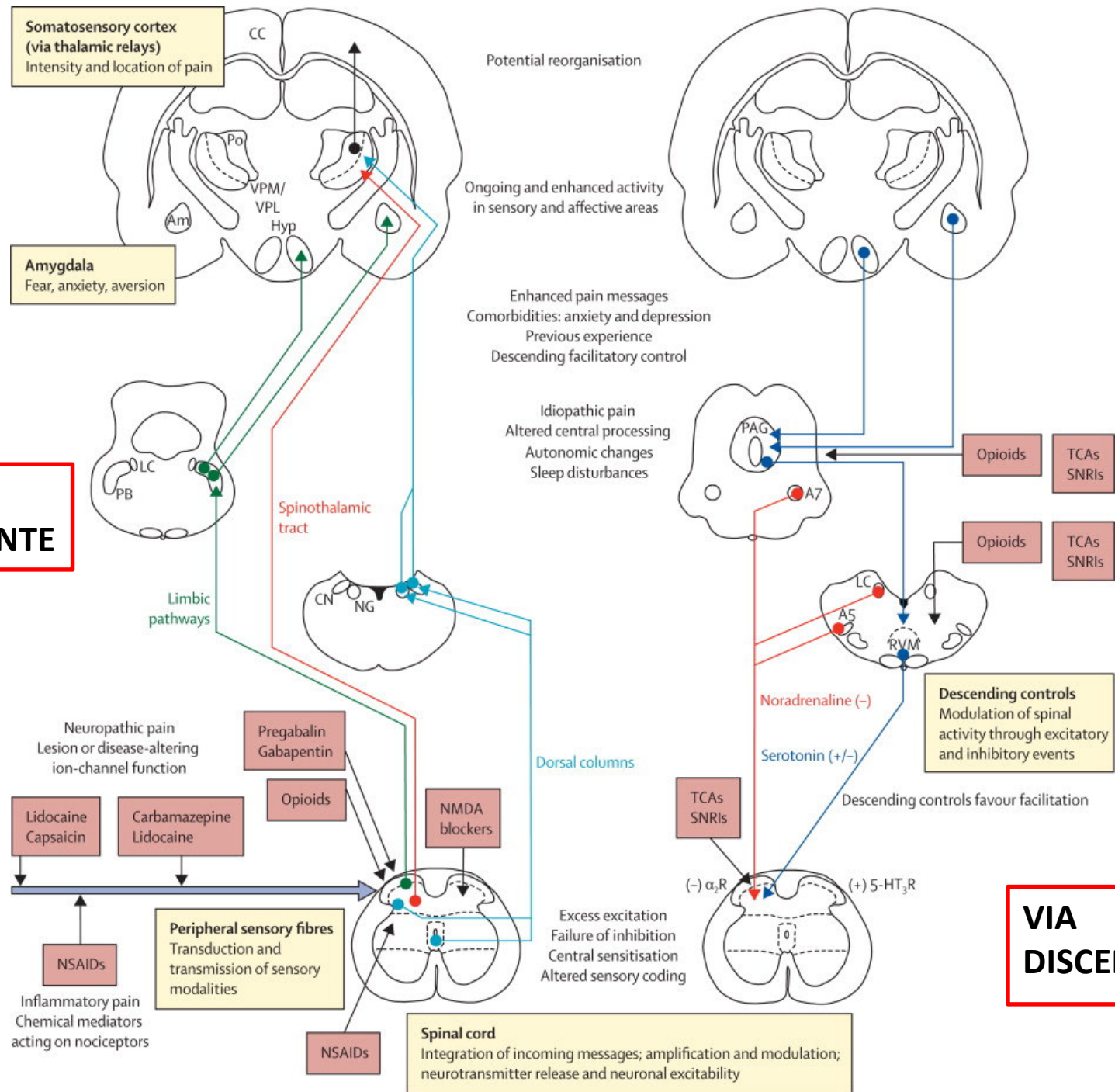
Institutions



Classificazione dei vari tipi di «dolore»



VIA ASCENDENTE



VIA DISCENDENTE

Trattamento del dolore?

Classificazione WHO
(basata sulla intensità
del dolore E NON SUL TIPO)



FARMACI ADIUVANTI

- antidepressivi
- anticonvulsivanti
- corticosteroidi
- bisfosfonati
- alfa 2 agonisti
- calcio-antagonisti
- anestetici locali

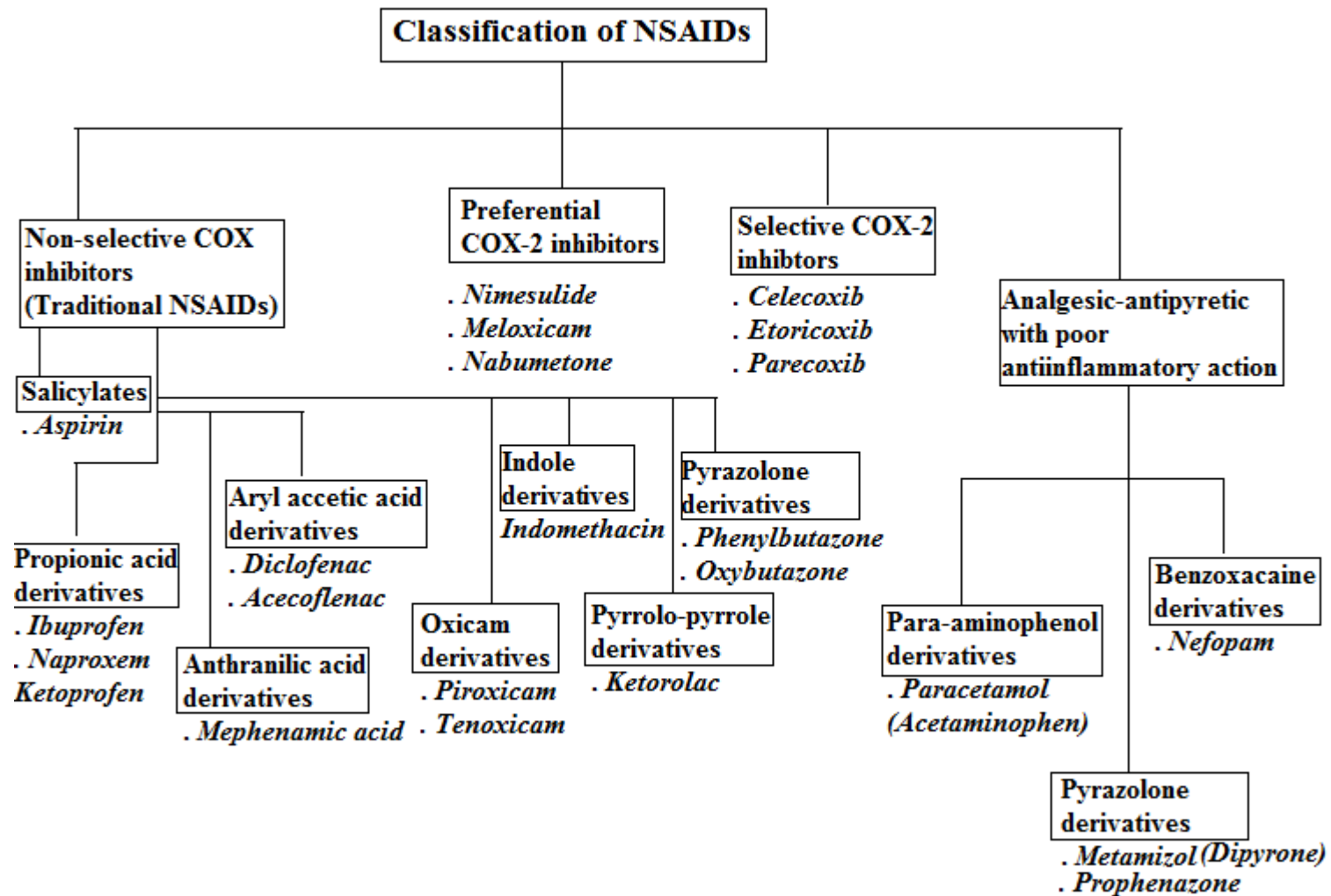
Classi di farmaci trattati:

- Oppioidi
- FANS
- Modulatori del recettore NMDA
- Antidepressivi
- Anticonvulsivanti
- Sostanze interagenti coi canali del Calcio
- Cannabis
- Capsaicina

Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei

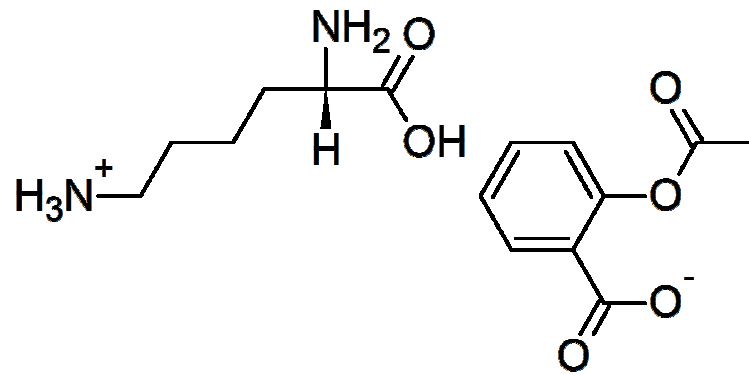


Farmaci antiinfiammatori non steroidei



Acetilsalicilato di lisina

- **FLECTADOL** (os, EV, IM), **LISOMUCIL FEBBRE E DOLORE** (os)



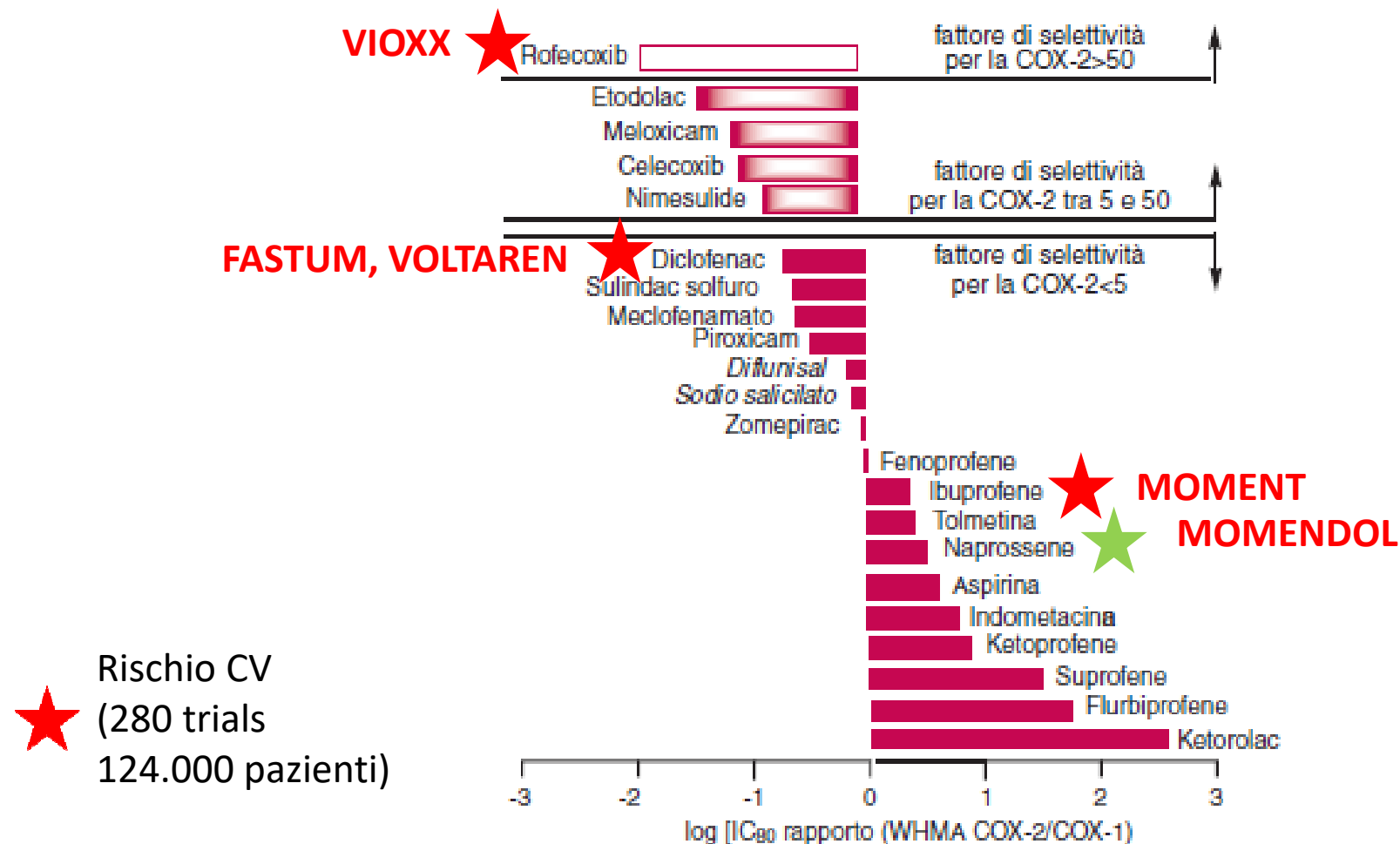
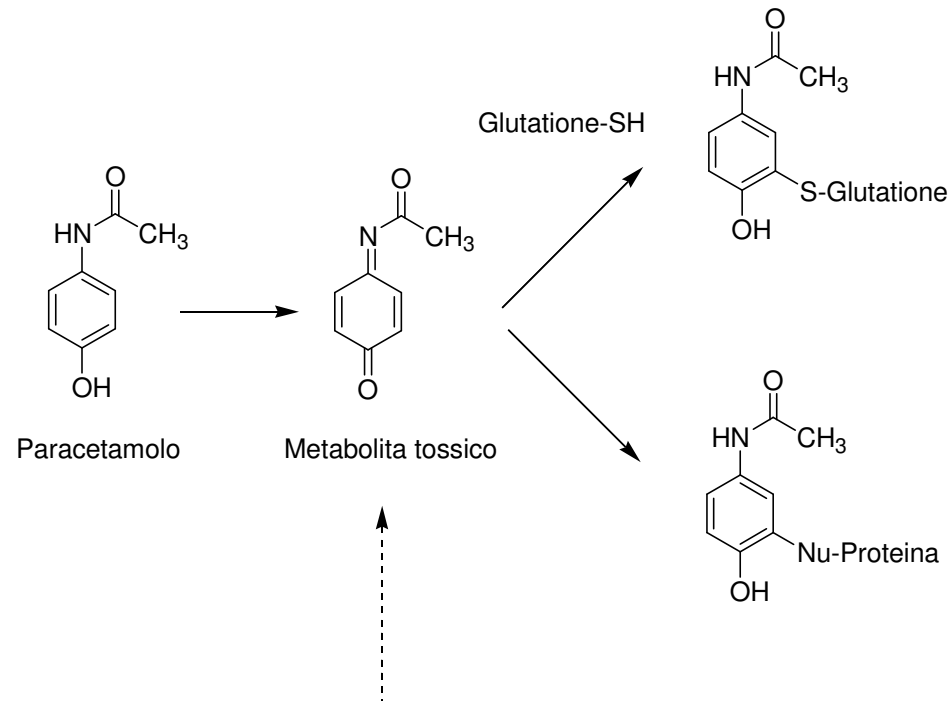


Figura 31.28 Selettività degli inibitori della COX-2 e dei FANS espressa come logaritmo del rapporto tra le concentrazioni inibitorie IC₈₀. Lo zero indica equipotenza. (Modificata con autorizzazione da Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:7563-7568).

Paracetamolo a tutti, senza controllo?



Antidoti:

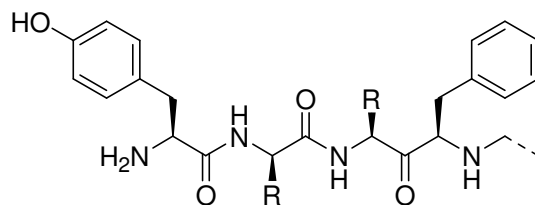
- 1) Acetilcisteina e Metionina (precursori di Glutathione)
- 2) Glutathione



Oppioidi...

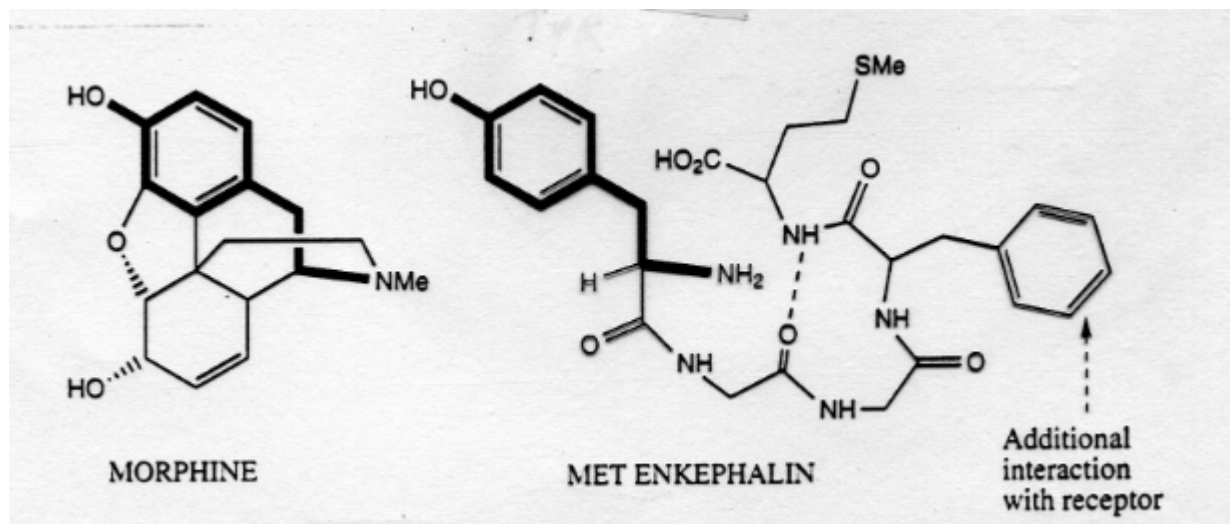
Morfina come analogo rigido delle endorfine

Struttura della porzione
attiva delle endorfine

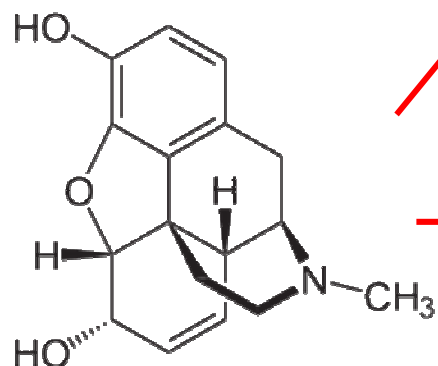


$\text{H}_2\text{N}-\text{Tyr}-\text{X}-\text{X}-\text{Phe}-\dots$

$\text{H}_3\text{N}^+-\text{Tyr}-\text{X}-\text{X}-\text{Phe}-\dots$



FARMACI che derivano dalla
MORFINA



Morfina

Modifiche
alla molecola:

Eroina
Codeina
Idromorfone **JURNISTA**
Idrocodone
Ossimorfone
Ossicodone **OXYCODONE, OXYCONTIN**
Assoc: **DEPALGOS** (+paracetamolo);
TARGIN (+Naloxone)

Nalossone
Naltressone

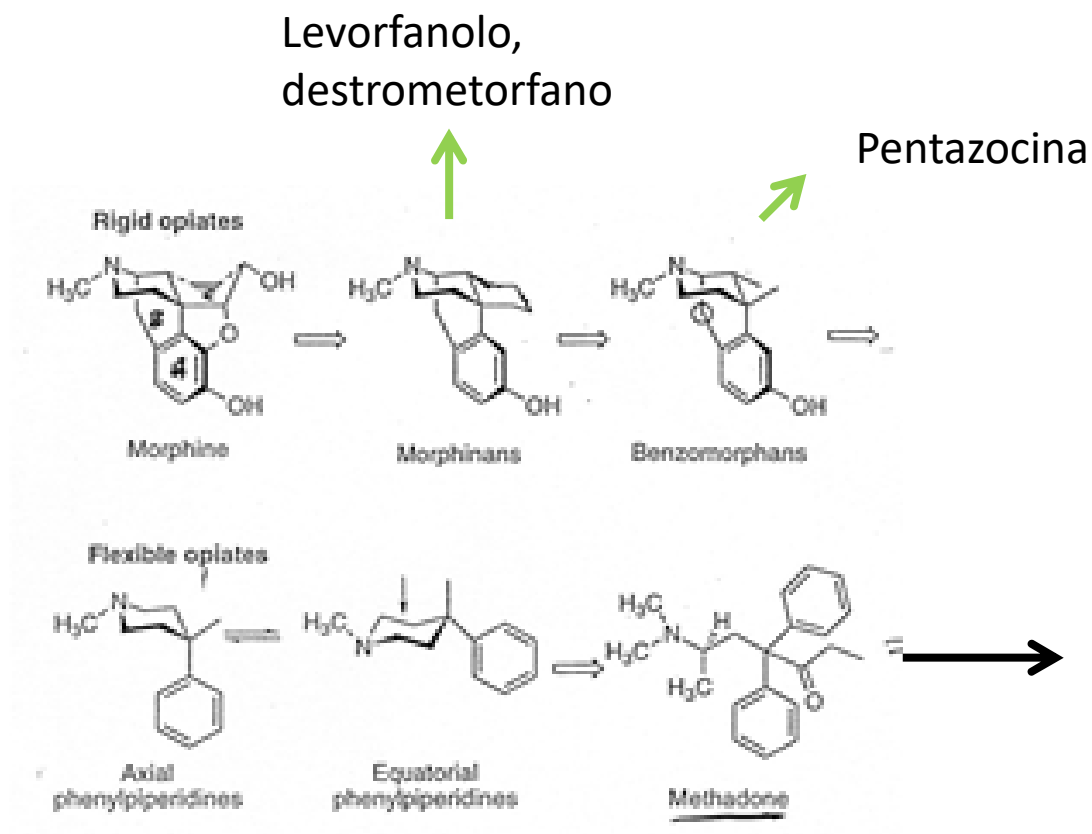
Complicazioni
Molecolari
(Oripavine)

Etorfina
Buprenorfina
Diprenorfina

BUPRENORFINA,
TEMGESIC,
TRANSTEC
SUBOXONE
(+Nalossone B/N 0.25)

Semplificazioni molecolari: vedi diapo successiva

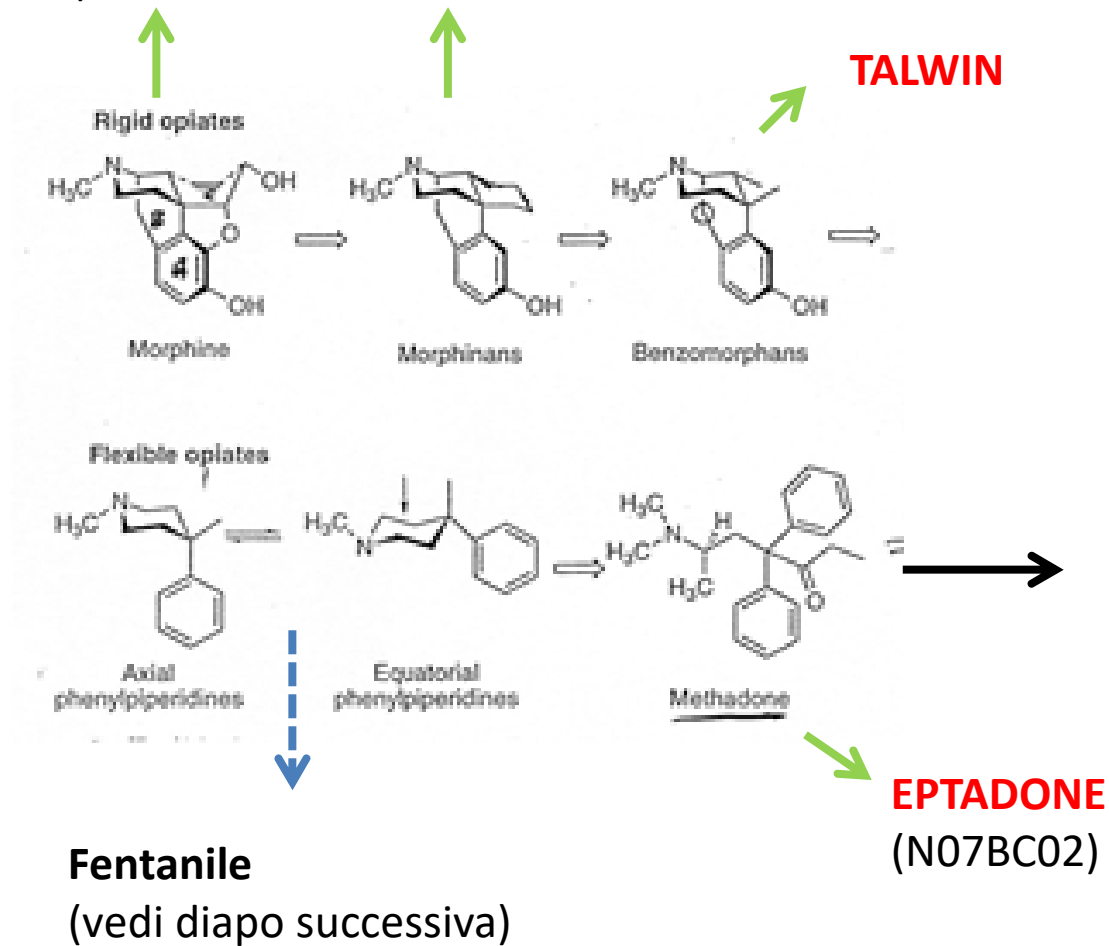
Semplificazioni molecolari della morfina



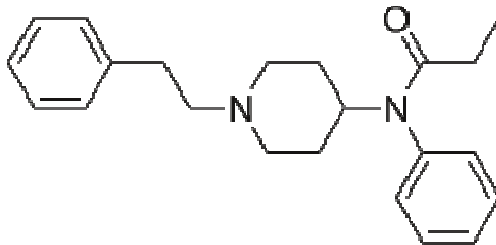
Potrebbe bastare la presenza
di un azoto basico per avere
azione oppioide!!

Meperidina, Fentanile
Loperamide (**IMODIUM**)

MS CONTIN
ORAMORPH
TWICE
CARDIOSTENOL
(+ Atropina)



Fentanile...

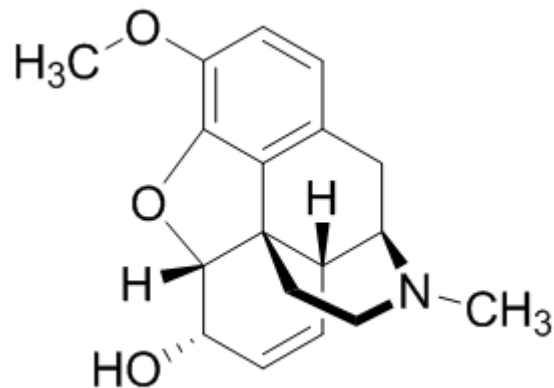


ABSTRAL
ACTIQ
ALGHEDON
BREAKLY
DUROGESIC
EFFENTORA
FENPATCH
FENTALGON
FENTANIL HEXAL
FENTANIL ZENTIVA
FENTICER
FENVEL
INSTANYL
MATRIFEN
PECFENT
VELLOFENT

Vie di somministrazione:
ev, im, epidurale,
intratecale, **transdermica** e
transmucosale

- **No somministrazione per os:**
Clearance epatica al primo passaggio
è pari del 70%

Codeina...



CO-EFFERALGAN (+Paracetamolo)

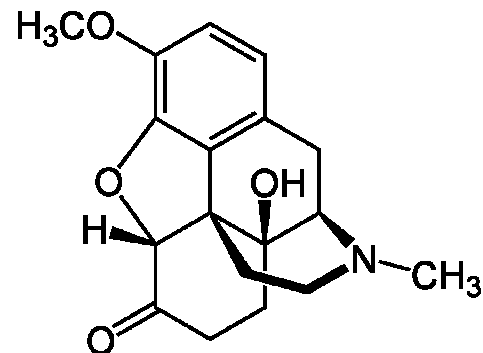
CODAMOL (+Paracetamolo)

PARACETAMOLO + CODEINA (generico)

ZEUSEFF (+Paracetamolo)

...e il suo derivato

Ossicodone (**OXYCONTIN**)



OxyContin e il mercato americano

2001, 2009: Oxycodone offer no advantage over appropriate doses of other potent opioids
(Med. Lett. Drugs Ther 2001, 43, 80-81, Health Policy and Ethics 2009, 99, 221-227)

1996-2001 Purdue Pharma (PP): 40 congressi sponsorizzati, 5000 medici

1996-2000 PP: incremento di informatori da 318 a 671, uso di «patient starter coupon»
e gadget (giocattoli, berretti, CD ecc.)

1996-2000 PP: Incremento call list da 40 mila a 80 mila medici

Risultato: da 316 mila ricette (1996) a 14 milioni (2001 + 2002)

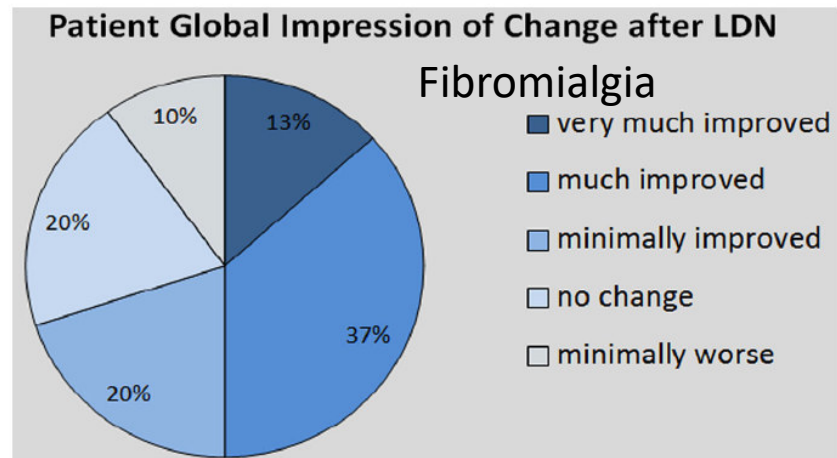
NONOSTANTE CHE EFFICACIA E SICUREZZA (rischio di ADDICTION) di oxycontin SIANO
SIMILI AD ALTRI OPPIOIDI

Antagonisti degli oppioidi

- Naloxone (**NARCAN**): parenterale, IV per overdose. Per os: Biodisponibilità orale 2% (metab. epatico di primo passaggio, glucuronidazione)
- Naltrexone (**ANTAXONE, NALOREX, NARCORAL**) per os. Biodisponibilità orale 5% (emivita di Naltrexone e beta naltrexolo sono 4 e 12 ore risp.) Target: individui disintossicati

NALTRESSONE e basse dosi

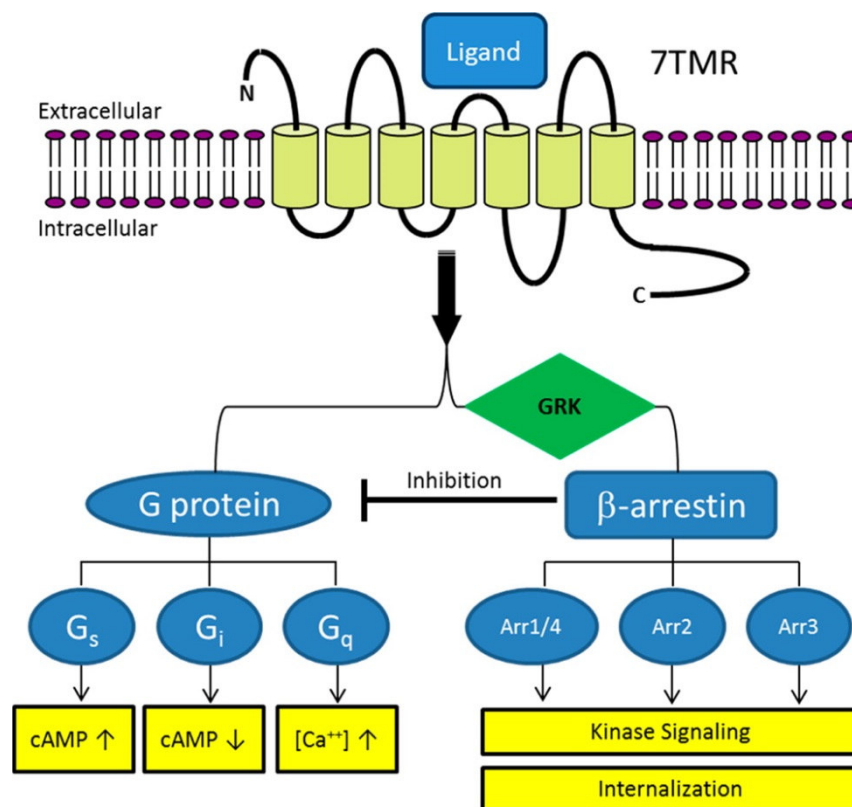
- 1963: nasce come antagonista degli oppioidi (approvato da FDA nel 1984) Dosi: 50-100 mg/giorno
- Contrave **MYSIMBA** (Obesità): Naltressone basso dos. + Bupropione
- Ossicodone + dosi ultrabasse di Naltressone (analgesia) OxyTrex Fase 3 (0.002 mg Naltressone/giorno). Dose ratio 10^{-5} N/O
- Naltressone a basso dosaggio come nuovo trattamento antiinfiammatorio per il dolore cronico (1.5-4.5 mg/giorno)



Ossicodone combinato con antagonisti degli oppioidi (trattamento per OS)

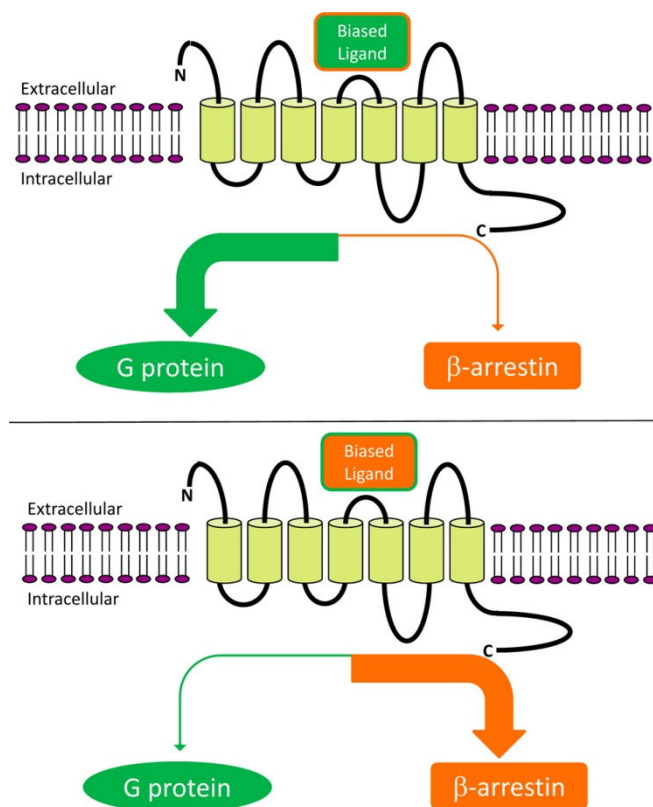
- (Ril. Controllato, RC) + Nalossone (RC) per antagonizzare la costipazione. Dose ratio 0.5 N/O (**TARGIN**)
- (RC) + Naltressone pellets come deterrente

Recettori accoppiati alle Proteine G



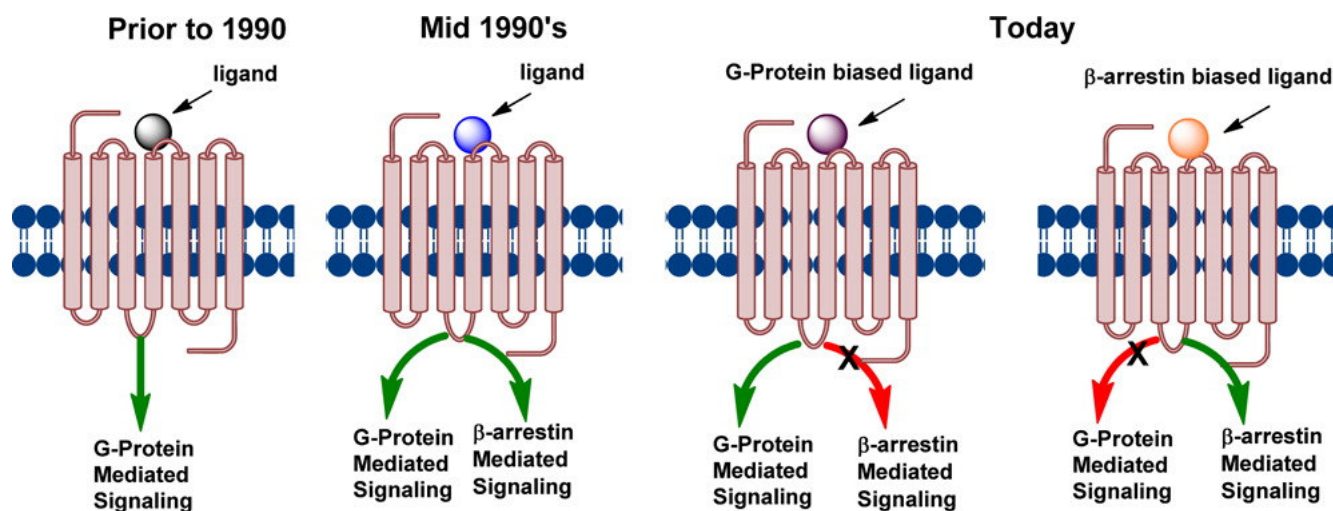
7TMR engagement and downstream signaling. Ligand binding to a 7TMR engages G-protein activation leading to either increases (G_s) or decreases (G_i) in cAMP levels of the cell or activation of ion channels leading to influx of Ca^{2+} into the cytoplasm. In addition, the activation of the 7TMR leads to phosphorylation of the 7TMR by a family of G-protein-coupled kinases (GRK). This leads to recruitment of various β -arrestins, which results in (1) inhibition of further signaling via the G-protein mediated pathway and (2) activation of both downstream signaling events such as MAPK kinases and desensitization of the response via internalization of the receptor.

Recettori accoppiati alle Proteine G

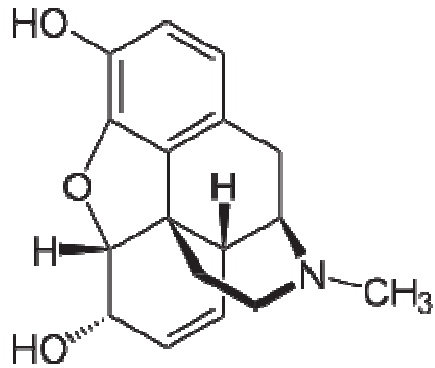


7TMR biasing. Some ligands are known to stabilize different conformations of the 7TMRs. These different conformations can promote biased intracellular interactions whereby either the G-protein (A) or β -arrestin (B) pathways are more efficiently engaged. In the top panel, a ligand is biased toward the G-protein signaling, and in the bottom panel the ligand is biased toward the β -arrestin pathway. A number of examples of both types of either partial or full biased signaling of both agonists and antagonists have been reported.

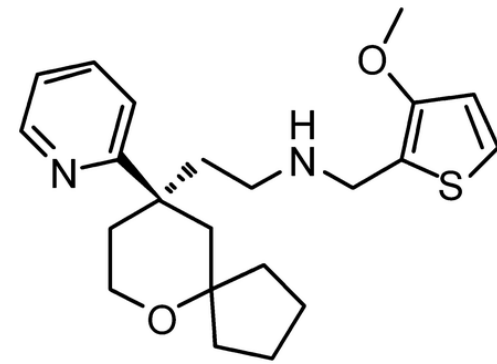
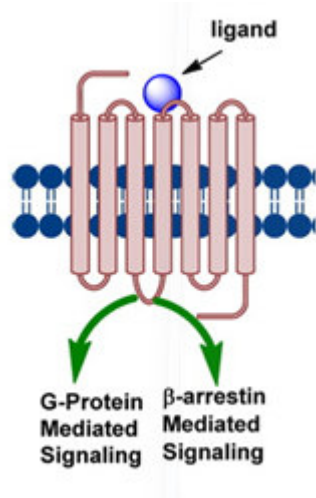
Recettori accoppiati alle Proteine G



Biased ligands ai recettori Mu

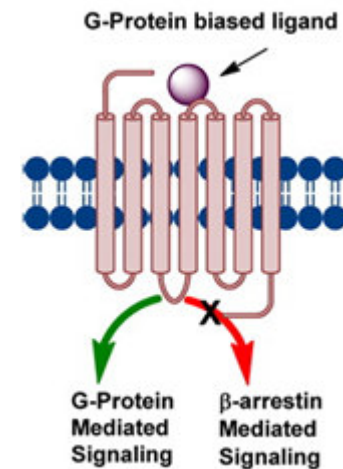


Morfina



TRV-130

Fase 2b come analgesico



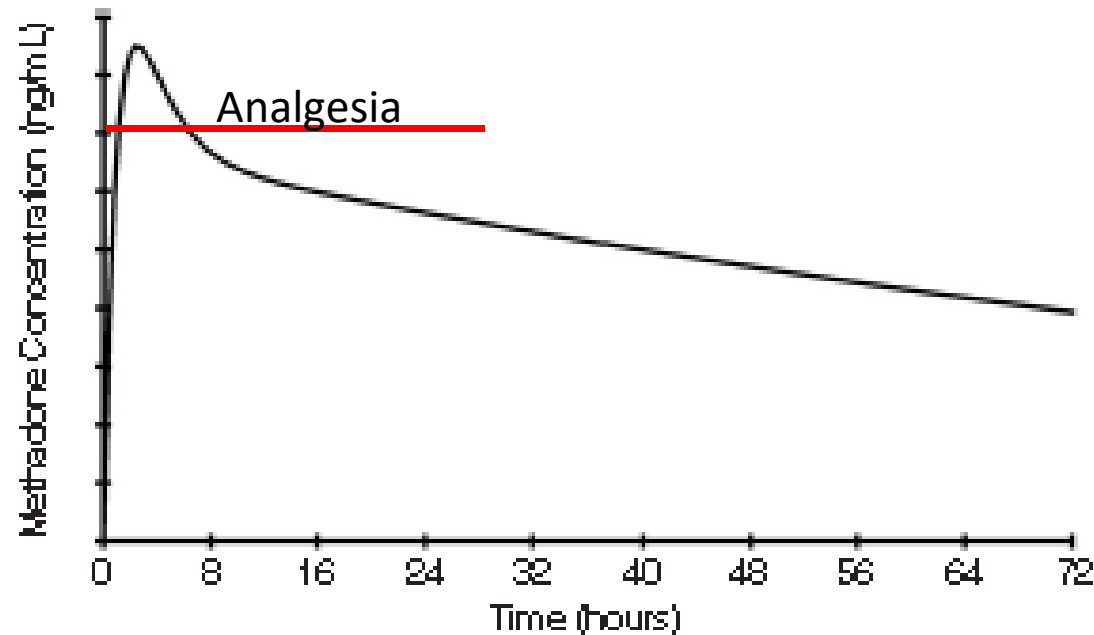
Metadone...

- Mu agonista e debole NMDA antagonista
- Biodisponibilità orale dal 36 al 100% (per CYP3A4 variabilità-autoinduzione).
- Interazioni con inibitori di CYP3A4 e CYP2D6
- Farmacocinetica variabile ma molto più lunga dell'effetto analgesico (emivita 5-130 ore)

Farmacocinetica del metadone

(effetto analgesico cessa dopo 6 ore)

FIGURE 3. Simulation of Single Methadone Dose Time-Concentration Curve



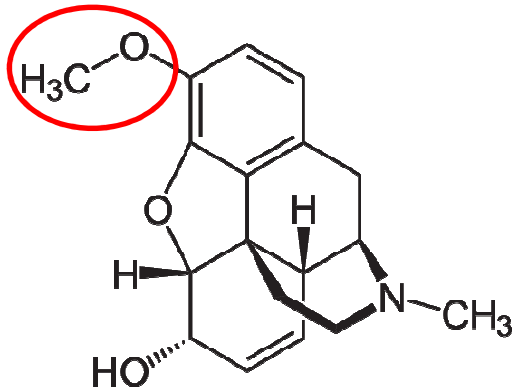
A hypothetical pharmacokinetic simulation of a single dose of oral methadone. The duration of analgesia (time above minimum effective concentration) is less than six hours despite the long terminal elimination half-life. The short duration of action is related to the initial rapid decline in plasma concentration that occurs during the alpha distribution phase.

Il Tramadolo è un prodotto naturale

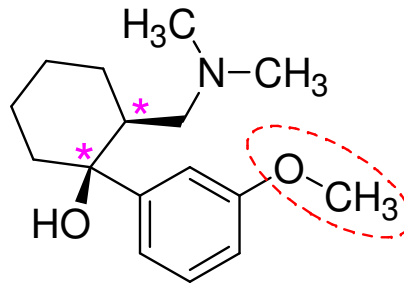


The bark of *Nauclea latifolia* contains tramadol at medicinal concentrations

Il metabolismo ha un ruolo sull'effetto...



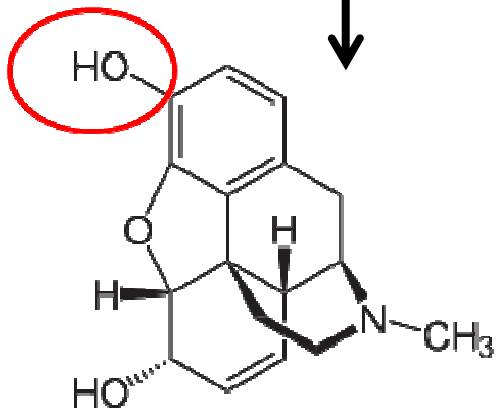
Codeina



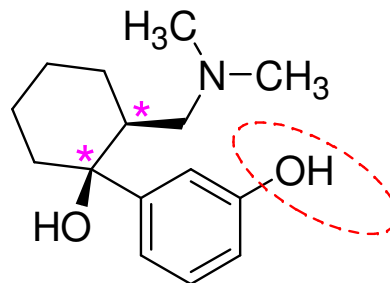
Tramadol

Miscela di due enantiomeri: diversi effetti

CYP2D6 Polimorfo: 5-15% della popolazione
è un metabolizzatore lento. Inefficace in questi casi

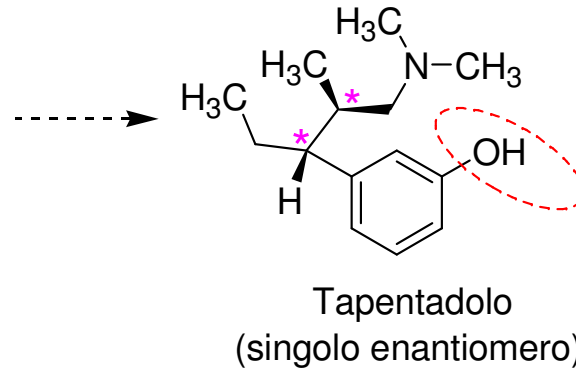
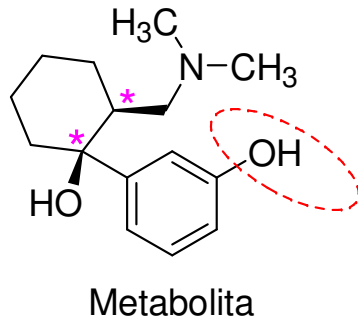
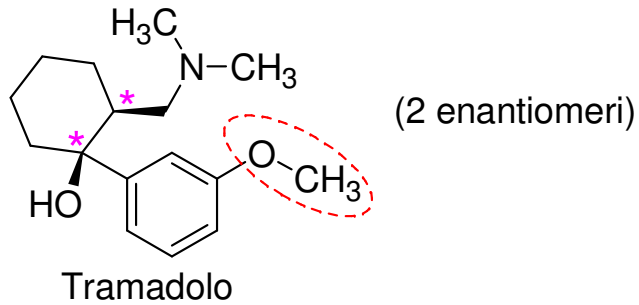


Morfina



Il contributo della inibizione del reuptake
di 5-HT e NA è ridotto, azione MOR agonista
è aumentata

...dal Tramadolo al Tapentadolo



Componente oppioide maggiorata (affinità MOR)
Inibizione reuptake NA > rispetto a 5-HT
Non ci sono metaboliti attivi come analgesici
Non richiede attivazione metabolica

Dagli oppioidi al Tapentadolo via Tramadolo

PALEXIA

**TRAMADOLO
CONTRAMAL
ADAMON
FORTRADOL
PRONTALGIN
TRADONAL
TRAFLASH
TRALODIE
TRAMALIN
UNITRAMA**

Tramadolo in associazione: **KOLIBRI, PATROL**

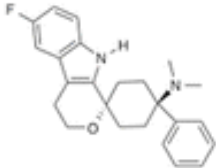
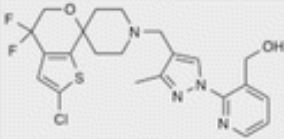
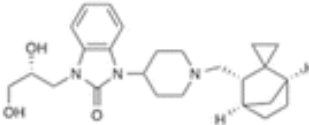
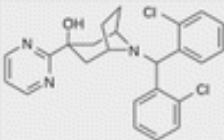
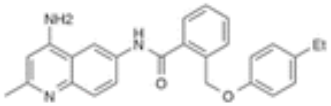


+ Paracetamolo

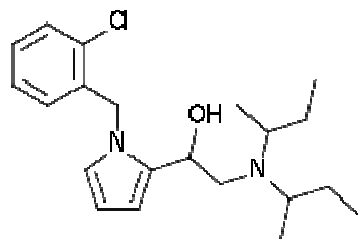
Esiste un quarto recettore per gli
oppioidi

Nociceptin Opioid Receptor (NOP)

Status of NOP-Targeted Compounds That Entered Clinical Development

Compound Name	Structure	NOP profile	Clinical Phase (Ref)	Indication
1 Cebranopadol		NOP full agonist-MOP full agonist	Ongoing Phase III ^{42, 43}	Various Pain modalities
2 LY2940094		NOP antagonist	Completed Phase II ^{45, 46}	Major Depressive Disorder Alcohol Dependence
3 MK-5757		NOP antagonist	Completed Phase II ⁴⁸	Cognitive Impairment in Schizophrenia
4 SCH486757		NOP full agonist	Completed Phase I (Discontinued) ⁵⁷	Cough
5 JNJ-19385899	Not available	NOP agonist	Completed Phase I (No information) ⁵¹	Anxiety and Depression
6 Ser100, (ZP120)	Ac-RYYRWKKKKKK-NH ₂	NOP partial agonist	Completed Phase IIa ⁵⁶	Treatment resistant systolic hypertension
7 JTC-801		NOP antagonist	Completed Phase II ⁵⁹	Neuropathic Pain Postoperative Pain
N/OFQ	FGGFTGARKSARKLANQ	Natural ligand NOP agonist	Completed Exploratory Phase II ⁶⁰	Neurogenic urinary incontinence

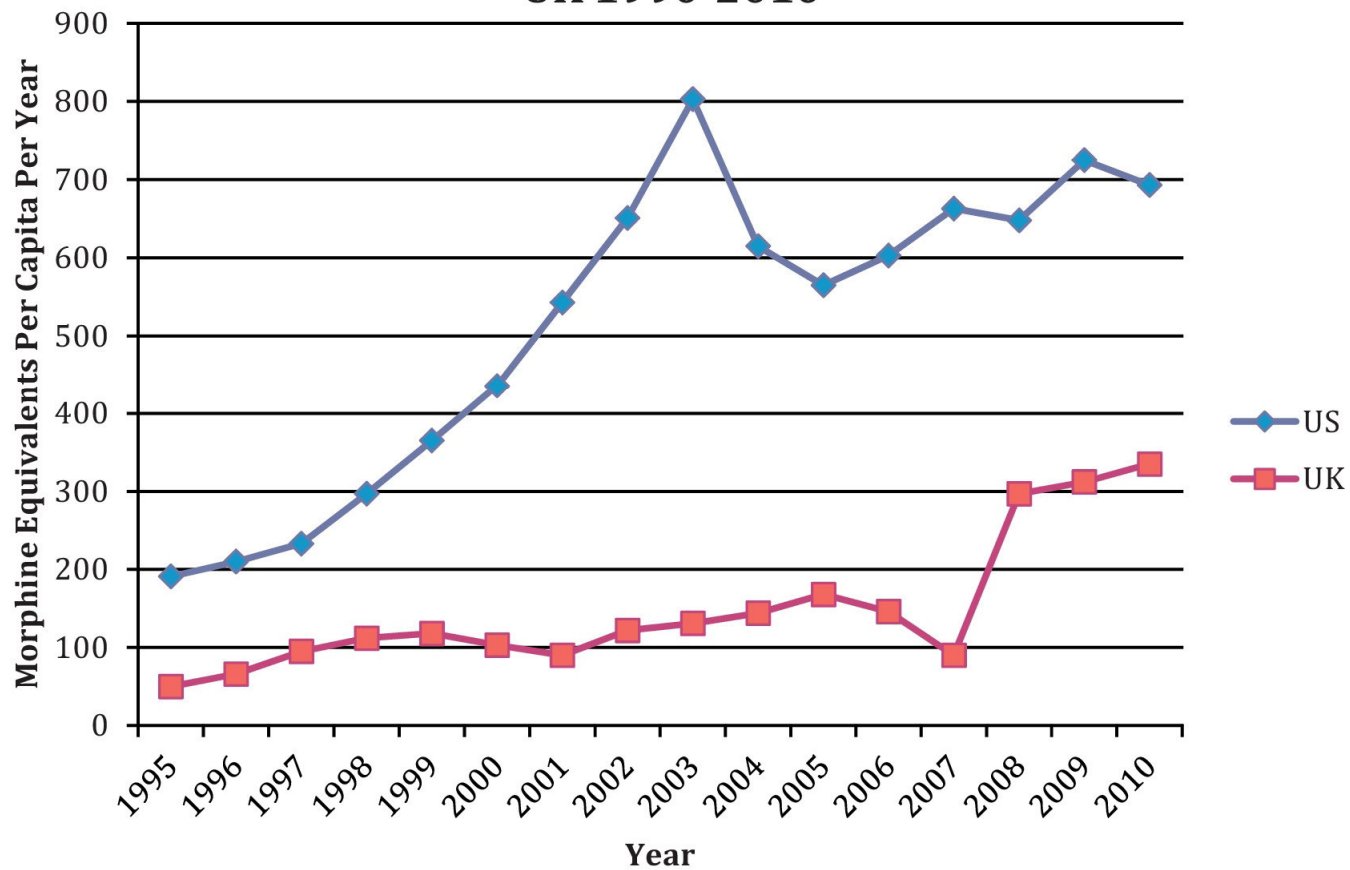
Altre sostanze presenti sull'Informatore Farmaceutico per il trattamento del dolore



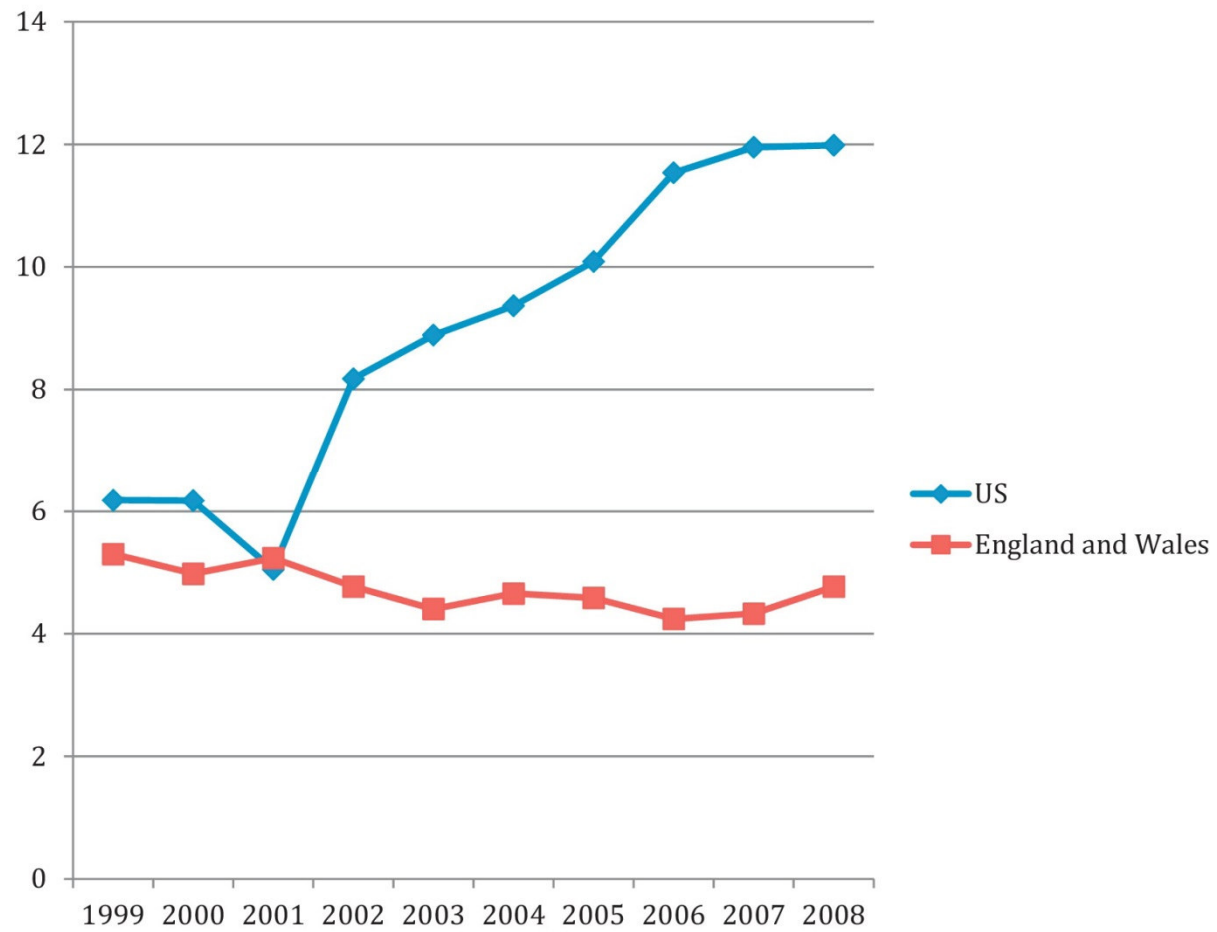
Viminolo
(**DIVIDOL**)

Oppioide sintetico Zambon

Opioid Consumption Per Capita US and UK 1990-2010

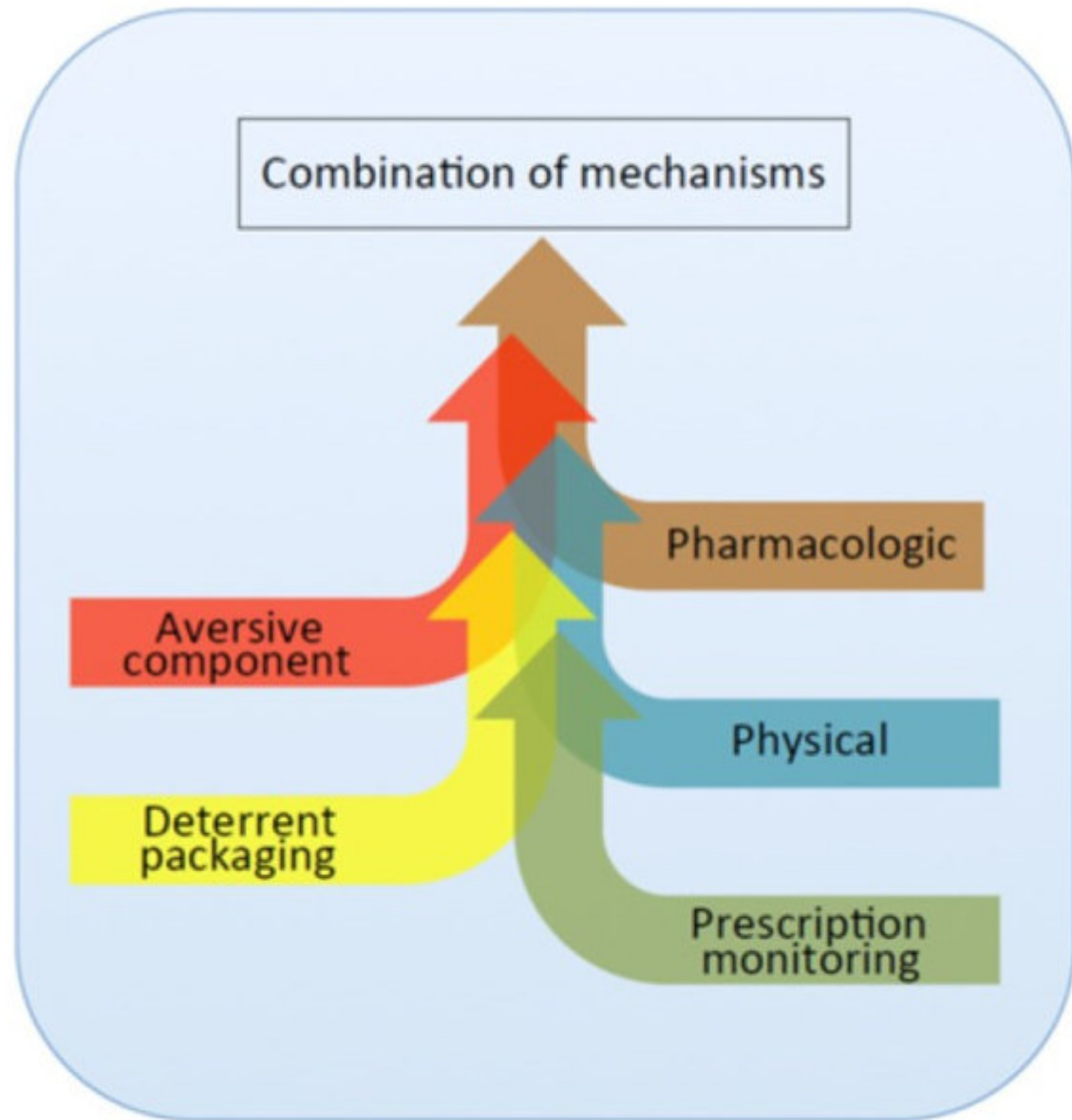


Fatal Drug Poisonings Per 100,000



Strategie per prevenire l'abuso di oppioidi

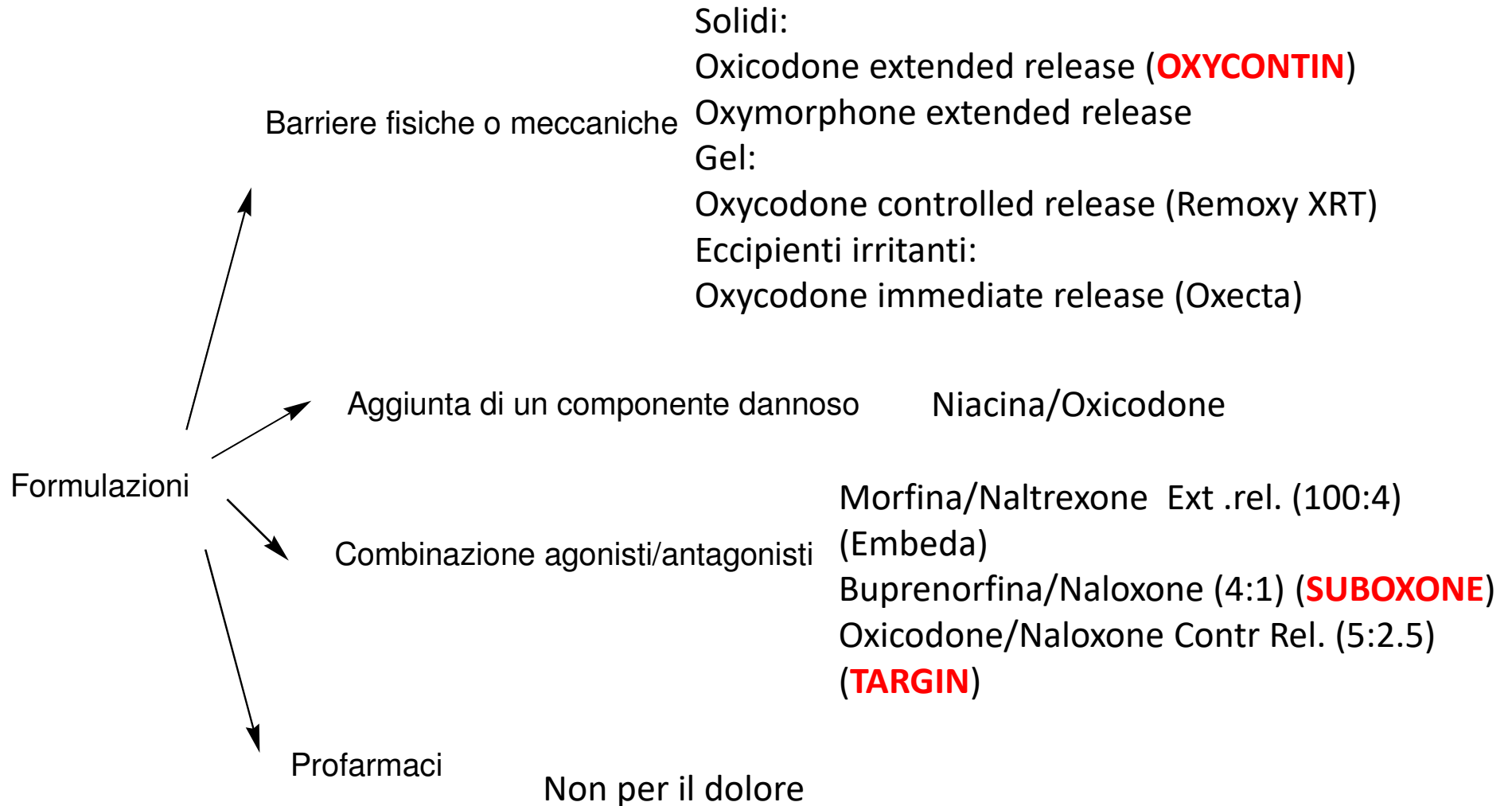
Abuse quotient AQ =
 C_{max}/T_{max}



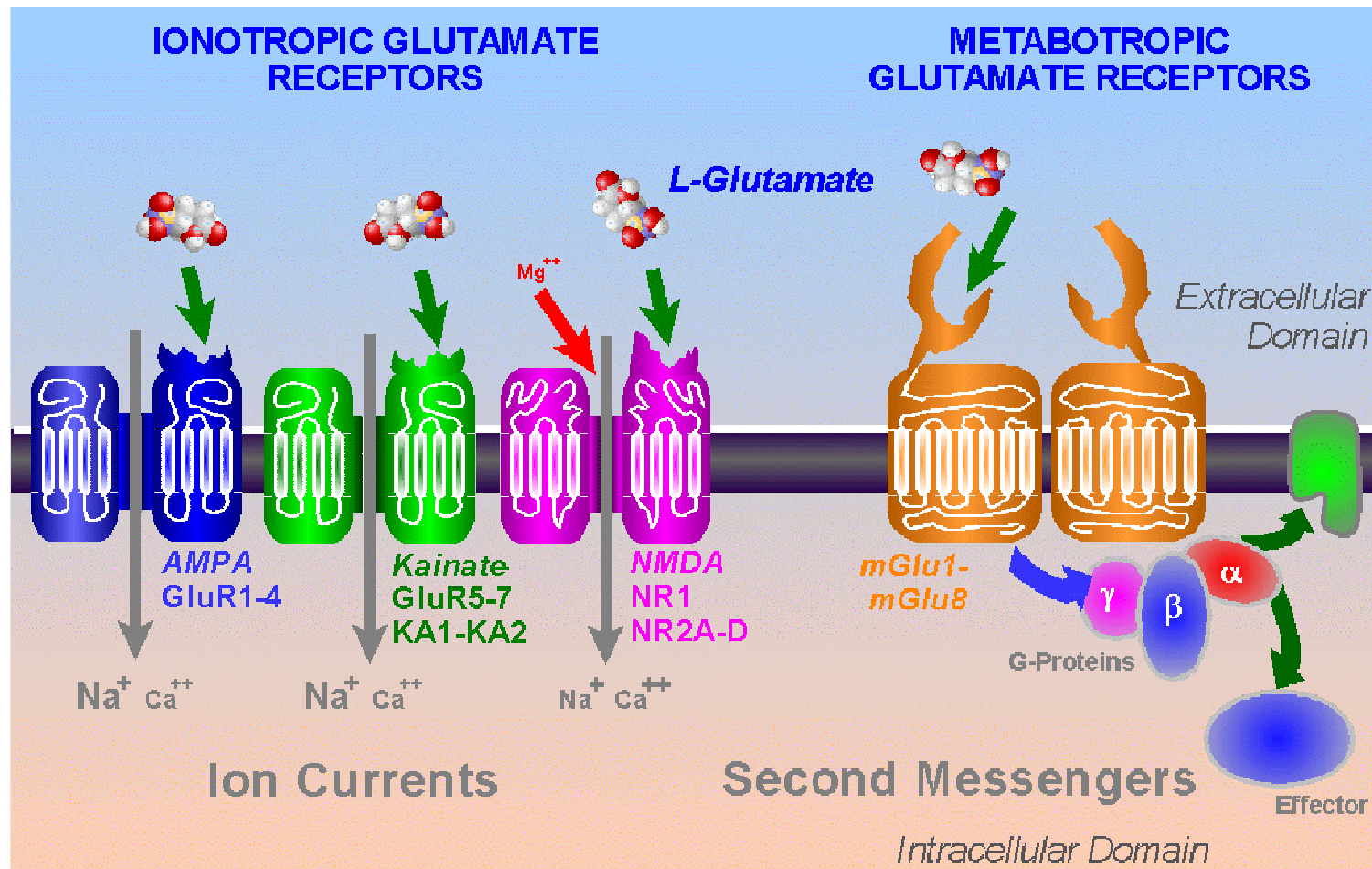
Abuse-deterrent strategies.

Abuse deterrent formulations

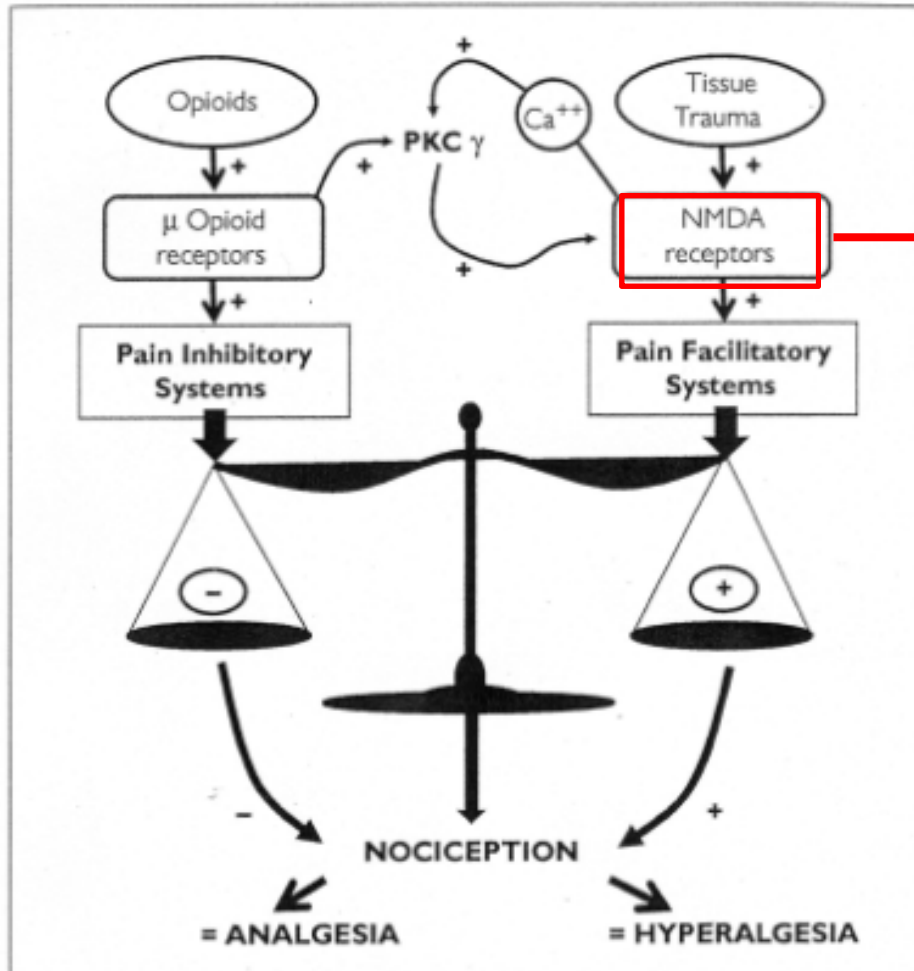
Abuse quotient $AQ = C_{max}/T_{max}$



Recettori per l'acido glutammico



Modulatori NMDA come adiuvanti nel dolore postoperatorio



NMDA Antagonisti

Ketamina (**KETAMINA**)
Memantina (**EBIXA, EZEMANTIS, MARIXINO, MEMANTINA**)
Amantadina (**MANTADAN**)
Metadone
Destrometorfano

DOLORE NEUROPATICO

Farmaci di prima scelta:

Antidepressivi triciclici (efficacia 40-60% dei casi)

Amitriptilina

Nortriptilina

Desipramina

Duloxetina **CYMBALTA**

Venlafaxina

Anticonvulsivanti (legame alla subunità alfa-2-sigma dei canali del Ca^{++})

Gabapentin **GABAPENTIN**

Pregabalin **LYRICA**

Anestetici locali:

Lidocaina (cerotti)

Farmaci di seconda scelta:

Oppioidi

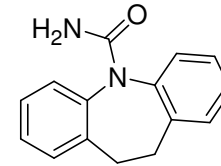
Tramadolo

Farmaci di terza scelta:

Diversi antiepilettici, antidepressivi, antagonisti NMDA,
formulazioni topiche a base di capsaicina

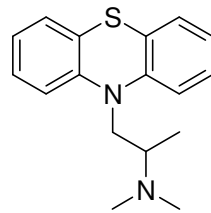
Sviluppo storico

Gabapentin
e altri antiepilettici
che agiscono sui
canali del calcio
($\alpha 2\delta 1$)

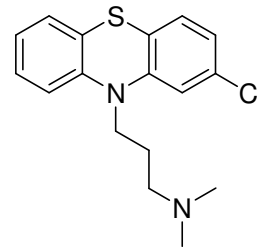


Carbamazepina
(antiepilettico)

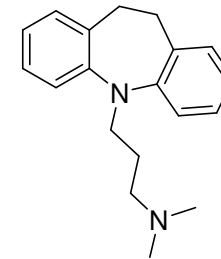
Nevralgia del
trigemino



Prometazina
(antistaminico anti-H1)



Cloropromazina
(antipsicotico)



Imipramina
(antidepressivo)

Azione sui neurotrasmettitori
rilasciati nelle fibre discendenti

NA > 5-HT
SNRI meglio di SSRI

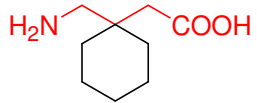
1986: TCA sono efficaci
nella depressione indotta
da dolore cronico
e sul dolore stesso

Depressione e sindrome di
dolore cronico sono spesso
associate

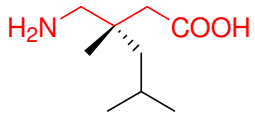
Analoghi del GABA antiepilettici interagenti con le subunità alfa2-delta1 dei canali del calcio di tipo N



GABA-Acido gamma-ammino butirrico



Gabapentin: **GABAPENTIN, NEURONTIN**



Pregabalin: **LYRICA**. Approvato da FDA per il trattamento della neuropatia diabetica e della neuralgia postherpetica. E' piu' attivo da 3 a 10 volte rispetto a gabapentin come antiepilettico e da 2 a 4 volte come analgesico.

Dolore neuropatico

Linee guida

- Anticonvulsivanti
- Antidepressivi triciclici
- Antidepressivi inibitori reuptake NA/5-HT



Real world (2007-2012)

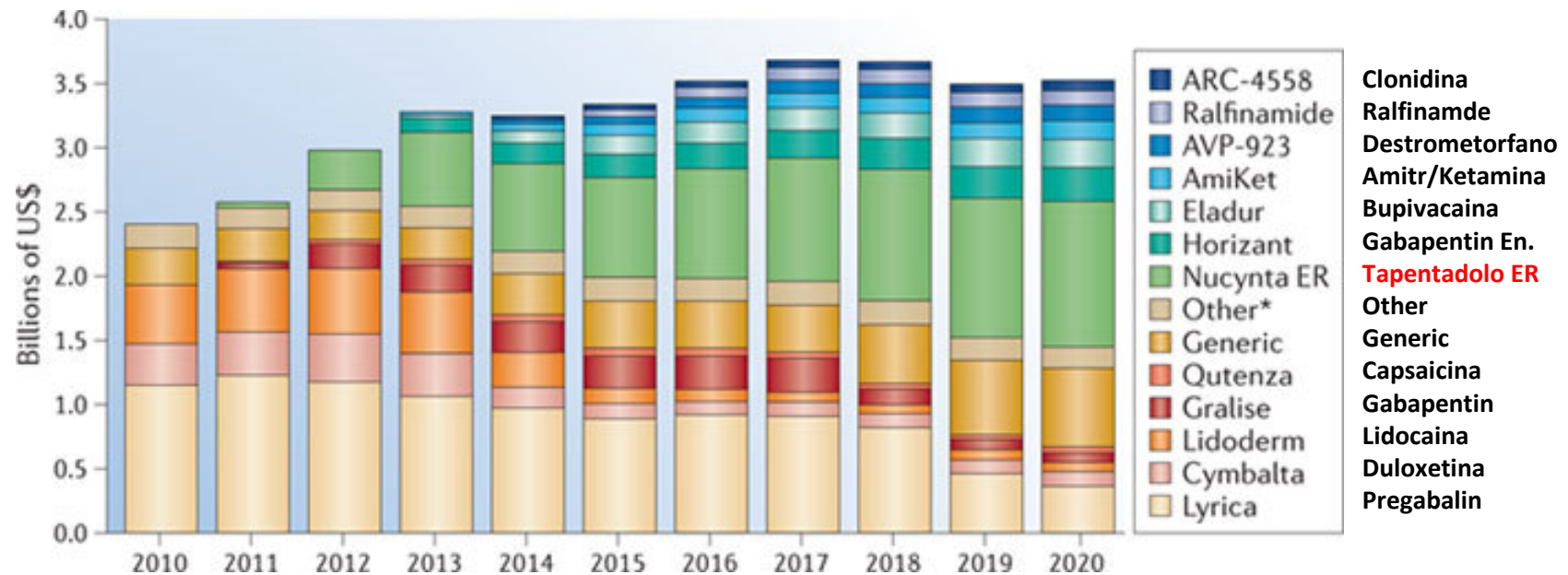
FANS/Coxib (43-57%)
Oppioidi (9-50%)
Antidepressivi (5-30%)
Benzodiazepine (6-32%)
Anticonvulsivanti (1-14%)



Motivi:

- 1) Condizioni miste (infiammazione + dolore neuropatico)
- 2) Conoscenze del medico prescrittore
- 3) Familiarità del medico prescrittore

Mercato dei farmaci per il dolore neuropatico



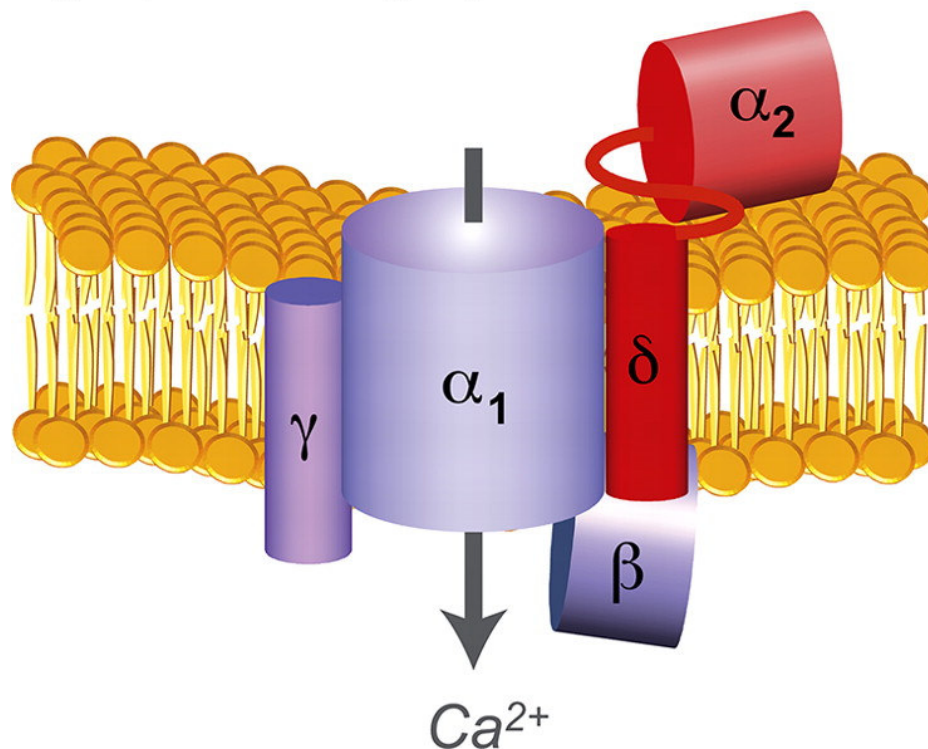
Subunit assembly and subtypes of voltage-gated calcium channels.

Ancillary subunits

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$

γ_1 through γ_8

α_2 - δ_1 through α_2 - δ_4



Neuronal α_1 subunits

HVA

$\text{Ca}_v1.2$
 $\text{Ca}_v1.3$
 $\text{Ca}_v1.4$ } L-type

$\text{Ca}_v2.1$ P/Q-type
 $\text{Ca}_v2.2$ N-type
 $\text{Ca}_v2.3$ R-type

LVA

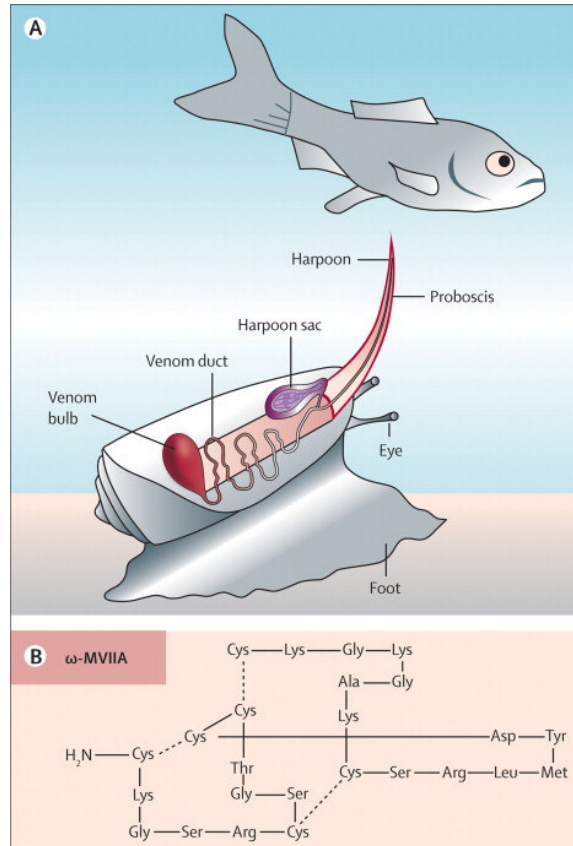
$\text{Ca}_v3.1$
 $\text{Ca}_v3.2$
 $\text{Ca}_v3.3$ } T-type

Houman Khosravani, and Gerald W. Zamponi *Physiol Rev*
2006;86:941-966

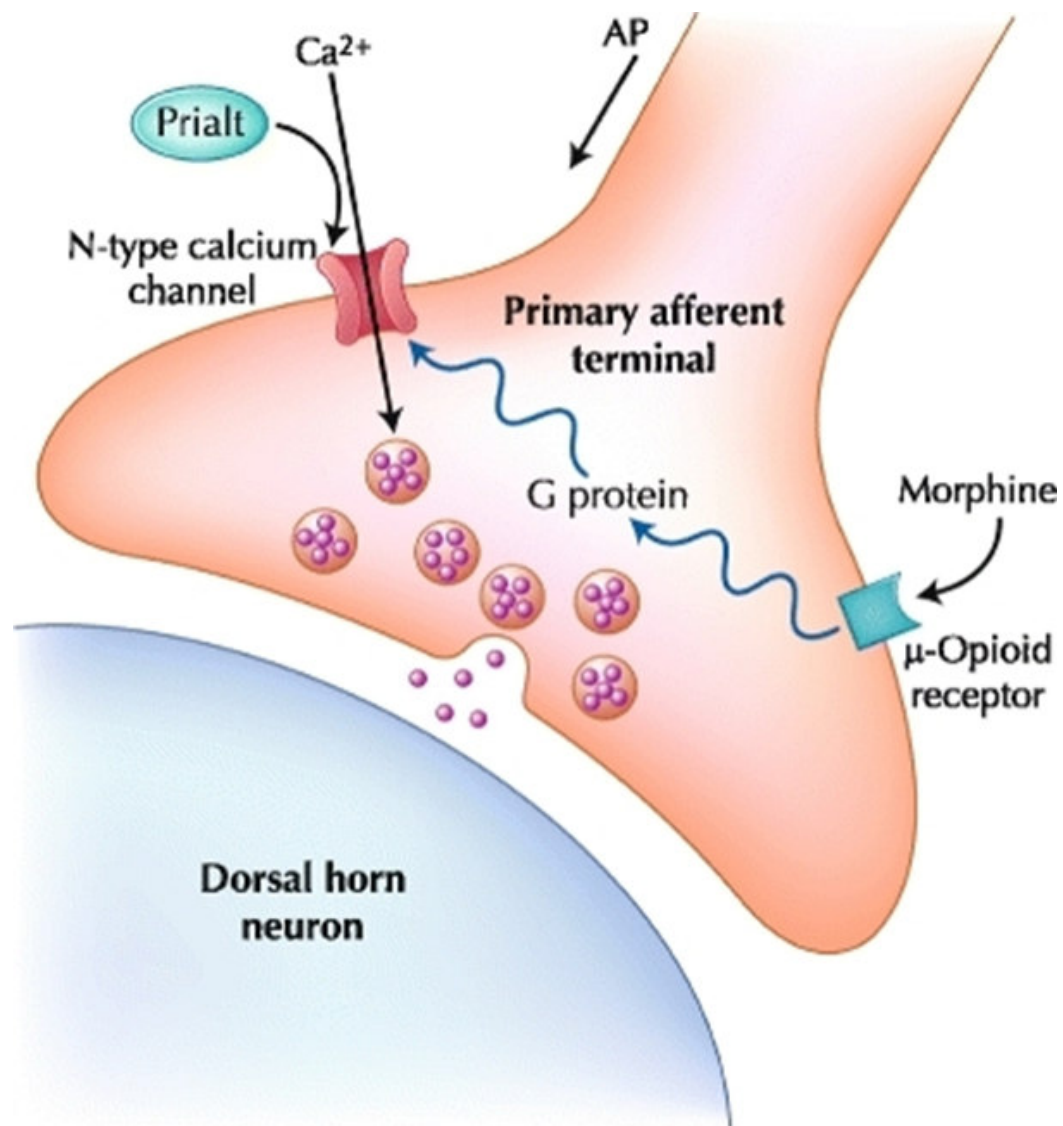
Physiological Reviews

Conchiglie Cono e canali del calcio di tipo N

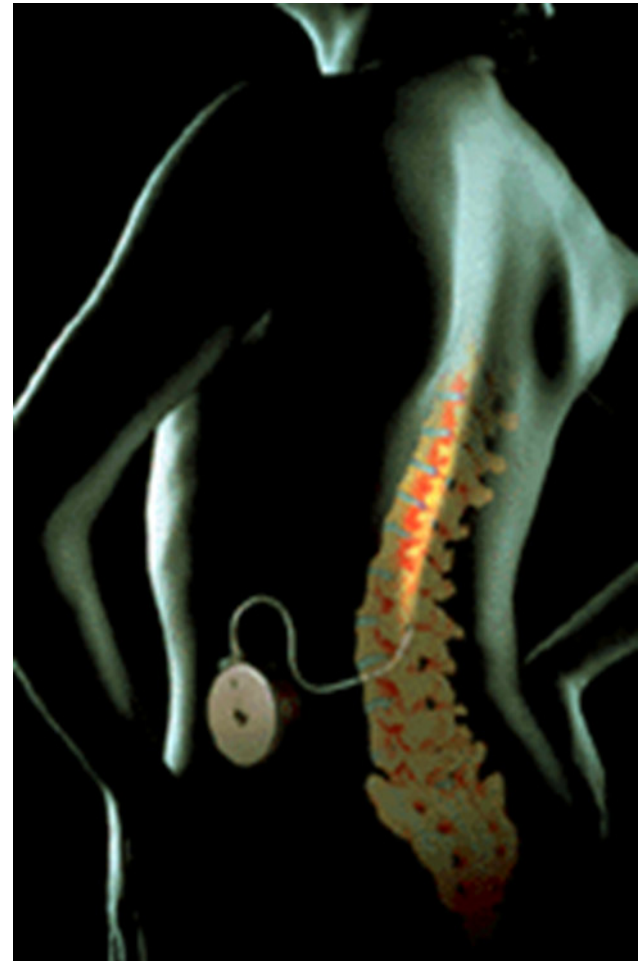
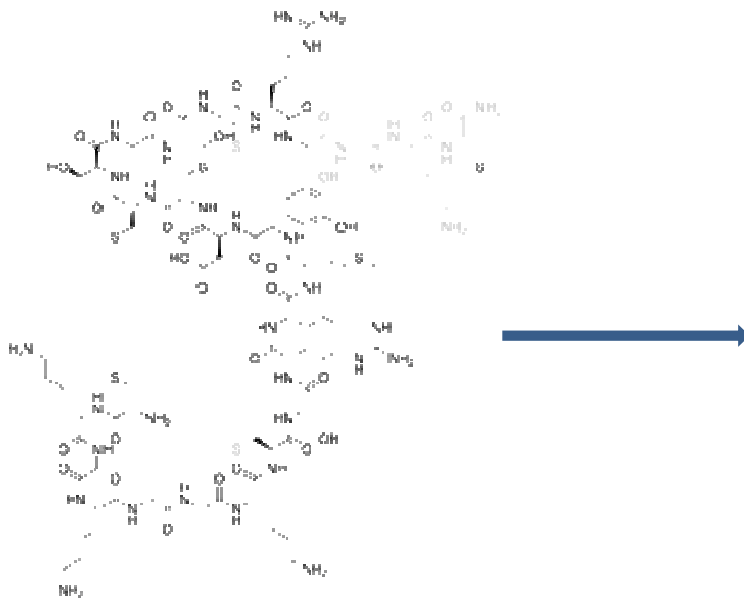




Meccanismo di azione di Ziconotide (PRIALT)



Via di somministrazione di ziconotide (**PRIALT**)



Emerging drugs for neuropathic pain: 25 NMEs in Phase II or III Clinical trials

Calcium channel antagonists
Vanilloid receptor antagonists
Potassium channel agonists
NMDA antagonists
Novel opioid receptor agonists
Histamine H3 receptor antagonists
Sodium channel antagonist
Serotonin modulators
A novel acetylcholine receptor agonist
Alpha-2b adrenoceptor agonist
Cannabinoid CB2 receptor agonist
Nitric oxide synthase inhibitor
Orexin receptor antagonist
Angiotensin 2 antagonist
Imidazoline I2 receptor agonist
Apoptosis inhibitor
Fatty acid amide hydrolase inhibitor

L'Italia è un paese senza dolore...

Figura 4. Utilizzo di farmaci per la terapia del dolore: confronto tra i Paesi Top5 EU (Italia, Germania, UK, Francia e Spagna), anno 2013, dato consumi (in milioni di SU).

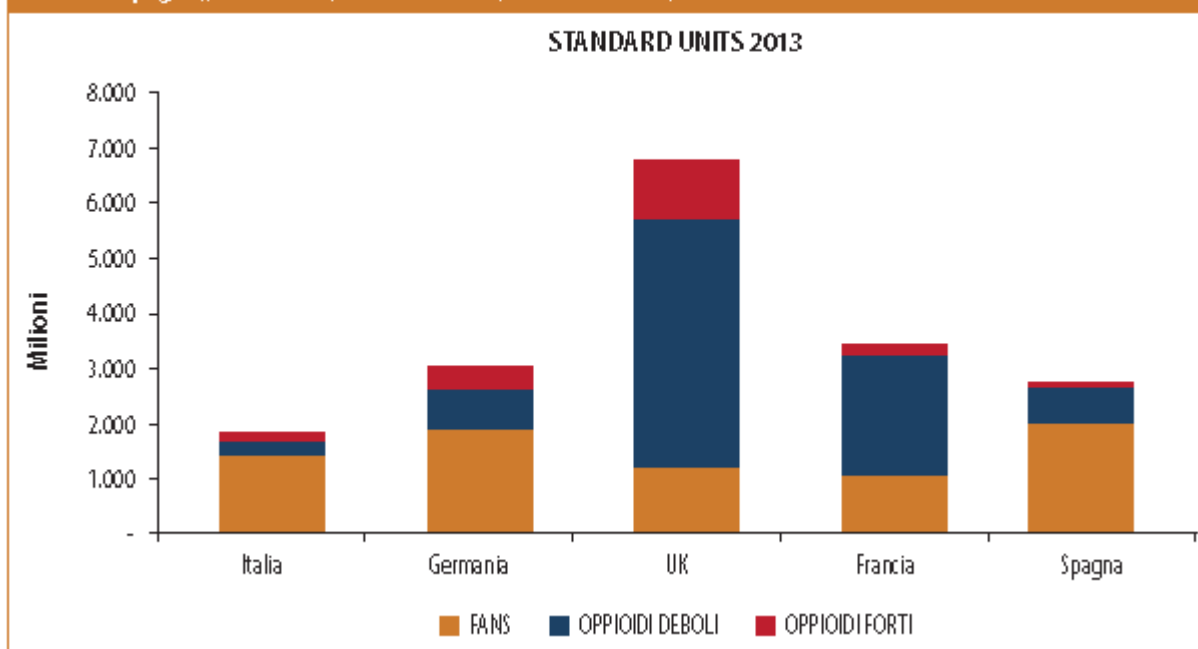


Figura 4. Utilizzo di farmaci per la terapia del dolore: confronto tra i Paesi Top5 EU (Italia, Germania, UK, Francia e Spagna), anno 2013, dato consumi (in milioni di SU).

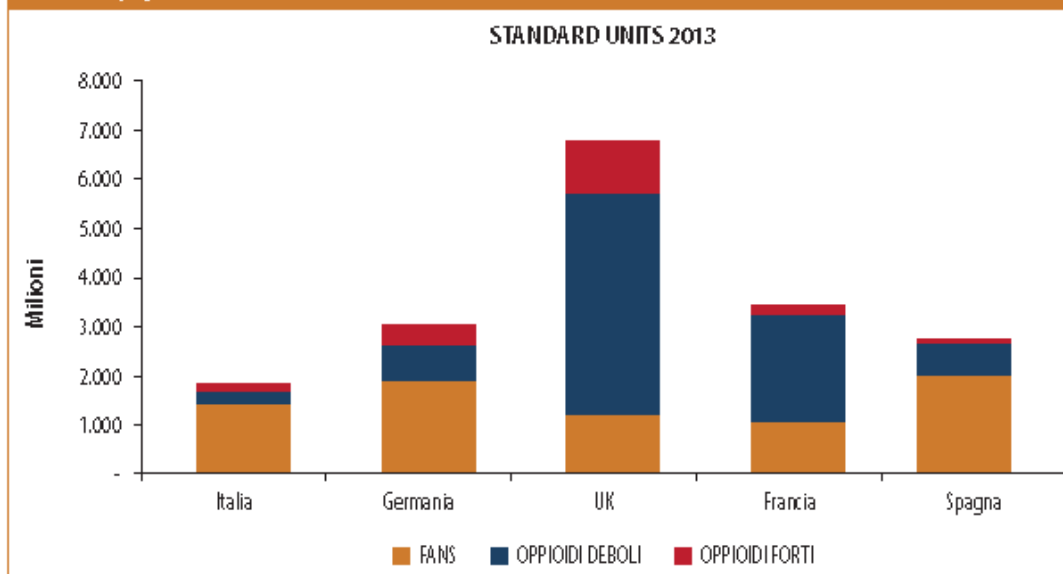
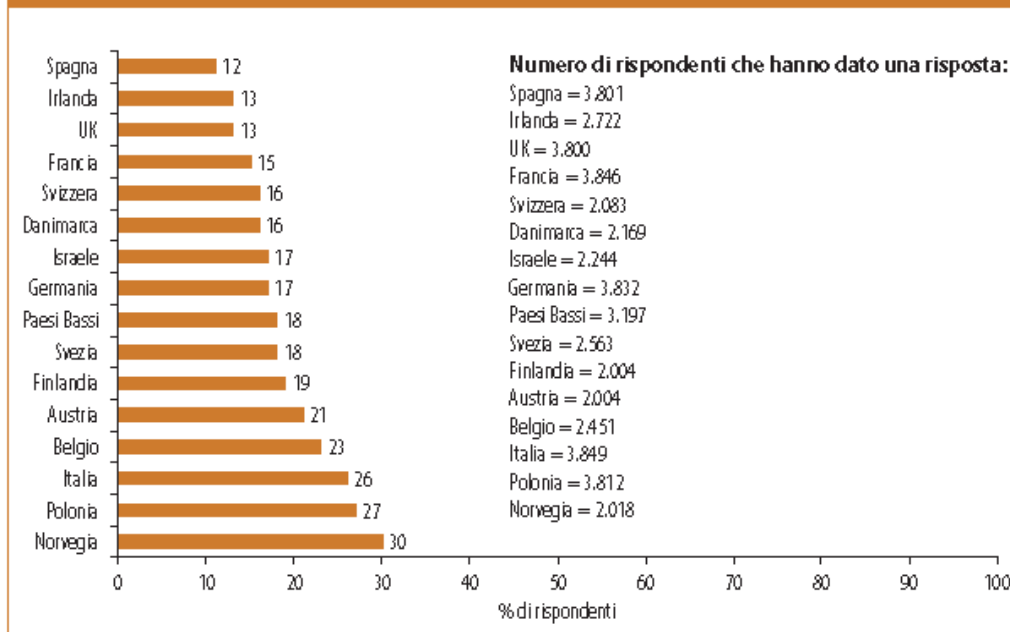


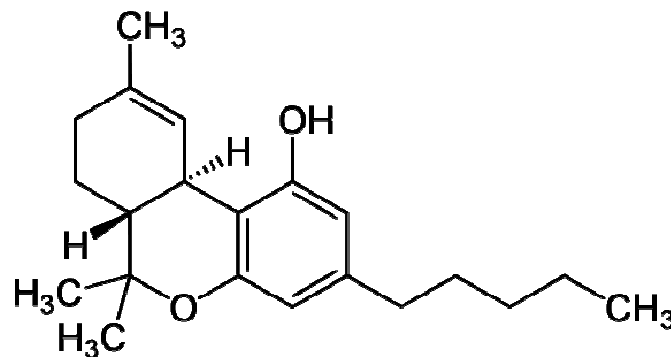
Figura 1. Prevalenza del dolore cronico tra i 46.394 adulti (>18 anni) intervistati in 15 Paesi europei [4].



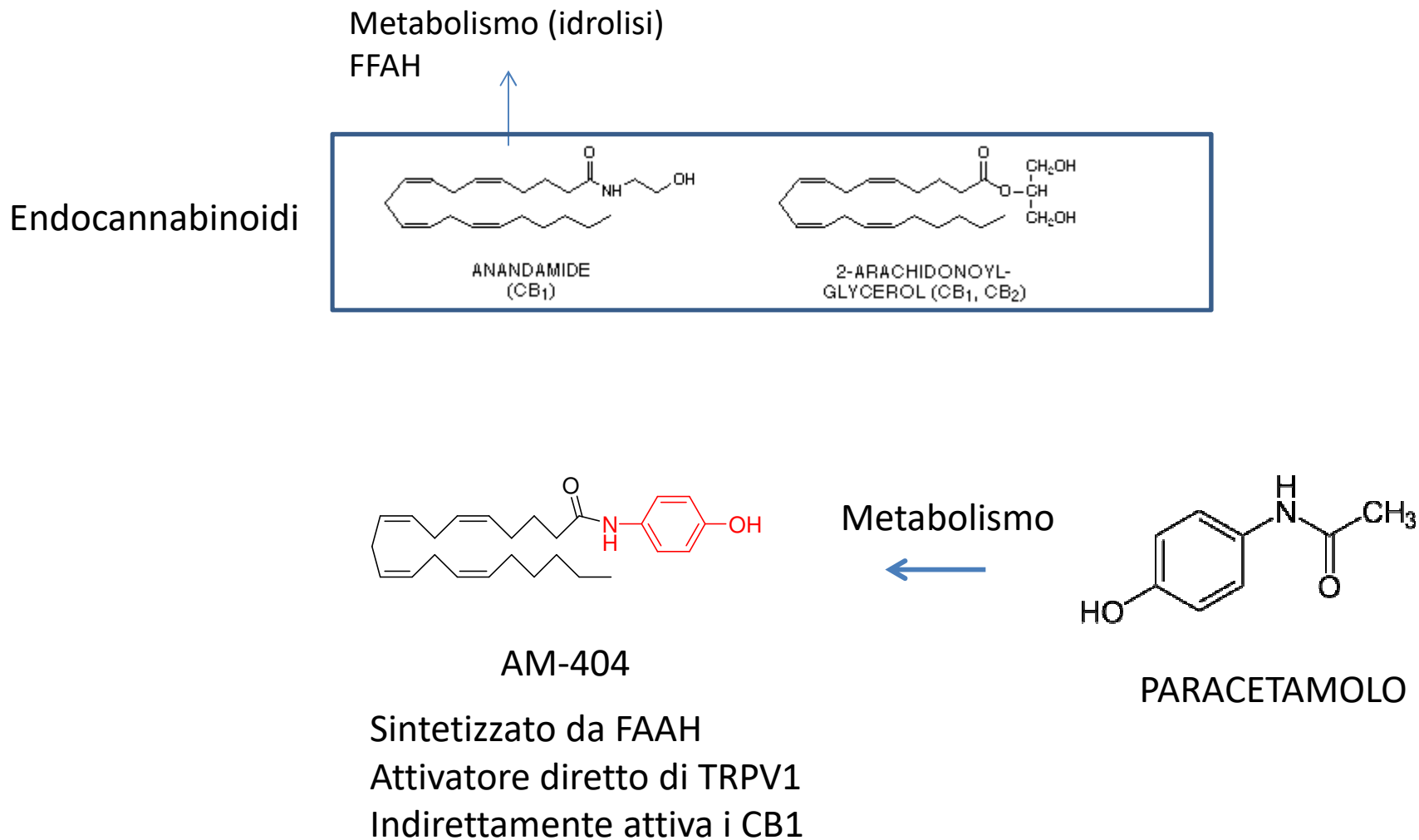


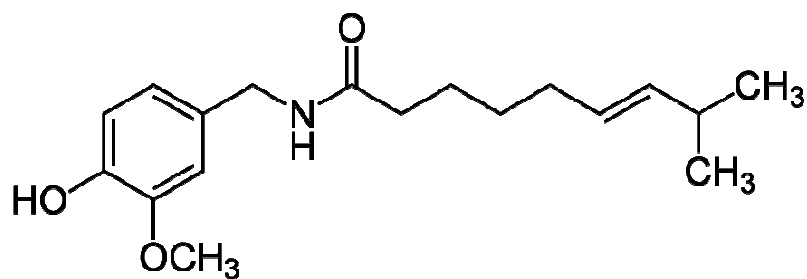
Cannabinoidi

- **SATIVEX** spray oromucosale: estratto di Cannabis titolato in delta9-THC e cannabidiolo

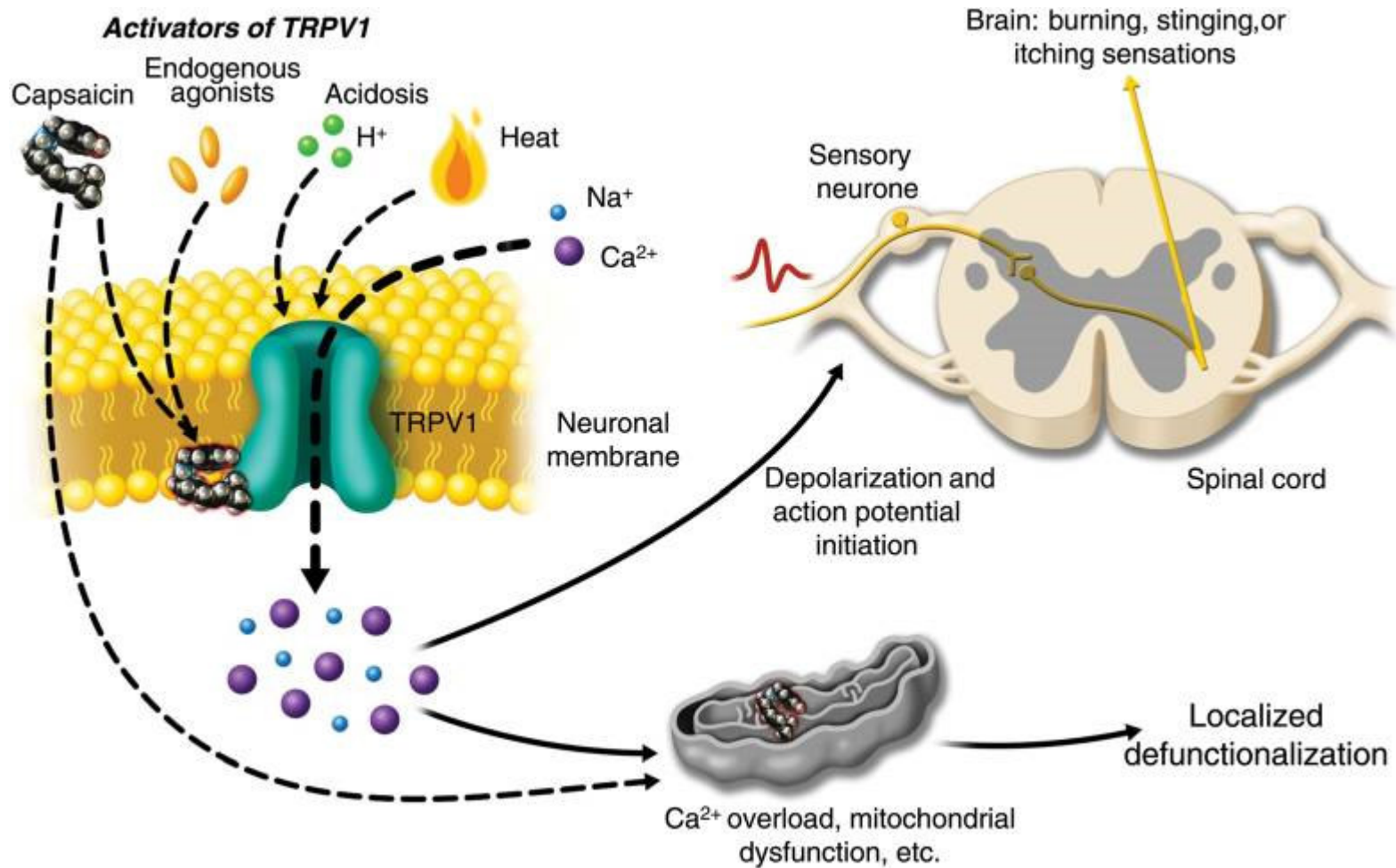


Endocannabinoidi e paracetamolo...





Capsaicina...



Epipedobates tricolor

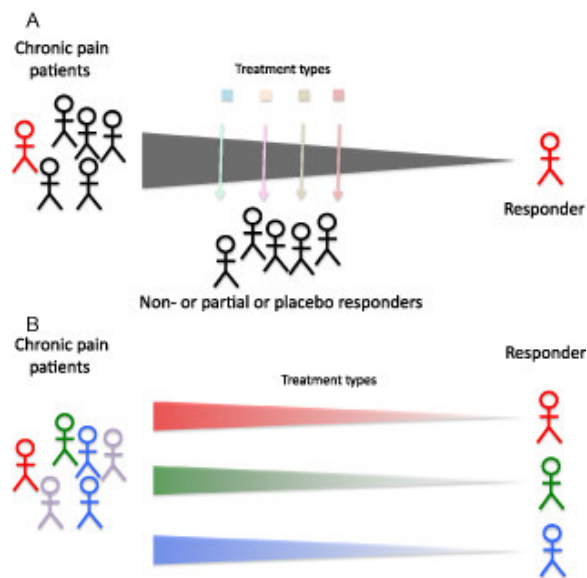


Che ci aspetta il futuro?

- Differenza potenziale nei meccanismi del dolore tra diverse eziologie di dolore, per di piu' eterogeneità di fenotipi di dolore tra pazienti con la stessa diagnosi
- Cause multiple: quindi vantaggio potenziale nell'uso di terapia di combinazione

Transforming pain medicine: Adapting to science and society

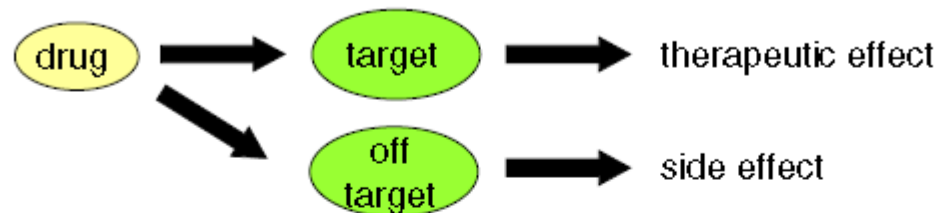
PERSONALIZED MEDICINE



Composti Multitarget

P. Csermely et al / Pharmacology & Therapeutics 138 (2013) 333–408

classic view of drug action



network view of drug action

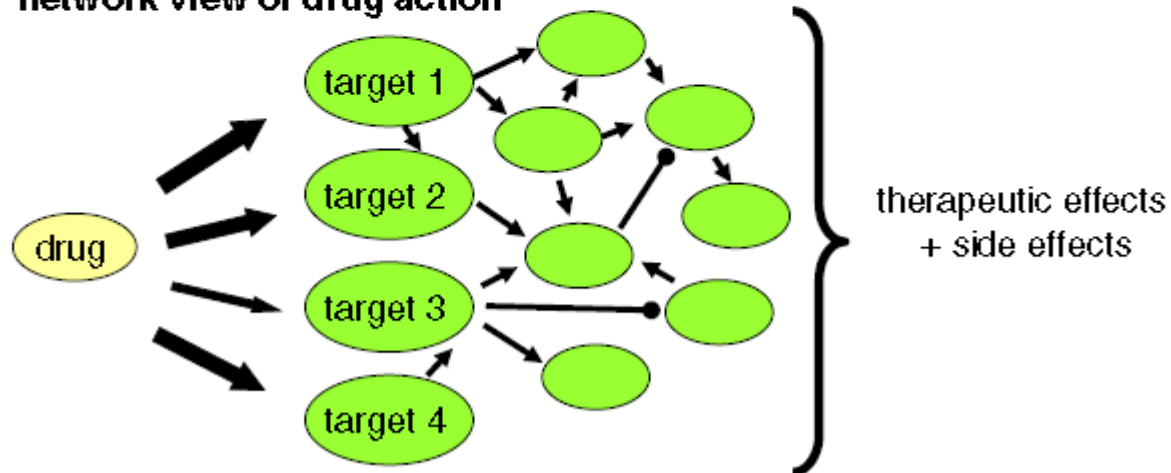
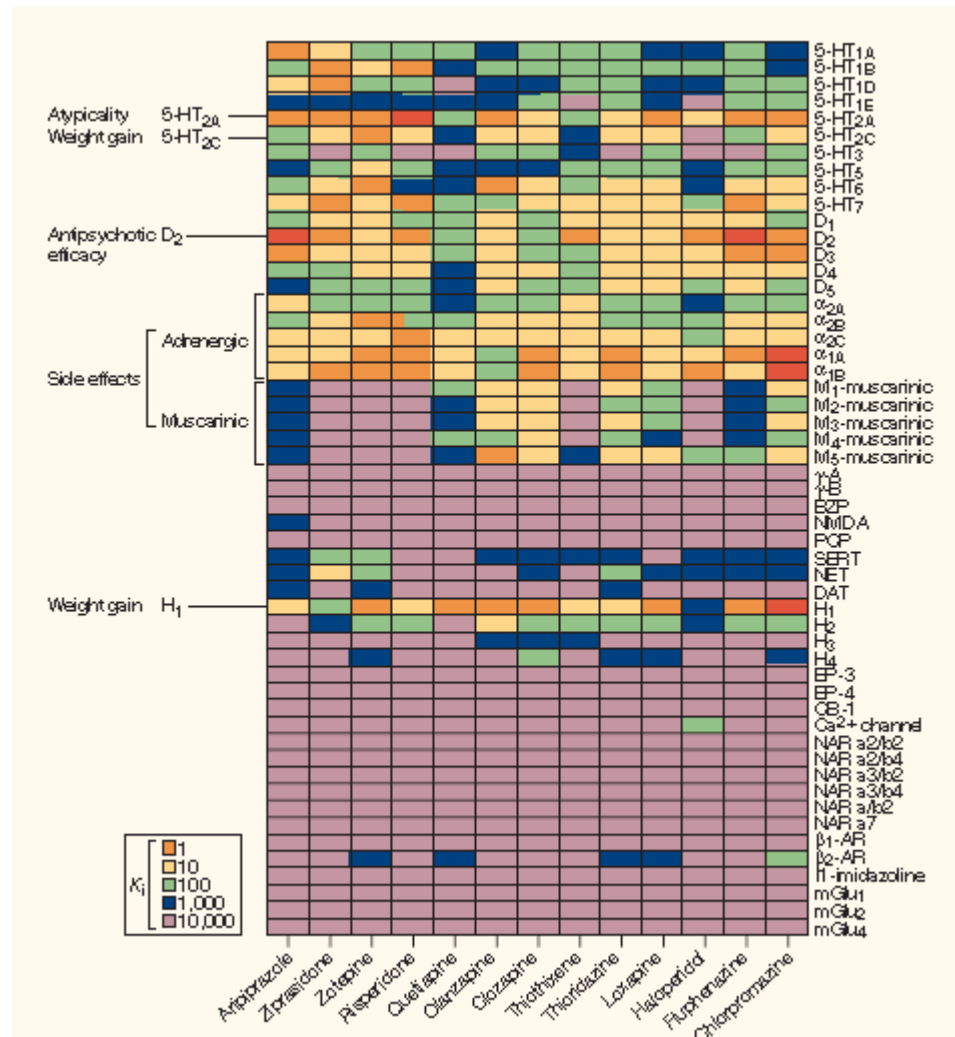


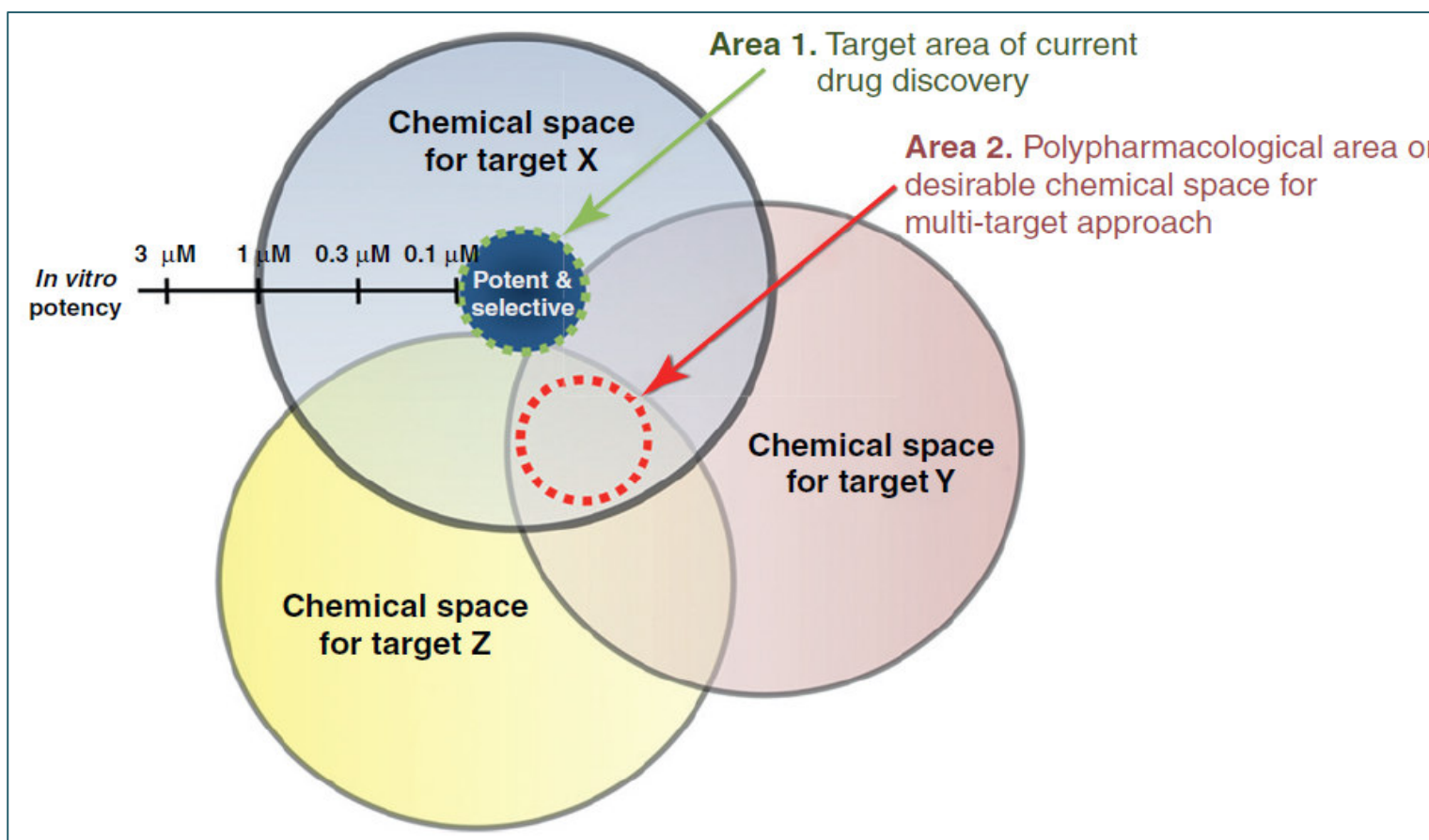
Fig. 5. Classic and network views of drug action. Made after the basic idea of Berger and Iyengar (2009).

Antipsicotici sono multitarget



Scoperta di farmaci basata sull'approccio "bait-target" per la terapia del dolore

Bait: ligandi per il recettore della Gly



Bait target approach in pratica:

Bait target: GlyT2

Identificazione di antagonisti
del recettore bersaglio
dalla letteratura

Ex-vivo tests

(optical imaging di sezioni di cervello o mid. spin.) con un saggio che utilizza una sonda che cambia colore in funzione del potenziale di membrana

Attivi:

- 1) altam. potenti (4 cp.)
- 2) moderatam. pot. (1 cp.)

In-vivo tests

Effetti collaterali degli antag. estremamente potenti ne precludono lo sviluppo

Nessun effetto collaterale per il composto **meno** potente su GlyT2

CANDIDATO CLINICO
PER IL DOLORE: VVZ-149

Conferma dell'effetto combinato di GlyT2/5-HT_{2A} ant. nella segnalazione del dolore utilizzando antagonisti selettivi

Candidato: VVZ-149

Profilo attività su recettori: 5-HT_{2A}/P2X3/GlyT2 antagonista
Questi recettori hanno un ruolo cruciale nel dolore

Ottimizzazione del lead:

- a) *ex-vivo* efficacia
- b) *in vivo* efficacia
- c) GlyT2 attività

Vivozon Inc. Fase 2



Guide to Pain Management in Low-Resource Settings

Chapter 48 Herbal and Other Supplements

Joel Gagnier

Dolore acuto: rimedi omeopatici contenenti Arnica e Iperico

Dolore cronico: almeno 15 preparazioni fitoterapiche

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!



..e non abbiamo parlato di «etnia» e di «età» del paziente!!
Come pure di dieta, esercizio fisico, medicine non convenzion
supporto psicologico e, tra i farmaci, dei corticosteroidi..