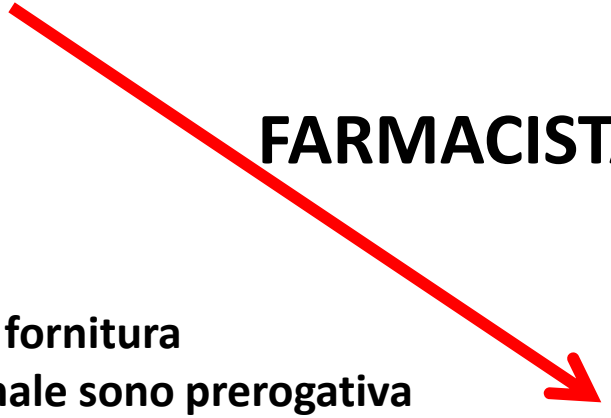
Il trattamento del dolore: i farmaci e la loro dispensazione

MEDICO



FARMACISTA

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.

PAZIENTE

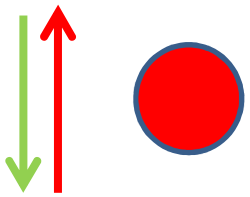
Legge 15 marzo 2010 n° 38

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

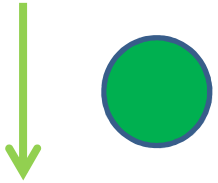
Non piu’ soli nel dolore…..

Il medico fa diagnosi e prescrizione. Compito del Farmacista è quello di controllo (appropriatezza delle prescrizioni per quanto riguarda le dosi), preparazioni galeniche, monitoraggio delle reazioni avverse. E' quindi una figura professionale che si inserisce tra medico e paziente.

Medico



Farmacista

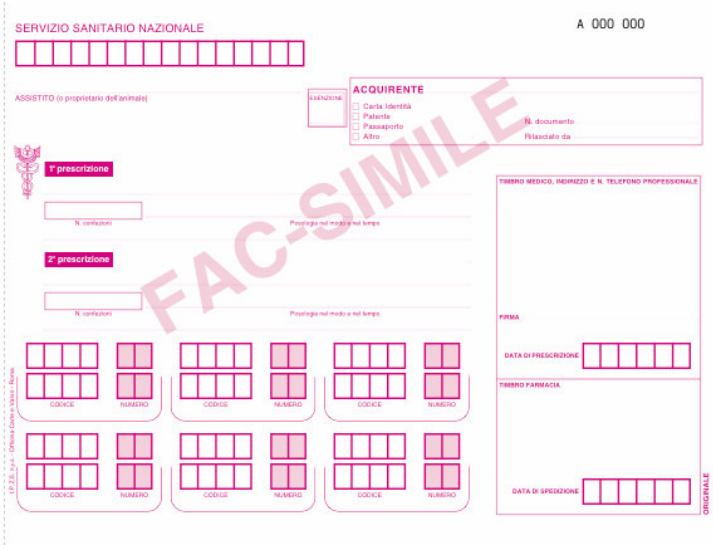


Paziente

Le ricette non sono tutte uguali…

Farmaci da banco

Ricetta RR oppure RNR



Ricetta Ministeriale (RMR)

- Tabella 4 dietro presentazione Ricetta ripetibile (RR)
- Tabella 5 dietro presentazione Ricetta non ripetibile (RNR)
- Tabella 7 (divisa in sez.) ripetibili, non ripetibili e Ricette ministeriali RMR

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

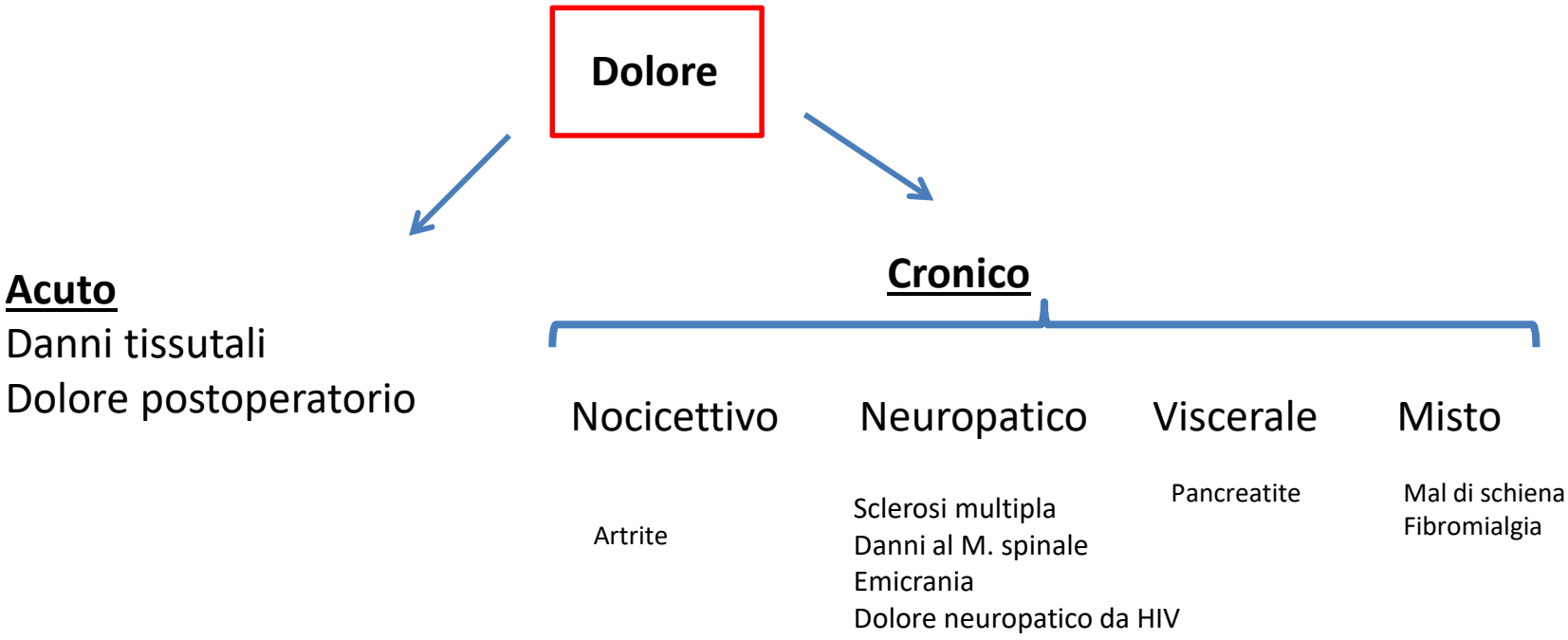
ANESTHESIA & ANALGESIA®

IARS
Official Journal of the International Anesthesia Research Society

Institutions

© International Anesthesia Research Society. Unauthorized Use Prohibited.

Classificazione dei vari tipi dl «dolore»



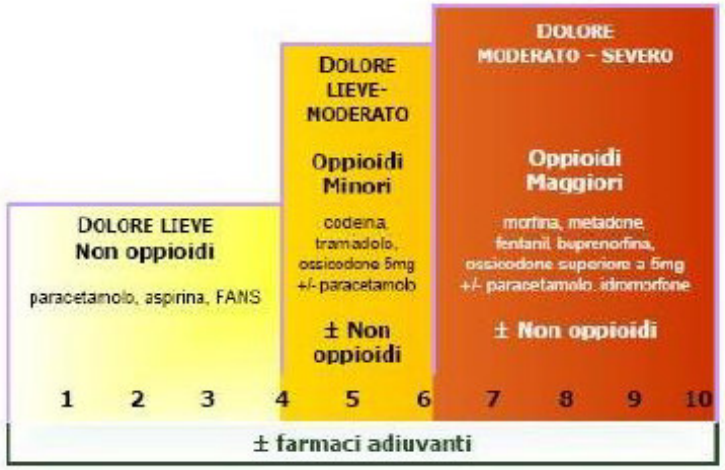
Lancet Neurology. 2013, 12, 1084-1095
In questo riferimento bibliografico
sono riportate le vie principali mediante le
quali il dolore viene trasmesso e modulato.

VIA ASCENDENTE

VIA DISCENDENTE

Trattamento del dolore?

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



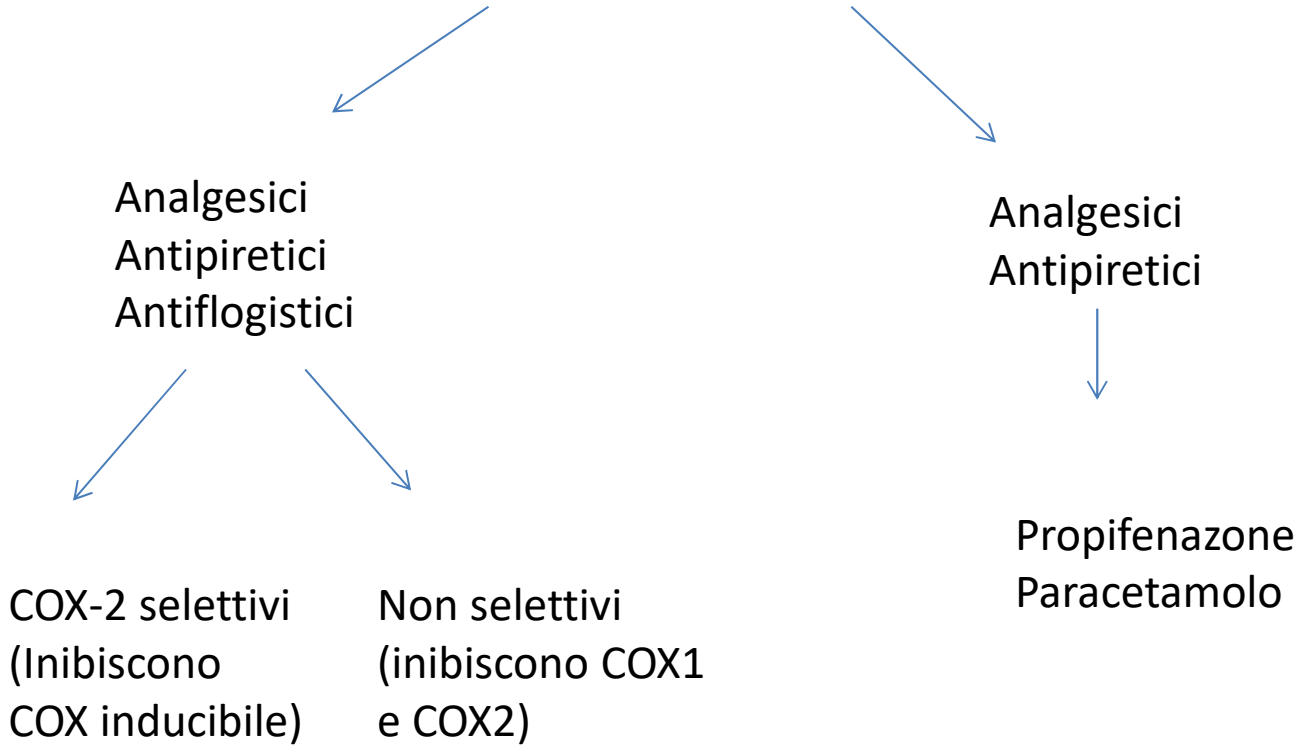
FARMACI ADIUVANTI

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

Classi di farmaci trattati:

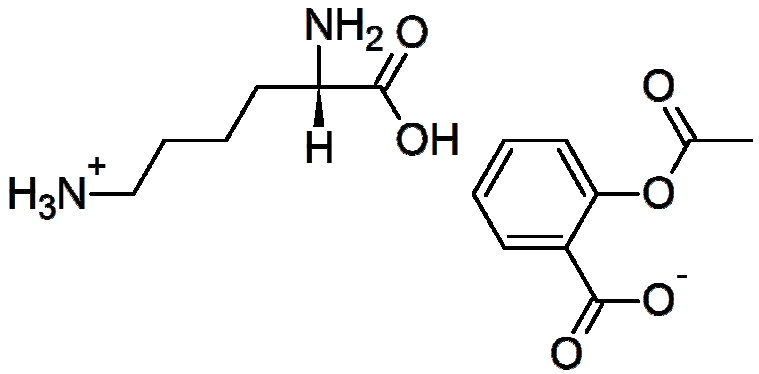
- Oppioidi
- FANS
- Modulatori del recettore NMDA
- Antidepressivi
- Anticonvulsivanti
- Sostanze interagenti coi canali del Calcio
- Cannabis
- Capsaicina

Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS)



Acetilsalicilato di lisina

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



Presenza di rischio cardiovascolare (infarto/ictus) per trattamento con FANS di lunga durata (280 trials 124.000 pazienti)

VIOXX ★ Rofecoxib (inibitore COX2 selettivo; selettività COX2/COX1 < 50)

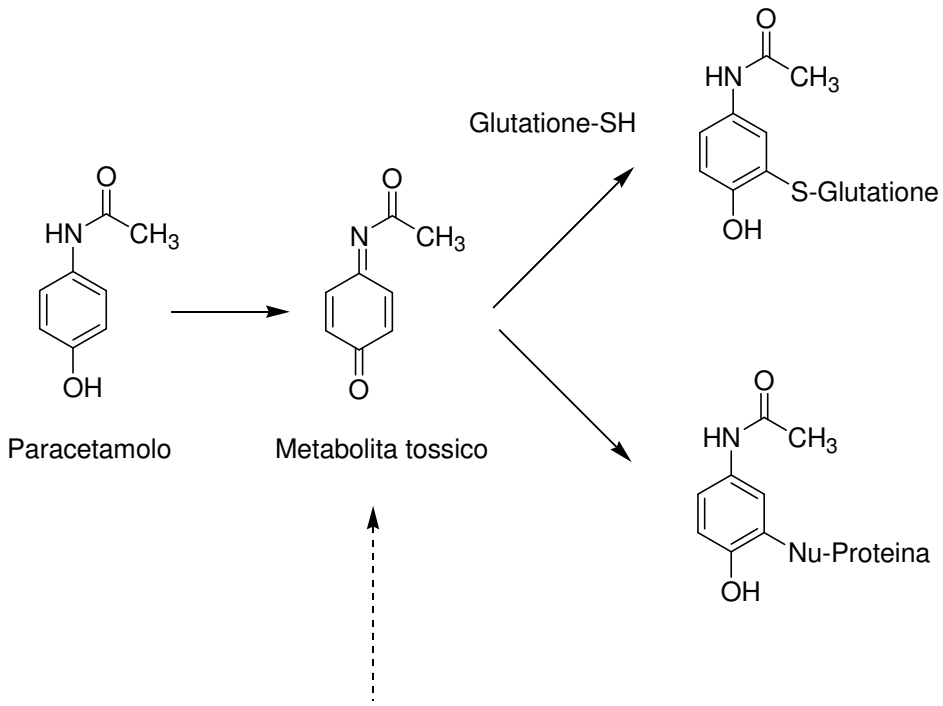
FASTUM, VOLTAREN ★ Diclofenac (selettiività COX2/COX1 < 5)

Ibuprofene Inibisce COX1 (selettività COX1/COX2 >5) ★ **MOMENT**

Naprossene Inibisce COX1 (selettività COX1/COX2 >5) ★ **MOMENDOL**

Stella verde: rischio molto minore
Il rischio cardiovascolare non è limitato ai FANS COX2 selettivi

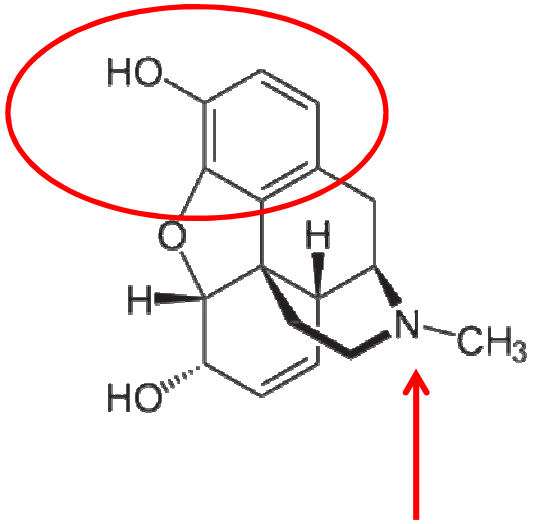
Paracetamolo a tutti, senza controllo?



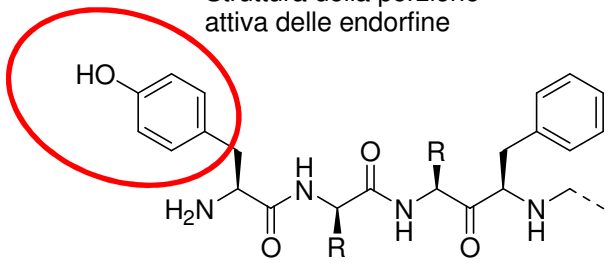
Antidoti:
1) Acetilcisteina e Metionina (precursori di Glutatione)
2) Glutatione

Oppioidi…

Morfina come analogo rigido delle endorfine



Struttura della porzione attiva delle endorfine

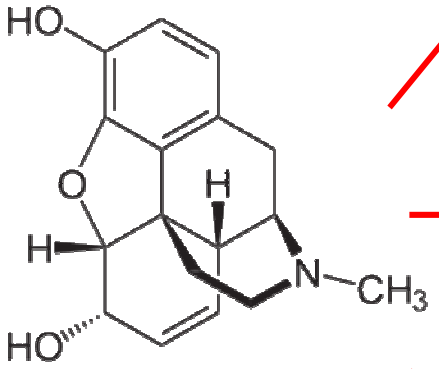


H_2N-Tyr-X-X-Phe.....

H_3N-Tyr-X-X-Phe.....
$\oplus$

Anello fenolico e azoto protonato a pH fisiologico
sono presenti in entrambe le sostanze, e sono fondamentali per la attività oppioide

FARMACI che derivano dalla MORFINA



Morfina

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

Modifiche alla molecola:
- Nalossone
- Naltressone

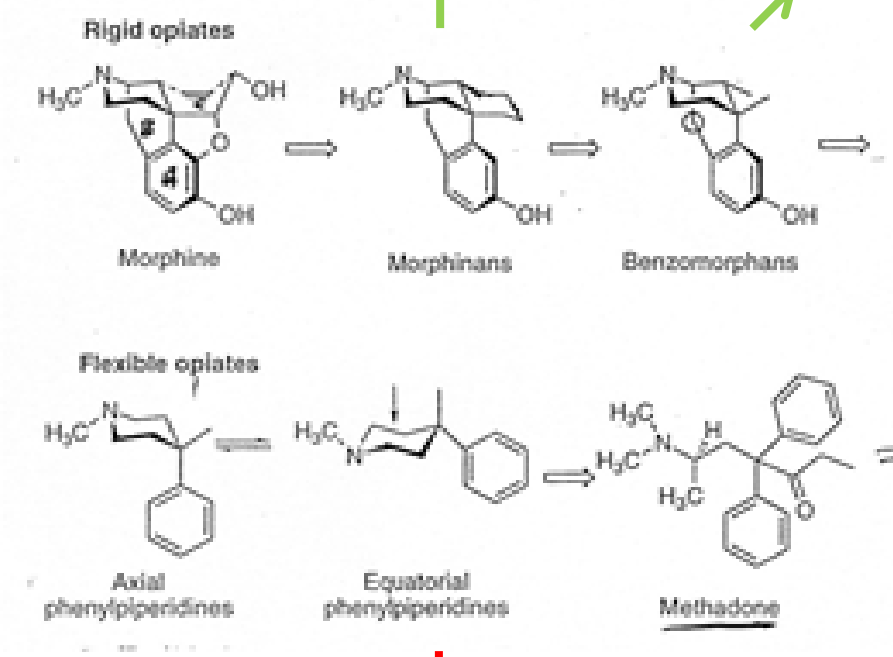
Complicazioni Molecolari (Oripavine)
- Etorfina
- Buprenorfina → **BUPRENORFINA, TEMGESIC, TRANSTEC SUBOXONE** (+Nalossone B/N 0.25)
- Diprenorfina

Semplificazioni molecolari: vedi diapo successiva

Semplificazioni molecolari della morfina

Levorfanolo,
destrometorfano

Pentazocina

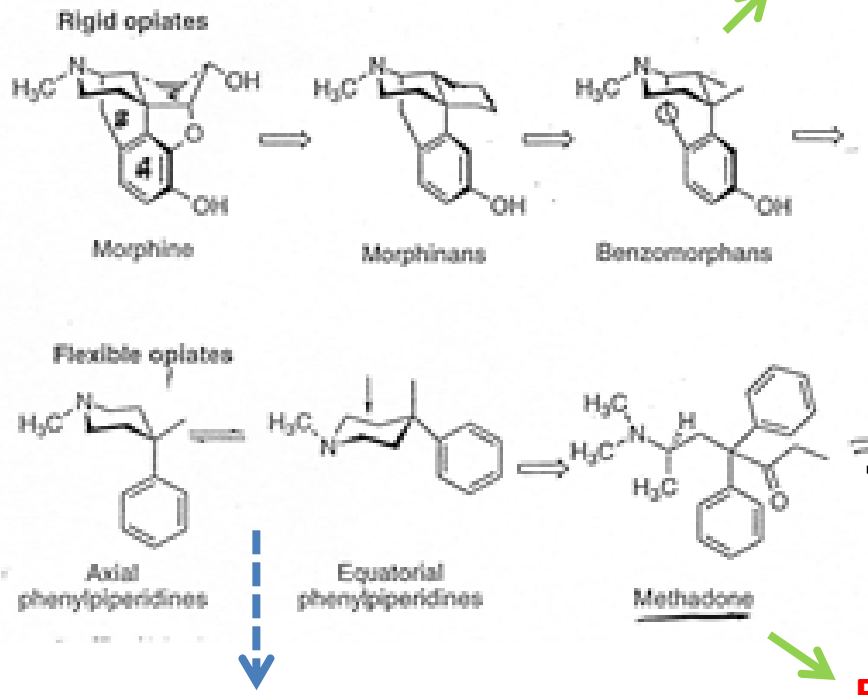


Potrebbe bastare la presenza di un azoto basico per avere azione oppioide!!

Meperidina, Fentanile
Loperamide (**IMODIUM**)

MS CONTIN
ORAMORPH
TWICE
CARDIOSTENOL
(+ Atropina)

TALWIN

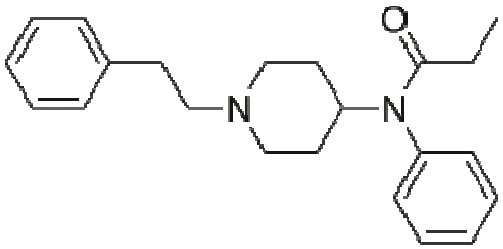


C'è qualcosa di diverso dalle Semplificazioni molecolari?

EPTADONE
(N07BC02)

Fentanile
(vedi diapo successiva)

Fentanile…



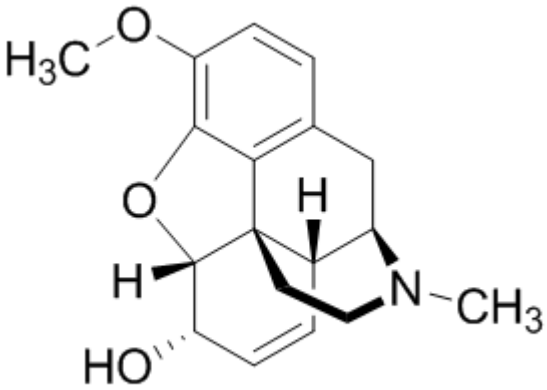
ABSTRAL
ACTIQ
ALGHEDON
BREAKLY
DUROGESIC
EFFENTORA
FENPATCH
FENTALGON
FENTANIL HEXAL
FENTANIL ZENTIVA
FENTICER
FENVEL
INSTANYL
MATRIFEN
PECFENT
VELLOFENT

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

- **No somministrazione per os:**

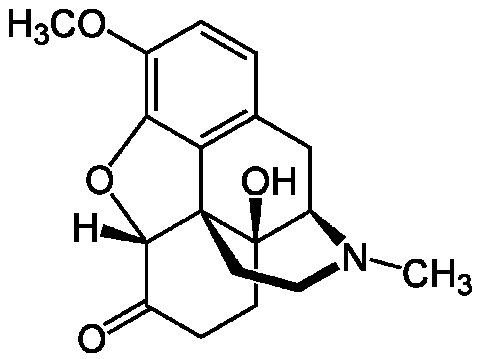
Clearance epatica al primo passaggio è pari del 70%

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)

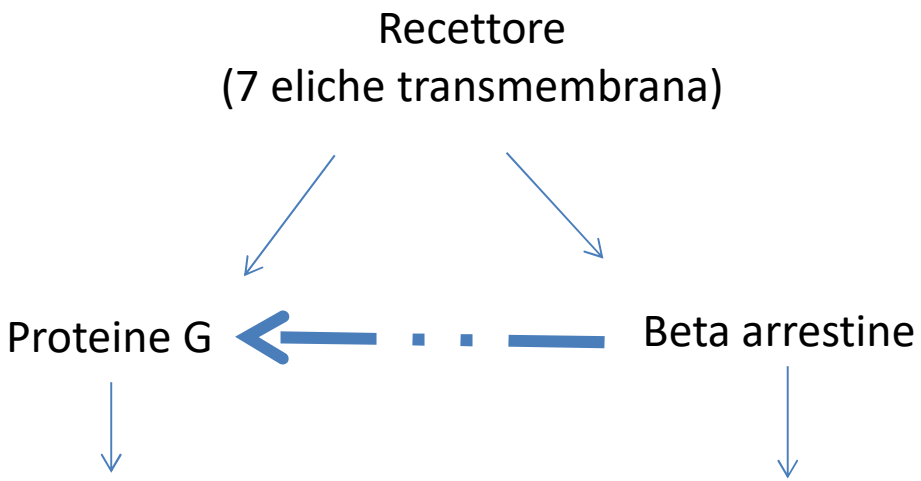
Impressione globale dei pazienti affetti da fibromialgia dopo trattamento per due mesi con basse dosi di naltressone:
13% Forte miglioramento
37% Marcato miglioramento
20% Minimo miglioramento
20% Nessuna variazione
10% Leggero peggioramento

Ossicodone combinato con antagonisti degli oppioidi (trattamento per OS)

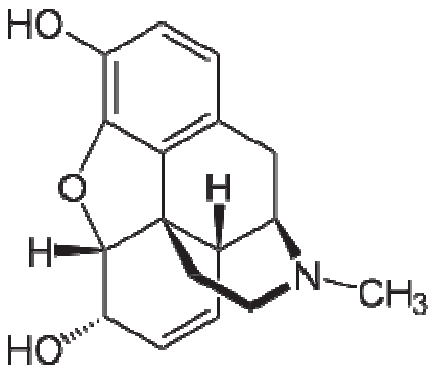
- (Ril. Controllato, RC) + Nalossone (RC) per antagonizzare la costipazione. Dose ratio 0.5 N/O (**TARGIN**)
- (RC) + Naltressone pellets come deterrente

I prodotti derivati dalla molecola della Morfina presentano gli stessi effetti collaterali:
La potenza analgesica va di pari passo con la tolleranza, dipendenza, depressione respiratoria.
Ci sono farmaci innovativi?

I recettori accoppiati alle Proteine G (recettori con 7 eliche transmembrana) possono interagire sia con le Proteine G per comunicare ai secondi messaggeri (es. adenilato ciclasi) sia con chinasi che modulano la attività delle proteine G. L'effetto finale dipende dalla via che promuove il ligando

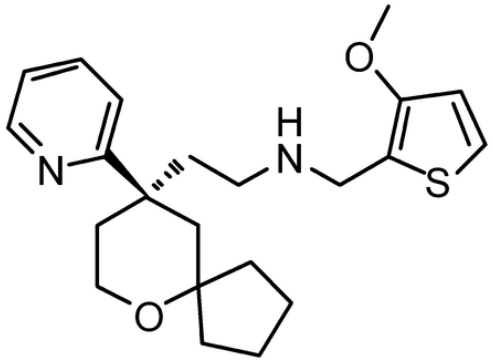


Biased ligands ai recettori Mu



Morfina

Promuove sia la via delle Proteine G sia quella delle beta arrestine



TRV-130

Fase 2b come analgesico

- **Attività analgesica**
- **< disfunzioni GI**
- **< depressione respiratorias**

Promuove solo la via delle Proteine G

Metadone…

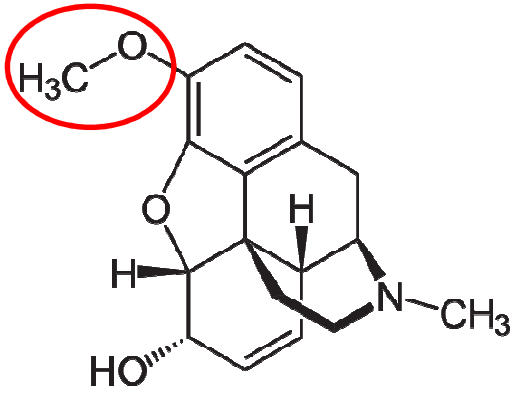
- Mu agonista e debole NMDA antagonista
- Biodisponibilità orale dal 36 al 100% (per CYP3A4 variabilià-autoinduzione).

- Interazioni con inibitori di CYP3A4 e CYP2D6
- Farmacocinetica variabile **ma molto piu' lunga dell'effetto analgesico** (emivita 5-130 ore)
- Effetto analgesico cessa dopo 5 ore: una persona con dolore potrebbe decidere di assumere altre dosi: ma il prodotto è ancora presente in circolo: rischio di overdose!

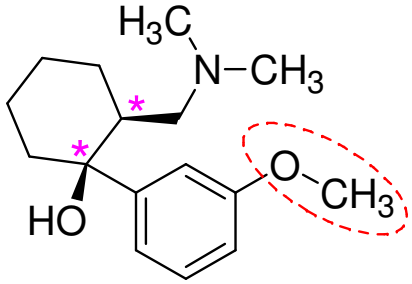
Il Tramadolo è un prodotto naturale

The bark of Nauclea latifolia contains tramadol at medicinal concentrations

Il metabolismo ha un ruolo sull'effetto…

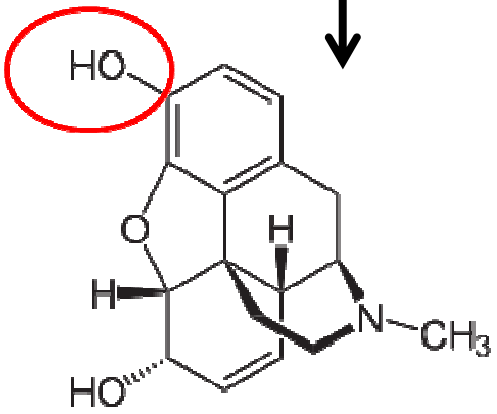


Codeina

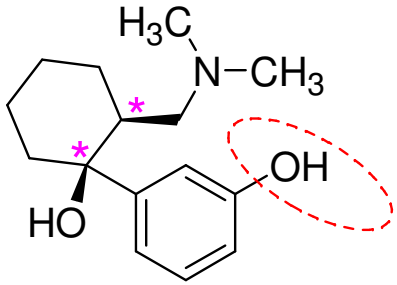


Tramadolo
Miscela di due enantiomeri: diversi effetti

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

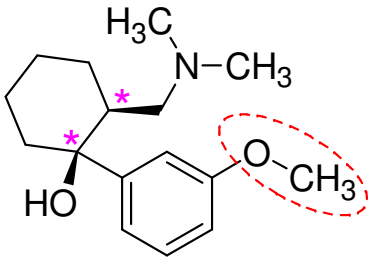


Morfina



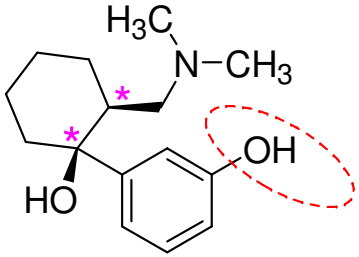
Il contributo della inibizione del reuptake
di 5-HT e NA è ridotto, azione MOR agonista
è aumentata

…dal Tramadolo al Tapentadolo

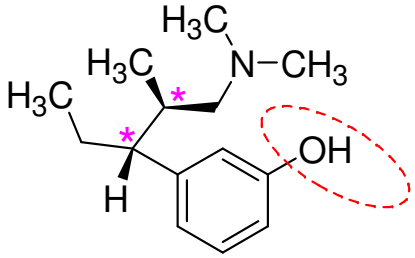


(2 enantiomeri)

Tramadolo



Metabolita



Tapentadolo
(singolo enantiomero)

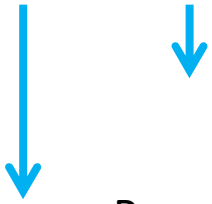
Componente oppioide maggiorata (affinità MOR)
Inibizione reuptake NA > rispetto a 5-HT
Non ci sono metaboliti attivi come analgesici
Non richiede attivazione metabolica

Dagli oppioidi al Tapentadolo via Tramadolo

PALEXIA

TRAMADOLO
CONTRAMAL
ADAMON
FORTRADOL
PRONTALGIN
TRADONAL
TRAFLASH
TRALODIE
TRAMALIN
UNITRAMA

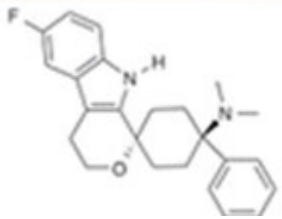
Tramadolo in associazione: **KOLIBRI, PATROL**



+ Paracetamolo

Esiste un quarto recettore per gli oppioidi

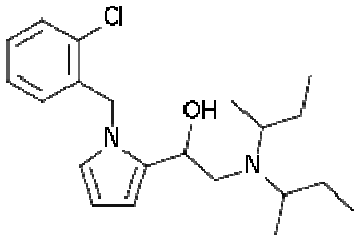
Nociceptin Opioid Receptor (NOP)



NOP full agonist-MOP full agonist	Ongoing Phase III[42, 43]	Various Pain modalities	

Cebranopadolo
Agonista sia dei recettori mu degli oppioidi che dei recettori NOP

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

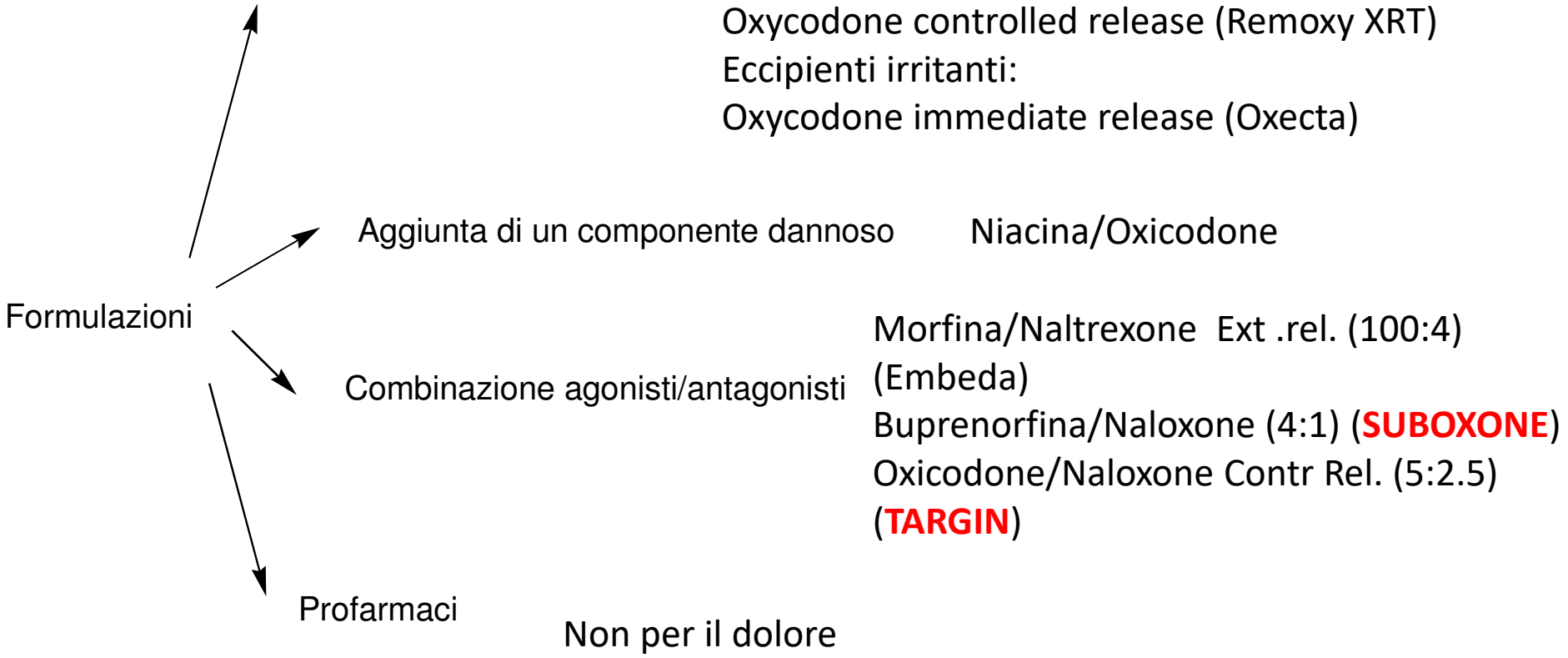


Viminolo
(**DIVIDOL**)

Oppioide sintetico Zambon

Strategie per prevenire l'abuso di oppioidi

Abuse quotient AQ = Cmax/Tmax



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:

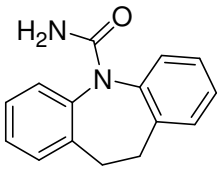
Oppioidi
Tramadolo

Farmaci di terza scelta:

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

Sviluppo storico

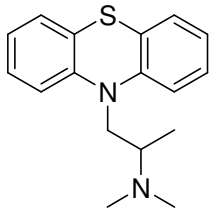
Gabapentin
e altri antiepilettici
che agiscono sui
canali del calcio
($\alpha 2\delta 1$)



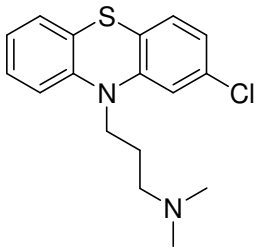
Carbamazepina

(antiepilettico)

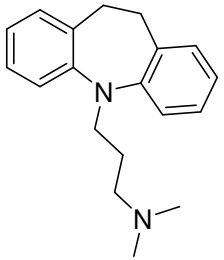
Nevralgia del trigemino



Prometazina
(antistaminico anti-H1)



Cloropromazina
(antipsicotico)



Imipramina
(antidepressivo)

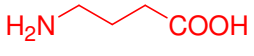
Depressione e sindrome di
dolore cronico sono spesso
associate

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

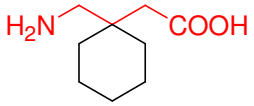
Azione sui neurotrasmettitori
rilasciati nelle fibre discendenti

NA > 5-HT
SNRI meglio di SSRI

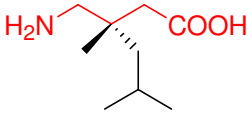
Analoghi del GABA antiepilettici interagenti con le subunità alfa2-delta1 dei canali del calcio di tipo N



GABA-Acido gamma-ammino butirrico



Gabapentin: **GABAPENTIN, NEURONTIN**



Pregabalin: **LYRICA**. Approvato da FDA per il trattamento della neuropatia diabetica e della neuralgia posterpetica. 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 → **Real world (2007-2012)**

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

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

Emerging dugs for neuropathic pain: 25 NMEs in Phase II o III Clinical trials

Calcium channel antagonists
Vanilloid receptor antagonists
Potassioum channel agonists
NMDA antagonists
Novel opid 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 inhibitoir

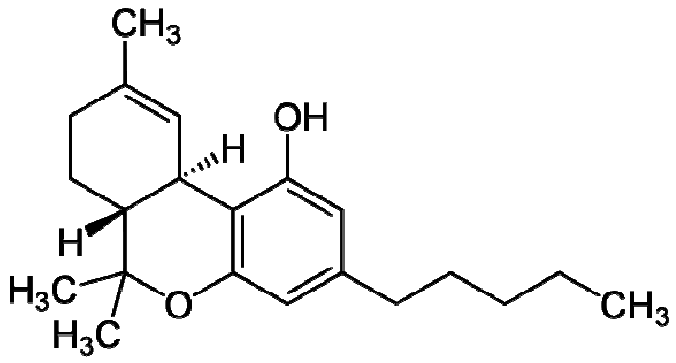
L’Italia è un paese senza dolore…

..ma le statistiche pubblicate sul «Libro bianco sul dolore cronico» ci dicono che in confronto con gli altri paesi europei consumiamo molti piu’ FANS e meno oppioidi, anche se i pazienti affetti da dolore che necessitano di terapia per il trattamento del dolore sono in numero uguale.

Perché?
Timori del medico a prescrivere?
Timori del paziente ad assumere farmaci di certe categorie terapeutiche?

Cannabinoidi

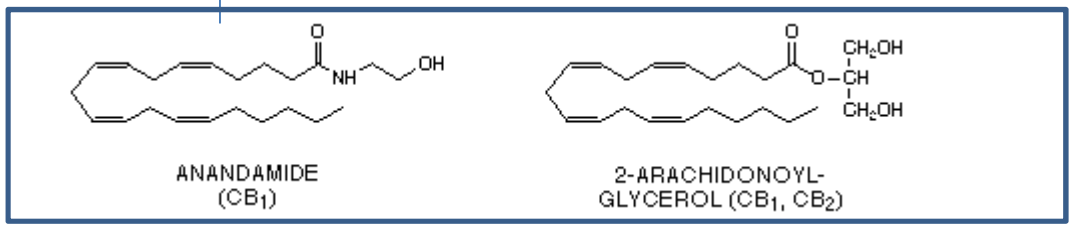
- **SATIVEX** spray oromucosale: estratto di Cannabis titolato in delta9-THC e cannabidiolo

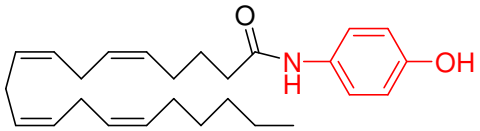


Endocannabinoidi e paracetamolo…

Metabolismo (idrolisi)
FFAH

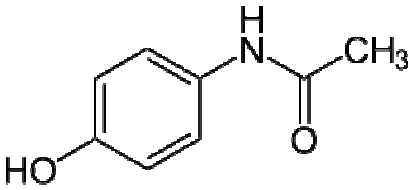
Endocannabinoidi





AM-404

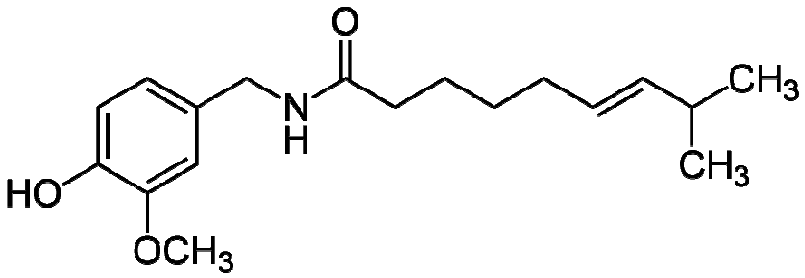
Metabolismo



PARACETAMOLO

Sintetizzato da FAAH
Attivatore diretto di TRPV1
Indirettamente attiva i CB1

Capsaicina…



Principio attivo del peperoncino piccante
Agisce stimolando i recettori TRPV1 fino a provocarne desensitizzazione

Che ci aspetta il futuro?

- Differenza potenziale nei meccanismi del dolore tra diverse eziologie di dolore, per di piu' eterogeneicità di fenotipi di dolore tra pazienti con la stessa diagnosi: medicina personalizzata (corretta diagnosi e adeguato trattamento in funzione del tipo e non della intensità del dolore)
- Cause multiple: quindi vantaggio potenziale nell'uso di terapia di combinazione o di farmaci multitarget

International Association for the Study of Pain
IASP
Working together for pain relief

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
convenzionali,
supporto psicologico e, tra i farmaci, dei corticosteroidi..