



**SCACCO
MATTO**

MMG

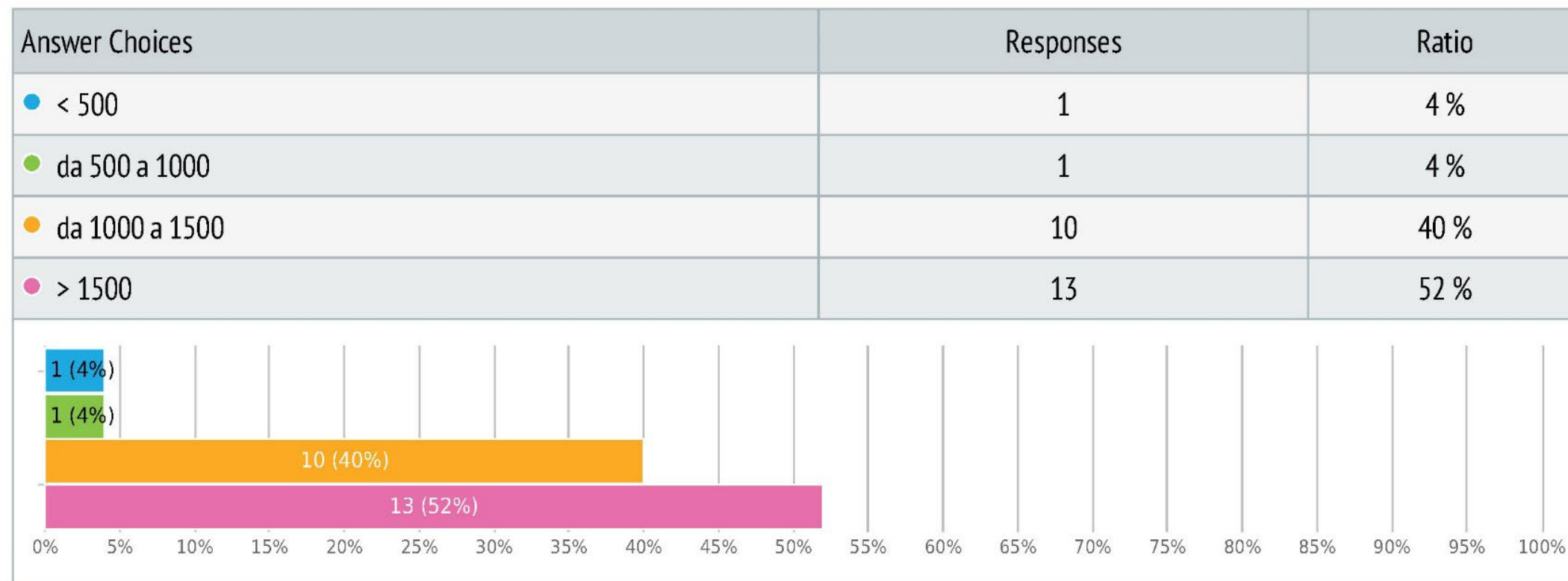
DOLORE - DERMATITI - RISK MANAGEMENT



1. Quanti soggetti affetti da dolore cronico non oncologico ritiene di avere nell'ambito della Sua popolazione di assistiti?
2. Quali sono gli scopi che si prefigge nell'impostare la terapia antalgica ai Suoi pazienti con dolore cronico non oncologico?
3. Di fronte ai Suoi pazienti con dolore cronico non oncologico di *origine nocicettiva*, quale categoria di farmaci usa più frequentemente in prima battuta?
4. Di fronte ai Suoi pazienti con dolore cronico non oncologico di *origine neuropatica*, quale categoria di farmaci usa più frequentemente in prima battuta?
5. Qual è il principale determinante che La influenza nell'impostazione della terapia per dolore cronico non oncologico per i Suoi pazienti?

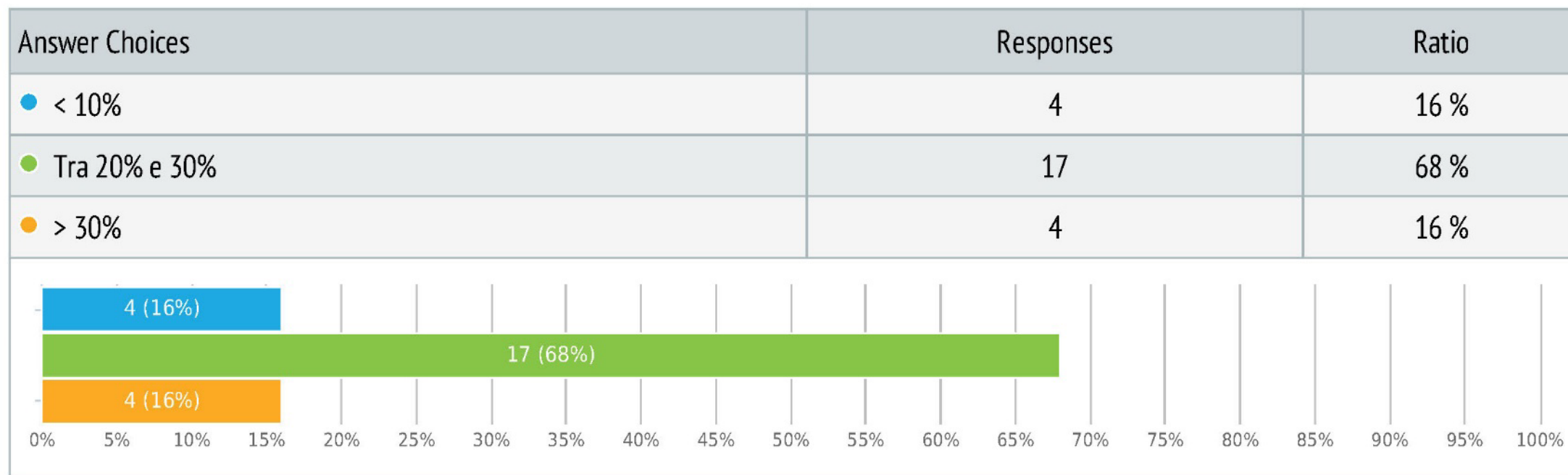
Da quanti pazienti e' composta la sua popolazione di assistiti?

Single choice, answers 25x, unanswered 0x



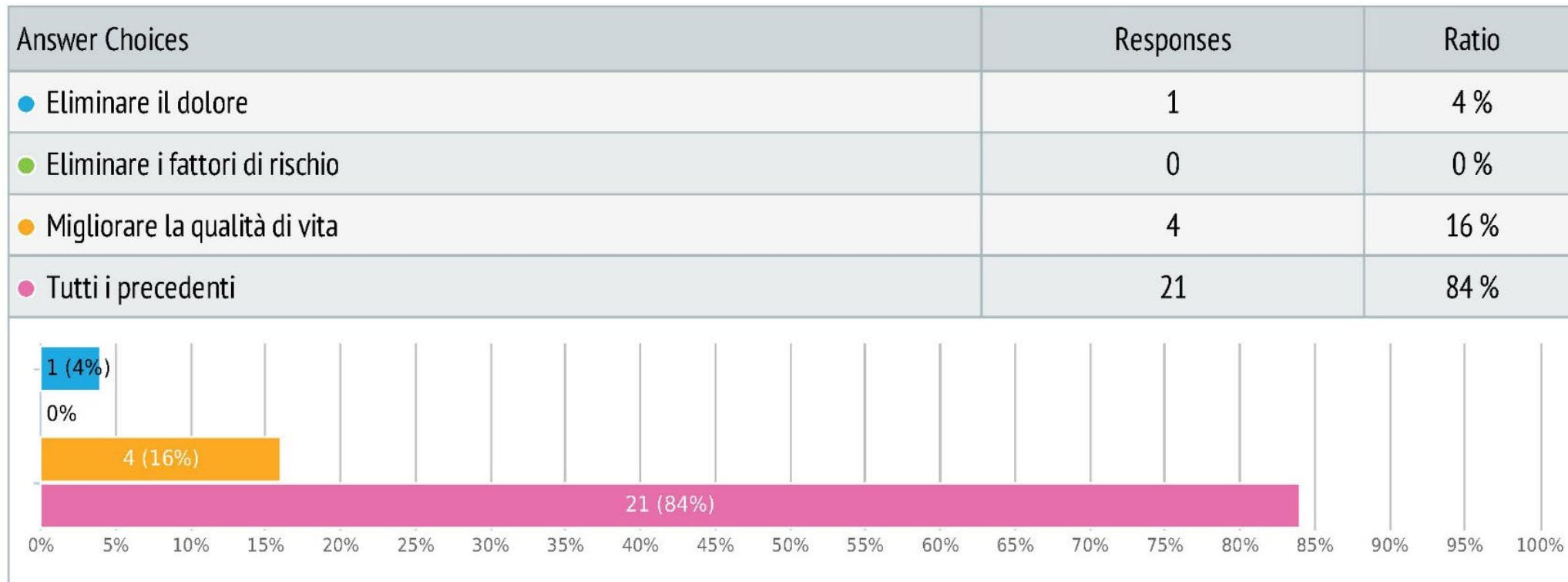
Quanti soggetti affetti da dolore cronico non oncologico ritiene di avere nell'ambito della Sua popolazione di assistiti? N. pazienti con dolore cronico non oncologico:

Single choice, answers 25x, unanswered 0x



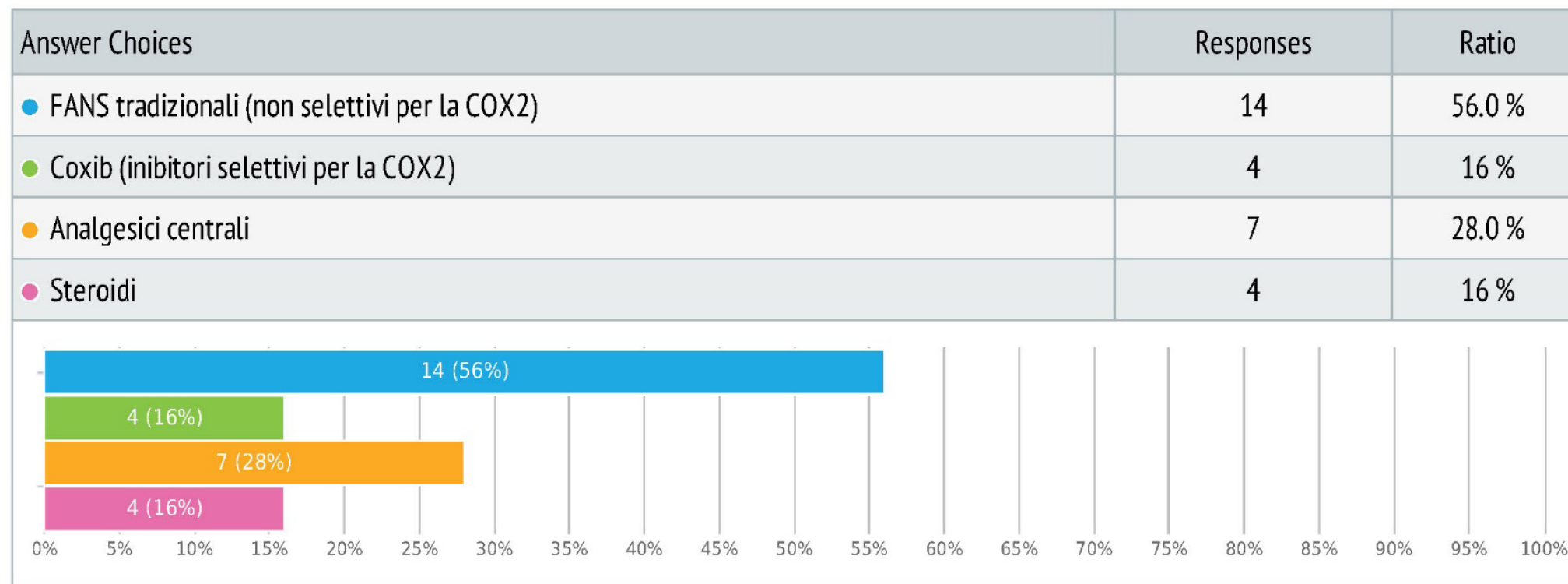
Quali sono gli scopi che si prefigge nell'impostare la terapia ai Suoi pazienti con dolore cronico non oncologico?

Multiple choice, answers 25x, unanswered 0x



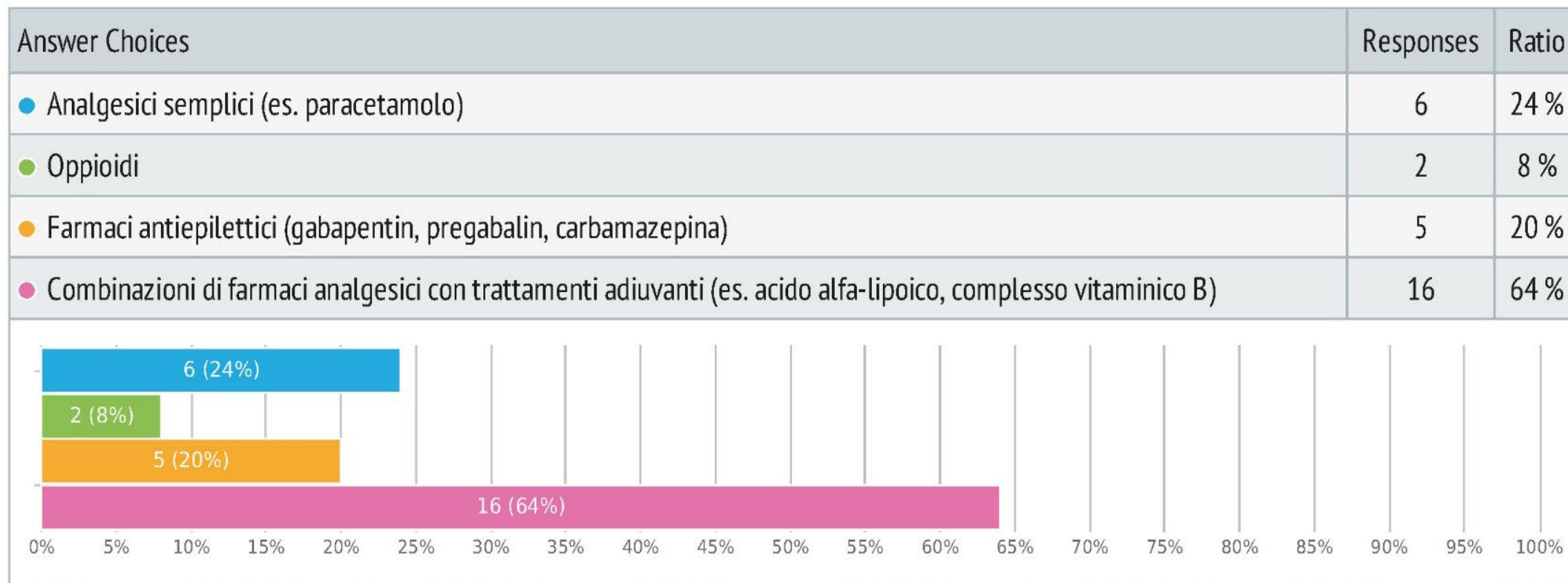
Di fronte ai Suoi pazienti con dolore cronico non oncologico di origine nocicettiva, quale categoria di farmaci usa più frequentemente in prima battuta?

Multiple choice, answers 25x, unanswered 0x



Di fronte ai Suoi pazienti con dolore cronico non oncologico di origine neuropatica, quale categoria di farmaci usa più frequentemente in prima battuta?

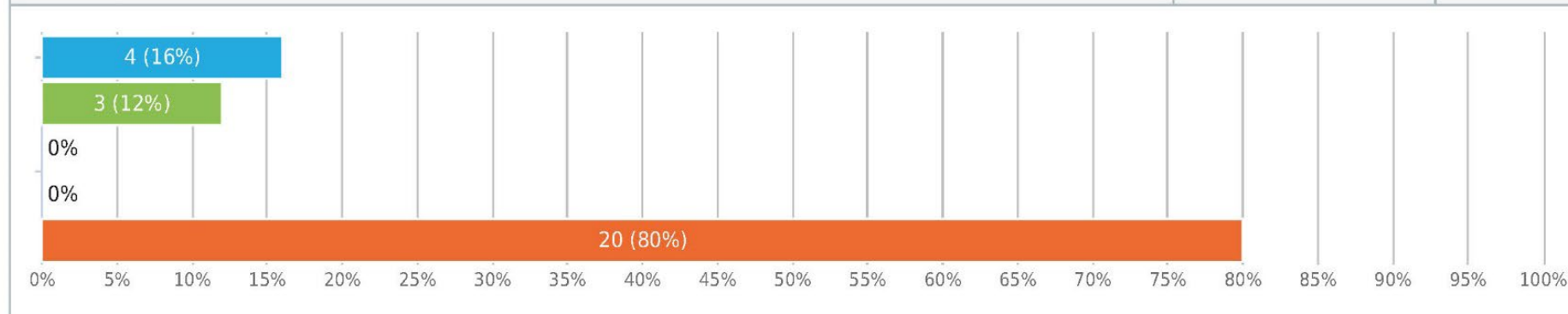
Multiple choice, answers 25x, unanswered 0x



Qual è il principale determinante che la influenza nell'impostazione della terapia per dolore cronico non oncologico per i Suoi pazienti?

Multiple choice, answers 25x, unanswered 0x

Answer Choices	Responses	Ratio
● Efficacia	4	16 %
● Tollerabilità	3	12 %
● Riduzione dell'impiego di farmaci gastroprotettori	0	0 %
● Risparmio in termini di spesa sanitaria	0	0 %
● Tutti i precedenti	20	80 %



DEFINIZIONE DI DOLORE

Il dolore è definito come:

- un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, attribuita a o descritta in termini di danno tessutale reale o potenziale
- il dolore è sempre soggettivo
- ciascun individuo impara ad attribuire questo termine in base alle esperienze di sofferenza provate nei primi anni di vita
- si tratta di una sensazione che viene riferita a una parte o più parti del corpo, ma è anche un'esperienza negativa che assume una valenza emotiva

APPROCCIO GLOBALE AL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO

Una gestione globale del dolore cronico comprende:

Valutazione del dolore

Strategia terapeutica

Assistenza continua



VALUTAZIONE DEL DOLORE

La valutazione clinica del dolore cronico comprende:

- **meccanismo fisiopatologico**: distinzione fra dolore nocicettivo (somatico e viscerale), neuropatico, idiopatico e misto;
- **caratteristiche temporali**: le grandi categorie di dolore acuto e cronico sono articolate in sindromi dolorose subacute, episodiche, intermittenti;
- **intensità del dolore**: studi sulle descrizioni spontanee del proprio dolore da parte di pazienti hanno visto l'utilizzo di più di 120 parole diverse.

VALUTAZIONE DEL DOLORE: Meccanismo fisiopatologico

DOLORE NOCICETTIVO

- È il **dolore “fisiologico”**.
- Strutture periferiche appositamente e finalisticamente dedicate alla rilevazione di insulti e di danni tissutali, i **nocicettori** presenti in strutture somatiche o viscerali, vengono attivati e trasmettono l’impulso alle strutture centrali.
- I nocicettori sono rappresentati dalle “terminazioni periferiche libere” di neuroni sensitivi primari. Sono presenti **nella cute, nel muscolo, nel periostio, nella capsula degli organi interni e sulle parete dei vasi e degli organi cavi**
- In genere esso è correlato con l’entità del danno tissutale.
- Il **dolore nocicettivo somatico** è spesso **localizzato** e può essere descritto come **penetrante, urente, lancinante o gravativo**.
- Il **dolore nocicettivo viscerale** è spesso **poco localizzato** e può essere identificato come **sordo o crampiforme**.

VALUTAZIONE DEL DOLORE: Meccanismo fisiopatologico

DOLORE NEUROPATICO

- È caratterizzato da **danno o disfunzione del tessuto nervoso periferico o centrale**, che provoca stimolazioni nervose, croniche ed automantenentesi.
- Il dolore è spontaneo: **urente, penetrante, lancinante**
- Può essere associato a
 - Sintomi in negativo: **Ipoestesia** al tatto, agli stimoli termici di caldo e freddo
Ipoalgesia al pizzicamento
Aumento della soglia del dolore termico
 - Sintomi in positivo: **Parestesie**: *sensazioni abnormi non dolorose*
Disestesie: *sensazioni abnormi spiacevoli*
Allodinia: *sensazione dolorosa evocata da uno stimolo non nocicettivo*
Iperalgesia: *risposta abnorme a uno stimolo nocicettivo*
Iperpatia: *esagerata risposta dolorosa a stimoli nocicettivi o non nocicettivi*

NOCICEZIONE

E' la fase che dà inizio all'esperienza dolorosa

Rilevamento di un danno tissutale periferico: recettori

Trasmissione dell'informazione al SNC

Nocicettori: recettori ad alta soglia

Recettori sensoriali: polimodali (afferenti a fibre C); meccanici (fibre A delta)

Terminazioni nervose libere (fibre C, amieliniche; fibre A delta, mieliniche)

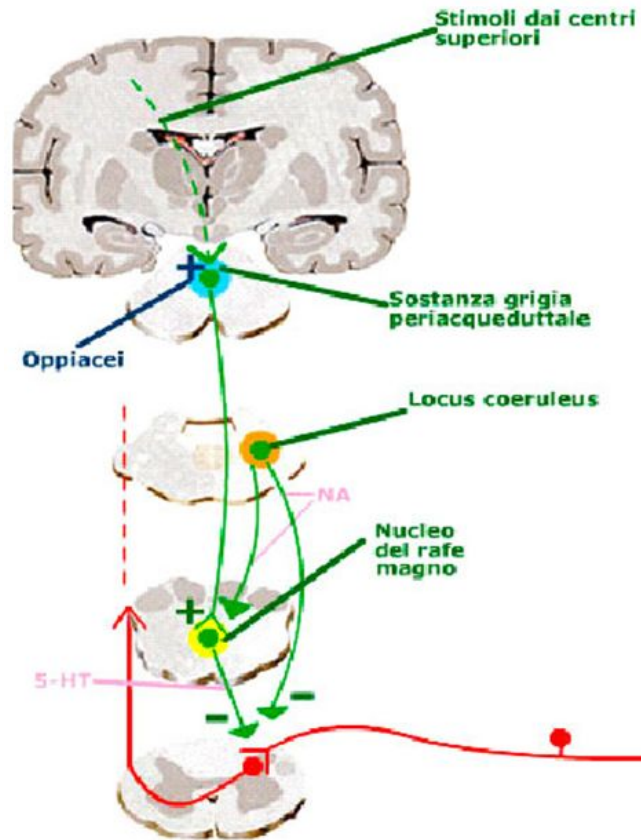
Rispondono a eventi lesivi/ sublesivi

Attivazione attraverso l'apertura di diversi canali ionici (Na, Ca)

Nocicezione

- Funzione: trasformare impulsi di energia in salve di potenziali di azione, dirottati dal SNP al SNC ⇔ Trasduzione dello stimolo
- Trasmissione dello stimolo: via spinotalamica
- Modulazione dello stimolo: vie discendenti

Modulazione discendente

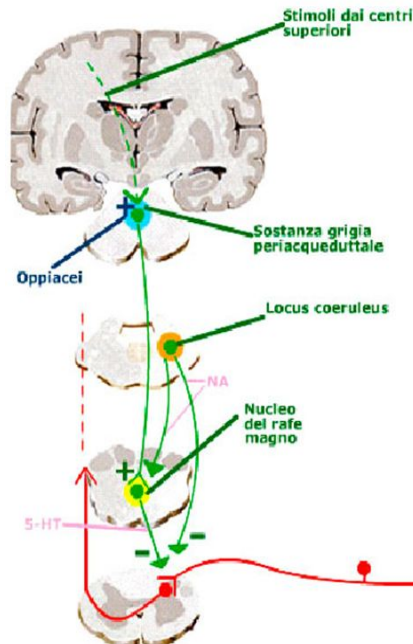


- Le vie inibitorie discendenti partono da alcuni nuclei del tronco cerebrale (locus coeruleus e nucleo del rafe magno) e raggiungono i neuroni spinali.
- I neurotrasmettitori coinvolti sono la noradrenalina (NA) e, soprattutto, la serotonina (5-HT).
- I neuroni serotoninergici del nucleo del rafe magno vengono attivati anche da fibre provenienti dal grigio periacqueduttale (PAG), un'area mesencefalica particolarmente ricca di recettori per gli oppiacei.

Nocicezione

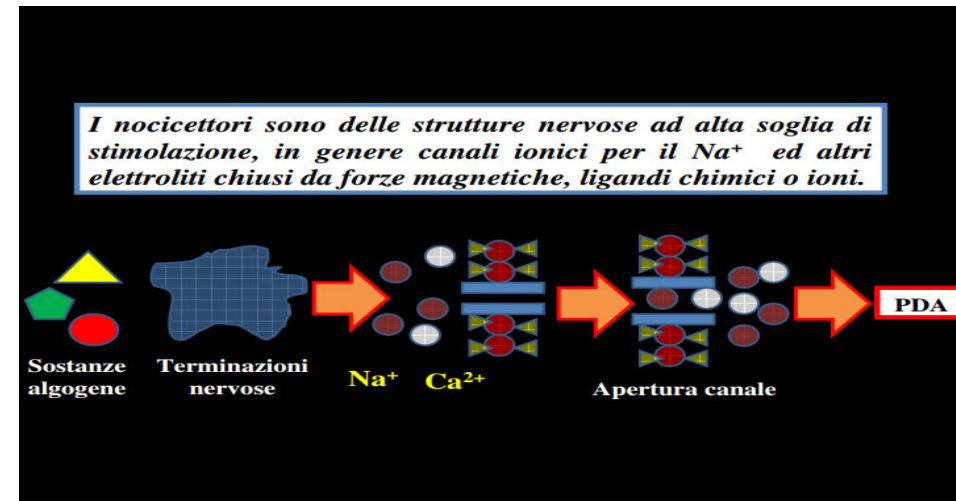
- La percezione del dolore è funzione dell'interazione tra i precedenti sistemi, di trasmissione e di modulazione antinocicettiva.

Modulazione discendente



- Le vie inibitorie discendenti partono da alcuni nuclei del tronco cerebrale (locus coeruleus e nucleo del rafe magno) e raggiungono i neuroni spinali.
- I neurotrasmettitori coinvolti sono la noradrenalina (NA) e, soprattutto, la serotonina (5-HT).
- I neuroni serotoninergici del nucleo del rafe magno vengono attivati anche da fibre provenienti dal grigio periacqueduttale (PAG), un'area mesencefalica particolarmente ricca di recettori per gli oppiacei.

- Il primum movens è però nel meccanismo di trasduzione dello stimolo



Nocicezione

- Tra stimolo nocicettivo ed esperienza soggettiva del dolore intervengono diverse componenti
 - Sensoriali
 - Cognitive
 - Affettive
 - Motivazionali
- Si possono distinguere due componenti del dolore
 - Algognosia: percezione corticale cosciente (via talamo-corticale)
 - Algotimia: risonanza affettiva del dolore fisico (sistema limbico)
- Sofferenza: risposta negativa al dolore, amplificata da componenti emotivo-caratteriali: paura, ansia, depressione, violenza

Nocicezione

- La reazione al dolore è quello che una persona fa e dice, o non fa e non dice, in merito all'attualità clinica
- Non è ambito comportamentale, ma corollario importante a una terapia di fondo, il più possibile causale
- Dolore somatico
 - Lancinante, penetrante, gravativo, urente
- Dolore viscerale
 - Sordo, crampiforme, mal localizzabile
- Membrane periviscerali
 - Penetrante, lancinante

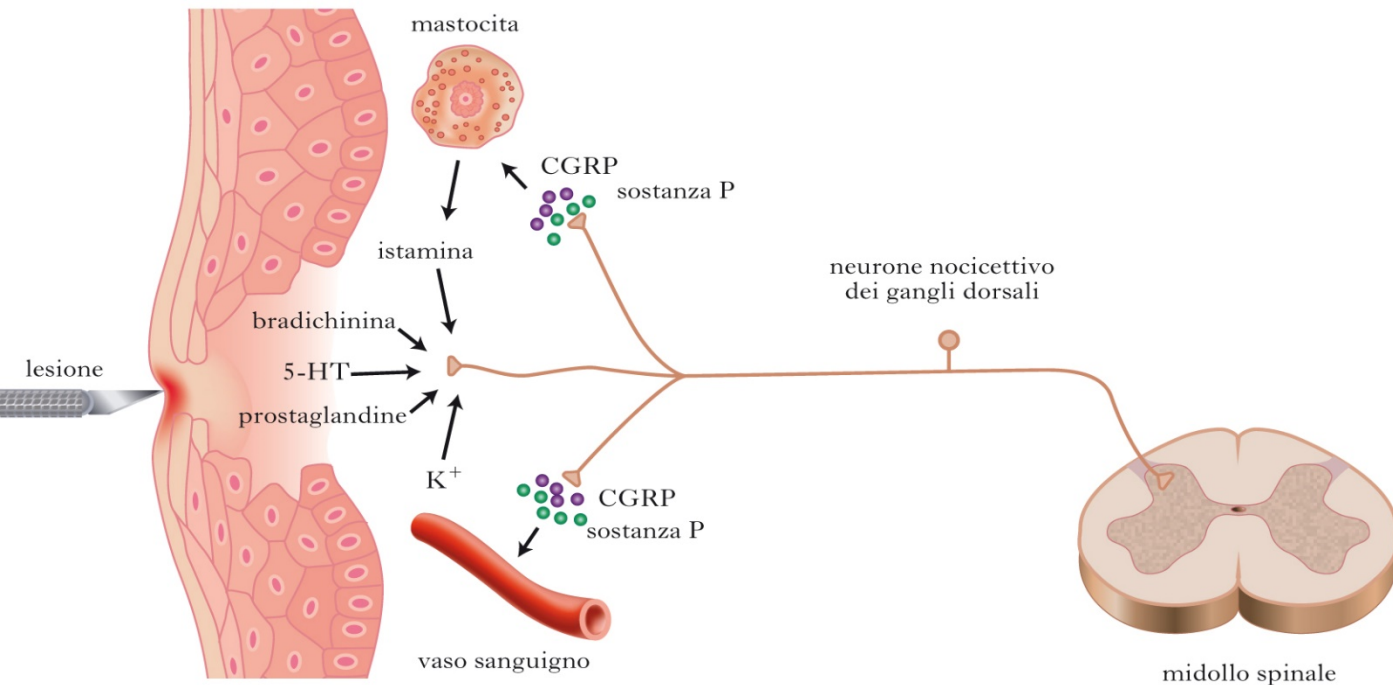
Nocicezione

- Origine

- lesione delle terminazioni nervose dei tessuti

- Sede

- Superficiale cutaneo (ferita)
- Superficiale mucoso (lesione)
- Profondo somatico (dolore osteoartromuscolare, neuropatie)
- Profondo viscerale (distensione foglietti epatico, pericardico, pleurici)

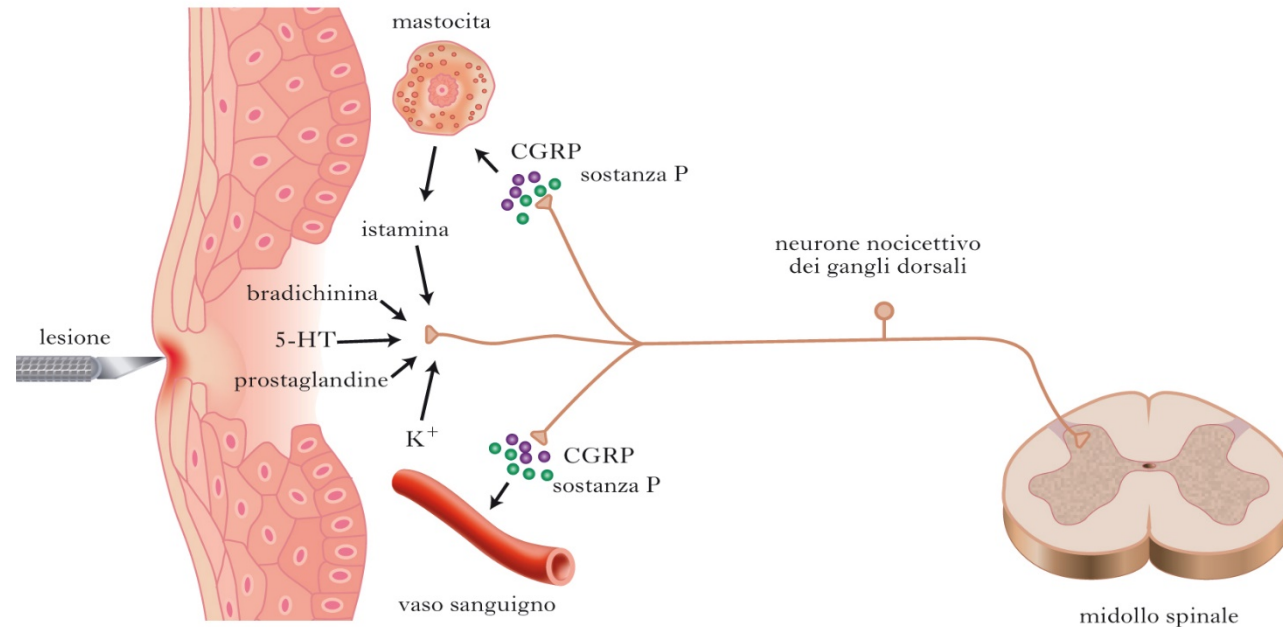


Nocicezione

Sostanze algogene: stimolazione/ sensibilizzazione

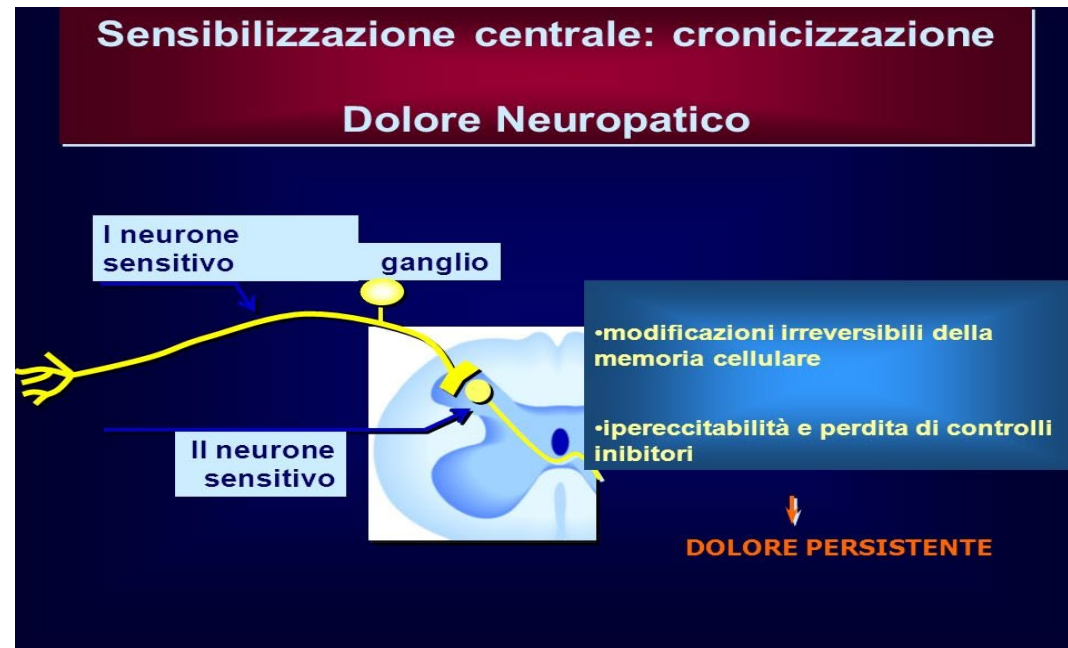
- Ioni H, Na, K, Ca
- Radicali liberi
- Bradichinina
- Prostaglandine
- Istamina
- Serotonina, 5-HT

- Takinine (sostanza P, neurochinine, neuropeptide K)
- Ossido Nitrico – NO (regolazione Cox)
- Citochine (IL1, IL6, TNF)
- NGF



Dolore neuropatico

- Dolore sostenuto da processi somatosensoriali aberranti insorti nel sistema nervoso centrale o periferico (Portenov e Kanner)
- Risposta patologica, transitoria o permanente
- Può essere resistente al trattamento con FANS e oppioidi
- La sede anatomica delle lesioni può essere in qualsiasi punto tra il recettori e i centri corticali



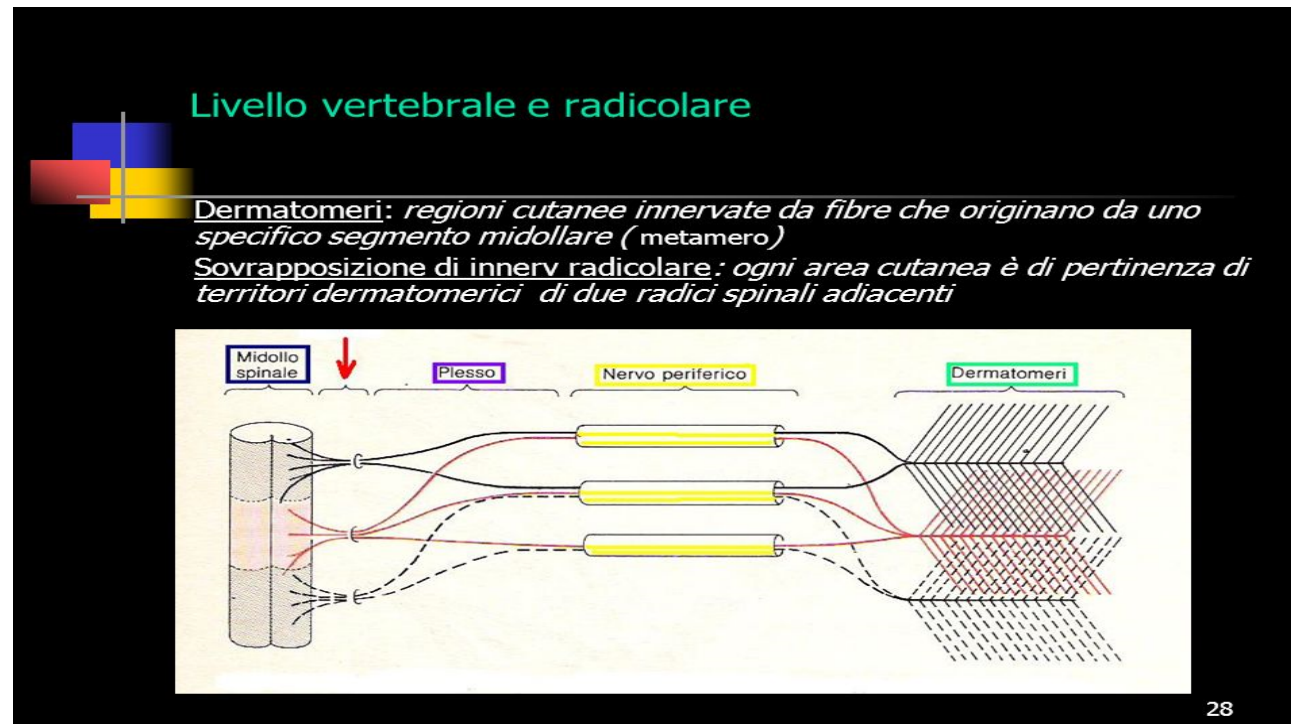
Dolore neuropatico

- **Situazioni cliniche eterogenee**
 - Quadri clinici simili in patologie diverse
 - Quadri clinici diversi in medesime patologie
 - Medesime patologie e diverse risposte alle terapie
 - Ogni meccanismo lesionale può essere responsabile di più sintomi
 - Lo stesso sintomo può essere causato da meccanismi diversi
 - I meccanismi alla base di una lesione possono modificarsi nel tempo
- In seguito al danno nervoso, si possono avere cascate di eventi biologici temporalmente correlate, ma anche no
- **Le terminazioni recettoriali e le fibre libere non funzionano adeguatamente**
 - Generazione di segnali abnormi
 - Iperattività neuroni centrali per eccesso di segnali o per deafferentazione (neuroni periferici)

Dolore neuropatico

Meccanismi

- Scariche parossistiche da focolai ectopici lungo la fibra
- Alterazioni di eccitabilità sinaptica da deafferentazione
- Sensibilizzazione centrale da input nocicettivo persistente



Dolore neuropatico

Scariche parossistiche da focolai ectopici lungo la fibra

- La reiterazione di uno stimolo (meccanico, chimico, ischemico) può provocare una breve attivazione anche in sede ectopica
- Se portato a livello di ganglio spinale (es osteofiti) o fibre nervose alterate (demielinizzate, sd canalicolari, diabete) lo stimolo può produrre raffiche di PA, cui può seguire attività postuma di lunga durata
- NA (noradrenalina), registrata a livello di recettori nocicettivi periferici, determina un brusco aumento della frequenza di scarica

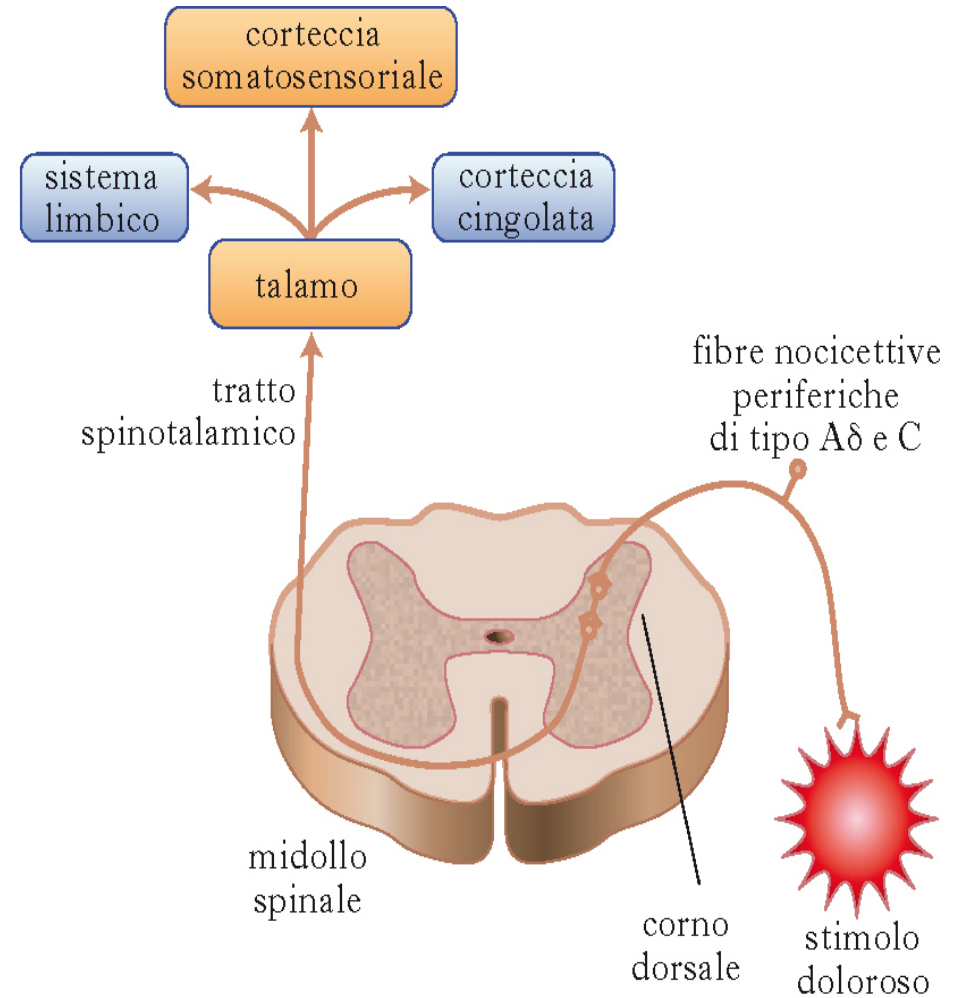
Dolore neuropatico

Eccitabilità sinaptica da deafferentazione

- La degenerazione delle fibre nervose altera il pattern di eccitabilità a livello del neurone nocicettivo midollare
- Connessioni sinaptiche multiple e più potenti
- Membrana sinaptica ipersensibile ai mediatori circolanti (deafferentazione)
- Reinnervazione da afferenti tattili (allodinia)
- Catena di eventi può essere anche plurisegmentaria

Dolore: risposte riflesse

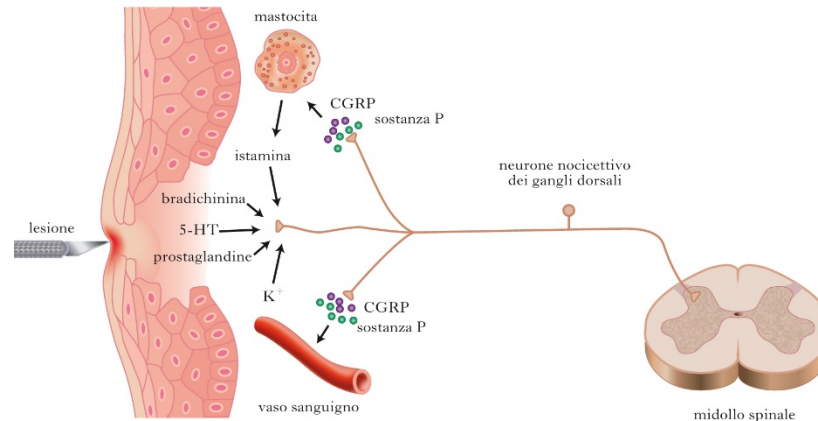
- Periferiche
- Segmentarie
- Sovrasegmentarie
- Corticali
- Elaborazione centrale del dolore



Dolore: risposte riflesse

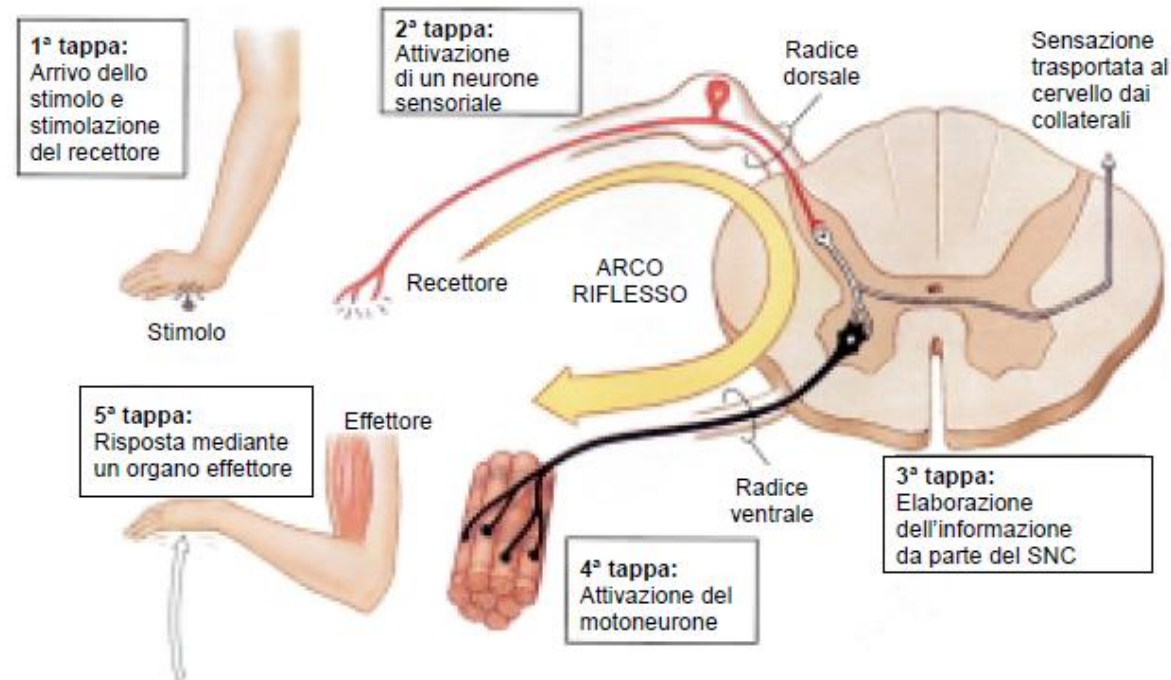
Periferiche

- Iperalgesia primaria
 - Alterazione della sensibilità **nella** zona lesa
 - Sensibilizzazione periferica
 - Elevato flusso di impulsi => Stimolazione eccitatoria recettoriale => sblocco canali Ca per periodi lunghi => PA per sommazione temporale (fenomeno wind up)
 - Risultato: amplificazione dello stimolo nella zona lesa
- Iperalgesia secondaria
 - Alterazione della sensibilità **intorno** alla zona lesa
 - Sensibilizzazione centrale
 - Stimolazione nocicettori vicini => sintesi NO sintetasi => aumento PG ++ => apoptosi cellule inibitorie => down regulation e recettori oppioidi



Dolore: risposte riflesse Segmentarie

- Reclutamento e ipereccitabilità neuronale
 - Corno anteriore midollo spinale
- Risposta riflessa motoria
 - Spasmo e contrattura: motoneuroni
- Risposta riflessa simpatica
 - Vasodilatazione dermocutanea
 - Vasocostrizione mioviscerale
 - Ipotonia gastroenterica e urogenitale



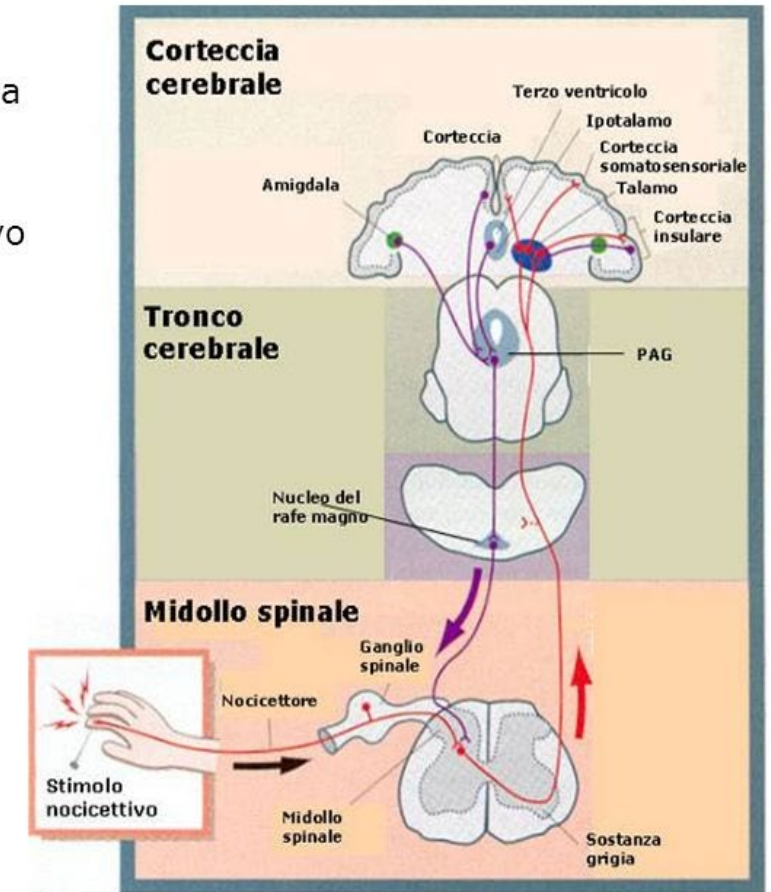
- Risposta riflessa neuroendocrina
 - Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (rilascio ADH e CRH)
 - Asse simpatico-surrene (catecolamine)
- L'input nocicettivo decorre lungo il fascio spino-reticolo-talamico
 - Sostanza reticolare
 - Centri vasomotori e respiratori bulbari
 - Nuclei ipotalamici e talamici
- Reazione allo stress e al dolore
 - > ormoni catabolizzanti (cortisolo, GH, glucagone, catecolamine)
 - > ormoni anabolizzanti, liberazione ADH
 - > consumo O₂ e produzione CO₂; > ventilazione polmonare, proteolisi, glicogenolisi, lipolisi; > glicemia, chetogenesi, acido lattico
 - Ritenzione di Na e acqua, ipokaliemia
 - > tono simpatico e < tono parasimpatico: vasocostrizione ctanea, muscolare e splancnica

- Sostanza reticolare
 - Influenza la coscienza del dolore
 - Un dolore lieve aumenta l'attenzione, un dolore importante può causare perdita di coscienza
- Midollo allungato
 - Stimolazione centri respiratori e cardiovascolari
- Talamo
 - Centro di collegamento tra midollo e corteccia
- Ipotalamo e ipofisi
 - Risposta endocrina e ormonale (endorfine ++)
- Sistema limbico
 - Reattività emozionali
 - Regolazione soglia algogena
- Corteccia cerebrale
 - Percezione dello stimolo come dolore

Una visione d'insieme

Lungo il percorso dalla periferia alla corteccia cerebrale (dove avviene la percezione del dolore) il messaggio nocicettivo attraversa tre aree fondamentali:

- il midollo spinale
- il tronco cerebrale
- il talamo



CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE: Meccanismo fisiopatologico

Tipo	Origine	Sede	Localizzazione	Esempi
NOCICETTIVO	<i>Da lesione delle terminazioni nervose dei tessuti stimolo dei nocicettori</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Superficiale 	<ul style="list-style-type: none"> - Cutaneo - Mucoso 	<ul style="list-style-type: none"> • Ferita cutanea • Lesione mucosa
		<ul style="list-style-type: none"> • Profondo 	<ul style="list-style-type: none"> - Somatico - Viscerale 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolore osseo, muscolare • Distensione capsula epatica, peritonite, pleurite
	<i>Da lesione neuronale:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Periferica</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Danno n. periferici 	<ul style="list-style-type: none"> - Demielinizzazione - Neuroma 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroma di Morton
NEUROPATICO	<i>Da lesione neuronale:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Centrale</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesione SNC 	<ul style="list-style-type: none"> - Danno del SNC 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolore post ictus
	<i>Da lesione neuronale:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mista</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesione mista 	<ul style="list-style-type: none"> - Danno misto 	<ul style="list-style-type: none"> • Nevralgia post-herpetica

CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE

Dolore: sintomo o malattia ?



Il dolore è fisiologico quando è espressione di una corretta risposta adattativa essenziale per evitare o limitare il danno tessutale



Il dolore è patologico quando è espressione di un'alterata risposta adattativa ad un danno tessutale, nervoso o non nervoso

VALUTAZIONE DEL DOLORE: misurazione

- Il dolore è una percezione soggettiva e non può essere valutato in modo obiettivo.
- Esistono degli strumenti che valutano principalmente l'intensità del dolore riportata dal paziente.
- **La misurazione del dolore è importante non tanto come dato istantaneo, quanto come monitoraggio nel tempo.**
- **Consente di valutare l'effetto delle terapie.**
- Il dolore si misura in genere attraverso scale di valutazione validate:
 - **VAS** (scala analogico visiva)
 - **Scala a "faccine"**
 - **Scala numerica (NRS)**
 - **Scala verbale** (descrittiva)

• **Scala a "faccine"**
(NRS Analogue Scale)



• Scala verbale

Pain Intensity Category Scale (4 pt)		Pain Intensity Category Scale (5 pt)	
Severe	3	Complete	4
Moderate	2	Lots	3
Mild	1	Moderate	2
None	0	Slight	1
		None	0

LEAST Possible Pain	VAS, PAIN INTENSITY	WORST Possible Pain
NO Relief of Pain	VAS, PAIN RELIEF	COMPLETE Relief of Pain

In base all'andamento temporale

Dolore acuto

- insorgenza improvvisa
- temporaneo
- pungente, localizzato, può irradiarsi
- recede spontaneamente o dopo trattamento efficace
- spesso intenso
- spesso associato ad attivazione del sistema nervoso autonomo

Dolore cronico

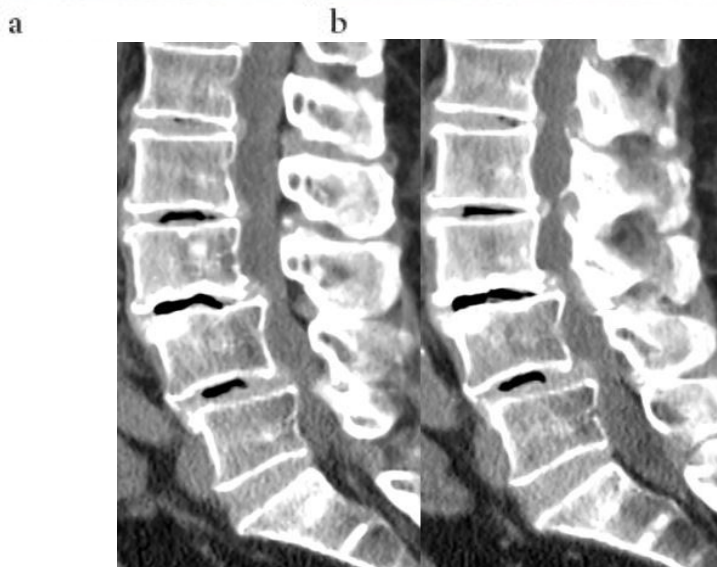
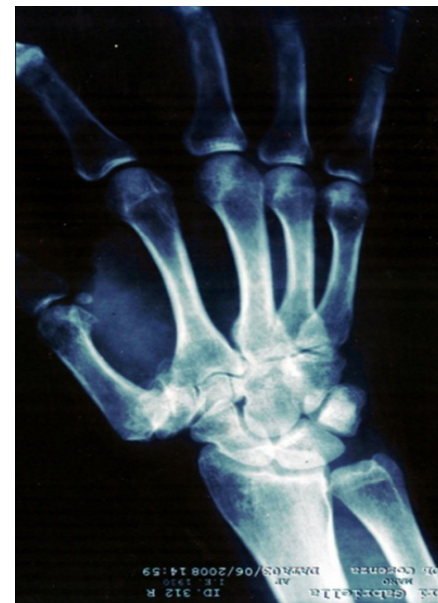
- insorgenza lenta
- persistente
- ricorrente, spesso gravativo, bruciante
- non chiaramente definito
- sordo, dolente, persistente, diffuso
- permane per almeno tre mesi.
- spesso assenza di risposta fisiologica, il paziente può presentare segni di depressione, è fiacco, sfinito

Tipo di dolore rispetto al tempo

Continuo

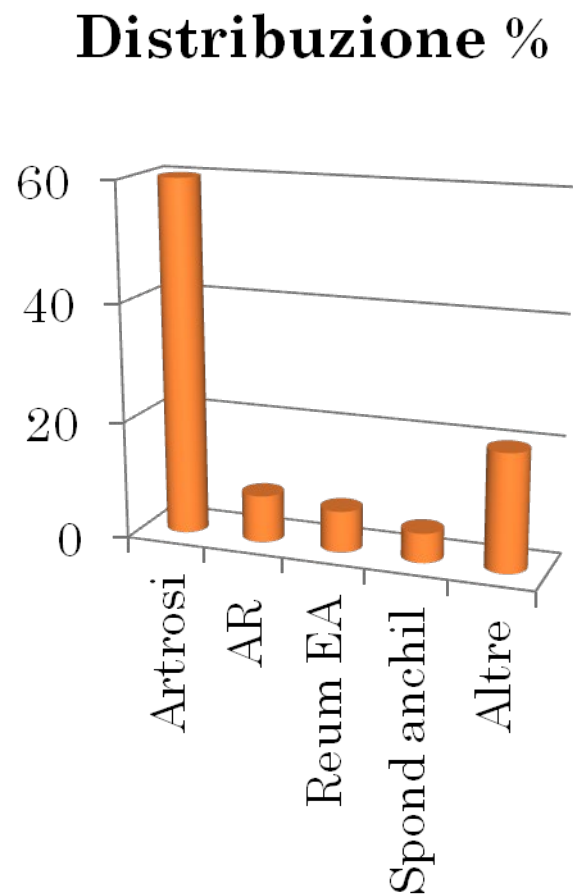
Intermittente

Artrosi



Dolore Cronico Degenerativo (DCD)

- Problema sanitario emergente
 - 25% accessi ambulatoriali MMG
- Apparato muscolo-scheletrico il più coinvolto
- Impatto negativo e costante sulla qualità di vita
- MMG sono i sanitari più frequentemente contattati per DCD
- L'osteoartrosi è la patologia più coinvolta nel DCD non neoplastico



Dolore cronico nell'Osteoartrosi

- Le patologie osteoarticolari colpiscono **il 10% circa della popolazione mondiale** e si distinguono in forme infiammatorie e forme degenerative
- **5,5 milioni** le persone colpite, in Italia, da una forma osteoarticolare
- **10%** della popolazione **sopra i 60 anni soffre di artrosi**
- **80%** degli artrosici ha una **limitazione funzionale**
- **25% non può svolgere le normali attività quotidiane**
- **Il dolore cronico nelle patologie osteoarticolari degenerative non costituisce** più un utile strumento diagnostico e prognostico ma solo **una condizione invalidante**
- Per il 55% dei pazienti con osteoartrosi, **la risoluzione del dolore è la principale preoccupazione**
- Ogni articolazione può andare incontro a un processo osteoartrosico, ma **ginocchia, anche e piccole articolazioni della mano sono i siti più comunemente colpiti.**
- A seconda dell'articolazione interessata, **la prevalenza dell'artrosi varia dal 3 al 20% nella popolazione con più di 65 anni; le donne ne sono maggiormente colpite.**

La distruzione ossea precede o segue la condropatia?

Le lesioni ossee precedono quelle cartilaginee, con una anormale produzione di mediatori infiammatori da parte delle cellule stromali e degli osteoblasti*.

“artrosi come osteoblastopatia”

* Anderson-Mac-Kenzie J.M., Int. J. Biochem Cell Biol - 2005

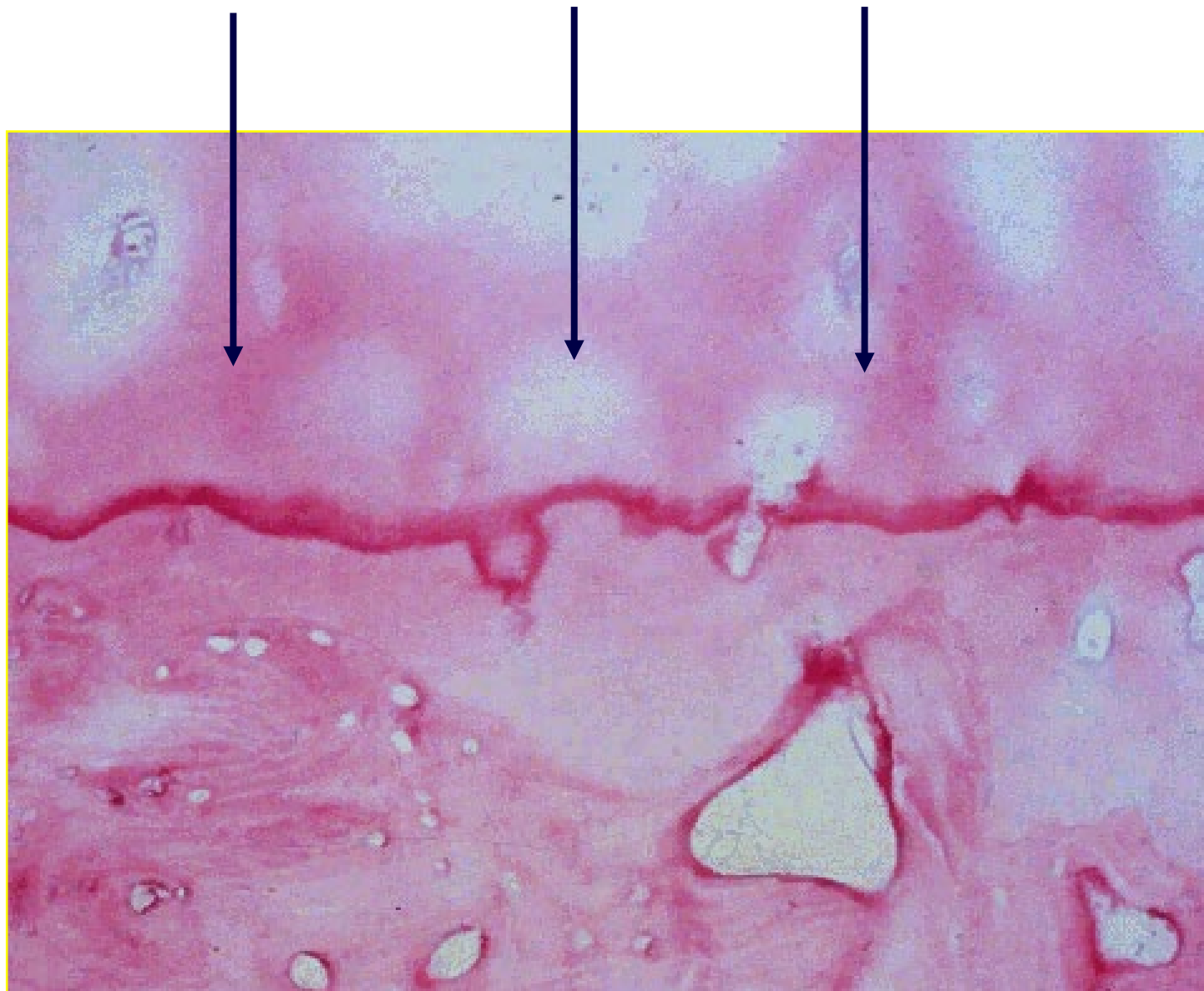
Fisiopatologia dell'Osteoartrosi

Ipotesi:

la sofferenza dell'osso sottocondrale è primaria rispetto alla sofferenza della cartilagine, che sarebbe secondaria.

Artrosi

Che cosa succede a livello di tale interfaccia?



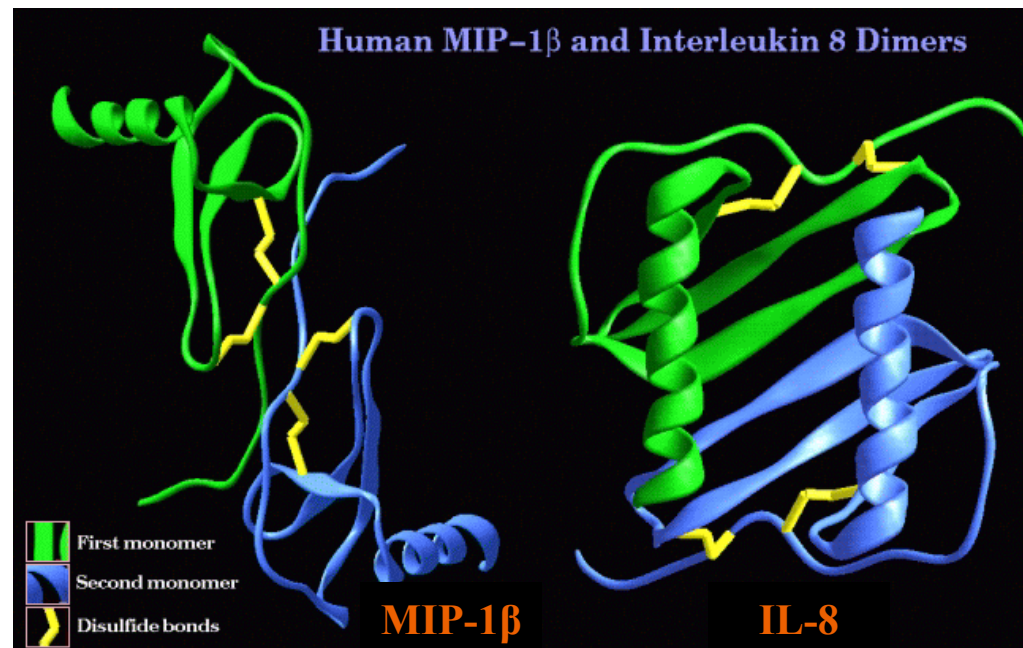
Il profilo infiammatorio dei condrociti

1^ evidenza

Indagini condotte a livello dell' RNA messaggero 2 evidenziano **una potenzialità infiammatoria dei condrociti**, in quanto questi producono un ampio pannello di mediatori infiammatori (**IL-8, GRO- α , MCP-1, MIP-1 β 3, IL-6**, osteoprotegerina).

·Rapporto OPG/ RANK-L

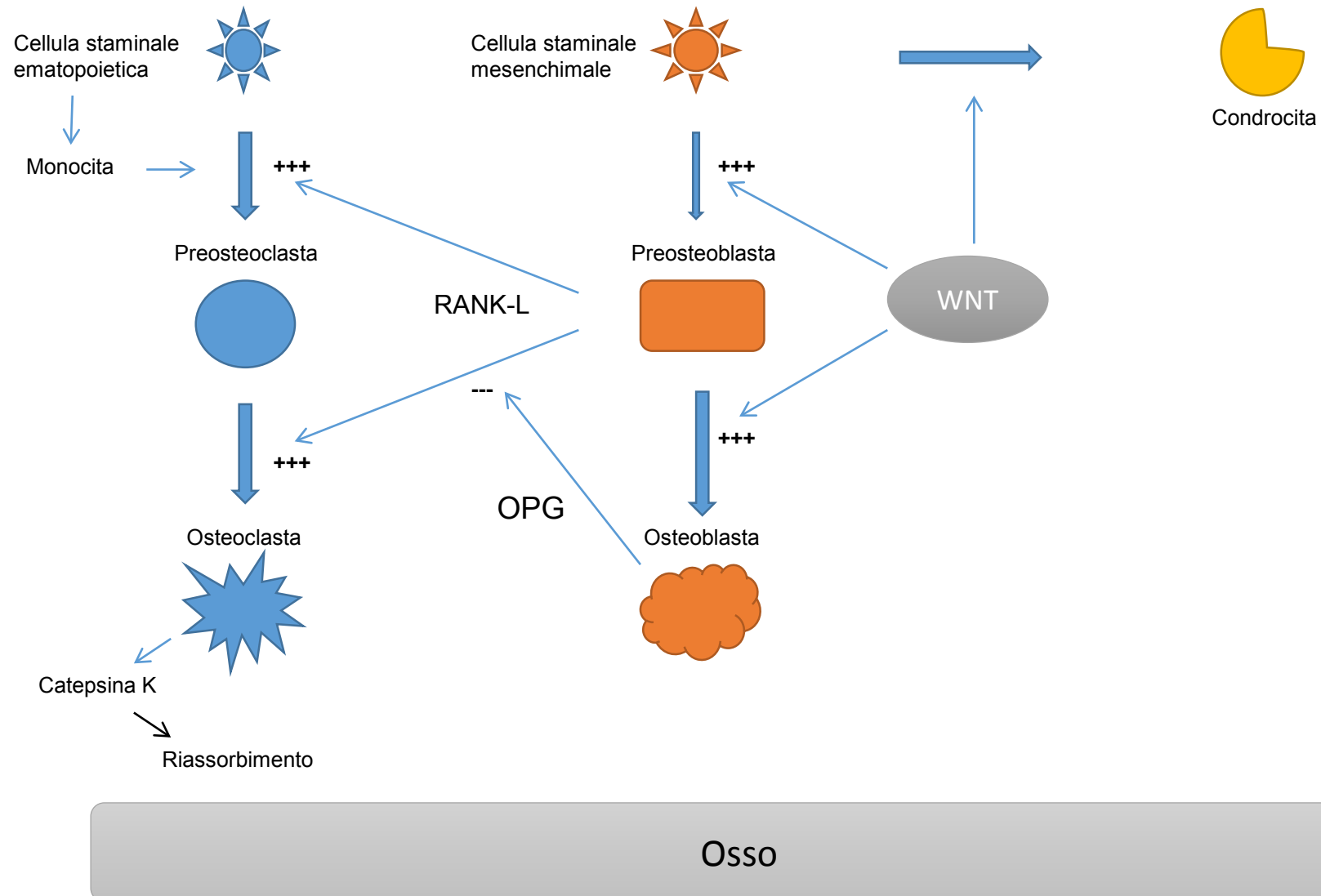
GRO- α = chemochina CXC ligand-1 o Growth regulated protein alpha precursor o Melanoma Growth stimulating activity o Neutrophil activating protein 3 (NAP-3);
MCP = Monocyte Chemotactic Protein;
MIP = Macrophage Inflammatory Protein.



“Il condrocita come cellula infiammatoria”

Rimodellamento osseo

Fisiologia metabolismo minerale

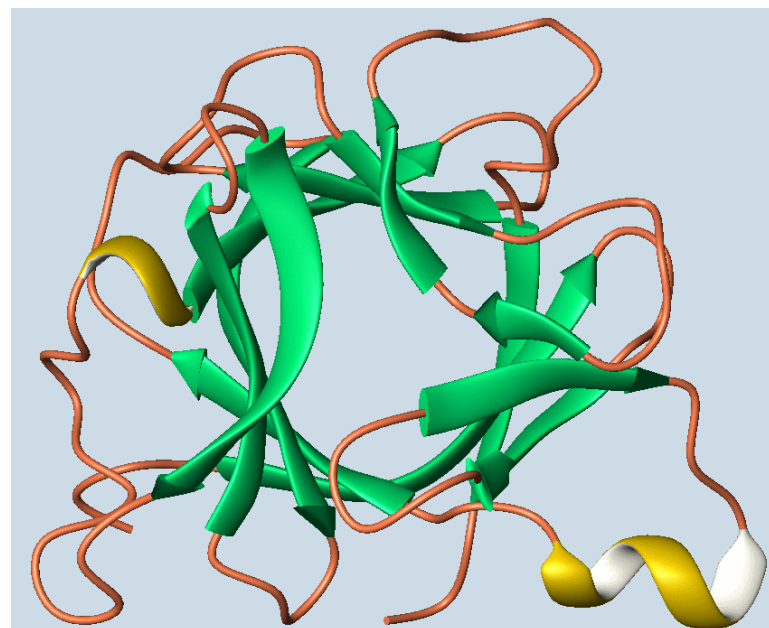


Il profilo infiammatorio dei condrociti 2^a evidenza

Colture d'organo ottenute da tessuto OA mostrano che **IL-8** e **MCP-1** sono presenti a livelli elevati e a **concentrazione superiori** rispetto a quello della citochina infiammatoria **IL-1 β** .

Molte di queste molecole sono **geni target della via NF-kB** (fattore nucleare di attivazione B-cells) e lo stesso fattore di trascrizione risulta sovraespresso nei condrociti OA.

IL-1 β



“Il condrocita come cellula infiammatoria”

Il profilo infiammatorio dei condrociti 3^a evidenza

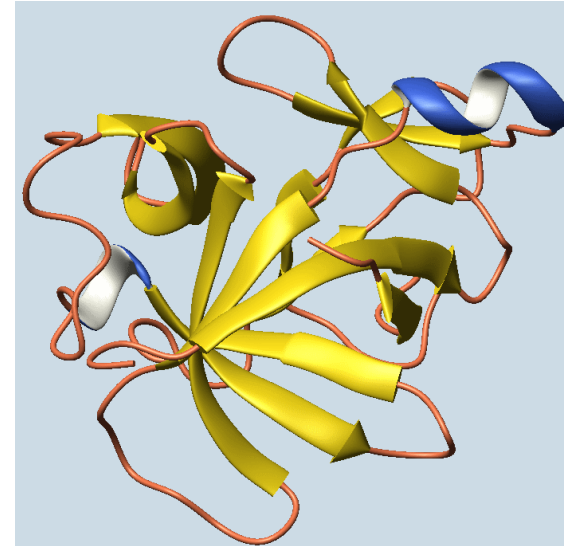
I condrociti possiedono recettori funzionali per le **chemochine** e l'interazione con questi ligandi è in grado di promuovere diverse funzioni:

- ❑ rilascio di enzimi ad attività degradativa della matrice extracellulare;
- ❑ apoptosi condrocitaria
- ❑ proliferazione e rilascio di catepsina B.

Destutturazione della matrice

L'**IL-1 β** è considerata la principale citochina implicata nel “**primum movens**” della distruzione della cartilagine (quindi un ottimo bersaglio terapeutico). Questa citochina pro-infiammatoria determina:

- Incremento di altri fattori pro-infiammatori (prostanoidi), ossido nitrico (NO), etc...;
- Incremento di enzimi litici;
- Inibizione di inibitori fisiologici di enzimi litici;
- Inibizione della sintesi della matrice (collagene).



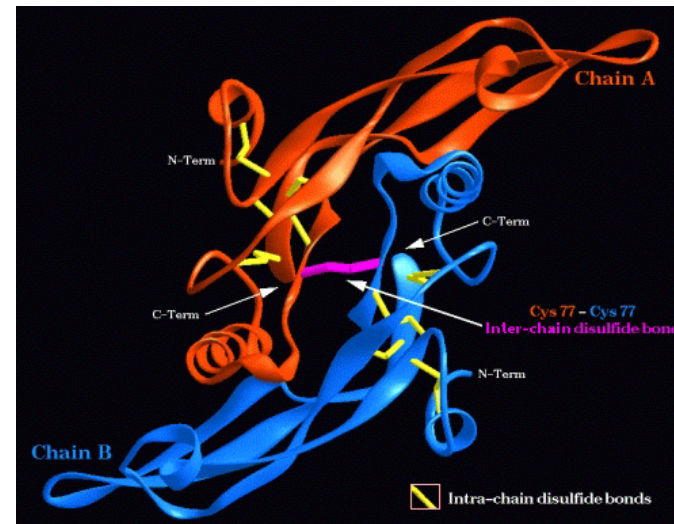
IL-1 β

Destutturazione della matrice e flogosi

Tra i **fattori di crescita** un ruolo nella formazione e nel metabolismo della cartilagine è attribuito alle **proteine morfogenetiche dell'osso (BMPs)** che derivano dalla super-famiglia del **TGF- β** . (Fattore di crescita trasformante beta)

In questa famiglia, la **BMP-2** e la **BMP-4** sono sovraesprese nella cartilagine della OA (stimolate dalla citochina IL-1 β). **Ma è stata dimostrata anche una sovraespressione degli antagonisti delle BMP (follistatina e gremlina)**, da cui ne consegue una progressione del danno.

TGF- β



“La flogosi della matrice”

TGF- β

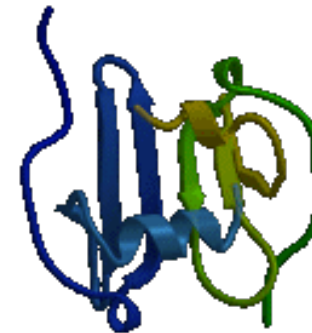
1. Controlla proliferazione e differenziazione nella maggior parte delle cellule
2. Svolge un ruolo nelle immunità, nel cancro, nell’asma bronchiale, nel diabete, nel Parkinson e nell’AIDS
3. La sovraespressione è responsabile della s. di Marfan (Au)
4. Le cellule tumorali aumentano la produzione di **TGF- β**

Evoluzione: Aumentato turnover

IL-1 e TNF- α determinano un aumentato rilascio di fosfatasi alcalina e di acetil-beta-glucosamidasi, responsabile del rimodellamento osseo.

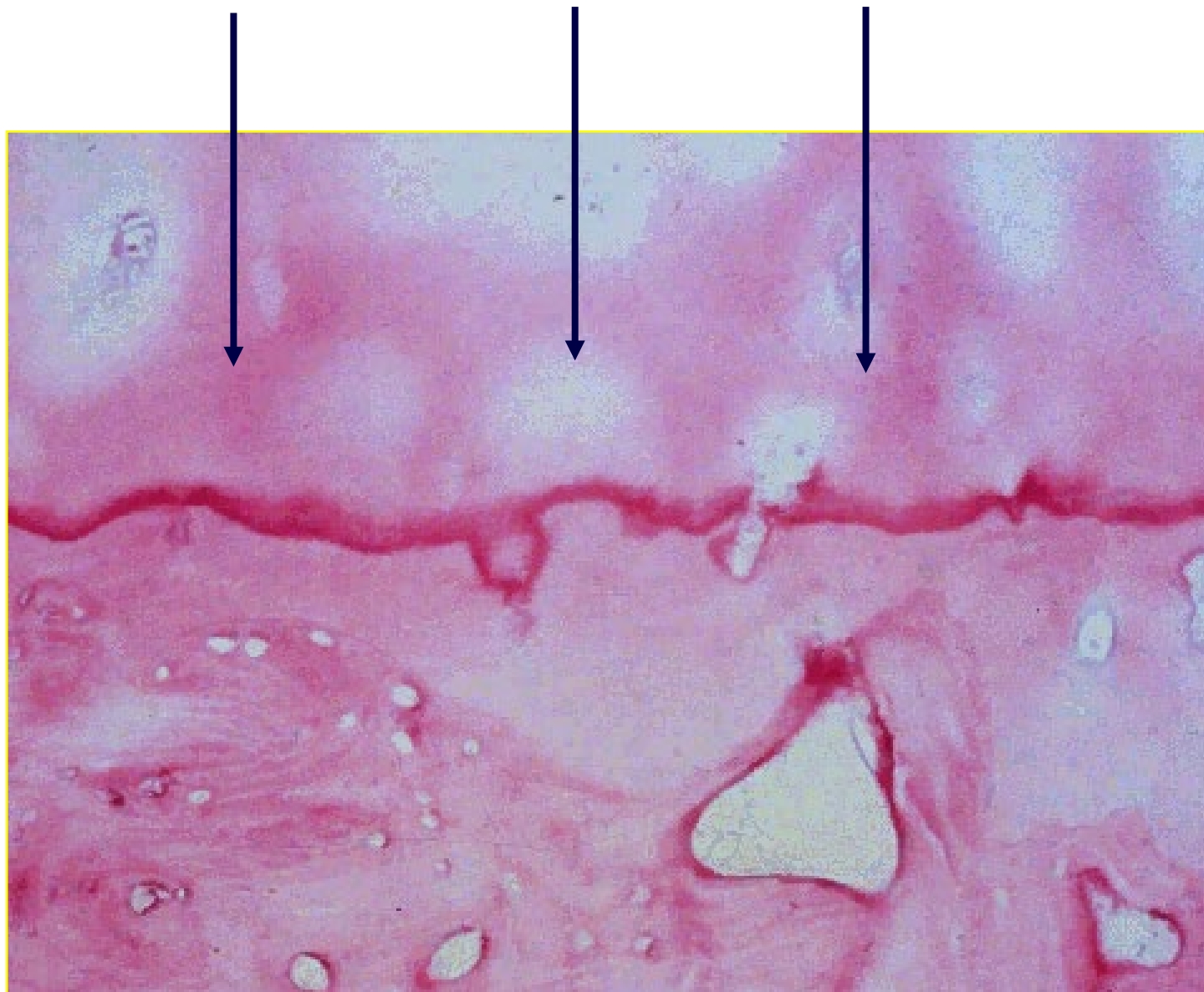
SDF-1 (stromal cell derived factor 1), prodotto a livello della sinovia OA e del midollo osseo, è in grado di promuovere il differenziamento e l'attività dei precursori osteoclastici.

SDF-1



Artrosi

Che cosa succede a livello di tale interfaccia?



Osteoartrosi: quadro clinico

- L'esordio della patologia è graduale.
- I sintomi principali dell'osteoartrosi includono dolore, rigidità e limitazione funzionale della articolazione interessata e tendenzialmente peggiorano con il trascorrere del tempo.
- Il dolore è avvertito maggiormente durante il giorno ed è correlato all'uso dell'articolazione interessata.
- Può essere presente rigidità non prolungata al mattino o in seguito a inattività, che in genere migliora dopo circa 30 minuti di movimento articolare.

Osteoartrosi del GINOCCHIO

si presenta con:

- debolezza quando ci si alza dalla sedia;
- debolezza nel salire e scendere le scale;
- rigidità nel movimento di flessione ed estensione del ginocchio.

Osteoartrosi dell'ANCA

si presenta con:

- dolore nella parte anteriore dell'anca o all'inguine;
- rigidità nel movimento di rotazione determinando una deambulazione caratterizzata da un particolare atteggiamento con i piedi rivolti verso l'esterno;
- debolezza muscolare che causa sensazione di cedimento degli arti inferiori.

Osteoartrosi della MANO

si presenta con:

- gonfiore delle articolazioni delle dita;
- rigidità delle dita che causa difficoltà a chiudere la mano a pugno;
- dolore a riposo o quando si afferrano gli oggetti;
- rigidità del pollice che rende difficoltosa la presa di oggetti quali bottiglie e bicchieri grandi.

Osteoartrosi: RED FLAGS

Il **sintomo principale** dell'artrosi è il **dolore**, che si presenta con l'uso dell'articolazione e che ne può limitare la funzionalità.

Sospetto diagnostico di artrosi:

- Il paziente ha 45 anni o più;
- Presenta dolore articolare legato all'attività fisica senza che sia occorso un trauma;
- Al risveglio l'articolazione non è rigida, o lo è per meno di trenta minuti.

Red flags

- Articolazione deformata;
- Articolazione gonfia, calda, limitata nella mobilità;
- Dolore che aumenta anche a riposo o di notte;
- Insorgenza prima dei 45 anni;
- Più articolazioni interessate;
- Formicolii ed intorpidimento;
- Debolezza muscolare;
- Perdita transitoria della vista;
- Perdita di peso immotivata;
- Febbre;
- Tosse cronica, dolore toracico;
- Rash cutanei periarticolari;
- Trauma occorso recentemente;
- Rigidità mattutina prolungata
- Artrite reumatoide
- Processo infiammatorio in atto
- Artrite, gotta;
- Artrite;
- Connettivite;
- Componente neuropatica del dolore;
- Patologie infiammatorie e/o degenerative muscolari; neuropatie;
- Processo autoimmune;
- Carcinoma;
- Infezione;
- Sindrome paraneoplastica;
- Processo autoimmune;
- Possibile alterazione anatomica;

Spondiloartrosi: quadro clinico

Spondiloartrosi: artropatia degenerativa interessante il rachide in toto o uno o più dei suoi segmenti, caratterizzata dal progressivo venir meno delle sue caratteristiche anatomiche e funzionali.

Lombalgia di origine meccanica:

- Ernia del disco
- Spondilolistesi
- Stenosi del canale vertebrale
- DISH (Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis)
- **Spondiloartrosi**
- Discopatia
- Obesità e fumo

Caratteristiche del dolore meccanico

- Insorgenza diurna
- Migliora con il riposo
- Rigidità mattutina assente o < 30 minuti
- Indici infiammatori normali
- Segni clinici di infiammazione assenti

Fattori di rischio:

- Età, sesso (F>M)
- Componente genetica
- Fattori meccanici
- Dismorfismi (scoliosi)
- Microtraumi e sovraccarico funzionale (lavoro e sport)
- Fratture scheletriche
- Obesità e fumo

Spondiloartrosi: RED FLAGS/YELLOW FLAGS

- Presenza Red-Flags (sospetto di patologia grave)
- presenza di Yellow flags (fattori bio-psicosociali)

Red flags

- Età superiore i 50 anni
- Il dolore dura da più di 4 settimane
- Recente trauma alla schiena
- Storia di tumore o di osteoporosi
- Perdita di peso non intenzionale
- Uso di immunosoppressori, corticosteroidi o farmaci i.v.

Yellow flags

- Stress
- Ansia
- Depressione
- Disfunzione cognitiva
- Insoddisfazione sul posto di lavoro

Aumentano il rischio di sviluppare un dolore cronico e/o disabilità

DOLORE NEUROPATICO CRONICO

Dolore in relazione ad una lesione neuronale periferica o centrale, che si automantiene, diventando a sua volta malattia.

- *identificato a partire da denominatori comuni essenzialmente clinici, rappresentati da:*
 - modalità di presentazione dei sintomi (coesistenza di disturbi di sensibilità, assenza di stimolazione nocicettiva)
 - durata (la cronicità del dolore neuropatico è legata a persistenza per settimane, mesi o anni)
 - risposta ai trattamenti farmacologici (scarsa agli oppioidi e antinfiammatori non steroidei; significativa ai farmaci antiepilettici, antidepressivi).

NEUROPATIE PERIFERICHE

Metaboliche

Diabetica
Epatopatica
Uremica
Da ipotiroidismo
Ereditarie

Tossiche

Alcolica
Da tossici ambientali

Carenziali

Da carenze
nutrizionali

Jatrogene

Da farmaci
Post-attiniche

Criteri diagnostici:

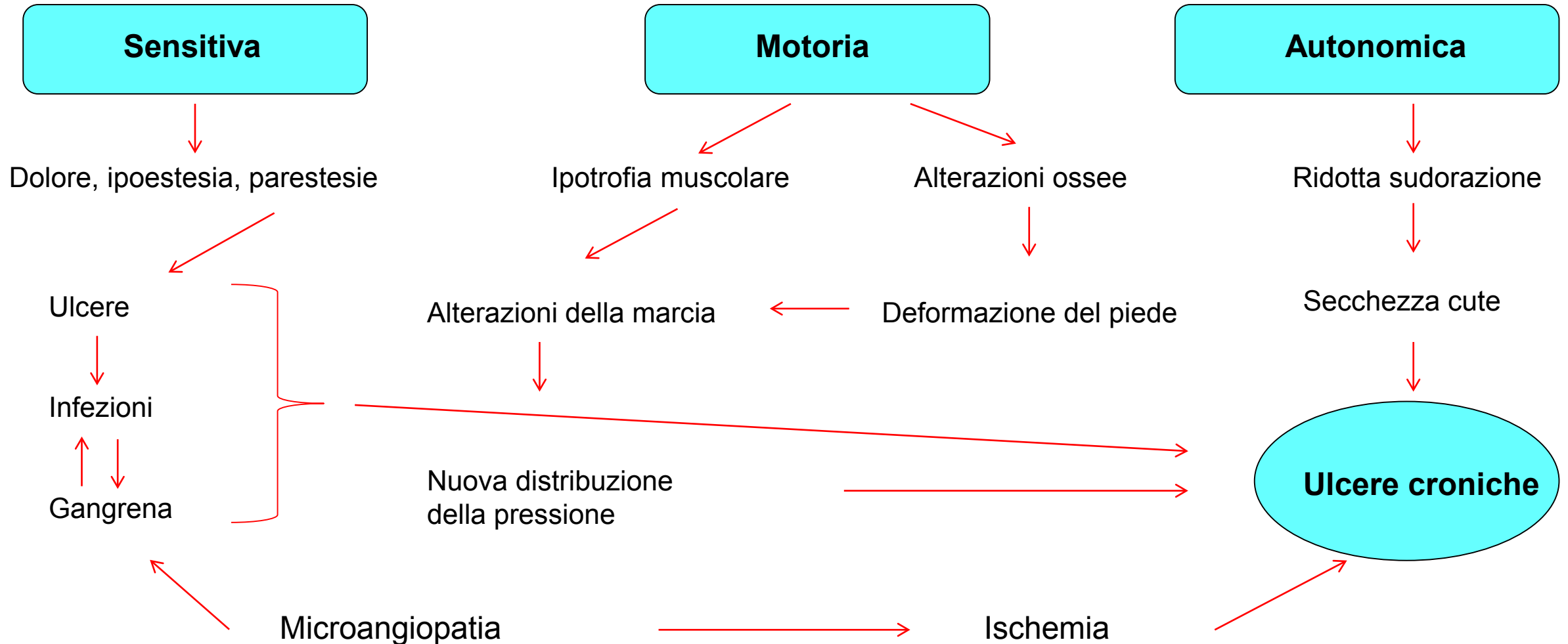
Sintomatologia (alterazioni della sensibilità, riduzione della forza)

Esame obiettivo che documenti un difetto della sensibilità, l'abolizione/riduzione dei riflessi profondi ± difetto di forza elementare con distribuzione simmetrica, distale agli arti.

La diagnosi deve essere confermata da un esame elettroencefalografico (velocità di conduzione).

La diagnosi eziologica è fondata sui dati di laboratorio.

Neuropatia Diabetica – Quadro clinico e progressione

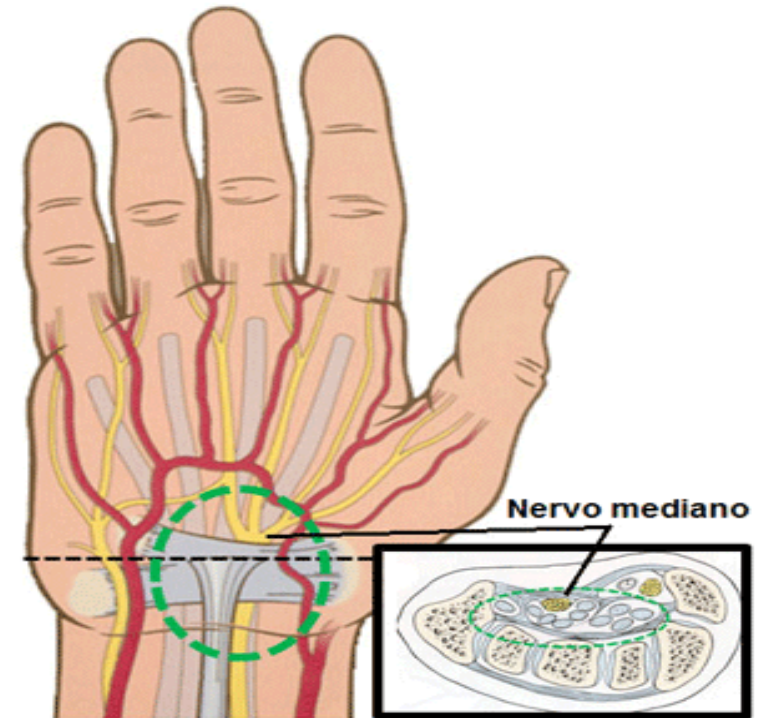


Mononeuropatie da intrappolamento

Sintomatologia sensitiva o sensitivo-motoria nel territorio di un nervo periferico:

- mediano al polso (tunnel carpale)
- ulnare al gomito
- sciatico-popliteo esterno al capitello della fibula
- tibiale posteriore al tunnel tarsale

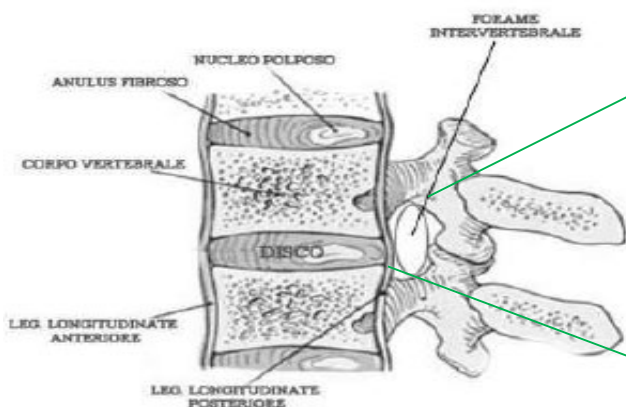
La diagnosi deve essere confermata da un esame elettroencefalografico (velocità di conduzione del nervo)



LOMBALGIA-LOMBOSCIATALGIA CRONICA

Dolore alla schiena, che può scendere lungo l'arto inferiore posteriormente (sciatalgia) o anteriormente (cruralgia). Si accentua con i movimenti, tosse, postura. Si associa a disturbi sensitivi ed anche motori.

PIANO SAGITTALE MEDIANO DEL RACHIDE LOMBARE



Conflitto radicolare nell'ernia discale



Manovra di Lasègue

Esame obiettivo →



Esami di secondo livello →

TC: valuta componente ossea

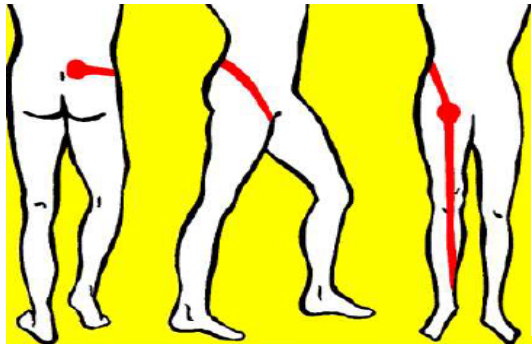


RM: valuta ernia discale



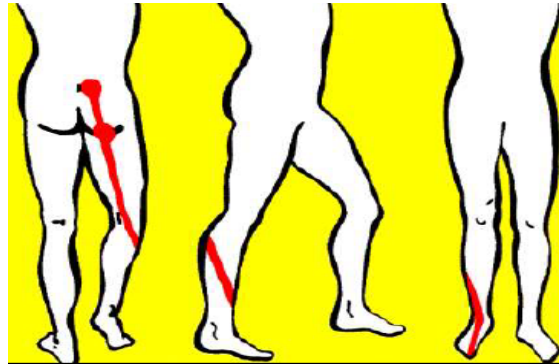
Distribuzione sintomatologia dolorosa

DERMATOMERO L4



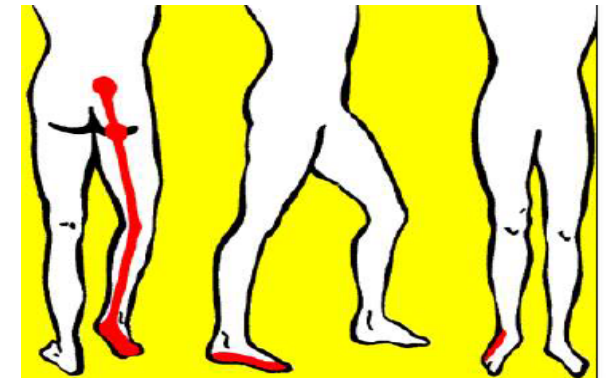
**PORZIONE
ANTERIORE DI
COSCIA E
ANTERO-MEDIALE**

DERMATOMERO L5



**FACCIA
POSTEROLATERALE
DELLA COSCIA,
LATERALE DELLA
GAMBA, DORSO
DEL PIEDE FINO
ALL'ALLUCE**

DERMATOMERO S1



**FACCIA
POSTERIORE DELLA
COSCIA,
POSTEROLATERALE
DELLA GAMBA E
PORZIONE
PLANTARE DEL
PIEDE FINO ALLE
ULTIME DUE DITA
DEL PIEDE**

DOLORE MISTO (prima nocicettivo, poi neuropatico)

Infezione erpetica → Neurite postherpetica



Prurito, bruciore, disestesie, rash e vescicole cutanee, febbrecola



Dolore nevralgico persistente

OBIETTIVI DELLA TERAPIA

- Rallentare l'evoluzione della malattia
- Prevenire le deformazioni e le invalidità
- Diminuire il dolore
- Ridurre l'infiammazione
- Eliminare i fattori di rischio e di aggravamento
- Salvaguardare e migliorare la qualità di vita

Strumenti per realizzare una corretta impostazione terapeutica

- Necessità di un corretto inquadramento diagnostico
- Caratteristiche ed entità della componente dolorosa
- Valutazione dell'età del malato e dell'anzianità della malattia
- Convincimento a non usare solo terapia farmacologica
- Uso precoce e razionale di terapie termali e fisiche e di misure fisiochinesiterapiche, occupazionali e di economia articolare

OBIETTIVI DELLA TERAPIA DEL DOLORE NEUROPATICO

- Ridurre il dolore
- Sostenere l'integrità del nervo
- Prevenire i deficit motori e l'invalidità
- Differire la necessità di intervento chirurgico (ernia discale, tunnel carpale)
- Salvaguardare e migliorare la qualità di vita
- Prevenire le riesacerbazioni

Strumenti per realizzare una corretta impostazione terapeutica

- Necessità di un corretto inquadramento diagnostico
- Caratteristiche ed entità della componente dolorosa
- Valutazione dei meccanismi neurofisiopatologici implicati
- Personalizzazione della strategia di cura
- Integrazione delle terapie farmacologiche e non farmacologiche

OARSI Guidelines for Non-surgical Management of Knee OA

Core Treatments
Appropriate for all Individuals

- Land-based exercise
- Weight management
- Strength training
- Water-based exercise
- Self-mgmt and education

Necessità di integrare con trattamenti non farmacologici

Importanza delle comorbidità

Oppioidi non considerati

Recommended treatments*
Appropriate for the following OA types:

Knee-only OA without co-morbidities

- Biomechanical interventions
- Intra-articular Corticosteroids
- Topical NSAIDs
- Walking Cane
- Oral COX-2 Inhibitors (selective NSAIDs)
- Capsaicin
- Oral Non-selective NSAIDs
- Duloxetine
- Acetaminophen (Paracetamol)

Knee-only OA with co-morbidities

- Biomechanical interventions
- Walking Cane
- Intra-articular Corticosteroids
- Topical NSAIDs

Multi-joint OA without co-morbidities

- Oral COX-2 Inhibitors (selective NSAIDs)
- Intra-articular Corticosteroids
- Oral Non-selective NSAIDs
- Duloxetine
- Biomechanical interventions
- Acetaminophen (Paracetamol)

Multi-joint OA with co-morbidities

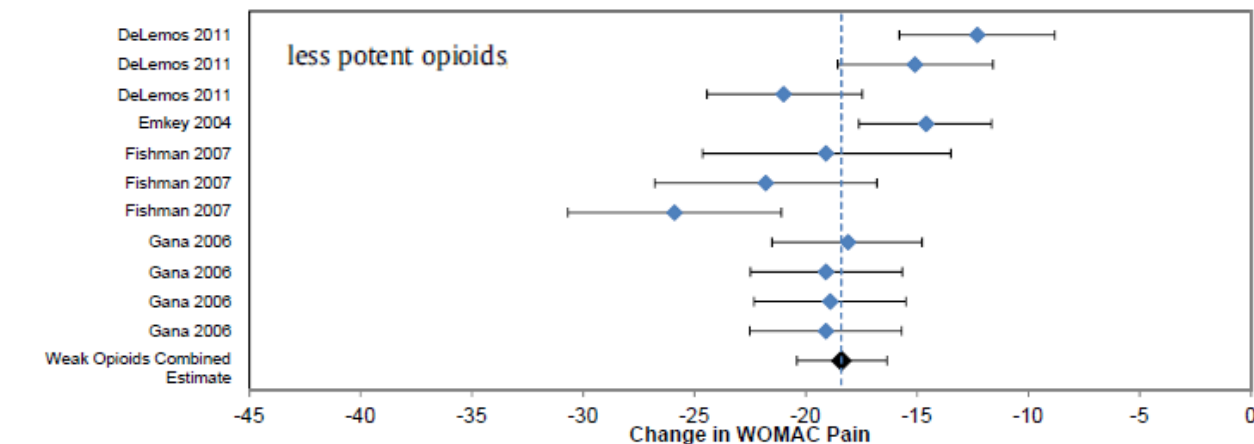
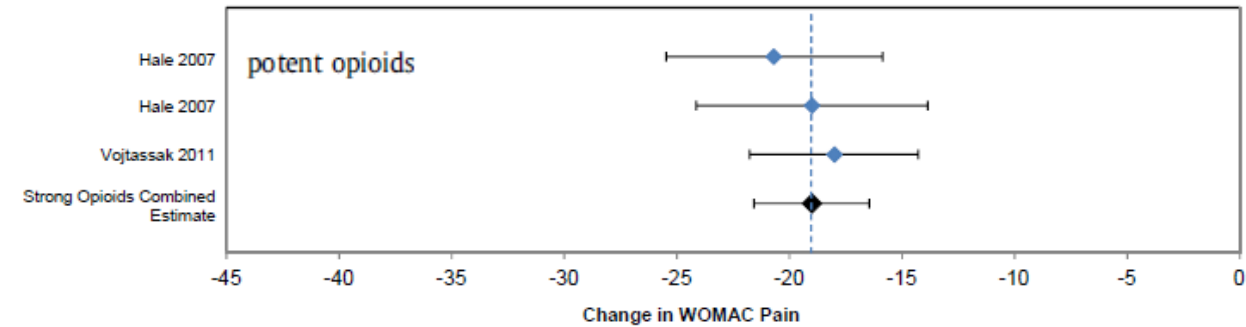
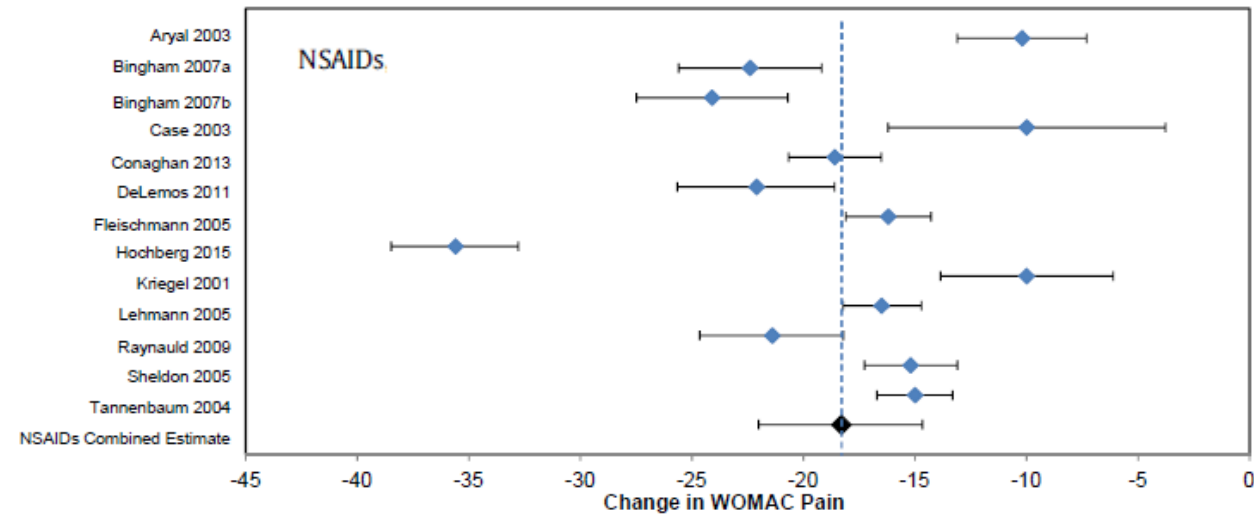
- Balneotherapy
- Biomechanical interventions
- Intra-articular Corticosteroids
- Oral COX-2 Inhibitors (selective NSAIDs)
- Duloxetine

*OARSI also recommends referral for consideration of open orthopedic surgery if more conservative treatment modalities are found ineffective.

PESO CORPOREO

- Una riduzione dell'indice di massa corporea di almeno 2 unita' e' associato ad una riduzione del 50% del rischio di sviluppare una gonartrosi
- L'obesità di III grado ha tasso RR di 4.2 per gonartrosi e circa 2 per coxartrosi (frattura tibia ha RR 4.8)





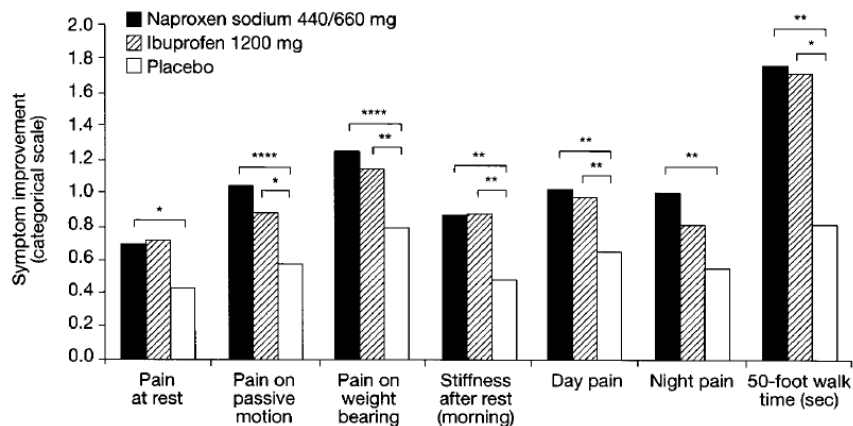
Conclusion:

- NSAIDs and opioids offer similar pain relief in OA patients.
- These data could help clinicians and patients discuss likely benefits of alternative analgesics.

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Comparison of the Analgesic Efficacy and Safety of Nonprescription Doses of Naproxen Sodium and Ibuprofen in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee

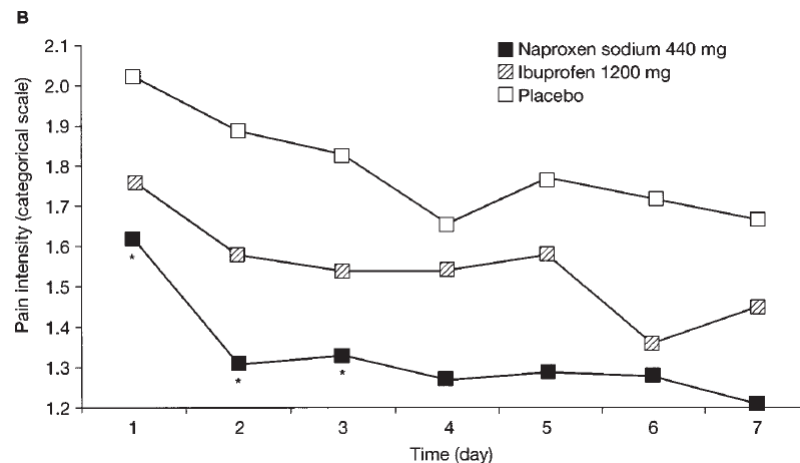
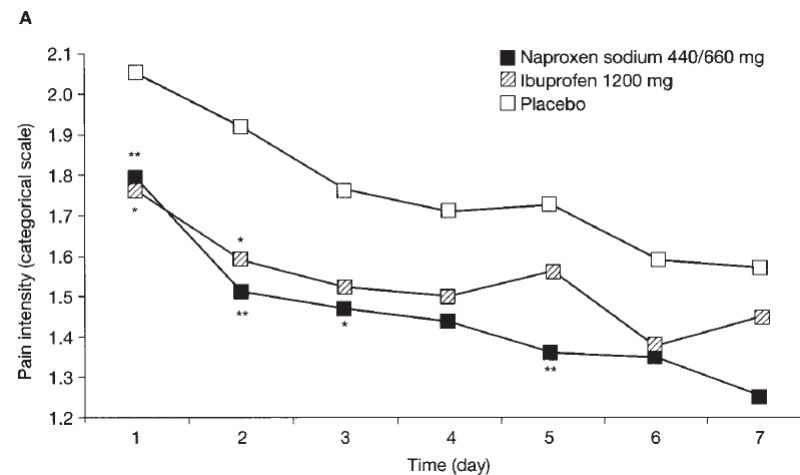
MICHAEL SCHIFF and MILOS MINIC



Symptom intensity difference from baseline for each of the 7 pain assessments for the total efficacy population. Comparison with placebo: *p < 0.05; **p < 0.01; ****p < 0.0001.

Conclusion:

- Over-the-counter doses of naproxen sodium (440/660 mg) and ibuprofen (1200 mg) effectively relieve pain in patients with mild to moderate OA of the knee.
- Naproxen sodium provided more effective pain relief for most variables compared with placebo, and for night pain compared with ibuprofen.
- Efficacy was combined with good safety and tolerability.

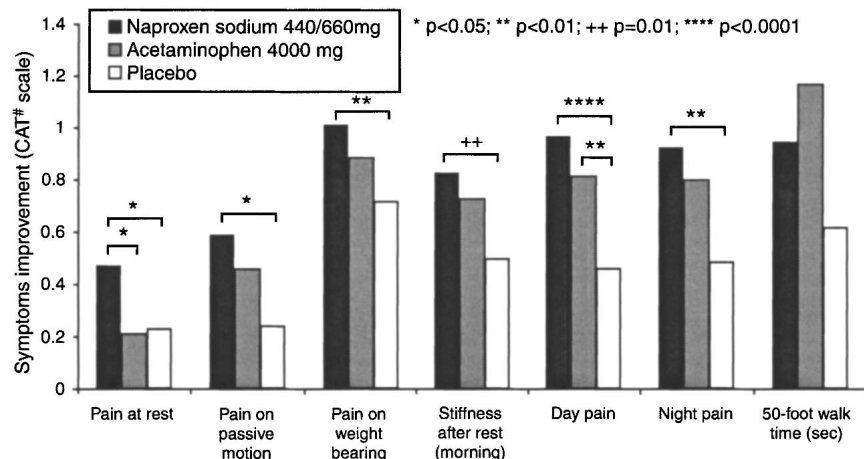


Evaluation of night pain for (A) the total efficacy population and (B) the efficacy subpopulation aged ≥ 65 years. Comparison with placebo: *p < 0.05; **p < 0.01.

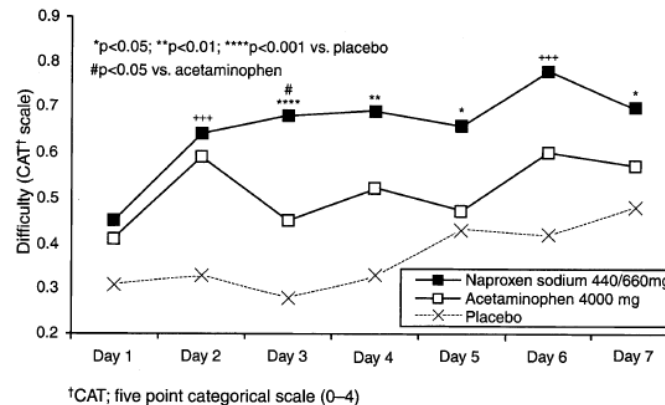


Analgesic Efficacy and Safety Of Nonprescription Doses of Naproxen Sodium Compared With Acetaminophen in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee

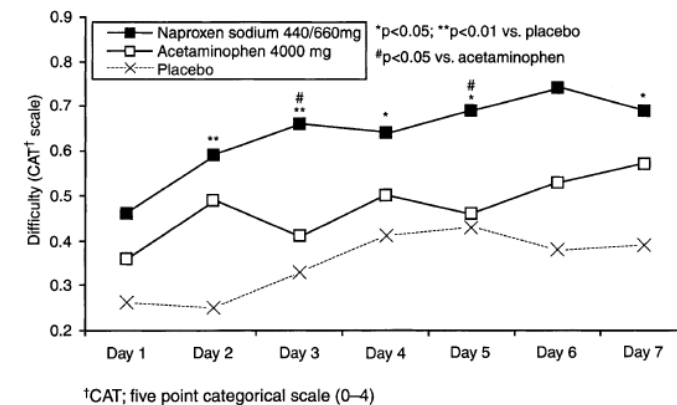
Harvey E. Golden, Roland W. Moskowitz, and Milos Minic



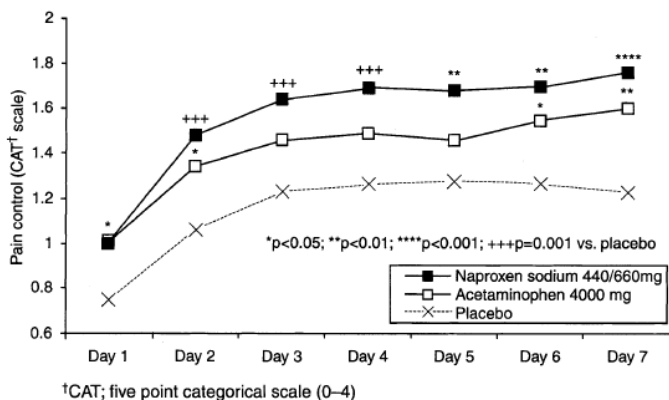
#CAT; five point categorical scale (0-4) Differences in symptom intensity from baseline for each of the seven pain assessments



Daily evaluation of difficulties experienced in walking several blocks.



Daily evaluation of difficulties experienced in bending, lifting, or stooping.



Daily evaluation of pain control.

CAT: Computerized Adaptive Test

Conclusion:

- Naproxen sodium and acetaminophen had similar safety profiles to placebo.
- Nonprescription doses of naproxen sodium (440/660 mg) effectively relieve pain and other symptoms of osteoarthritis.
- Naproxen sodium is an alternative in the initial treatment of osteoarthritis and may be preferred to acetaminophen as first-line therapy in patients with moderate or severe pain.

TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO

PRIMA LINEA

Antiepilettici: carbamazepina, gabapentin, pregabalin

Antidepressivi: amitriptilina, duloxetina, venlafaxina

SECONDA LINEA

Terapie topiche: capsaicina, lidocaina

Oppiacei: tramadolo

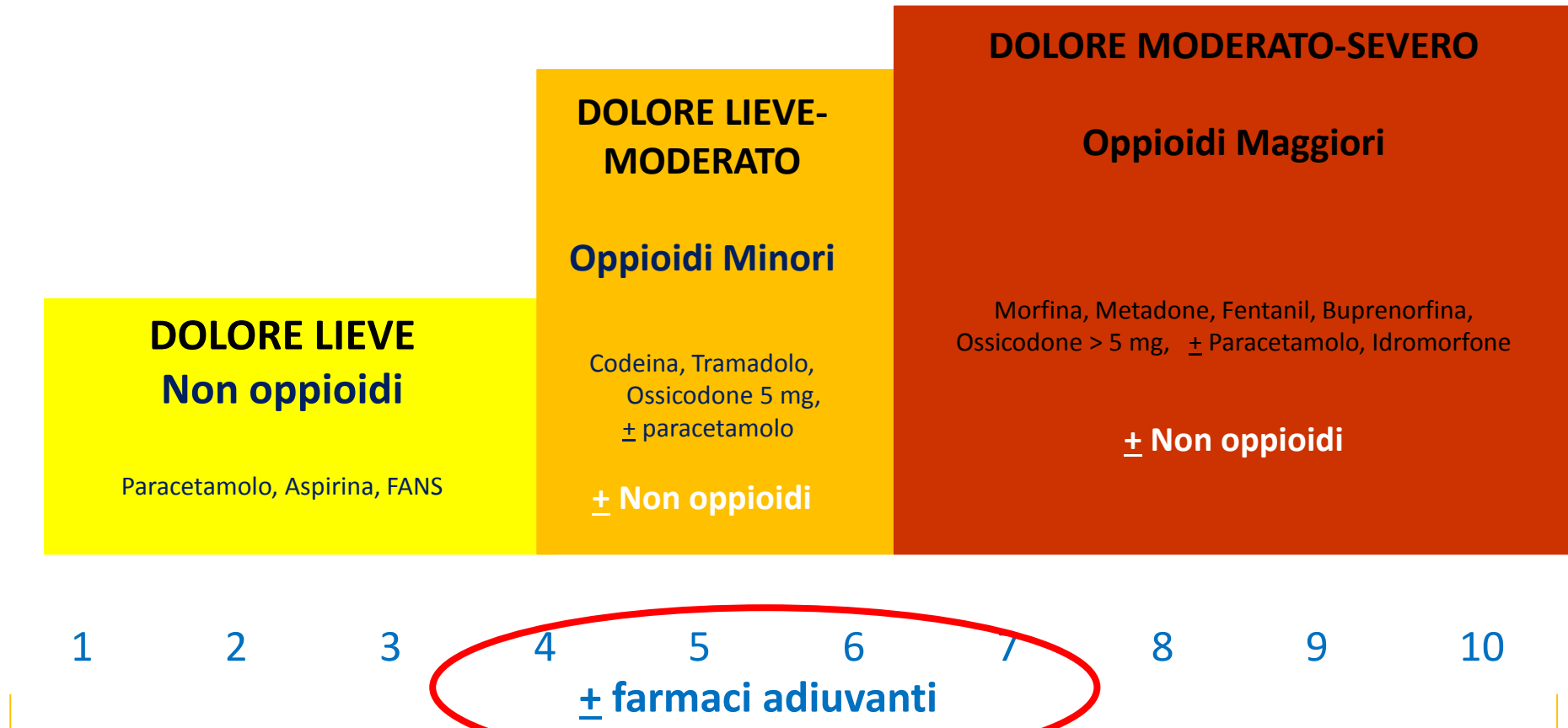
TERZA LINEA

Oppiacei: ossicodone, tapentadolo

Il trattamento farmacologico è complesso, data la notevole variabilità di risposta ai farmaci comunemente prescritti.

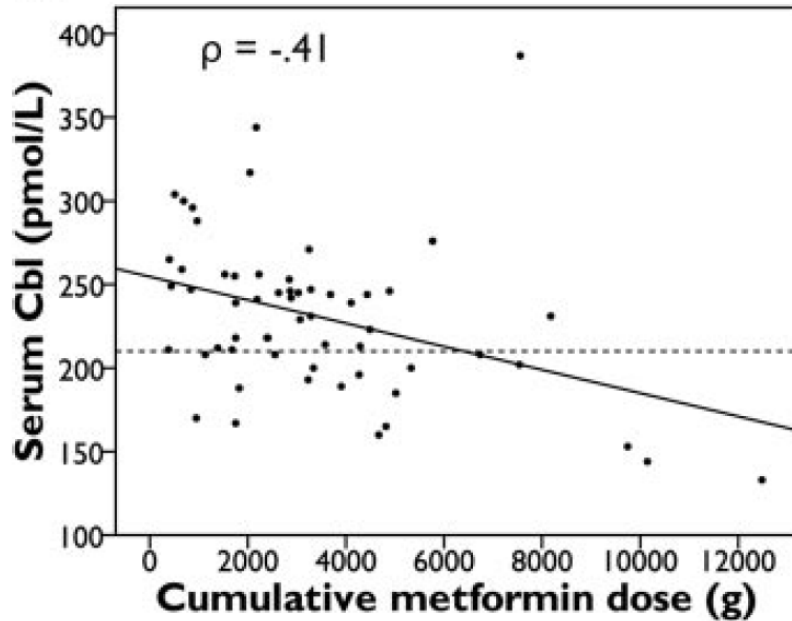
Un approccio polifarmacologico è comunemente utilizzato, a causa della scarsa riduzione del dolore ottenuta con i farmaci utilizzati in monoterapia.

Approccio farmacologico al trattamento del dolore cronico



Scala analgesica proposta dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), originariamente per la terapia del dolore da cancro, ma attualmente utilizzata anche per la gestione del dolore cronico. World Health Organization, 1996.

Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy



L'assunzione di metformina è associata a una riduzione dei livelli di B12 (Cbl=cobalamina)

International Journal of Food Sciences and Nutrition,
September 2009; 60(S5): 71–76

Intorma
healthcare

Vitamin B₁₂ may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy (DN)

AFSANEH TALAEI¹, MANSOUR SIAVASH², HAMID MAJIDI³ & ALI CHEHREI⁴

Table I. Difference of variable indices after treatment with nortriptyline or vitamin B₁₂ in DN patients

Index	Vitamin B ₁₂ group	Nortriptyline group	P value
→ Pain	3.66 (3.06–4.25)	0.84 (0.54–1.13)	<0.001
→ Tingling	3.48 (2.93–4.02)	1.02 (0.6–1.43)	<0.001
→ Paresthesia	2.98 (2.51–3.44)	1.06 (0.64–1.47)	<0.001
Position	0.08 (0.06–0.11)	0.08 (0.04–0.12)	Not significant
Vibration	0.06 (0.04–0.08)	0.04 (0.02–0.06)	Not significant
Pinprick	0.05 (0.04–0.07)	0.03 (0.02–0.05)	Not significant
Fasting blood sugar	23.16 (7.06–39.25)	10.7 (3.68–25.16)	Not significant
HbA _{1c}	0.16 (0.08–0.41)	0.18 (0.1–0.26)	Not significant
Nerve conduction velocity	0.8 (0.5–1.2)	0.02 (0.8–1.6)	Not significant

Data presented as the mean (range).

Tingling=Formicolii; Pinprick=Puntura di spillo; HbA_{1c}= Emoglobina glicata

La supplementazione per tre mesi con B12 (4000 mg/settimana) produce effetti superiori a un antidepressivo triciclico

Treatment of carpal tunnel syndrome: A trial of Vitamin B6

*Fariborz Khorvash¹, Bahador Asadi², Rasul Norouzi³,
Mohammad Mehdi Shahpoori⁴, Sonbolestan Ali⁵, Adibnejad Mohammad⁶*

Table-III: Comparison of NCS
changes between the two groups

<i>Severity</i>	<i>Case Mean + SD</i>	<i>Control Mean + SD</i>	<i>P value</i>
→ Mild	0.25	0.19	0.025
→ Moderate	0.52	0.15	0.005
Severe	0.35	0.14	0.87

NCS=Nerve conduction study

La supplementazione per tre mesi con B6 (80 mg/giorno) migliora la conduttività del nervo mediano rispetto alla semplice immobilizzazione.

FARMACI ADIUVANTI

Vitamine complesso B

Ac. alfalipoico

Palmitoiletanolamina

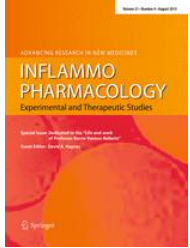
Acetil-L-carnitina

ecc.



- ✓ Concorrono al regolare trofismo dei nervi periferici, e quindi alla loro integrità anatomo-funzionale.
- ✓ Svolgono attività antiinfiammatoria ed analgesica, specie in terapia farmacologica combinata.
- ✓ Utili in tutti i processi neuropatologici in cui siano alterate le fibre nervose periferiche.
- ✓ Indicazioni terapeutiche: stati carenziali e loro forme cliniche (*nevriti*)

Come vengono prescritti i FANS nel trattamento del dolore cronico?



Inflammopharmacology, Vol. 11, No. 4–6, pp. 355–362 (2003)

Place of OTC analgesics and NSAIDs in osteoarthritis

NICHOLAS MOORE

Distribution of treatment durations (row percents)

	< 7 days	7–15 days	15–30 days	30–180 days	> 180 days	Total	<i>n</i>
OA	54.5	14.7	4.2	14.7	11.8	100.0	380
RA	20.2	6.7	5.6	21.3	46.1	100.0	89
Pain	57.6	18.0	6.0	10.4	8.0	100.0	701
Multiple	48.1	13.0	7.4	13.0	18.5	100.0	54
Total	53.5	15.9	5.5	12.7	12.4	100.0	
<i>n</i>	655	195	67	155	152		1224

Sicurezza gastrointestinale



American Journal of Therapeutics 11, 85–94 (2004)

Analgesic Efficacy and Safety Of Nonprescription Doses of Naproxen Sodium Compared With Acetaminophen in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee

Harvey E. Golden, Roland W. Moskowitz, and Milos Minic

Adverse events with an incidence >2% by system organ class

	660/440 mg naproxen sodium (n = 161)		4000 mg acetaminophen (n = 148)		Placebo (n = 155)		Total (n = 464)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gastrointestinal disorders	39	24.2	31	21.0	27	17.4	97	20.9
Nervous system disorders ¹	13	8.1	5	3.4	18	11.6	36	7.8
Infections and infestations	6	3.7	10	6.8	4	2.6	20	4.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4	2.5	6	4.1	4	2.6	14	3.0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	4	2.5	4	2.7	1	0.7	9	1.9
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	2.5	1	0.7	1	0.7	6	1.3
Cardiac disorders ²	0	0.0	1	0.7	4	2.6	5	1.1
Psychiatric disorders	2	1.2	3	2.0	2	1.3	7	1.5

¹P = 0.007, placebo versus acetaminophen. ²P = 0.04, placebo versus naproxen sodium.

Sicurezza cardiovascolare

Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries

Patricia McGettigan, David Henry

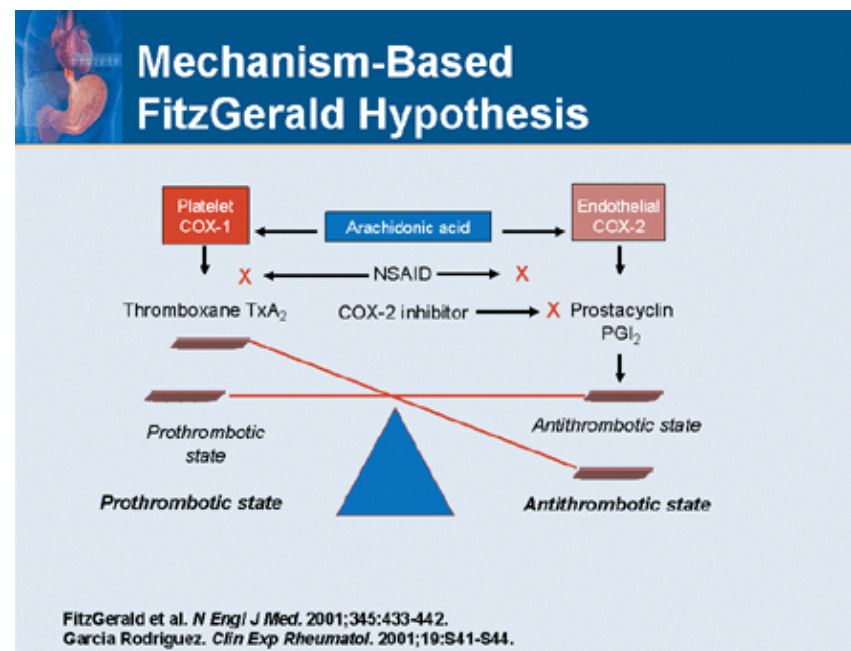
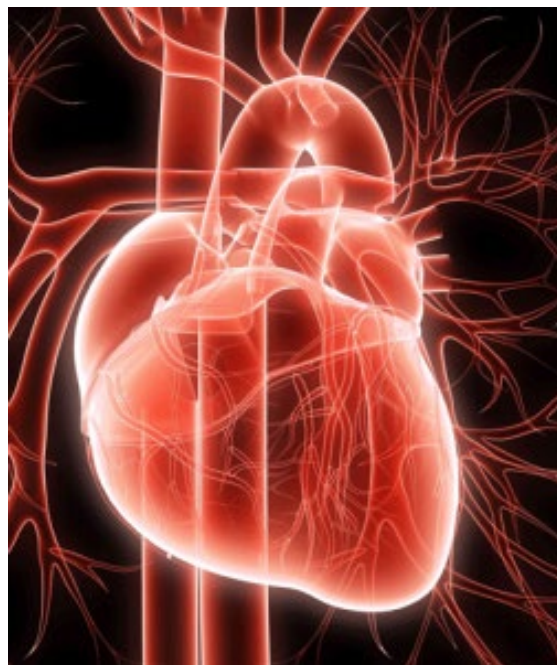
NSAID	Serious Cardiovascular Events; RR (95% CI) Versus Non-use of NSAIDs					
	Observational Studies (Outcomes)				Randomised Studies (Outcomes)	
	Hernandez-Diaz et al., 2006 [4] (AMI)	Singh et al., 2006 [5] (AMI)	McGettigan and Henry, 2006 [6] (CV Events)	McGettigan and Henry, 2011 [9] (CV Events)	Trelle et al., 2011 [7] (APTC Composite Outcomes)	Kearney et al., 2006 [8] (CV Events)
Etoricoxib	nr	nr	nr	2.05 (1.45–2.88)	1.53 (0.74–3.17)	nr
Etodolac	nr	nr	nr	1.55 (1.28–1.87)	nr	nr
Rofecoxib	1.27 (1.12–1.44)	nr	1.35 (1.15–1.59)	1.45 (1.33–1.59)	1.44 (1.00–1.99)	1.42 (1.13–1.78) (with celecoxib) ^a
Diclofenac	1.39 (1.18–1.64)	1.38 (1.22–1.57)	1.40 (1.16–1.70)	1.40 (1.27–1.55)	1.60 (0.85–2.99)	1.63 (1.12–2.37)
Indometacin	nr	nr	1.30 (1.07–1.60)	1.30 (1.19–1.41)	nr	nr
Meloxicam	nr	nr	1.25 (1.00–1.55)	1.20 (1.07–1.33)	nr	nr
Ibuprofen	1.01 (0.89–1.15)	1.11 (1.06–1.17)	1.07 (0.97–1.18)	1.18 (1.11–1.25)	2.26 (1.11–4.89)	1.51 (0.96–2.37)
Celecoxib	0.97 (0.86–1.08)	nr	1.06 (0.91–1.23)	1.17 (1.08–1.27)	1.43 (0.94–2.16)	1.42 (1.13–1.78) (with rofecoxib) ^a
Naproxen	0.98 (0.87–1.11)	0.99 (0.88–1.11)	0.97 (0.87–1.07)	1.09 (1.02–1.16)	1.22 (0.78–1.93)	0.92 (0.67–1.26)
Piroxicam	nr	nr	1.06 (0.70–1.59)	1.08 (0.91–1.30)	nr	nr

^acelecoxib and rofecoxib analysed together.

AMI, acute myocardial infarction; APTC, Anti-Platelet Trialists Collaboration; CV, cardiovascular; nr, not reported.

PERCHE' GLI INIBITORI SELETTIVI DELLA COX2 HANNO EFFETTI CARDIOVASCOLARI?

**Perche' determinano uno spostamento dell'equilibrio tra
trombossano A2 e prostaciclina (PGI₂)**



Sicurezza cardiovascolare di Naprossene

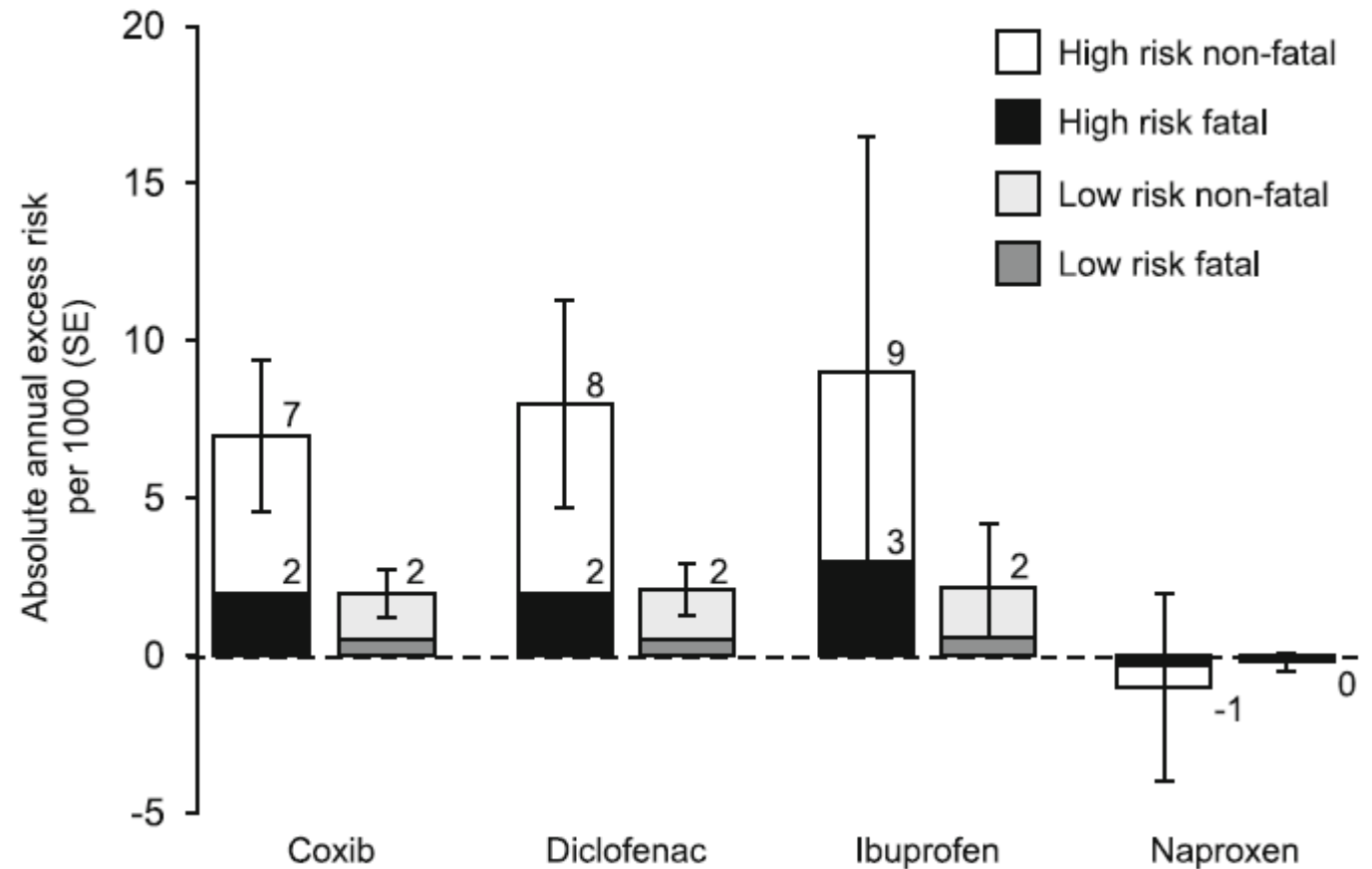


Am J Cardiovasc Drugs (2017) 17:97–107

Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen

Dominick J. Angiolillo · Steven M. Weisman

Annual absolute effects per 1000 of cyclooxygenase-2- selective non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and traditional tNSAIDs at different baseline risks of major vascular events. For each drug category, the predicted annual absolute risks of major vascular events (± 1 standard error) are shown for patients with predicted risk of 2.0 % (high risk) or 0.5 % (low risk) per annum of a major vascular event. Data from the CNT (Coxib and traditional NSAID Trialists') metaanalysis





NUOVI TRATTAMENTI SINTOMATICI PER L'ARTROSI

- **Duloxetina**
- **Anticorpi anti-NGF**

New treatments for osteoarthritis.

Smelter E, Hochberg MC.

Department of Medicine, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA.

Curr Opin Rheumatol 2013 May;25(3):310-6

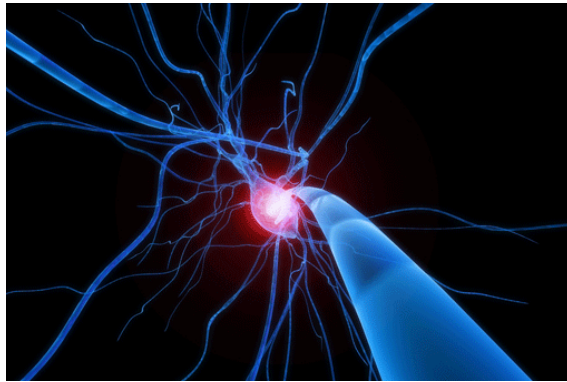


**Postgraduate
Medicine**[®]
The Rapid Peer-Reviewed Journal for Physicians

A systematic review of duloxetine for osteoarthritic pain
What is the Number Needed to Treat, Number Needed to
Harm, and Likelihood to be Helped or Harmed?
Leslie Citrome, MD, MPH and Amy Weiss-Citrome, MD 2012

L' inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina, duloxetina, è efficace e ben tollerato nella terapia del dolore cronico associato all'artrosi. E' quanto affermato in una review pubblicata sulla rivista **Postgraduate Medicine**. E' l'unica, tra i farmaci adiuvanti, ad avere l'indicazione per il trattamento del dolore artrosico

Raccomandata dalla American College of Rheumatology.



**La terapia con anticorpi
monoclonali per il fattore di crescita
nervoso (NGF) si è dimostrata molto
promettente per quanto riguarda il
miglioramento del dolore**

**RCT trial investigating the effect of three doses
of Tanezumab , a humanized monoclonal
antibody inhibiting NGF
Brown MT et al. Arthritis Rheum 2013; 65: 1795-
803**

- **farmaci biologici anti-citochine**, in particolare anti-IL1: **-IL-1Ra (anakinra)** intra-articolare entro un mese da un trauma articolare grave
- Ruolo della Bradichinina nella fisiopatologia dell'OA, tramite il suo legame ai recettori specifici B2 e quindi ai suoi effetti su sinoviociti e condrociti;
- **gli antagonisti del recettore B2 della BK (Icatibant e Fasitibant):** interferenza sulla progressione della malattia



Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T, Marliere J, Kiefer P, Goupille.

Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study.

J Rheumatol. 2005; 32: 1317-23.



Reumatismo, 2013 Jul 23;65(3):97

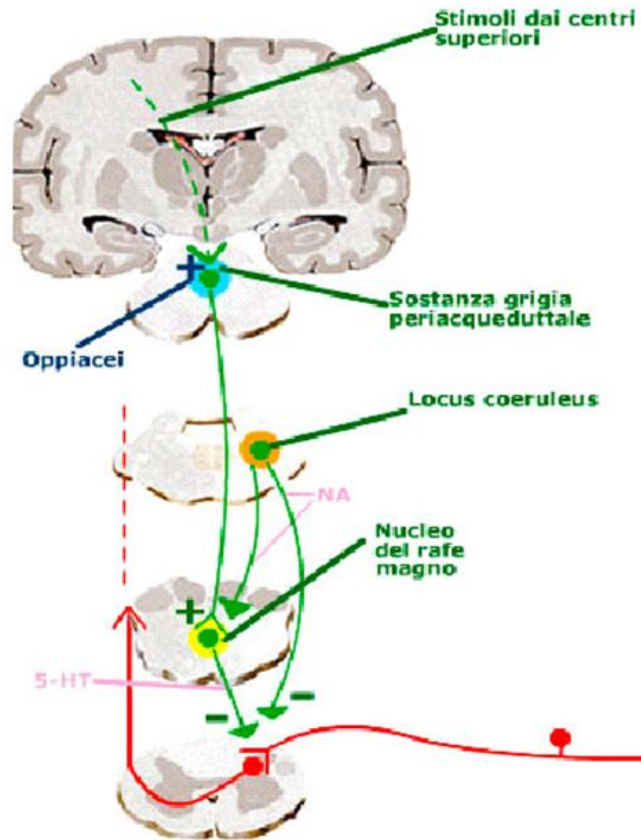
Bradykinin and its role in osteoarthritis.

De Falco¹, Fioravanti A., Galeazzi M., Tenti S..

Nocicezione

- Funzione: trasformare impulsi di energia in salve di potenziali di azione, dirottati dal SNP al SNC ⇔ Trasduzione dello stimolo
- Trasmissione dello stimolo: via spinotalamica
- Modulazione dello stimolo: vie discendenti

Modulazione discendente



- Le vie inibitorie discendenti partono da alcuni nuclei del tronco cerebrale (locus coeruleus e nucleo del rafe magno) e raggiungono i neuroni spinali.
- I neurotrasmettitori coinvolti sono la noradrenalina (NA) e, soprattutto, la serotonina (5-HT).
- I neuroni serotoninergici del nucleo del rafe magno vengono attivati anche da fibre provenienti dal grigio periacqueduttale (PAG), un'area mesencefalica particolarmente ricca di recettori per gli oppiacei.

**GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE**

