

# NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA TERAPIA DEL DOLORE

Paolo Notaro

Pain Medicine Unit

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Milano Italy



Nella pratica clinica «quotidiana» l'approccio migliore consiste nell' usare  
un' **analgesia multi-azione**

nel quale farmaci appartenenti ai diversi step dovrebbero essere  
combinati tenendo conto non solo dell' intensità del dolore  
ma anche dei meccanismi di azione sottostanti.

---

Una adeguata associazione raggiunge un buon effetto analgesico con  
dosaggi inferiori, esito migliore e minori effetti avversi

---



Il dolore dovrebbe essere trattato con

**TEMPESTIVITA' ed EFFICACIA**

per restituire al paziente la completa funzionalità,

**EVITARE LA CRONICIZZAZIONE DEL DOLORE**

e

**PRESERVARE LA QUALITA' DI VITA**

Quali sono le associazioni presenti sul mercato italiano?

▶▶▶▶▶ *Paracetamolo e Ibuprofene*

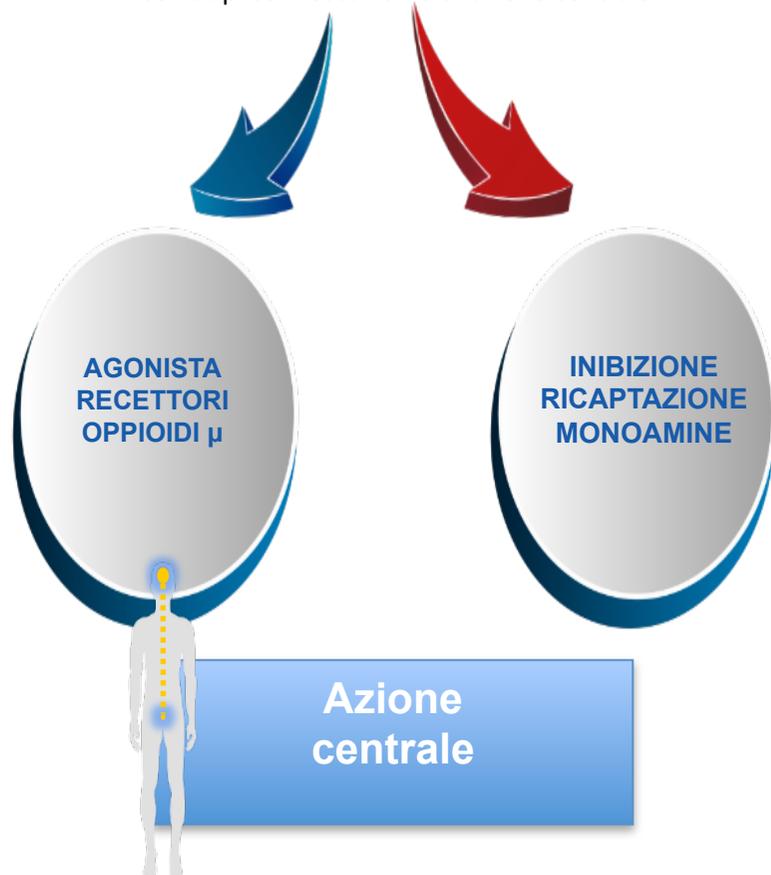
▶▶▶▶▶ *Paracetamolo e codeina*

▶▶▶▶▶ *Paracetamolo e ossicodone*

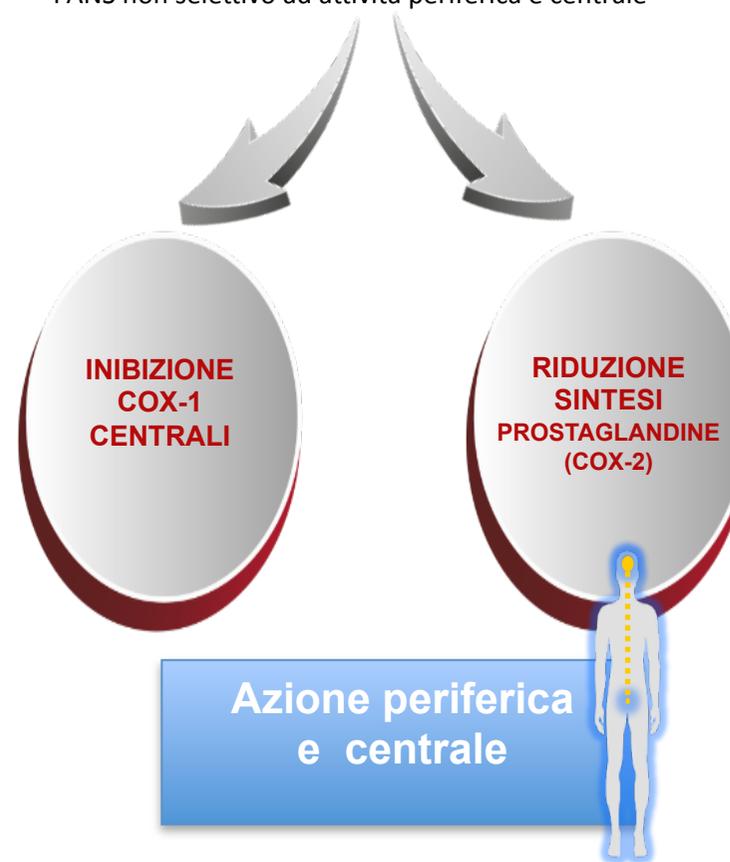
▶▶▶▶▶ *Paracetamolo e tramadolo*

## NUOVA ASSOCIAZIONE farmacologica ad attività analgesica con TRIPLICE MECCANISMO DI AZIONE che nasce dalla combinazione di

**TRAMADOLO 75 mg**  
con duplice meccanismo d'azione centrale



**DEXKETOPROFENE 25 mg**  
FANS non selettivo ad attività periferica e centrale





IL PRIMO DI UNA «NUOVA CLASSE  
FARMACOLOGICA»,

IN CUI UNA  
**COMPLETA ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA**  
SI COMBINA  
ALL' **ATTIVITÀ OPPIOIDE**

TRAMADOLO 75 mg

DEXKETOPROFENE 25 mg



Ospedale Niguarda



Regione  
Lombardia

Sistema Socio Sanitario

# TRAMADOLO

Paolo Notaro

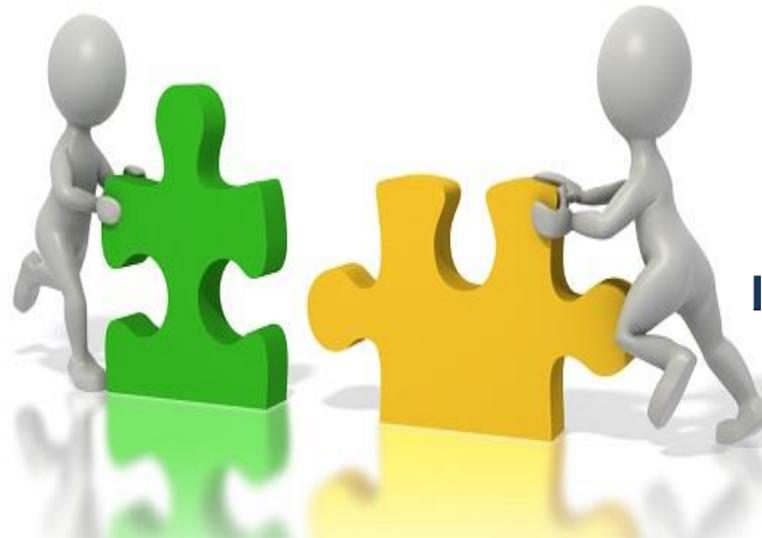


## Oppioide “Peculiare”

Doppia azione analgesica centrale:

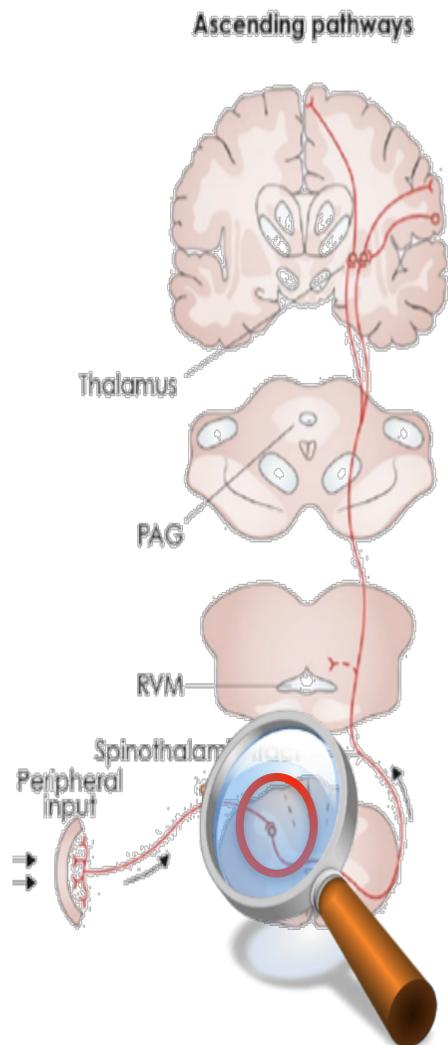
### MECCANISMO OPPIOIDE

**Agonista  
recettori  $\mu$**   
(minore affinità per  $\delta$ ,  $\kappa$ )



### MECCANISMO NON OPPIOIDE

**Inibitore ricaptazione  
serotonina  
e noradrenalina**



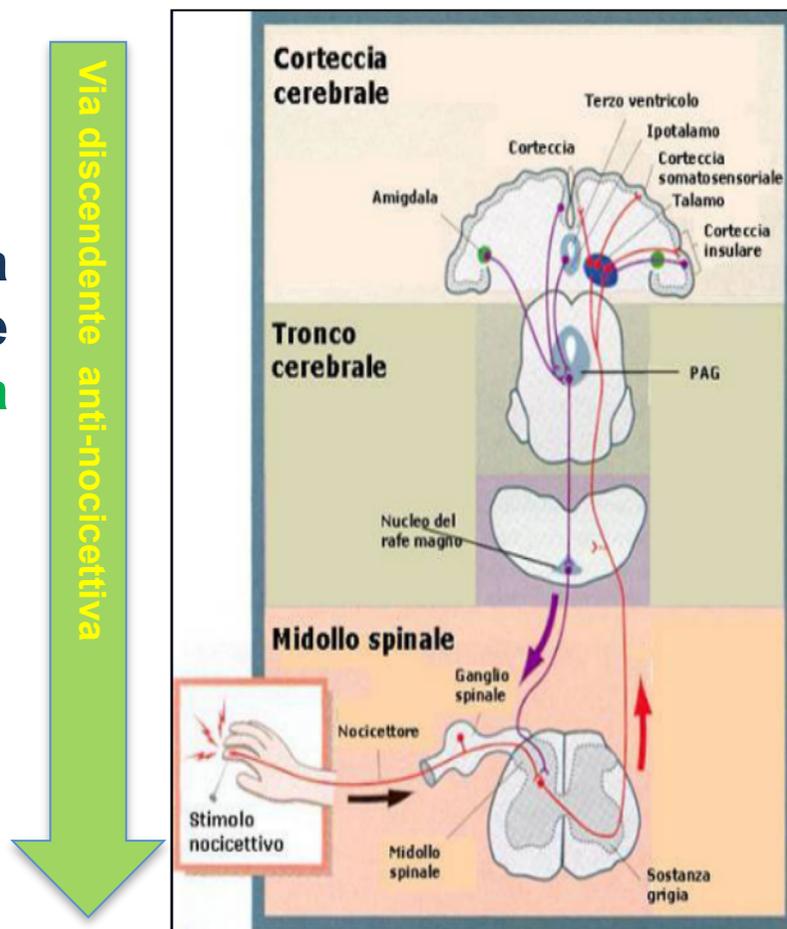
## Meccanismo oppioide

**Agonista recettori  $\mu$**   
(via ascendente )

**Inibisce la trasmissione del dolore lungo  
la via ascendente nocicettiva agendo**

**sulla sinapsi**  
tra neurone di primo ordine  
e neurone di secondo ordine

**Potenzia la via discendente anti-nocicettiva**



**Inibisce la via ascendente nocicettiva**

**Due meccanismi di azione per una analgesia centrale**

## Doppia azione analgesica:

### Meccanismo oppioide

Agonista  
recettori  $\mu$

Attività oppioide minore  
vs MORFINA



### Meccanismo NON oppioide

Inibitore ricaptazione  
serotonina e  
noradrenalina

- inibisce la via ascendente nocicettiva

- potenzia la via discendente anti-nocicettiva

EFFICACIA ANALGESICA NEL DOLORE MODERATO-SEVERO

MIGLIORE SAFETY/TOLLERABILITA' VS MORFINA E MORFINOSIMILI



Ospedale Niguarda



Regione  
Lombardia

Sistema Socio Sanitario

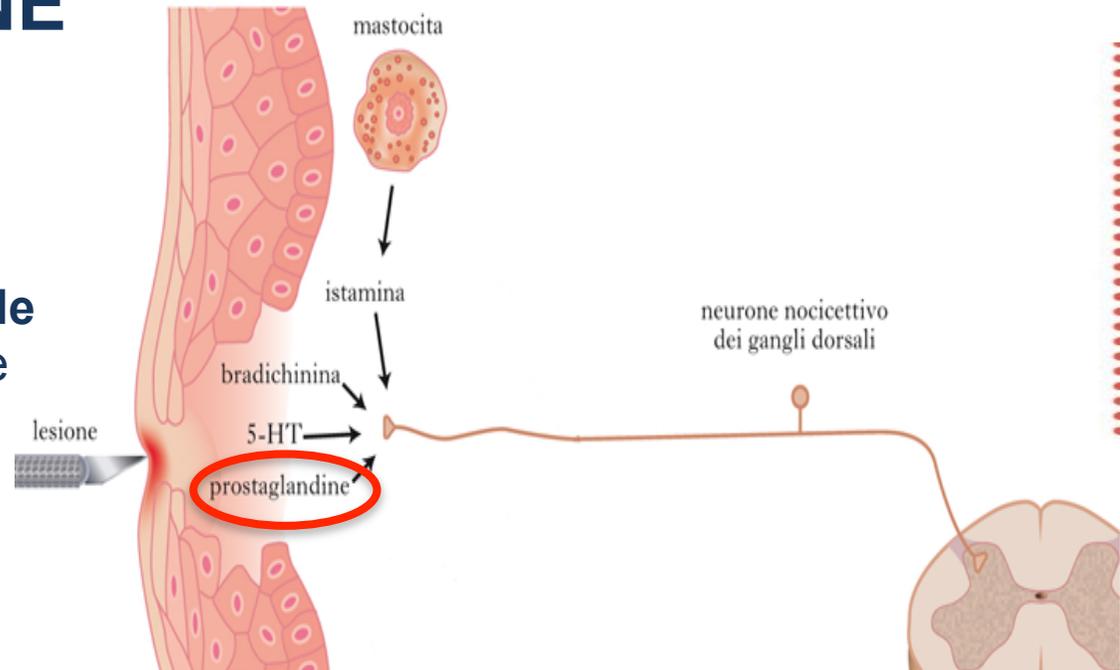
# DEXKETOPROFENE

Paolo Notaro

# PROSTAGLANDINE



**sensibilizzazione neuronale**  
(amplificazione del segnale nocicettivo)



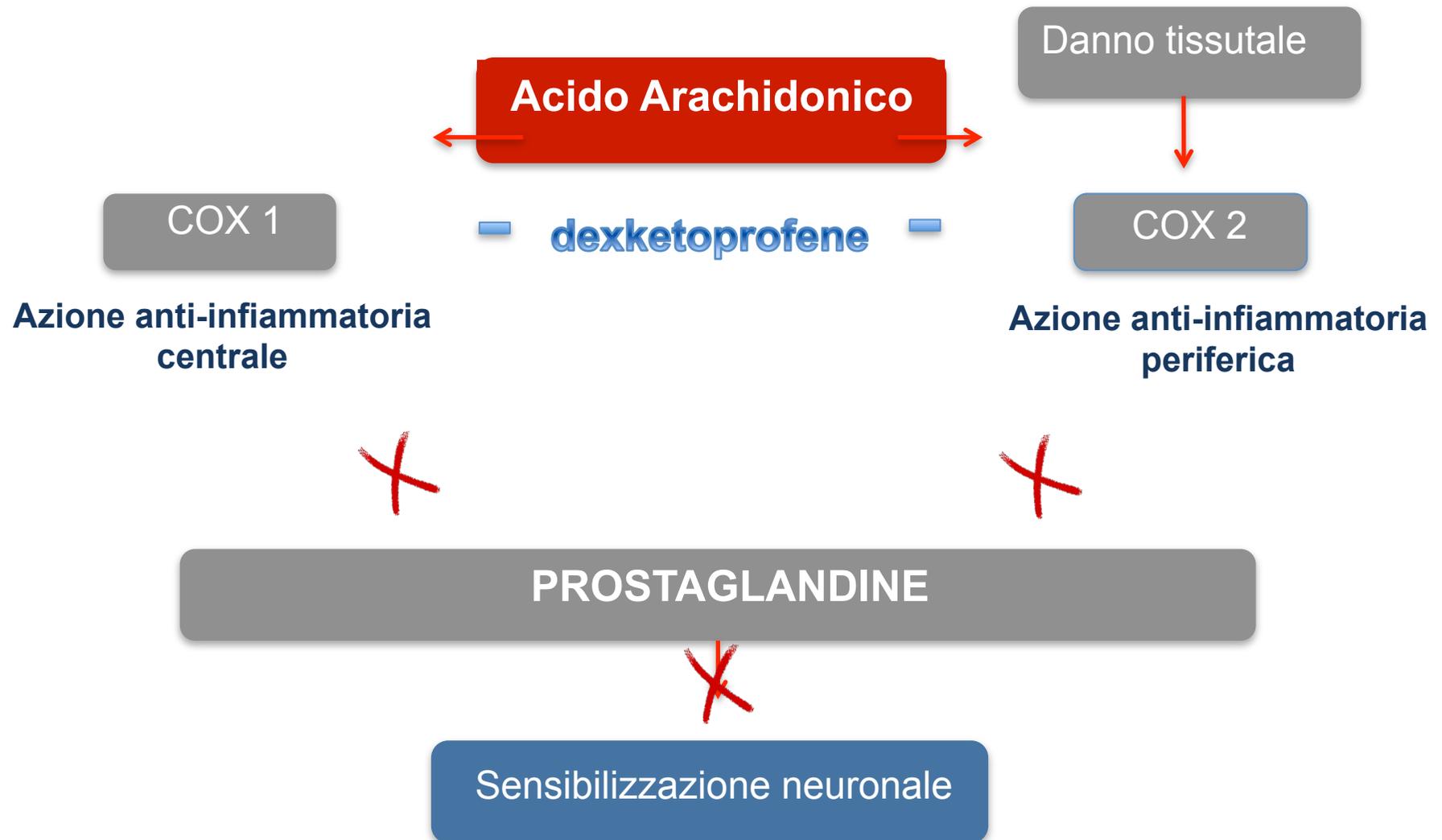
**Sensibilizzazione periferica** - le prostaglandine abbassano la soglia di attivazione dei nocicettori: aumentano la frequenza del segnale e la liberazione neurotrasmettitore

**Sensibilizzazione centrale** secondaria a quella periferica - aumento dell' eccitabilità dei neuroni spinali con conseguente amplificazione della risposta agli stimoli

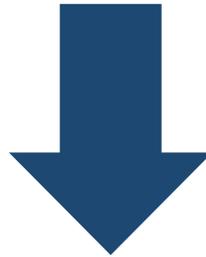


## La sensibilizzazione centrale può portare alla cronicizzazione del dolore

Dal punto di vista terapeutico è quindi importante **impedire che un dolore acuto o acuto ricorrente diventi cronico**, intervenendo immediatamente per **ridurre il rischio** di attivare e mantenere attivi i processi responsabili della cronicizzazione del dolore



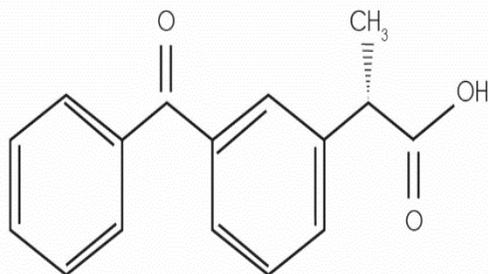
Azione **analgesica**



Azione anti-infiammatoria periferica e centrale

Riduzione del rischio di cronicizzazione del dolore

## E' l' enantiomero S destrogiro (+) del ketoprofene

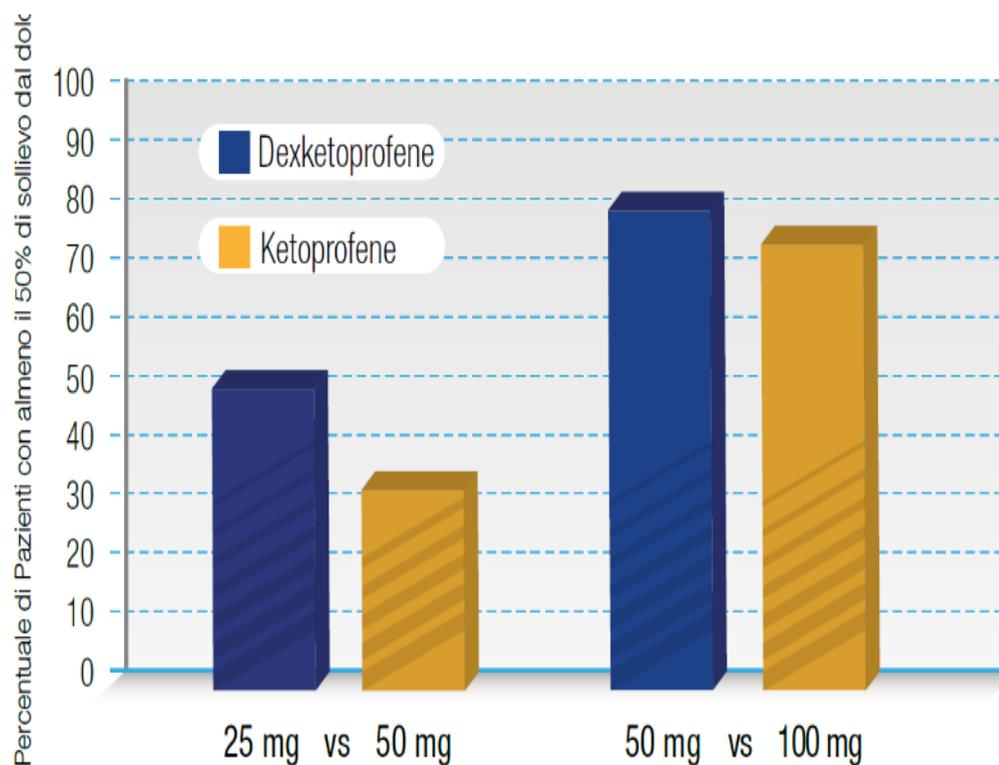


dexketoprofene ha dimostrato di essere l' unico responsabile dell' inibizione della COX, mentre l' enantiomero R(-) non ha una significativa attività anti-nocicettiva

solo per il dexketoprofene è stata riscontrata un' elevata attività di inibizione dell' enzima COX1 centrale, rispetto al composto levogiro (-) e al racemato

Il dexketoprofene: carico metabolico inferiore rispetto al ketoprofene

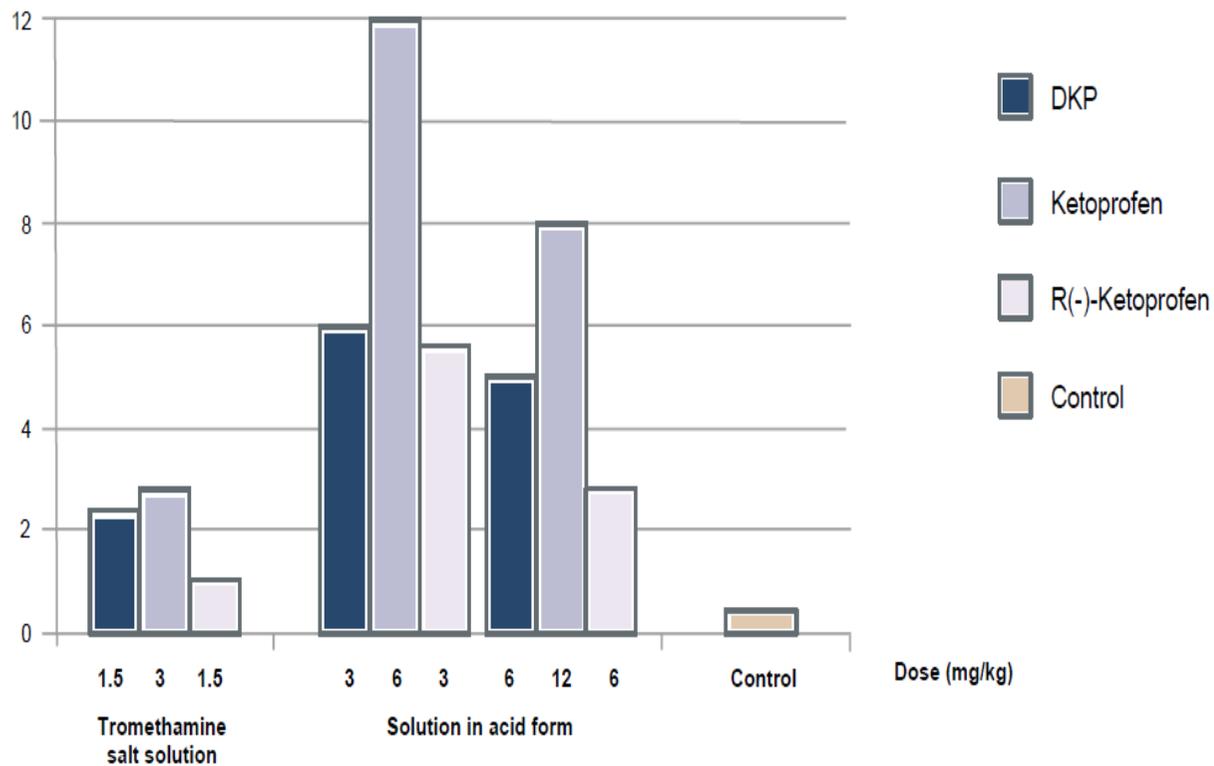
## Dexketoprofene 25 mg - 50 mg è risultato efficace quanto Ketoprofene 50 mg - 100 mg rispettivamente



# DEXKETOPROFENE

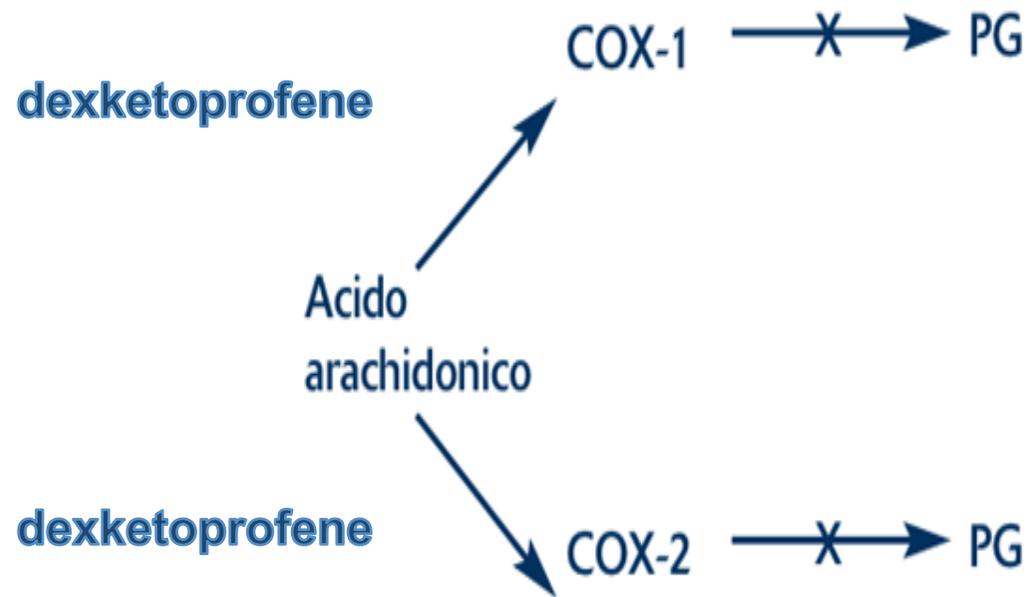
è il sale di trometamina dell'enantiomero (S+) del Ketoprofene,

## Dati pre-clinici

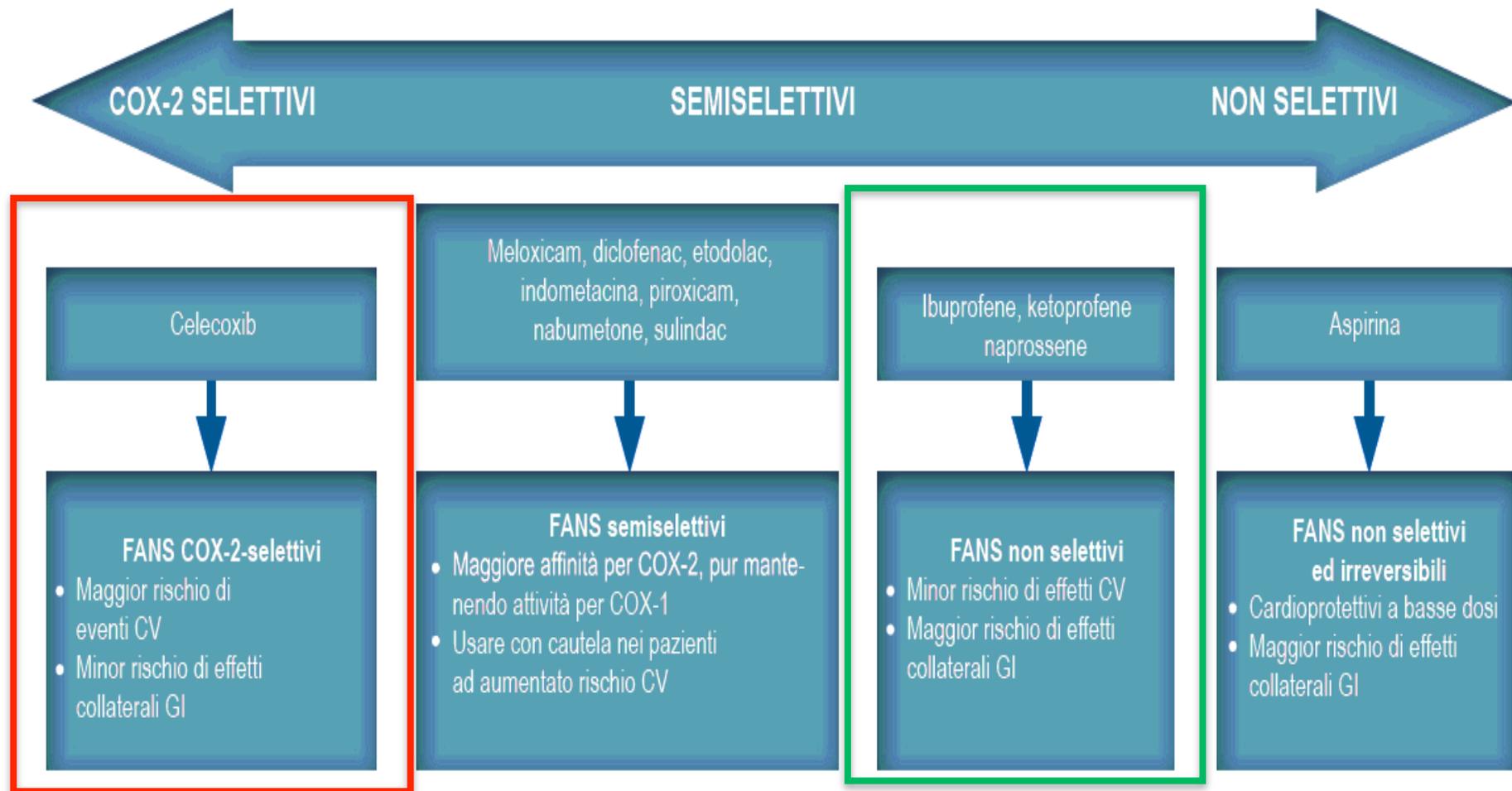


Il dexketoprofene sale di trometamina **ha minori effetti Gastro-Intestinali** vs le forme acide libere dei due enantiomeri

## FANS non selettivo



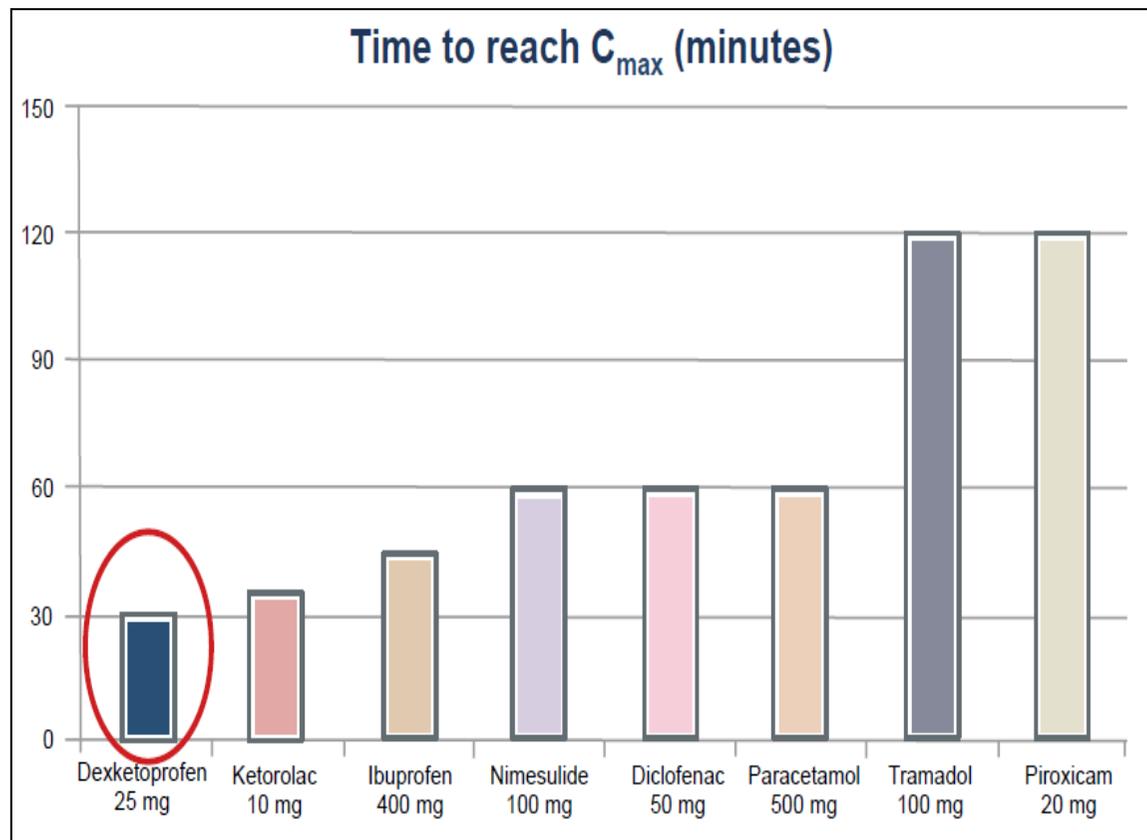
**FANS selettivi COX2**



**Dexketoprofene vs Ketoprofene: minor rischio di effetti collaterali G.I.**

## Farmacocinetica

### Rapida insorgenza d' azione



## Farmacocinetica

Dopo somministrazione orale di dexketoprofene, la  $C_{max}$  viene raggiunta dopo 30 minuti (range 15-60 minuti).

La concomitante somministrazione di **cibo ritarda** la velocità di assorbimento del farmaco pertanto **in caso di dolore intenso** si raccomanda che la somministrazione avvenga almeno **30 minuti prima dei pasti**.

Metabolismo epatico

Eliminazione renale

## **IN SINTESI**

Effetto analgesico attraverso **azione anti-infiammatoria completa**  
(centrale e periferica)

Efficacia analgesica almeno pari a quella del dosaggio doppio di  
Ketoprofene

**Rapida insorgenza d' azione**

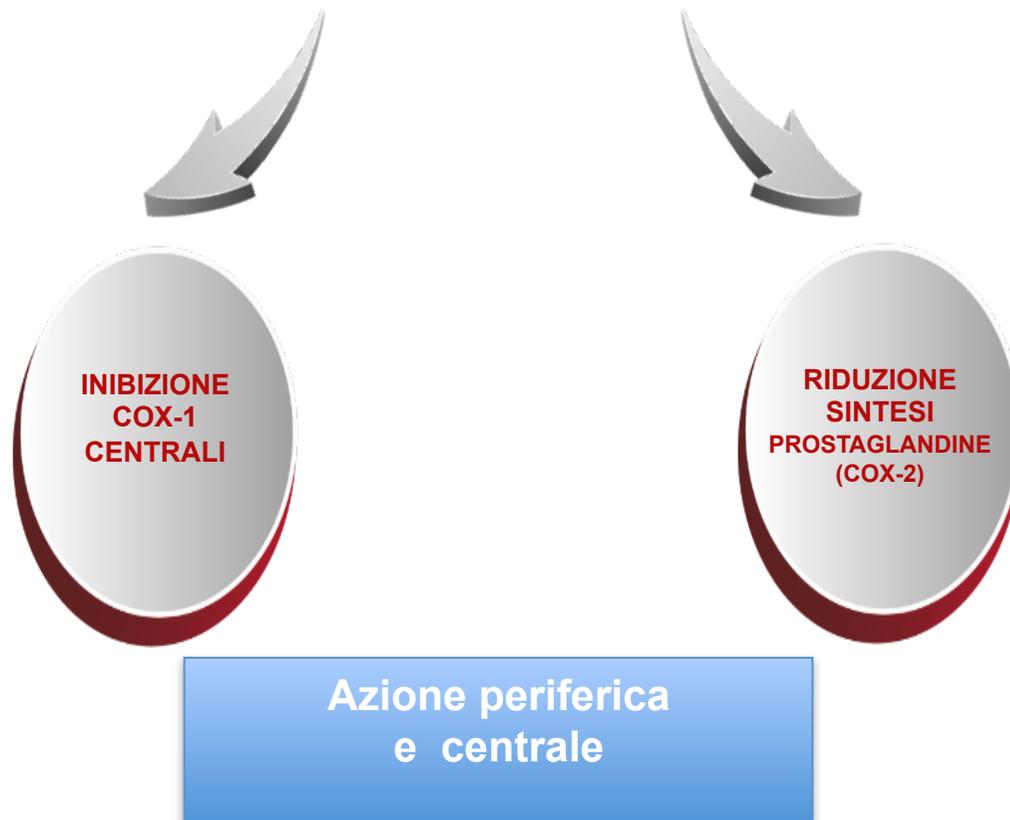
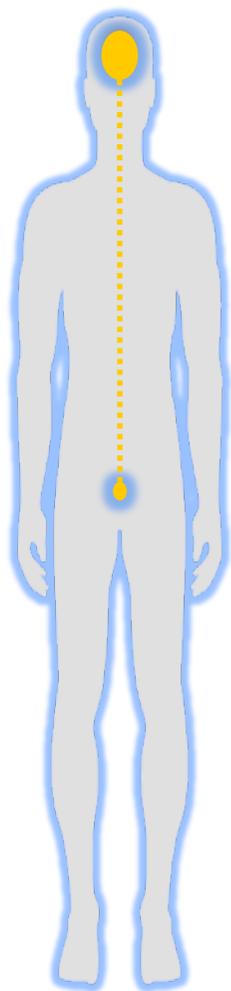
**FANS non selettivo:** minor rischio effetti collaterali CV

**Migliore** profilo di **tollerabilità** soprattutto **G.I. vs Ketoprofene**

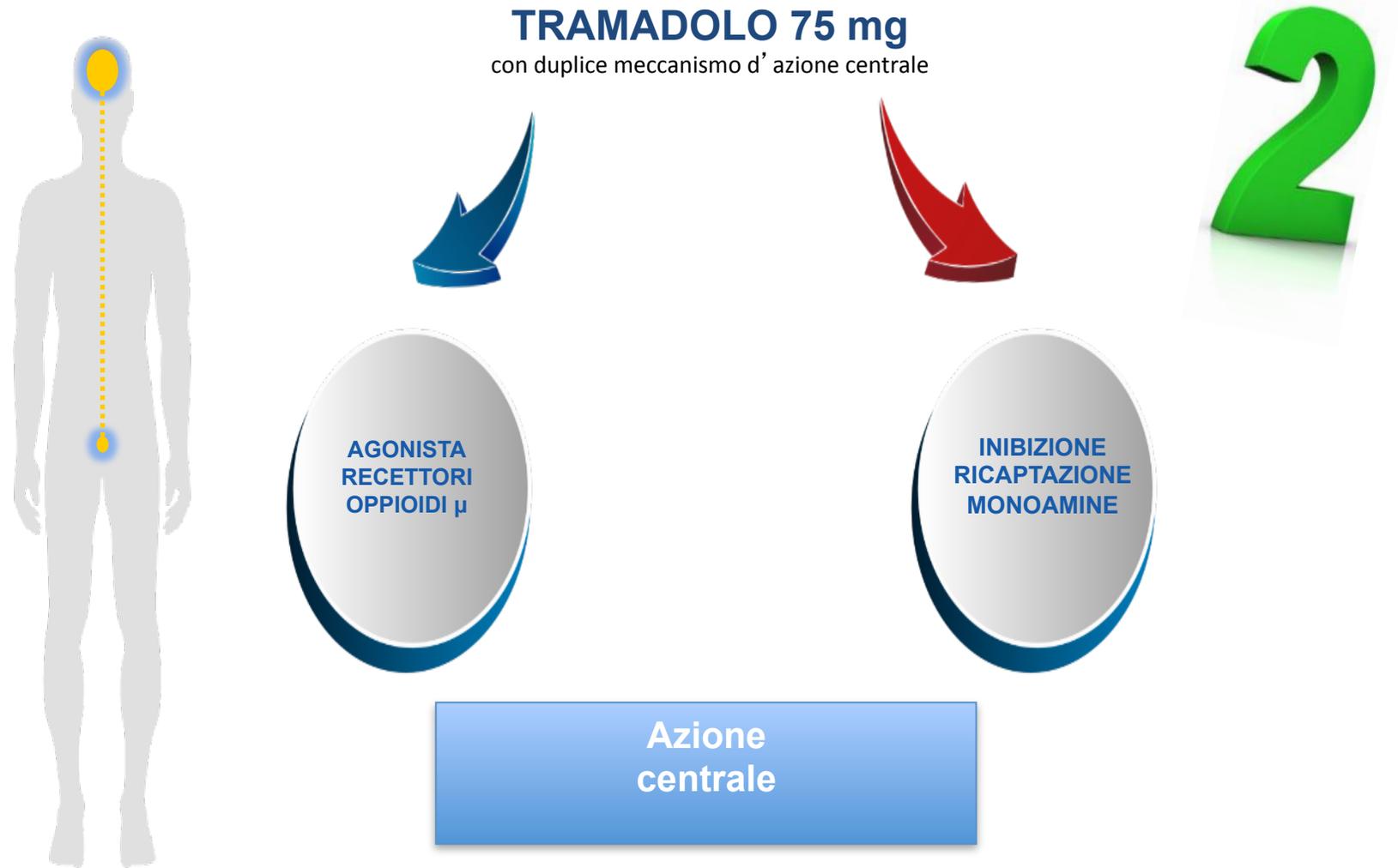
## COMPLETA ATTIVITA' ANTINFIAMMATORIA

### DEXKETOPROFENE 25 mg

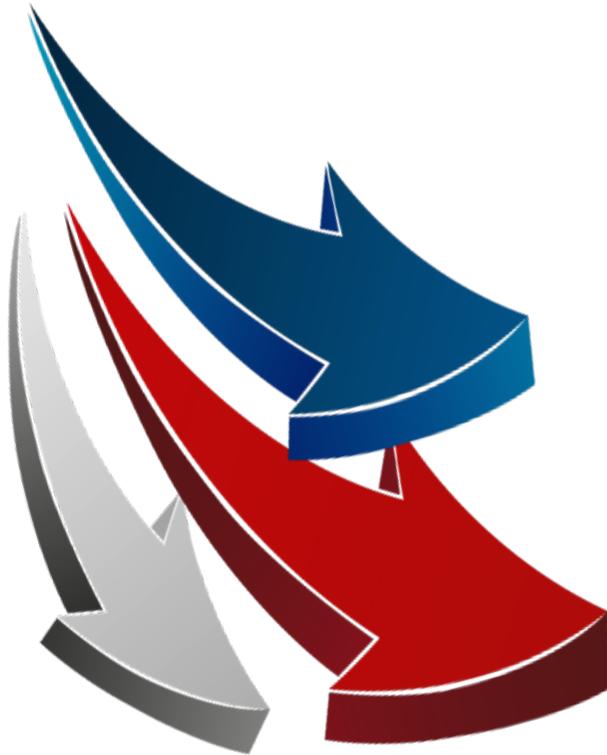
FANS non selettivo ad attività periferica e centrale



## PECULIARE DUPLICE MECCANISMO



- 3 diverse azioni, a diversi livelli, **per combattere il dolore e diminuire il rischio di cronicizzazione**



## MULTIAZIONE

Tramadolo/dexketoprofene è stato sviluppato su 2 modelli di dolore:

- Modello nocicettivo somatico (estrazione dentale, artroplastica dell' anca)
  - Modello nocicettivo viscerale (isterectomia)



Il dolore da estrazione dentale (dentalgia) è uno tra i **modelli chirurgici classici** utilizzati per testare un farmaco negli studi di dolore acuto.

È riconosciuto come **modello “standard”** per il dolore acuto perché:

- Pattern omogeneo e prevedibile di dolore in una popolazione omogenea
- Produzione di dolore attraverso un meccanismo fisiopatologico ben compreso, con possibilità di riprodurre proprio le caratteristiche di intensità moderata severa
- Rapido reclutamento dei pazienti
- Minimizzazione dei fattori confondenti analgesici.



Il dolore da **isterectomia addominale**  
(modello di dolore nocicettivo viscerale)  
e il dolore da **artroplastica dell'anca**  
(dolore nocicettivo somatico)  
sono tra quelli **necessari** per ottenere  
**l'autorizzazione all'immissione in  
commercio**  
di un nuovo farmaco per il dolore.

Grazie alle evidenze dimostrate in questi studi,  
Tramadolo/dexketoprofene ha ottenuto **un'ampia indicazione  
nel trattamento del dolore acuto moderato-severo.**

## LO SVILUPPO CLINICO: GLI ENDPOINT STUDIATI

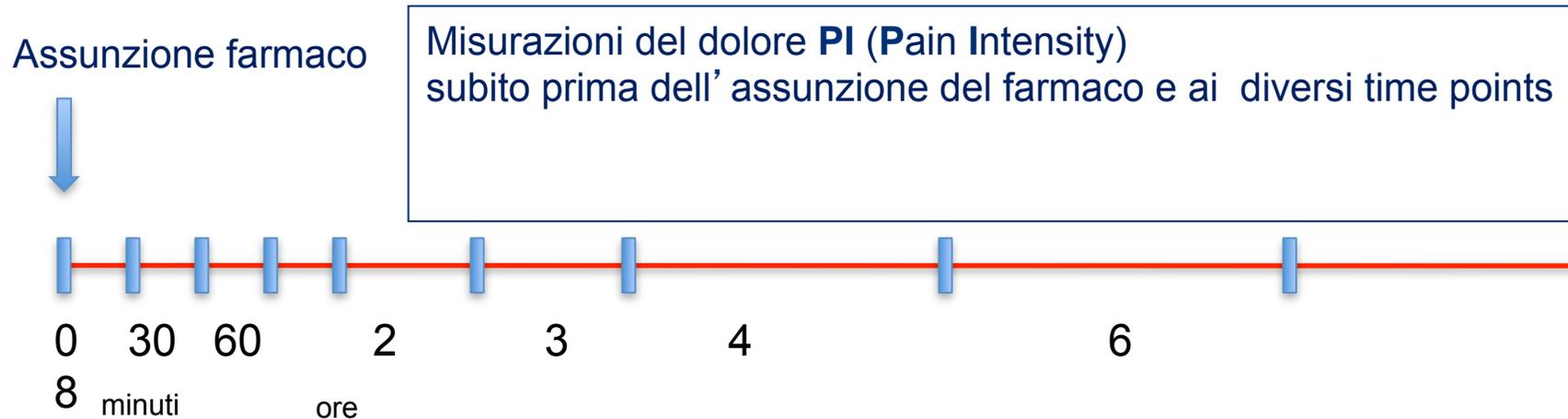
Endpoint specifici per valutare la risposta al dolore:

### **TOTPAR (TOTAl PAin Relief):**

Sollievo totale dal dolore,  
calcolato come percentuale di pazienti “responder”,  
cioè pazienti che hanno raggiunto  
almeno il 50% del sollievo massimo dal dolore

## LO SVILUPPO CLINICO: GLI ENDPOINT STUDIATI

**SPID (Summed Pain Intensity Differences):**  
Somma delle differenze delle intensità del dolore,  
calcolato in un arco temporale prestabilito  
(ad esempio SPID8 calcolato nelle prime 8 ore dall'assunzione del farmaco)



## LO SVILUPPO CLINICO: ALTRI ENDPOINT STUDIATI

**Il ricorso alla terapia al bisogno (RM, Rescue Medication)**  
valutata come percentuale di pazienti e tempo di ricorso alla terapia rescue

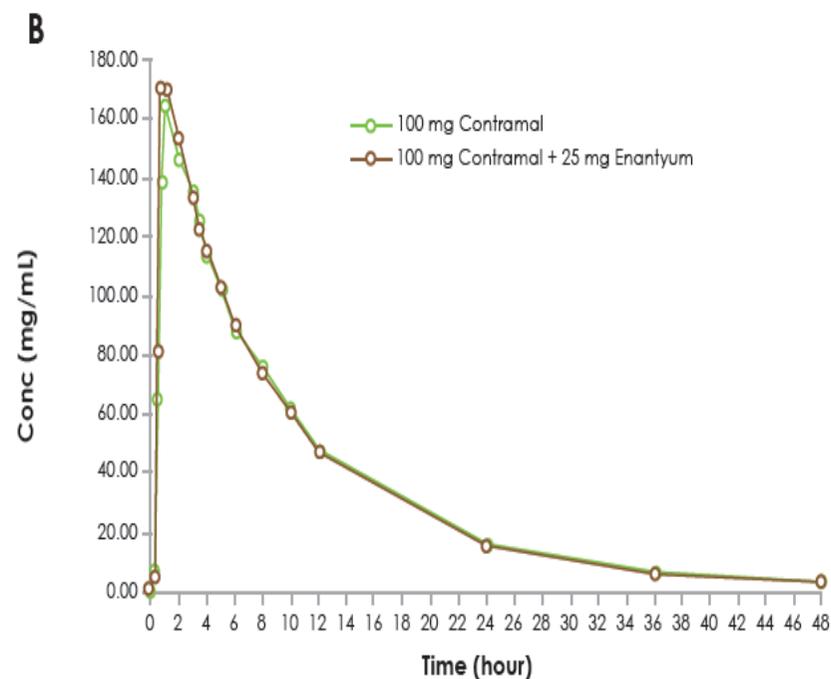
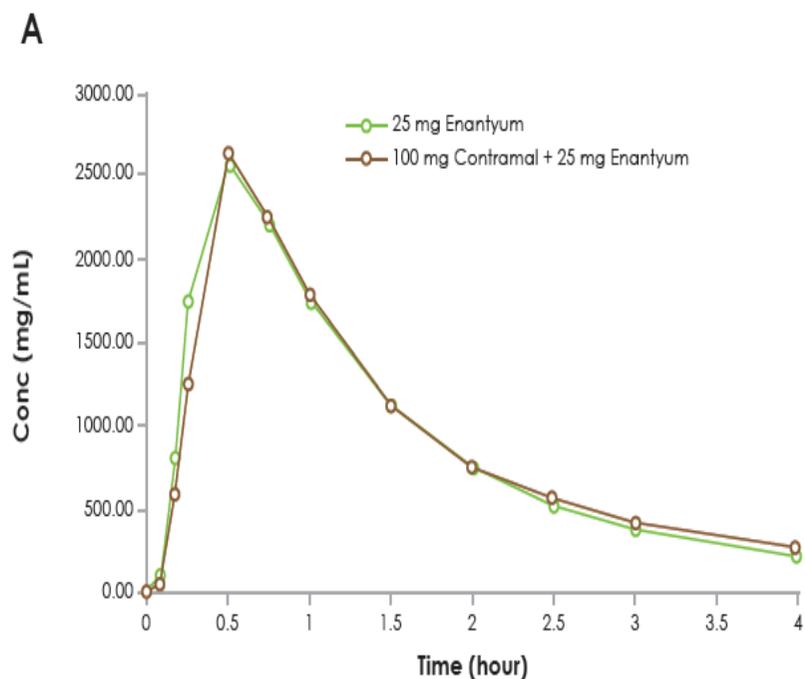
**Valutazione globale del paziente (PGE, Patient Global Evaluation)** tramite questionario di valutazione del grado di soddisfazione ottenuto col trattamento

## **ENDPOINT PRIMARIO**

Indagare le interazioni farmacocinetiche tra dexketoprofene trometamolo (DEX.TRIS) e tramadolo idrocloride (TRAM.HCl) quando somministrati in concomitanza in soggetti sani.

## **ENDPOINT SECONDARIO**

Valutarne la sicurezza e la tollerabilità quando somministrati in concomitanza in soggetti sani.



I risultati di questo studio indicano pertanto che **non ci sono interazioni farmacocinetiche tra le due molecole somministrate in contemporanea** in soggetti sani.

La somministrazione concomitante di DKP.TRIS 25mg e TRAM.HCl 100mg è stata ben tollerata.

## SAFETY

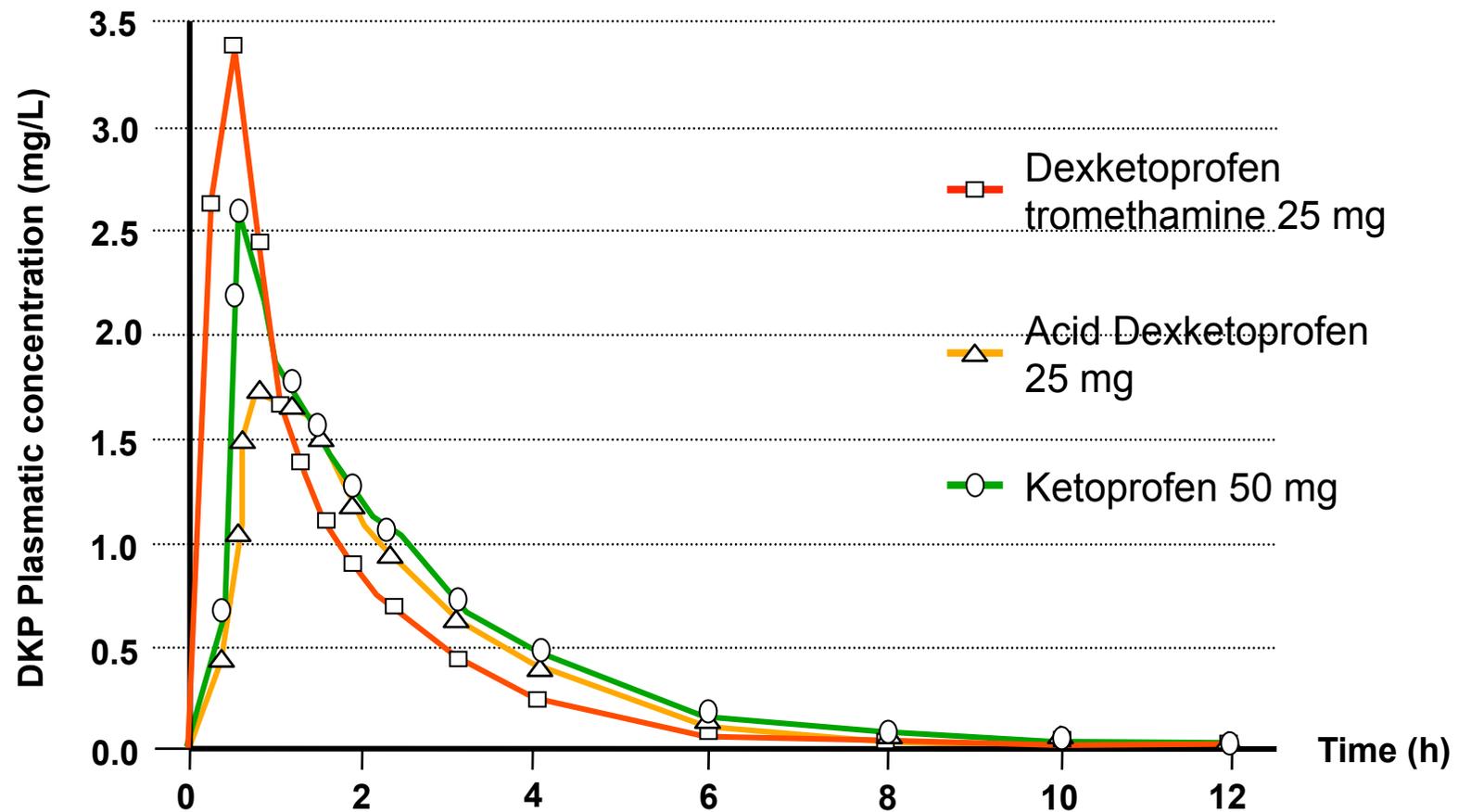
- tutti gli AEs sono stati considerati lievi o moderati;
- nessuna morte o evento avverso significativo;
- nessun paziente ha interrotto lo studio a causa di un evento avverso;
- tutti i trattamenti in combinazione sono stati ben tollerati, con un **profilo di sicurezza e tollerabilità del tutto in linea con quello già noto per le monoterapie.**

## CONCLUSIONI

La combinazione di DKP.TRIS più TRAM.HCl 25/75 mg:

- **efficace sollievo da dolore, rapido e duraturo**
- con solo un piccolo numero di pazienti che è ricorso alla RM
- Con un **profilo di sicurezza completamente in linea** con quanto già noto per i singoli componenti

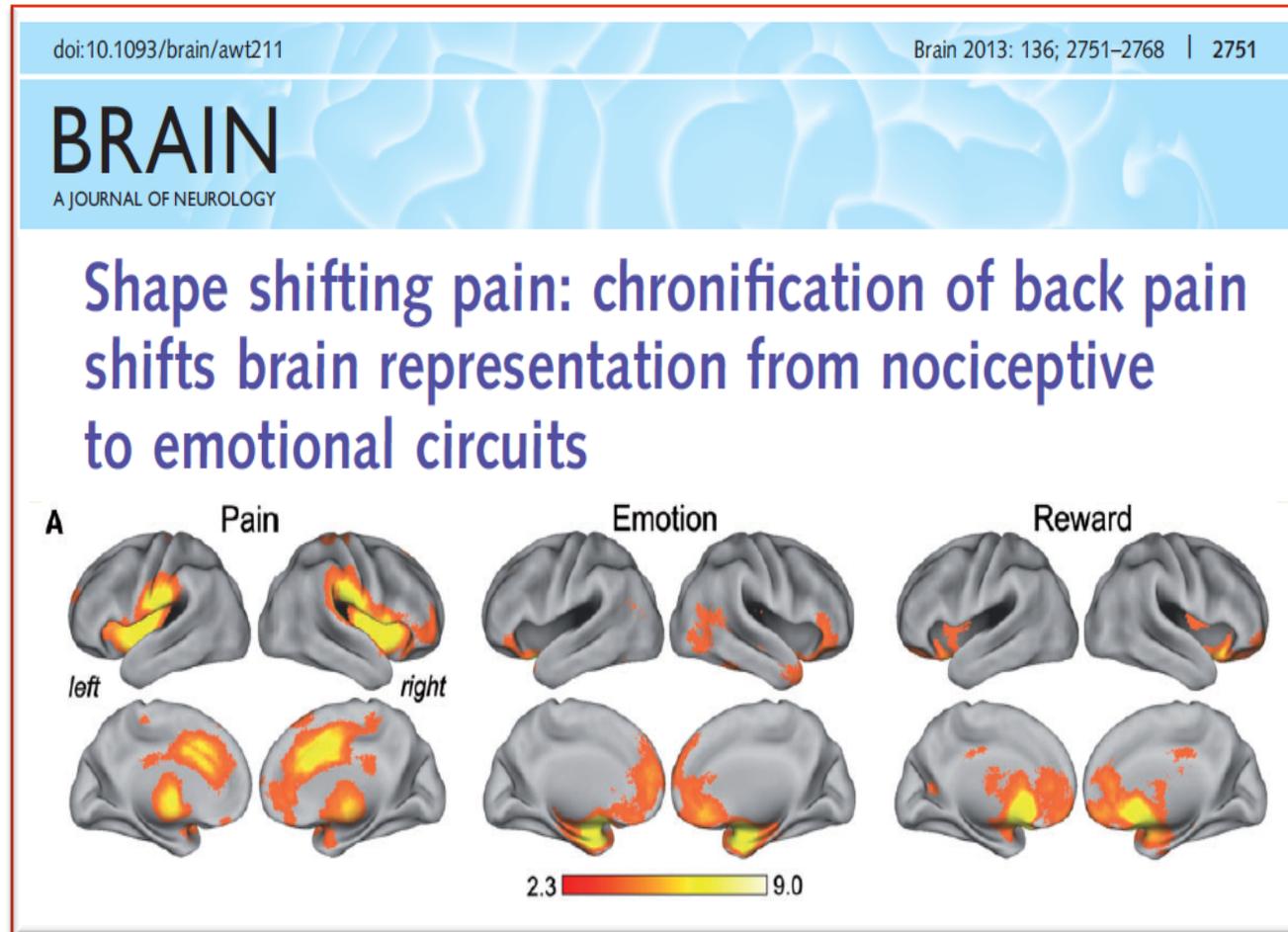
RAPIDO ED ELEVATO PICCO PLASMATICO



## PUNTI DI FORZA DI DEXKETOPROFENE

- ✓ **Doppia azione:** Antinfiammatoria & Analgesica.
- ✓ **Meccanismo d'azione Centrale :** Ben studiato in modelli preclinici.
- ✓ **Singolo enantiomero:** Differenziazione del messaggio vs altri prodotti.
- ✓ **Processo Biotecnologico :** Percezione di Unicità.
- ✓ **Più veloce insorgenza dell'effetto:** Dimostrato clinicamente in tutti i modelli di dolore
- ✓ **Uso in acuto in un ampio range di popolazione:** Traumatologia, Colica Renale, Dolore Dentale, Dismenorrea, Dolore Postoperatorio, Mal di Schiena.
- ✓ **Profilo di Sicurezza:** Clinicamente dimostrato (enantiomero and salificazione).
- ✓ **Orale and iniettabile:** Terapia Sequenziale.
- ✓ **Relevante supporto bibliografico**

## IL CONTROLLO INADEGUATO DEL DOLORE ACUTO PRODUCE DOLORE CRONICO



Hashmi JA. *Brain* 2013; 136; 2751–2768

●
**IL DOLORE È MEDIATO DA MOLTE VIE E PER UN TRATTAMENTO OTTIMALE SONO NECESSARI FARMACI CON DIVERSI MECCANISMI DI AZIONE**

## Multimodal Analgesia for Total Joint Arthroplasty

MOHAMAD J. HALAWI, MD; STUART A. GRANT, MB, CHB; MICHAEL P. BOLOGNESI, MD

*Orthopedics*, 2015;38 (7): e6161-e625

### Local and Regional Anesthesia

Dovepress

open access to scientific and medical research

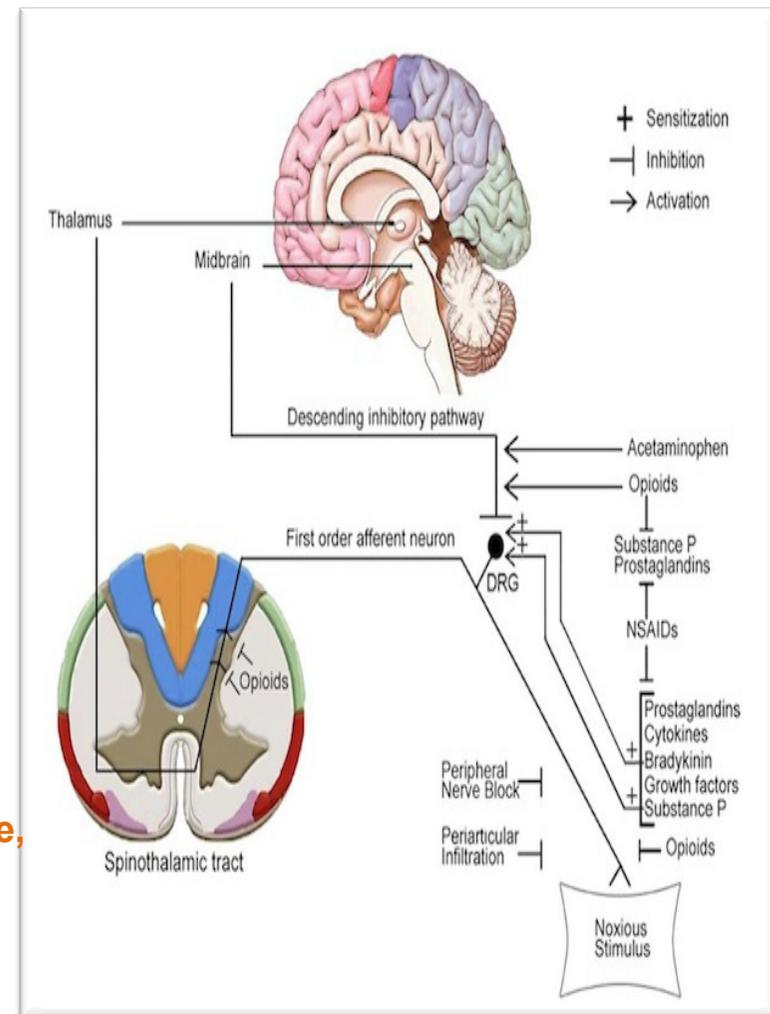
Open Access Full Text Article

REVIEW

### Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept

L'analgesia Multimodale permette la combinazione di basse dosi di farmaci con diversi meccanismi d'azione, diminuendo gli eventi avversi

Vadivelu N. [Local Reg Anesth.](#) 2014 May 29;7:17-22



## ● L'ANALGESIA MULTIMODALE PUÒ AVERE EFFETTI ADDITTIVI O SINERGICI, ESSERE PIÙ EFFICACE NEL SOLLIEVO DAL DOLORE CON UN MINOR TASSO DI EVENTI AVVERSI

### Antinociceptive and anti-exudative synergism between dexketoprofen and tramadol in a model of inflammatory pain in mice.

[Miranda HF](#)<sup>1</sup>, [Romero MA](#), [Puig MM](#).

#### Abstract

Preclinical studies have demonstrated antinociceptive synergism between dexketoprofen (DEX) and tramadol (TRM) in acute animal models of nociception. The aim of the present study was to investigate the type of interaction between DEX and TRM in a chronic musculoskeletal pain model in mice, which fairly replicates the characteristics of chronic osteoarticular pain in humans. Inflammation was induced by a subplantar injection of complete Freund's adjuvant (CFA) in male CF1 mice. Nociceptive thresholds were evaluated using the hot plate, the nocifensive spontaneous behavior and the acetone tests, while plasma extravasation (PE) was assessed with Evan's blue. We used the following experimental groups: control (no inflammation), acute (1 day after CFA injection), and chronic inflammation (7 days after CFA). Dose-response curves for DEX and TRM, individually and combined in a 1 : 1 proportion based on their potency were obtained, and the doses that produced a 50% inhibition calculated. The isobolographic analysis revealed that in all groups of study (no inflammation, acute, and chronic inflammation), **the combination of DEX : TRM was synergistic, for both the inhibition of nociception and the PE. The results suggest that the DEX : TRM (1 : 1) combination could be useful in the management of acute and chronic inflammatory musculoskeletal pains in humans**; in addition, the synergistic interaction between the drugs observed both during acute and chronic inflammation suggests that less doses would be required of each drug to obtain effective analgesia

*Miranda HF.* [Fundam Clin Pharmacol.](#) 2012 Jun;26(3):373-82