



40anni di CCM

Commissione Centrale Medica

STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVE FUTURE

«Montagna e Terapia del Dolore»

Luigi Vignale

Anestesista-Algologo CM-TER

Padova 9 novembre 2024



Dolore e Nocicezione

IASP 2020

“un’esperienza sensoriale ed emotiva
spiacevole
associata, o simile a quella associata, a un
danno tissutale effettivo o potenziale”

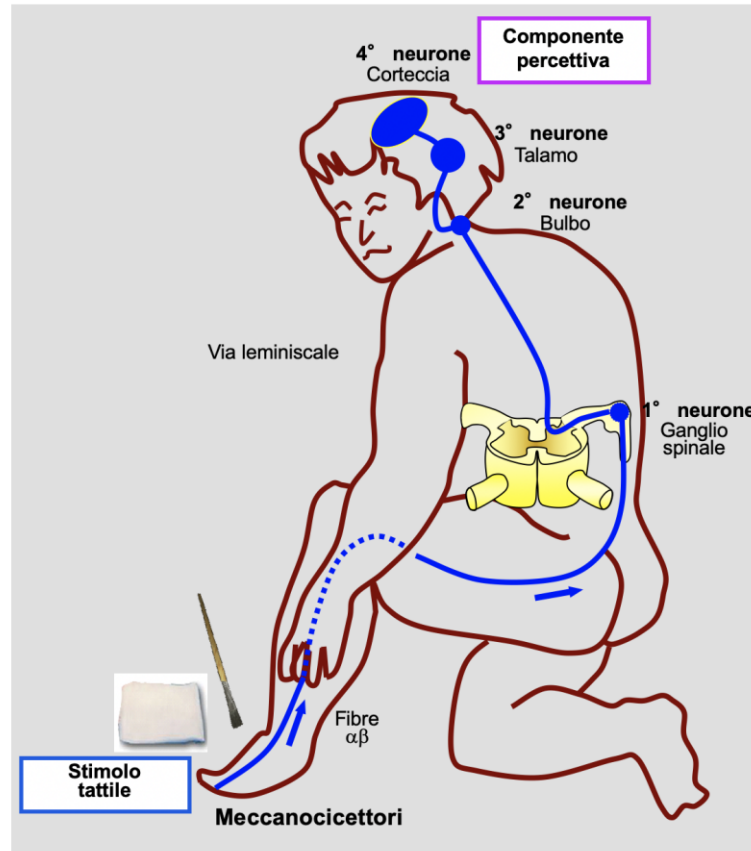
- Dolore e nocicezione sono fenomeni diversi
- E’ un’esperienza soggettiva influenzata da fattori biologici, psicologici e sociali
- La spiacevolezza è una caratteristica distintiva del dolore
- Il dolore esprime uno stato di sofferenza dell’organismo, è un segnale importante e talvolta utile in quanto esprime in tempo un carattere di danno tissutale reale o potenziale



TATTO

Esperienza sensoriale ed emozionale

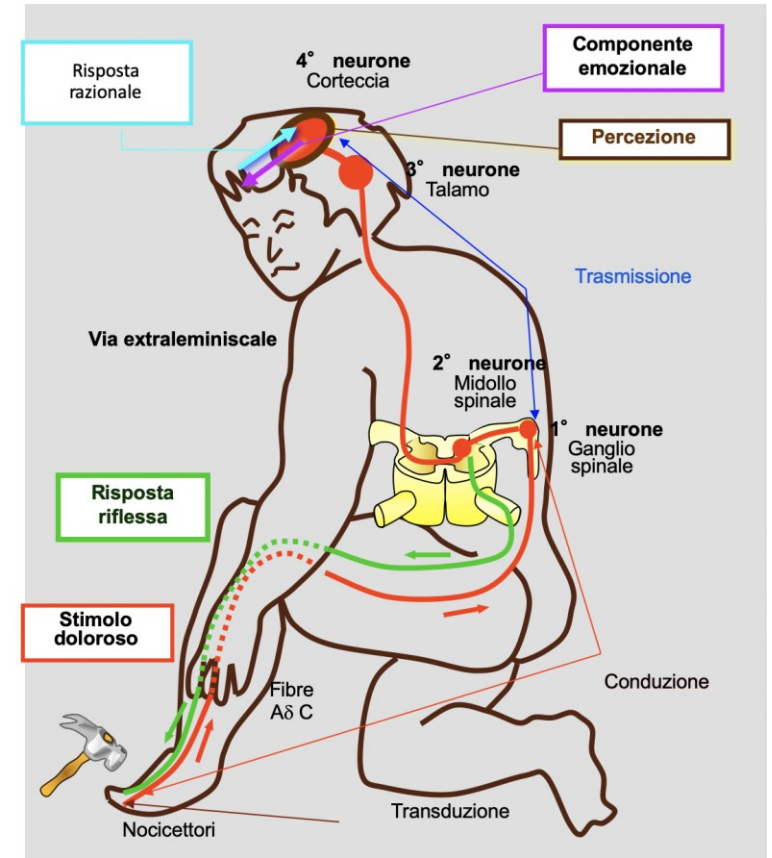
NEUTRA
(indifferente, piacevole, spiacevole)



DOLORE

Esperienza sensoriale ed emozionale

SPIACEVOLE



Il dolore è sempre soggettivo

SOGLIA DEL DOLORE =
“è la più piccola esperienza
che il soggetto può
riconoscere come tale”



TOLLERANZA AL DOLORE =
“è il massimo livello di dolore
che il soggetto è preparato a
sopportare”



Task Force on Taxonomy of the IASP - 1994

Il DOLORE e la NOCICEZIONE

Dolore adattativo
nocicettivo o infiammatorio
sensibilizzazione periferica
(iperalgnesia primaria)

Dolore maladattativo
sensibilizzazione centrale
(iperalgnesia secondaria)

→ Stato funzionale alterato dei neuroni nocicettivi ←

Classificazione patogenetica del dolore

Nocicettivo

- Stimoli algogeni sui nocicettori
- Danno reale o potenziale
- Superficiale o profondo

Neuropatico

- Lesione o malattia del sistema nervoso somatosensoriale
- Centrale e/o periferico

Nociplastico

- Alterazione sistema nocicettivo
- Non evidenza danno tissutale
- Non malattie o lesioni del sistema somato-sensoriale nocicettivo

IASP 2016

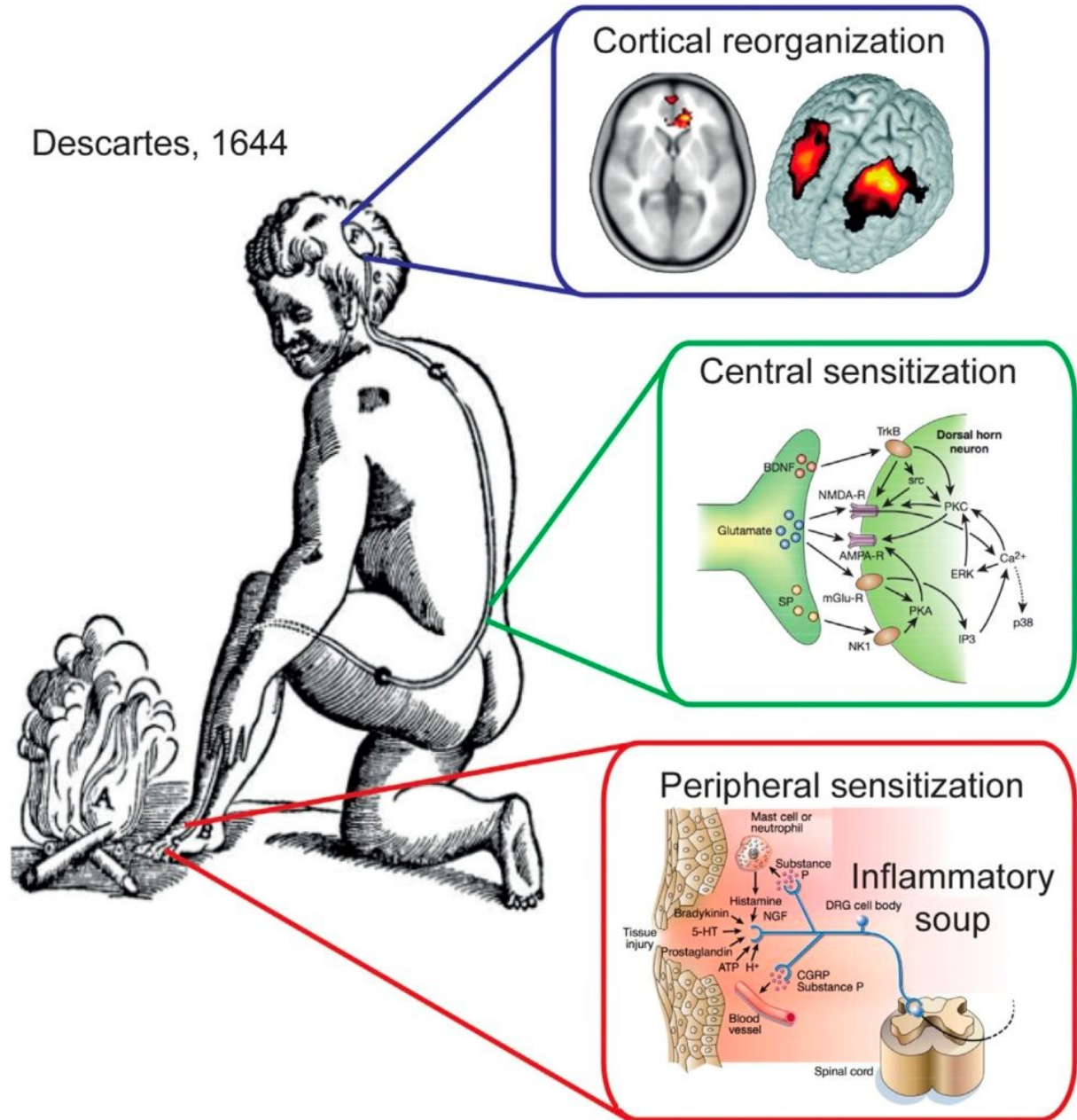
DOLORE CENTRALE

Raja SN, Carr Daniel B, Cohen M et al. "The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges and compromises. PAIN September 2020

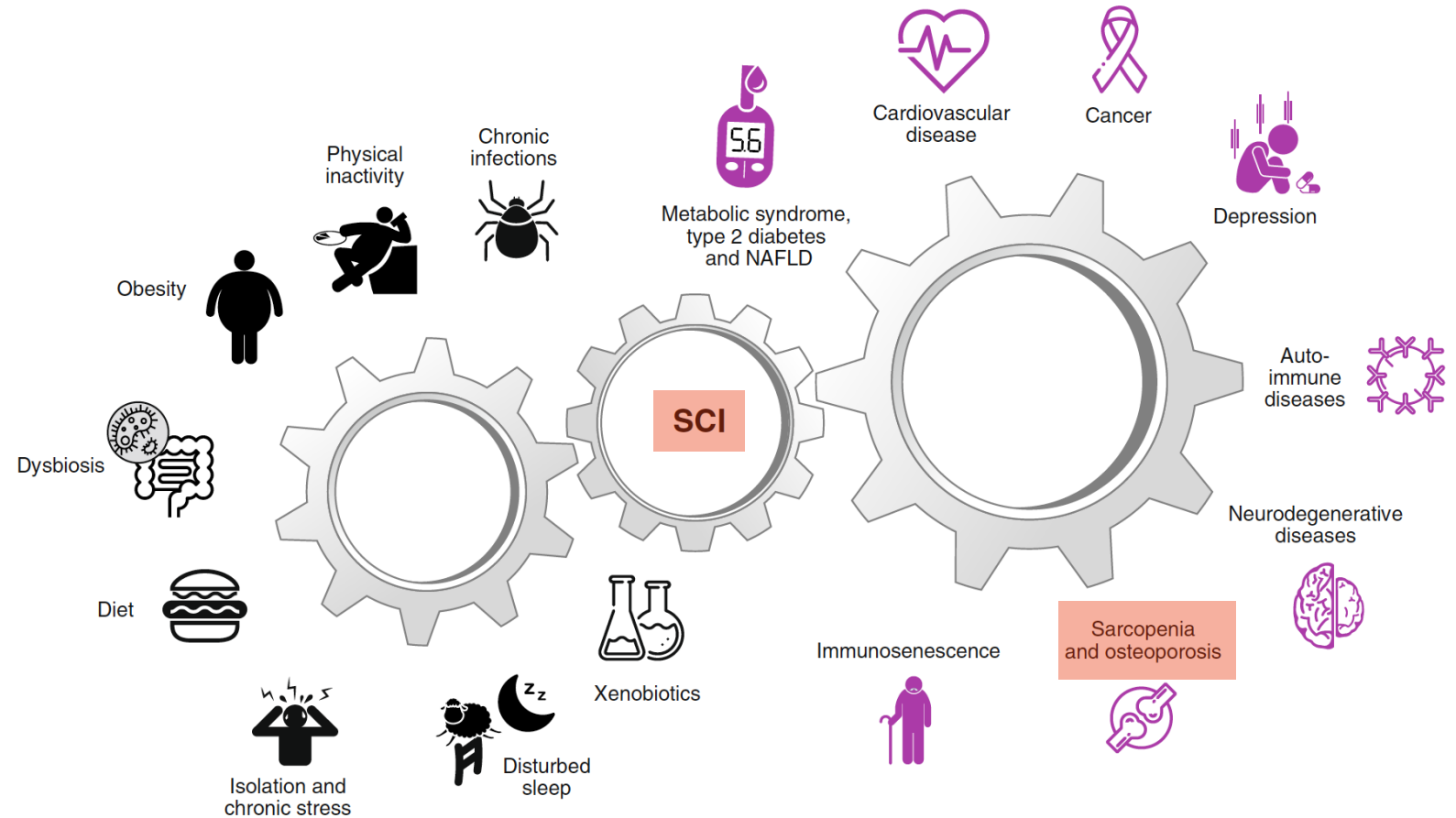


Il Dolore Cronico

Esistono livelli diversi di sensibilizzazione



Low grade Systemic Chronic Inflammation



Furman D, et al. (2019) *Nature Medicine* 25;1822–1832



Dolore e Nocicezione

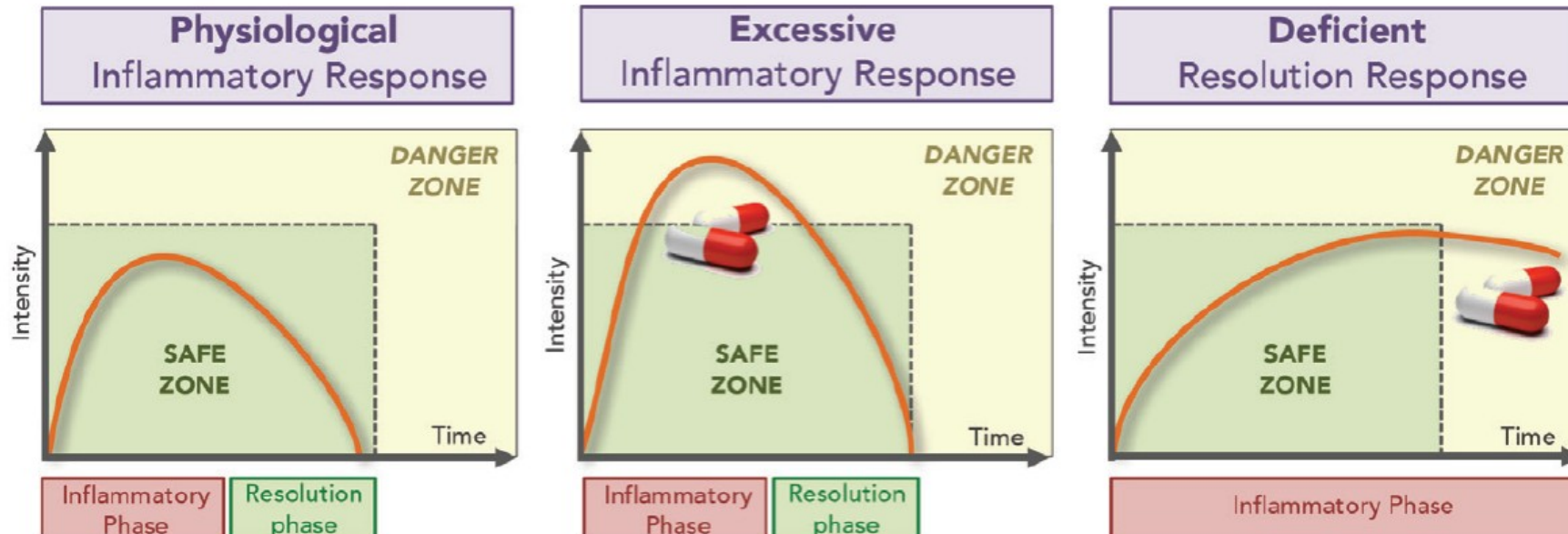
Gli induttori dell'infiammazione sono i segnali che attivano la risposta immunitaria, sono di origine:

esogena **PAMPs** (Patogen-Associated Molecular Pattern)

endogena **DAMPs** (Damage-Associated Molecular Pattern)

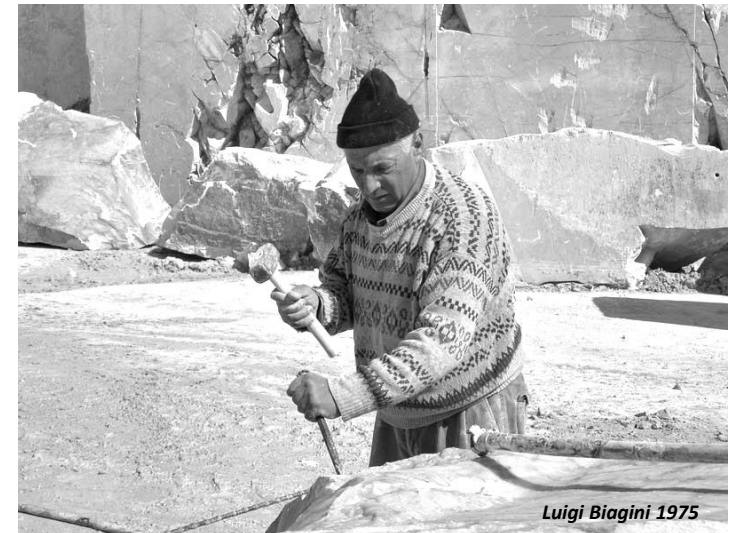
Attualmente si aggiungono pattern molecolari associati allo stile di vita moderno:

LAMPs (Lifestyle-Associated Molecular Patterns)

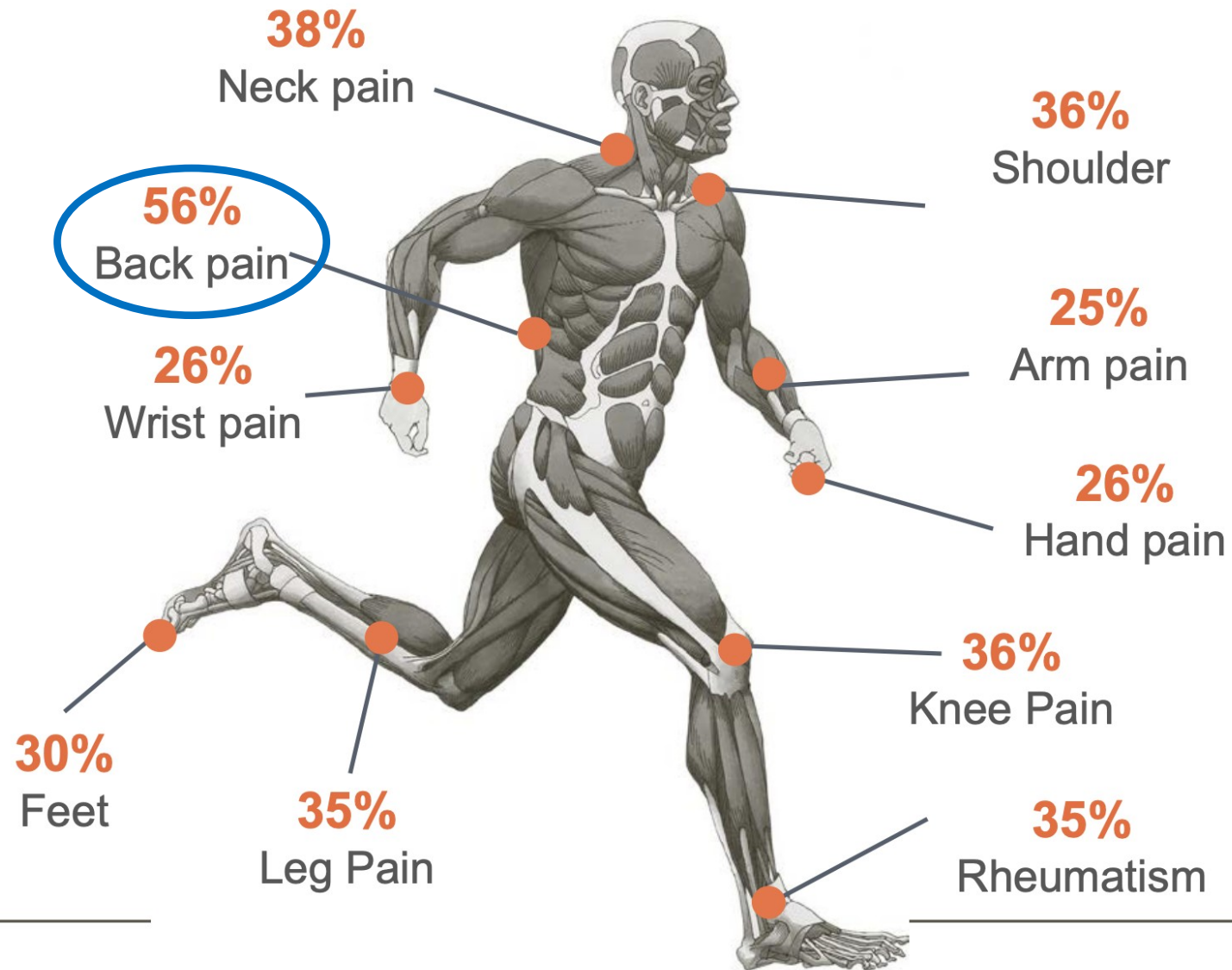


Infiammazione Cronica di BASSO GRADO

- Stato di malfunzionamento dei tessuti con perdita degli equilibri omeostatici e sistemi fisiologici correlati alla difesa dell'ospite e alla riparazione dei tessuti
- E' scatenata prevalentemente da **induttori endogeni DAMPs e LAMPs** (presenti a elevati livelli nell'osteoartrosi)
- Non ha le caratteristiche classiche dell'infiammazione e dei suoi marker
- Trasforma il dolore nocicettivo **da adattativo in maladattativo**
- **Aumenta con l'età e lo stile di vita**



**Over 1 in 2
experience
back pain
every month**



MAL di SCHIENA (LBP)

- Problema clinico o sociale?
- Più frequente genere femminile
- 40% tra 9-18 anni ha avuto un episodio di LBP
- Fascia più colpita 35-55 anni
- Global Index Report 2020

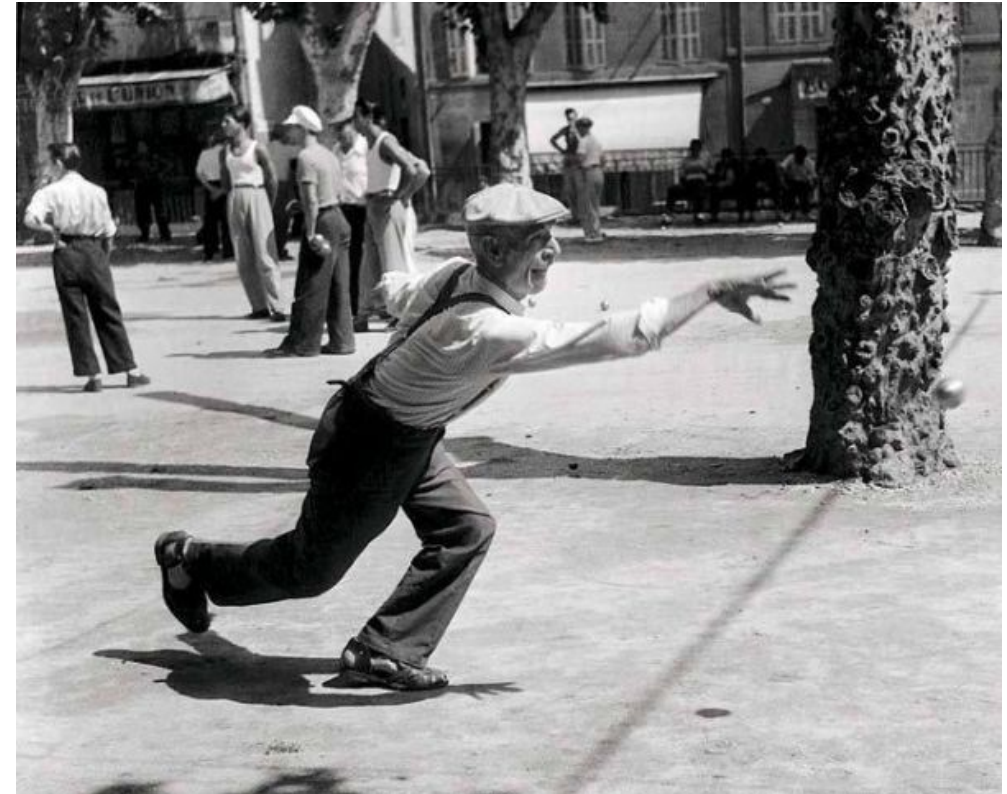
E' un onere sociale molto elevato

A livello sociale e globale contribuisce alla **disuguaglianze**

LBP:

- 97% legato a patologia o problemi aspecifici (dolore meccanico)
- 3% problemi specifici

Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. Lancet 2019

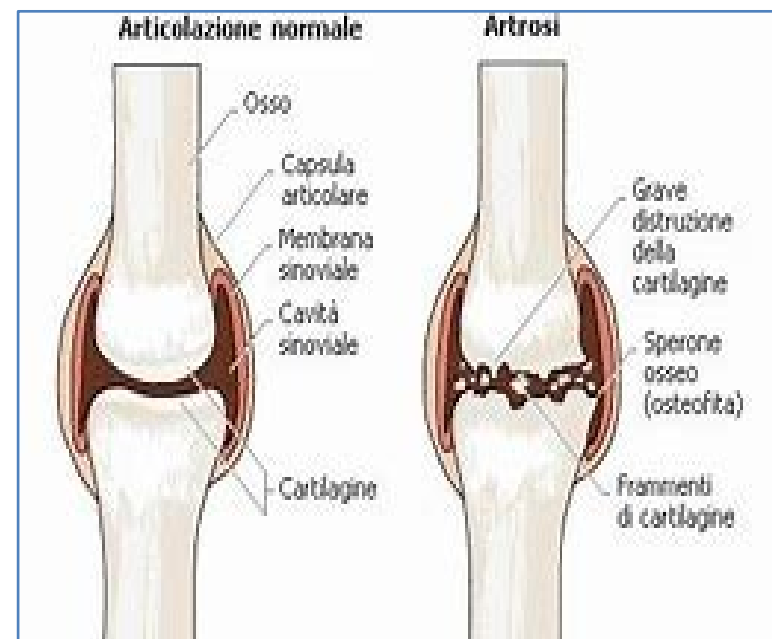


L'OSTEOARTROSI: definizione

Malattia degenerativa della cartilagine che riveste le articolazioni, fino alla sua completa erosione

**UNA PATOLOGIA DEGENERATIVA DELLE ARTICOLAZIONI
AMPIAMENTE DIFFUSA IN ITALIA**

CIRCA 5,5 MILIONI
persone con malattie reumatiche
(1/10 della popolazione)



Fonte: www.osteoartrosi.eu

L'OSTEOARTROSI: nuovo paradigma

L'artrosi è una malattia infiammatoria e la cartilagine non è l'unico bersaglio

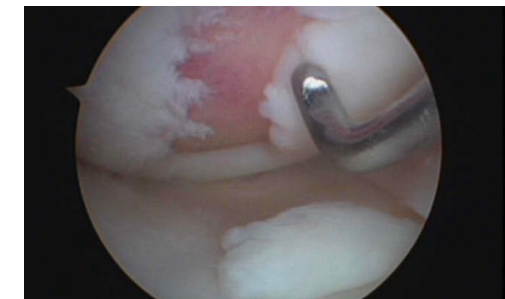
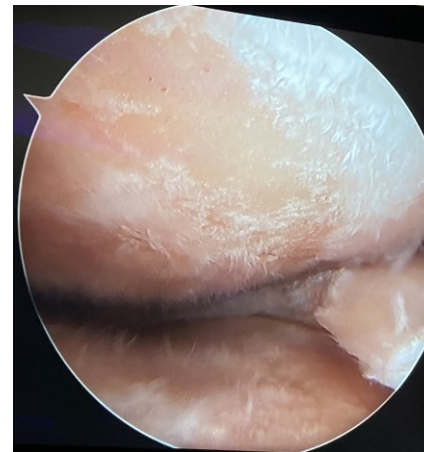
Il bersaglio della malattia artrosica è

l'**unità osteocondrale** (osso spongioso subcondrale + cartilagine)

La spongiosa subcondrale ed epifisaria partecipa nello starting e progressione della malattia che in forme severe può produrre un danno osteometabolico

Osteoporosi e **Osteoartrosi** hanno chiare correlazioni patogenetiche

Necessità di una visione unica e integrata complessiva della diagnosi e terapia.



Classificazione dell'OA in fenotipi infiammatori

- Osteoartrosi post-traumatica (frammenti come DAMPs)
- Osteoartrosi associata all'Aging (condrociti senescenti e accumulo di radicali liberi)
- Osteoartrosi correlata a obesità e diabete (adipochine infiammatorie)



“Terapia infiltrativa ecoguidata assiale, nervosa, articolare”

Indicazioni - Tecniche - Farmaci

Luigi Vignale
Anestesista - Algologo

**MASTER IN ALTA FORMAZIONE E
QUALIFICAZIONE IN TERAPIA DEL DOLORE**
Dipartimento Scienze della Salute
Università degli Studi di Firenze



Studio Medico
Vignale
Carrara dei Marmi



Firenze 19 ottobre
2024



Terapia infiltrativa con cortisonici

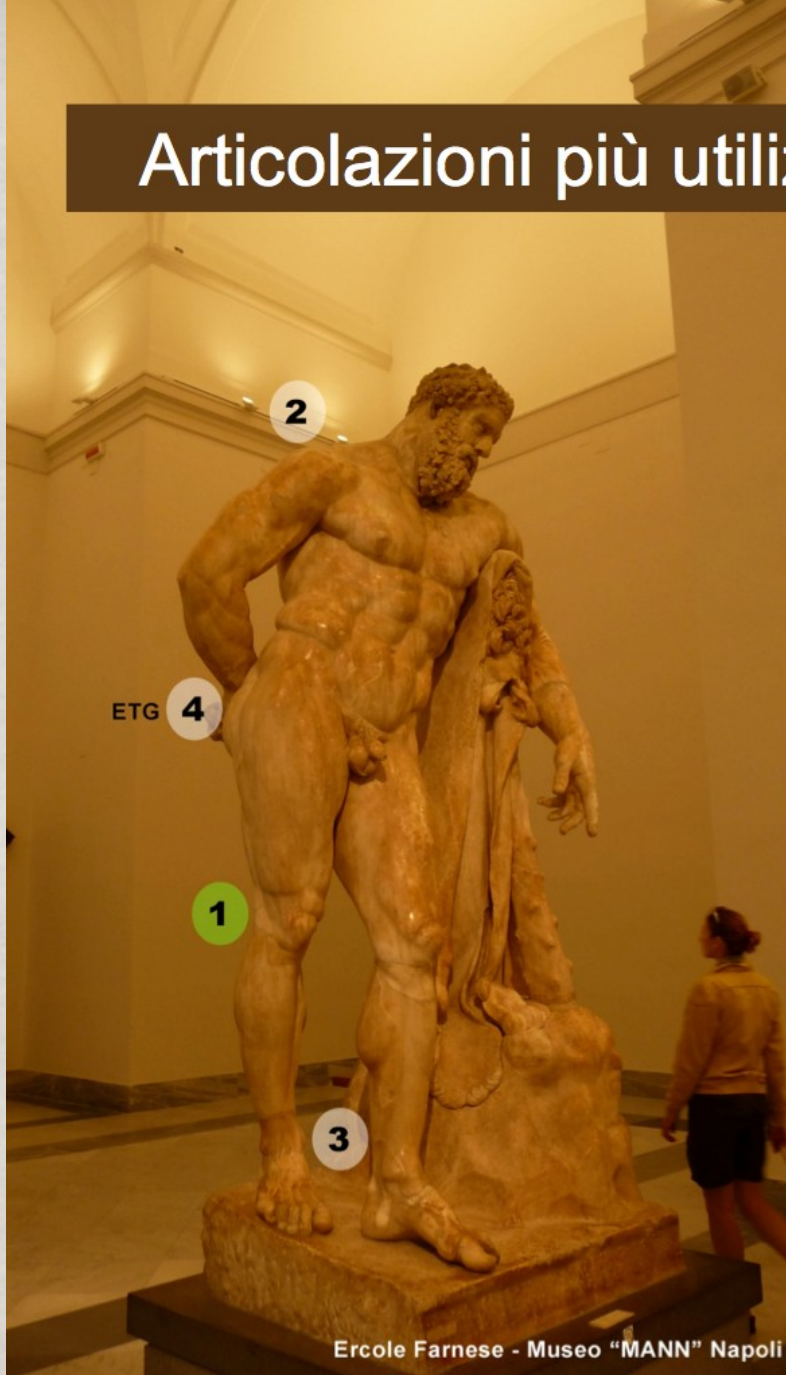
I cortisonici per via intra-articolare vengono ampiamente utilizzati per la loro azione anti-infiammatoria



Tabella 1 Raccomandazioni d'impiego di steroidi intra-articolari nella gonartrosi

	ACR ¹	EULAR ²	OARSI ³	NICE ⁴	AAOS ⁵
GC i.a.	+	+	+	+	+

Articolazioni più utilizzate per infiltrazione con HA



Ercole Farnese - Museo "MANN" Napoli

Basic Science Update

Hyaluronic Acid Viscosupplementation and Osteoarthritis

Current Uses and Future Directions

Eric J. Strauss,* MD, Jennifer A. Hart,[†] MPAS, PA-C, Mark D. Miller,[†] MD, Roy D. Altman,[‡] MD, and Jeffrey E. Rosen,^{*§} MD

From the *Department of Orthopaedic Surgery, NYU Hospital for Joint Diseases, New York, New York, the [†]Department of Orthopaedic Surgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, and the [‡]Division of Rheumatology and Immunology, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California

Articolazioni Sinoviali: SINOVIA e LIQUIDO SINOVIALE / ACIDO IALURONICO

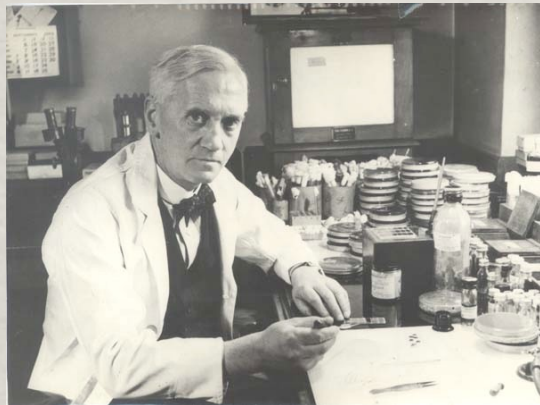
- ➔ Fornisce nutrimento alla cartilagine articolare
- ➔ Lubrifica le articolazioni (viscosità)
- ➔ Ammortizza i traumi (elasticità)
- ➔ Barriera di difesa



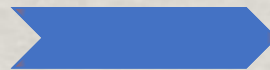
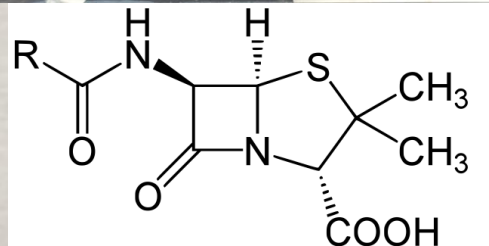
Amerigo - Deserto del Negev



Cecilia Vignale 2011



Penicillina



Antibiotici

Acido ialuronico – La molecola



SARCOPENIA

Definizione:



SARCOPENIA E DOLORE

- La prevalenza della sarcopenia è significativamente più alta negli anziani con DOLORE CRONICO rispetto a quelli senza dolore
- Il gruppo che segnalava LOMBALGIA o dolore agli arti inferiori ha mostrato una maggiore prevalenza di sarcopenia rispetto al gruppo controllo che non differenziava il dolore in base alla sede



Pain in Older Adults

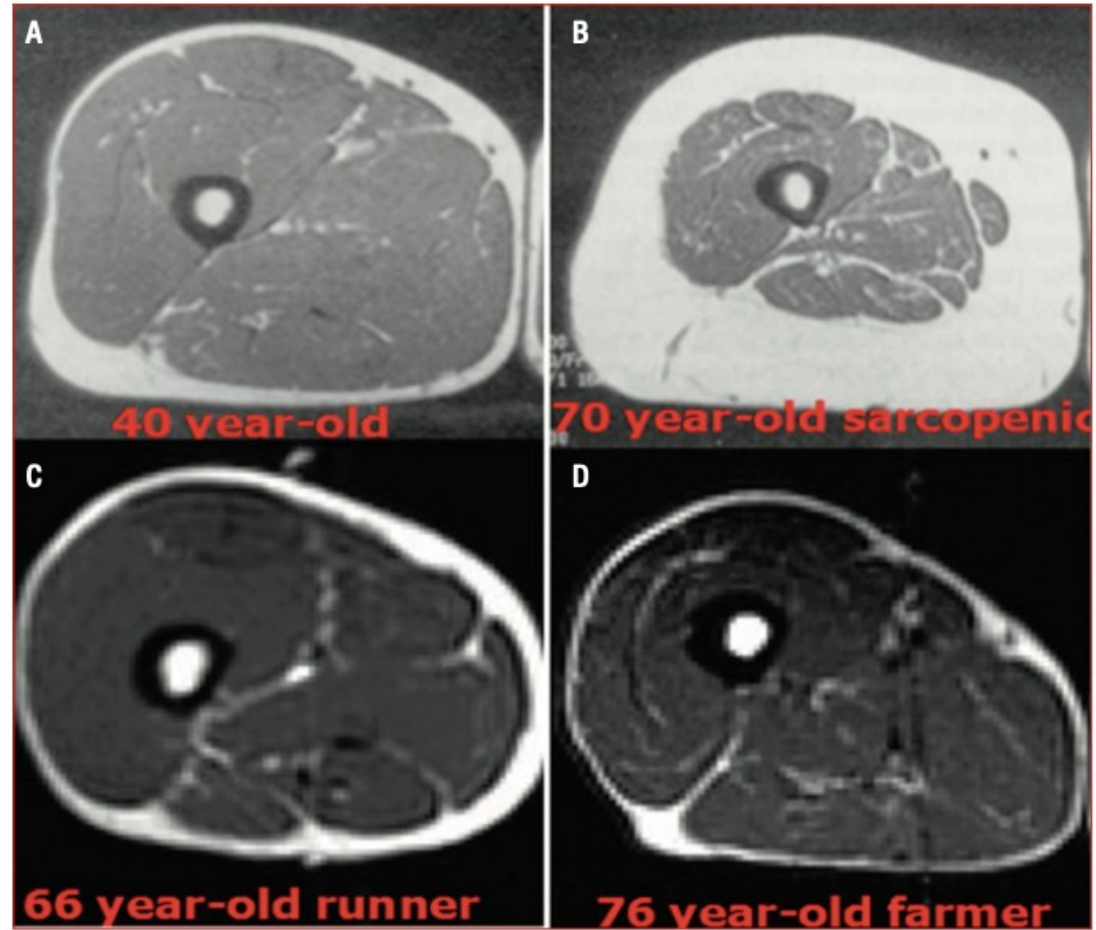
Sarcopenia and Chronic Pain in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jintao Chen, Xinyi Wang & Zherong Xu [✉](#)

Pages 3569-3581 | Received 12 Sep 2023, Accepted 17 Oct 2023, Published online: 26 Oct 2023



ESERCIZIO FISICO



ESERCIZIO FISICO E DOLORE

Il movimento frequente è la chiave per la prevenzione e il trattamento del dolore.

Con la riduzione delle sedi e dell'intensità del dolore

[Hirase T, 2018]

L'esercizio riduce il dolore osteoartrosico e la rigidità degli arti inferiori, oltre a migliorare la capacità funzionale complessiva
[Fransen M 2014]



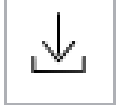
NUTRACEUTICA

Studio delle proprietà preventive e terapeutiche di alcuni nutrienti e/o alimenti

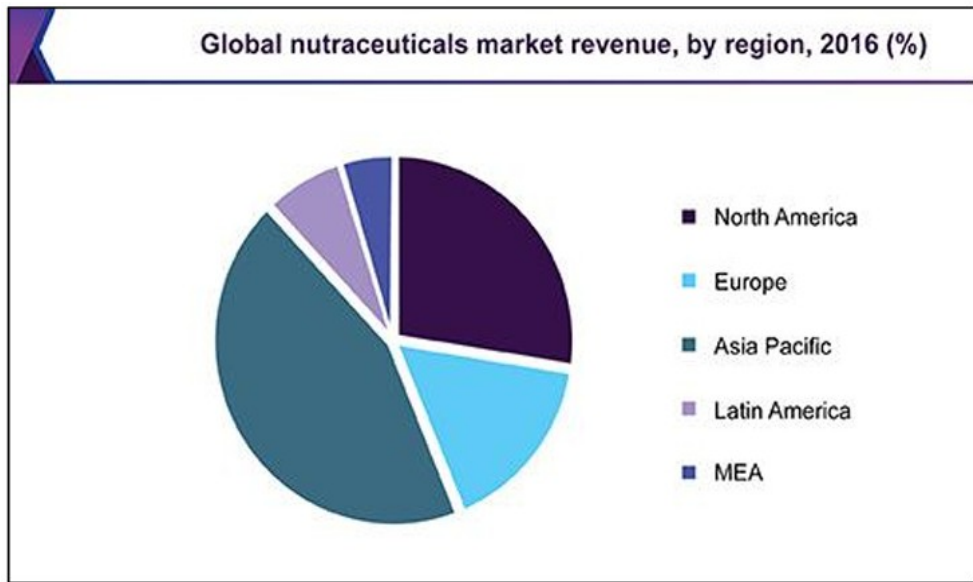
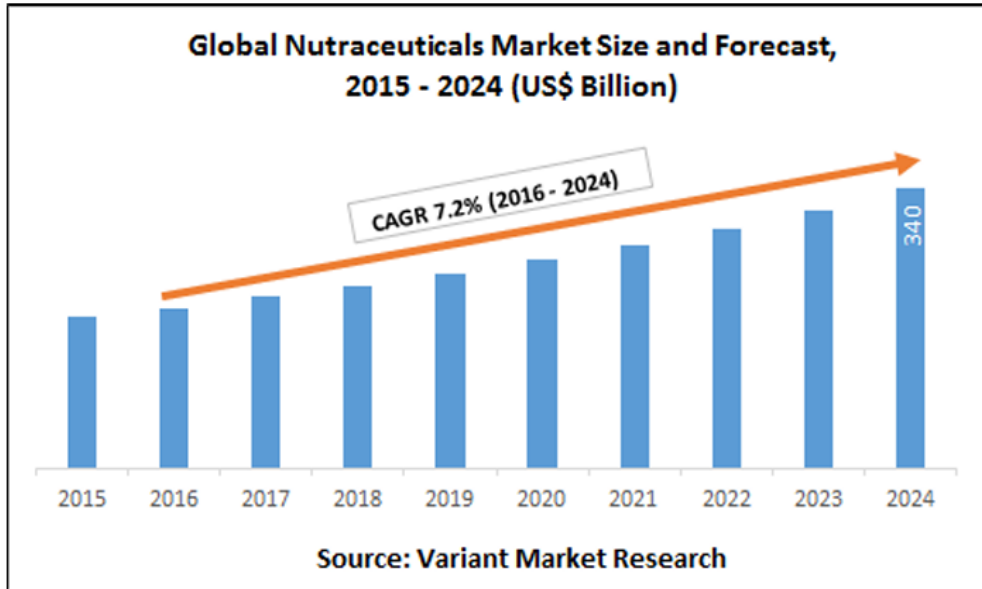
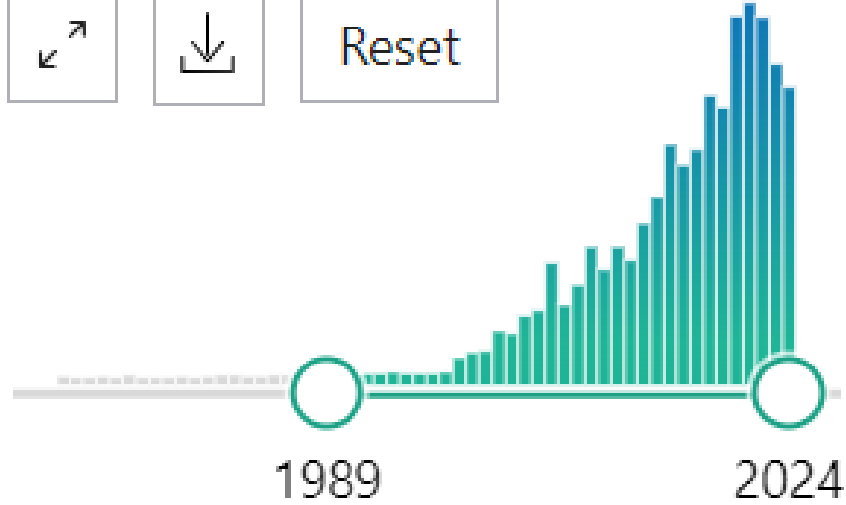


NUTRACEUTICALS

..Are naturally-derived, bioactive (usually phytochemical) compounds that have health promoting, disease preventing or medicinal properties. **Nutraceutical compounds** can be delivered in the form of **food** (functional food) or as a **dietary supplement**, or in both form.



Reset



L'origine della materia prima,
la forma chimica-strutturale
e la dose del nutraceutico
influenzano la sua biodisponibilità e
biocompatibilità!

La **carenza di alcuni substrati enzimatici o energetici** può anch'essa influenzare il destino di un nutraceutico.

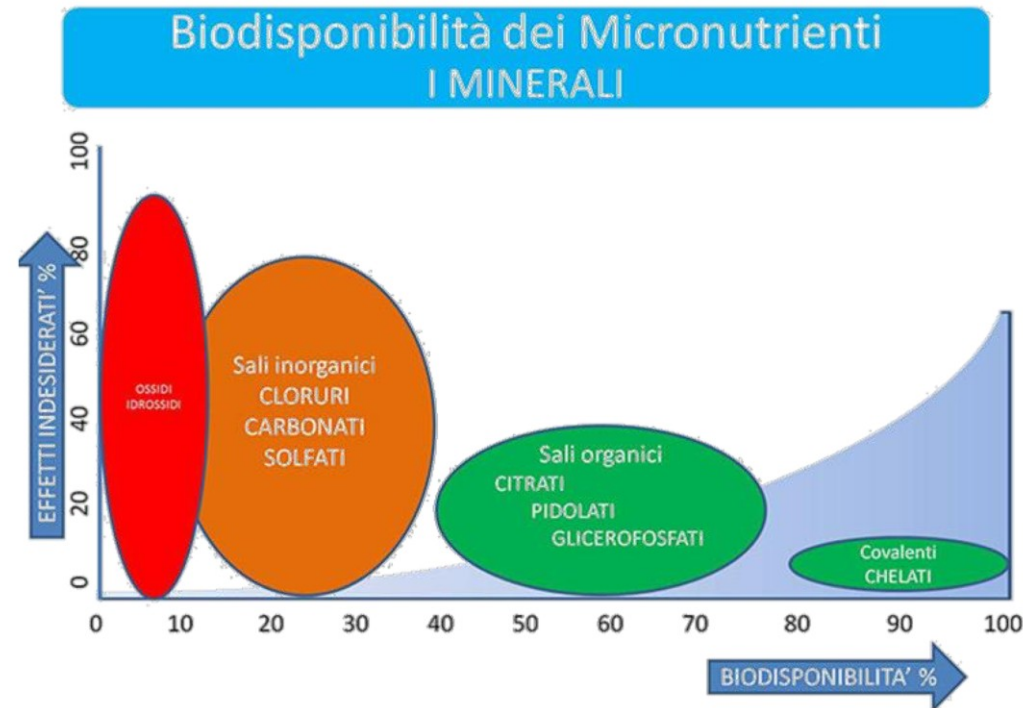


MAGNESIO

Quanti tipi di magnesio esistono?

Il magnesio si trova in commercio in diverse forme e non tutte sono uguali. I **diversi tipi di magnesio** si dividono in:

- **sali organici** (come magnesio pidolato, magnesio gluconato, magnesio citrato, magnesio aspartato)
- **sali inorganici** (come magnesio ossido, cloruro di magnesio, magnesio solfato, carbonato di magnesio)
- **complessi, o chelati, del magnesio** (come il magnesio glicinato)



Gestione Olistica del Dolore

Impatto del dolore su benessere e funzione



TERAPIA DEL DOLORE



Dolore fisico - Distress - Disabilità







SySADOAs (Symptomatic Slow-Acting Drug for Osteoarthritis)

Categoria di farmaci usati come “terapia di fondo” nelle varie forme di artrosi.

CONDROPROTETTORI

GLUCOSAMINA SOLFATO

CONDROITINA SOLFATO

32. Castrogiovanni P., Trovato FM, Loreto C., et al Nutraceutical supplemento in the management and prevention of osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2016; 17(12):2042



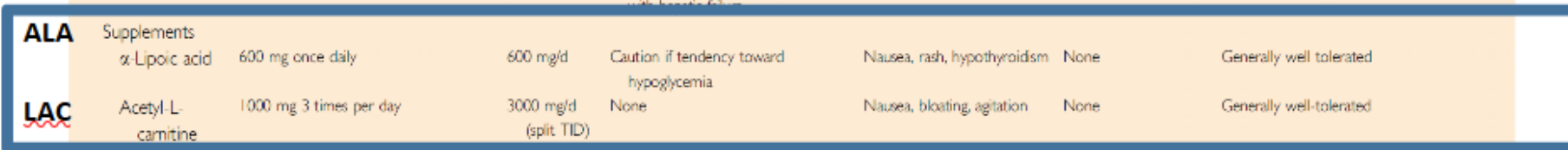
Possible reasons for the differences in various guidelines regarding SySADOAs

- ❖ *Different Panel composition and method*
- ❖ *Inter-country differences: In several European countries, GS and CHS have been approved by the EMEA as drugs for the treatment of OA. In other countries, including the US, they are regulated as nutritional supplements that do not reach the same level of purity as the prescription formulations*
- ❖ *No distinction was made between studies that used prescription drugs and studies that used food supplements*
- ❖ *Heterogeneity of the studies*
- ❖ *Different study design (studies designed to verify symptomatic effect or structural effect)*

Tre linee di trattamento

TABLE 3. Neuropathic Pain Treatment Tiers^a

Agent	Dosing	Maximum dosage	Precautions	Common and notable adverse effects	Comorbid conditions treated	Comments
Tier 1						
Anticonvulsants						
Gabapentin ^b	300 mg at bedtime, increase every 4-7 d by 300-mg increments initially to 3 times daily, then to goal of 1800 mg/d as necessary to 3600 mg/d	3600 mg/d (split TID)	Renal insufficiency (dosage adjust); risk of seizure if abruptly stopped	Sedation, dizziness, confusion, edema, tremor	Seizure disorder, sleep disturbance, chronic migraine, hot flashes	100-mg increments available for slower titration; no notable drug interactions
Pregabalin ^b	75 mg twice daily; after 4-7 d, increase by same dosage to goal of 300 mg/d as necessary to 600 mg/d	600 mg/d (split BID)	Renal insufficiency (dosage adjust); risk of seizure if abruptly stopped; psychiatric disease or addiction history (euphoria risk)	Sedation, dizziness, confusion, edema, tremor, euphoria (Schedule V controlled substance)	Seizure disorder, sleep disturbance, fibromyalgia, central pain related to spinal cord injury, anxiety	Can split 3 times daily but better compliance with 2 times daily dosing with similar efficacy; 25- and 50-mg dosing available for slower titration; no notable drug interactions
Antidepressants						
Amitriptyline, nortriptyline ^b	10-25 mg at bedtime, increase every 4-7 d to goal of 100 mg at bedtime	150 mg/d	Risk of serotonin syndrome; caution if cardiac disease or dysrhythmia history	Sedation, dry mouth, orthostatic hypotension, confusion, weight gain, urinary retention, constipation, blurred vision	Depression, fibromyalgia, chronic migraine, sleep disturbance, irritable bowel syndrome	Goal dosing for pain usually inadequate for mood effect; higher dosages (~100 mg/d) often necessary for neuropathic pain; secondary amine TCAs (nortriptyline, desipramine) have lower adverse effect profile than tertiary amine TCAs (amitriptyline)
Duloxetine ^b	20-30 mg once daily, then increase weekly by same dosage to goal of 60 mg/d	120 mg/d (split BID)	Risk of serotonin syndrome; increased bleeding risk (care with anticoagulants), withdrawal syndromes with abrupt discontinuation, caution with hepatic failure	Sedation, fatigue, nausea, hyperhidrosis, dizziness, modest hypertension	Depression, anxiety, fibromyalgia, chronic musculoskeletal pain, urinary incontinence	Dosing for neuropathic pain is adequate for treatment of depression/anxiety
ALA Supplements						
α-Lipoic acid	600 mg once daily	600 mg/d	Caution if tendency toward hypoglycemia	Nausea, rash, hypothyroidism	None	Generally well tolerated
LAC Acetyl-L-carnitine	1000 mg 3 times per day	3000 mg/d (split TID)	None	Nausea, bloating, agitation	None	Generally well-tolerated
Topicals						
Lidocaine (5%) patch	Apply patch for 12 h	3 patches per application	Avoid over broken skin	Localized skin irritation; no notable systemic toxicity	None	May cut patch to shape



Palmitoylethanolamide and acetyl-L-carnitine act synergistically with duloxetine and pregabalin in fibromyalgia: results of a randomised controlled study

F. Salaffi¹, S. Farahi¹, P. Sarzi-Puttini², M. Di Carlo¹

¹Rheumatology Clinic, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona; ²Rheumatology Unit, IRCCS Galeazzi-Sant' Ambrogio Hospital, ASST, Milan State University School of Medicine, Milan, Italy.

Clinical and Experimental Rheumatology 2023; 41: 1323-1331.

Abstract

Objective

Fibromyalgia (FM) is characterised by a form of debilitating pain that is unresponsive to standard analgesics. The aim of this study was to evaluate the efficacy of supplementing ongoing pregabalin (PGB) and duloxetine (DLX) treatment with palmitoylethanolamide (PEA) and acetyl-L-carnitine (ALC) for 24 weeks in FM patients.

Methods

After undergoing three months of stable treatment with DLX+PGB, FM patients were randomised to continue the same treatment (Group 1) or to add PEA 600 mg b.i.d + ALC 500 mg b.i.d. (Group 2) for a further 12 weeks. Every two weeks throughout the study, cumulative disease severity was estimated using the Widespread Pain Index (WPI) as the primary outcome measure; the secondary outcomes were the fortnightly scores of the patient-completed revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) and the modified Fibromyalgia Assessment Status (FASmod) questionnaire. All three measures were expressed as time-integrated area under the curve (AUC) values.

Results

One hundred and thirty (91.5%) of the initial 142 FM patients completed the study: 68 patients in Group 1 and 62 in Group 2. Twenty-four weeks after randomisation, the Group 2 patients showed additional significant improvements in all three outcome measures. Although there was some fluctuation in both groups during the study period, the AUC values of the WPI scores steadily decreased in Group 2 ($p=0.048$), which also showed better outcomes in terms of the AUC values of the FIQR ($p=0.033$) and FASmod scores ($p=0.017$).

Conclusion

This is the first randomised controlled study demonstrating the effectiveness of the adding on therapy of PEA+ALC to DLX+PGB in FM patients.

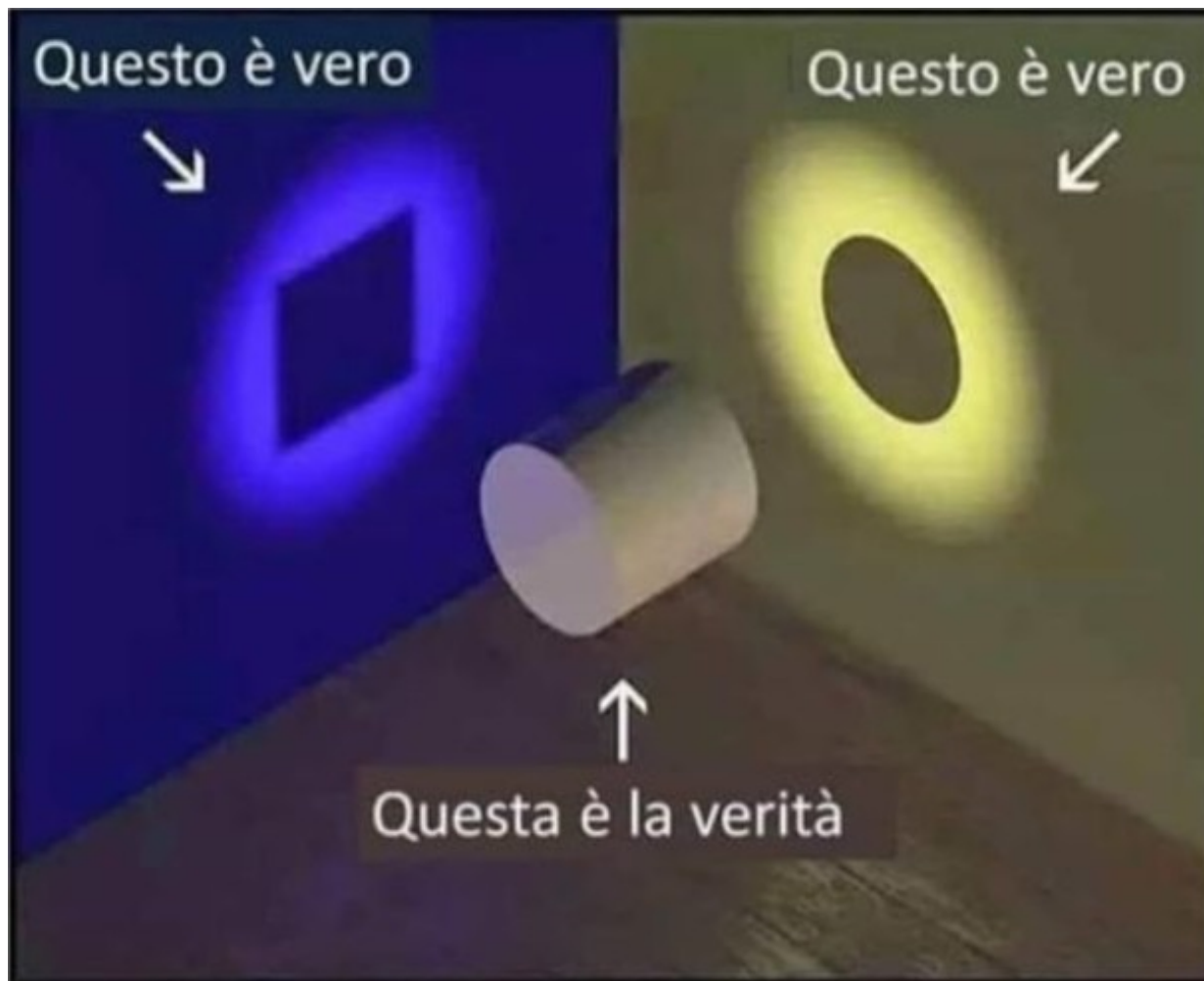
AMINOACIDI ESSENZIALI

Le proteine di ORIGINA ANIMALE, rispetto alle vegetali, hanno maggior azione protettiva sulla perdita di massa e forza muscolare, attribuibile, almeno in parte, alla maggior digeribilità (90% vs 50%) ed al maggior contenuto in AA essenziali, in particolare la leucina [Gorissen SHM et al. 2018]

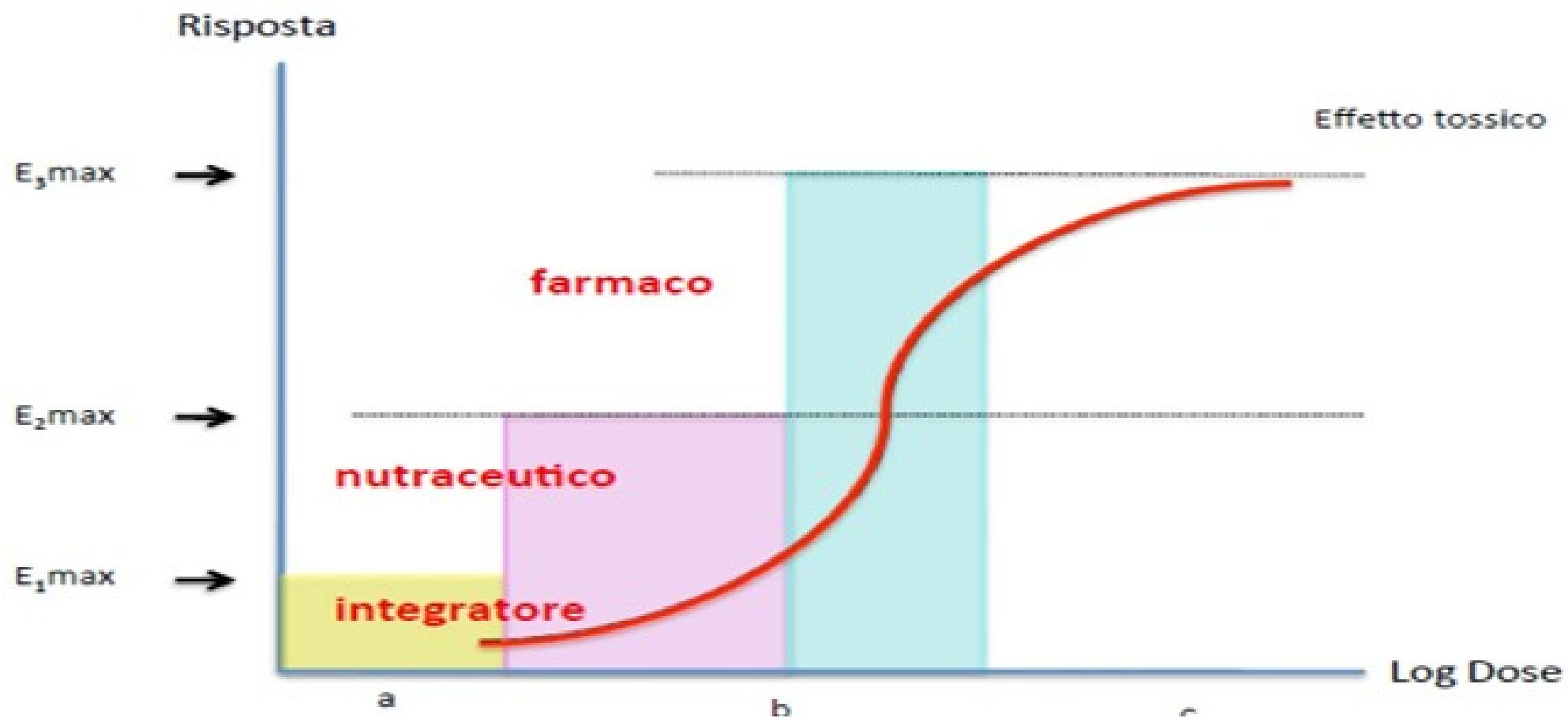
Gli AMINOACIDI hanno una maggiore capacità di stimolare la sintesi proteica dopo assunzione per via orale rispetto alle proteine intere.

Effetto sistemico degli aminoacidi essenziali anche sul metabolismo glicidico e sull'insulino-resistenza.





«La credenza che la realtà che ognuno vede sia l'unica realtà è la più pericolosa di tutte le illusioni» Paul Watzlawick

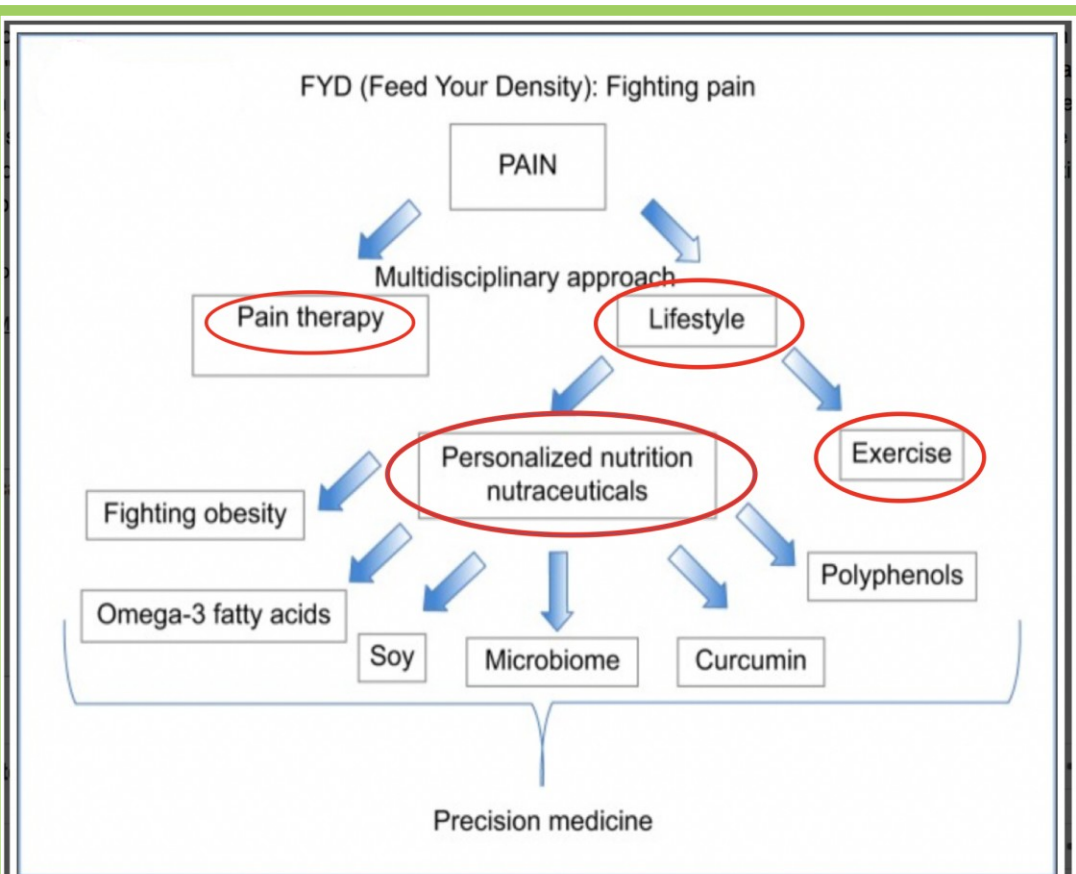


Conclusioni: DIETA ANTINFIAMMATORIA e DIETA PRO-RISOLUTIVA

Supportare la dieta con una specifica integrazione ad alto impatto



Willy Ronis, *Le Petit Parisien*, 1952. Ministère de la Culture – Médiathèque de l'architecture et du patrimoine – Dist RMN-GP © Donation Willy Ronis



Scheme of summary of FYD workshop.

Abbreviation: FYD, Feed Your Destiny.

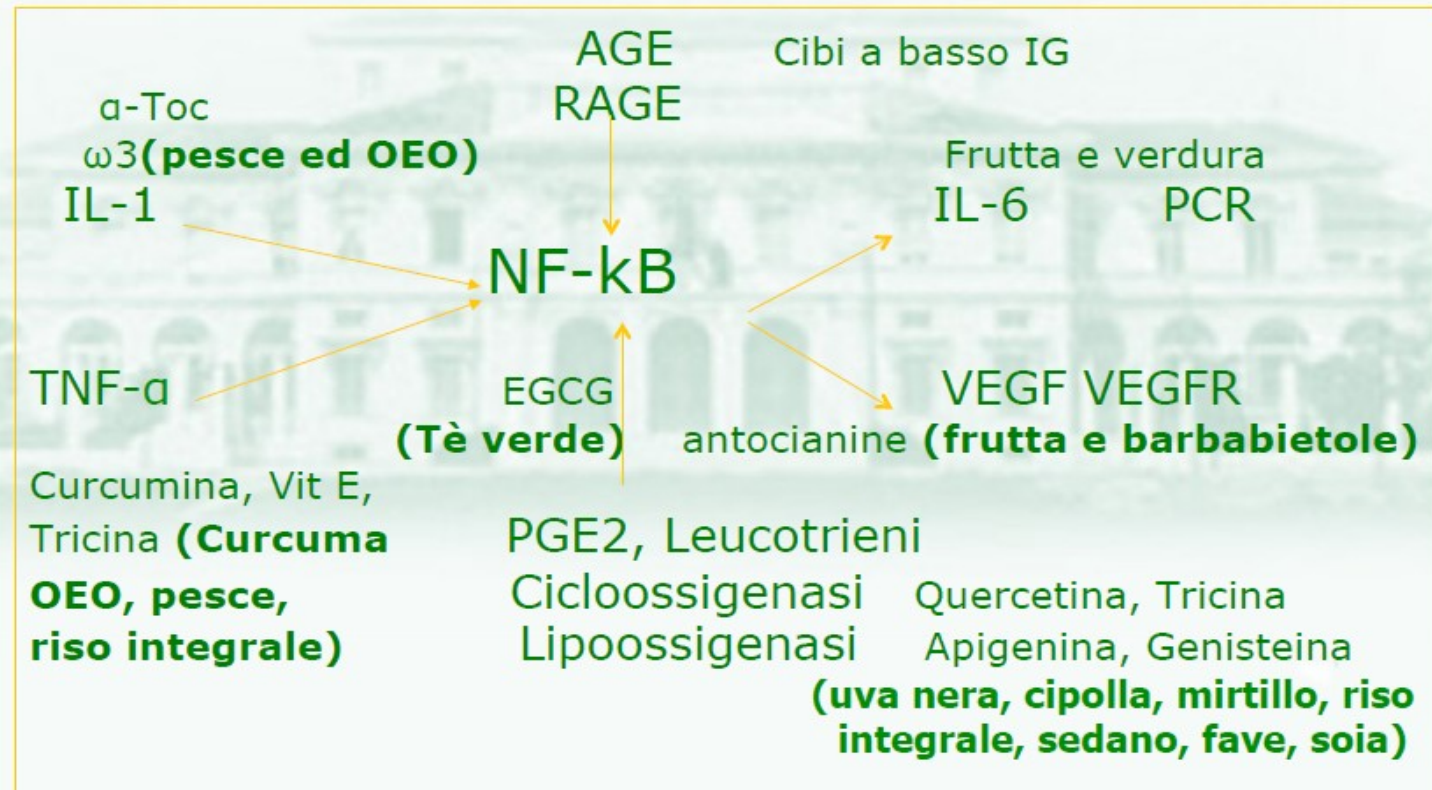
[Combining pain therapy with lifestyle: the role of personalized nutrition and nutritional supplements according to the SIMPAR Feed Your Destiny approach](#)

J Pain Res. 2016;9:1179-1189.

L'approccio nutrizionale non deve essere messo in una casella diversa da quella farmacologica



Antagonisti alimentari dell'inflammazione



LAC

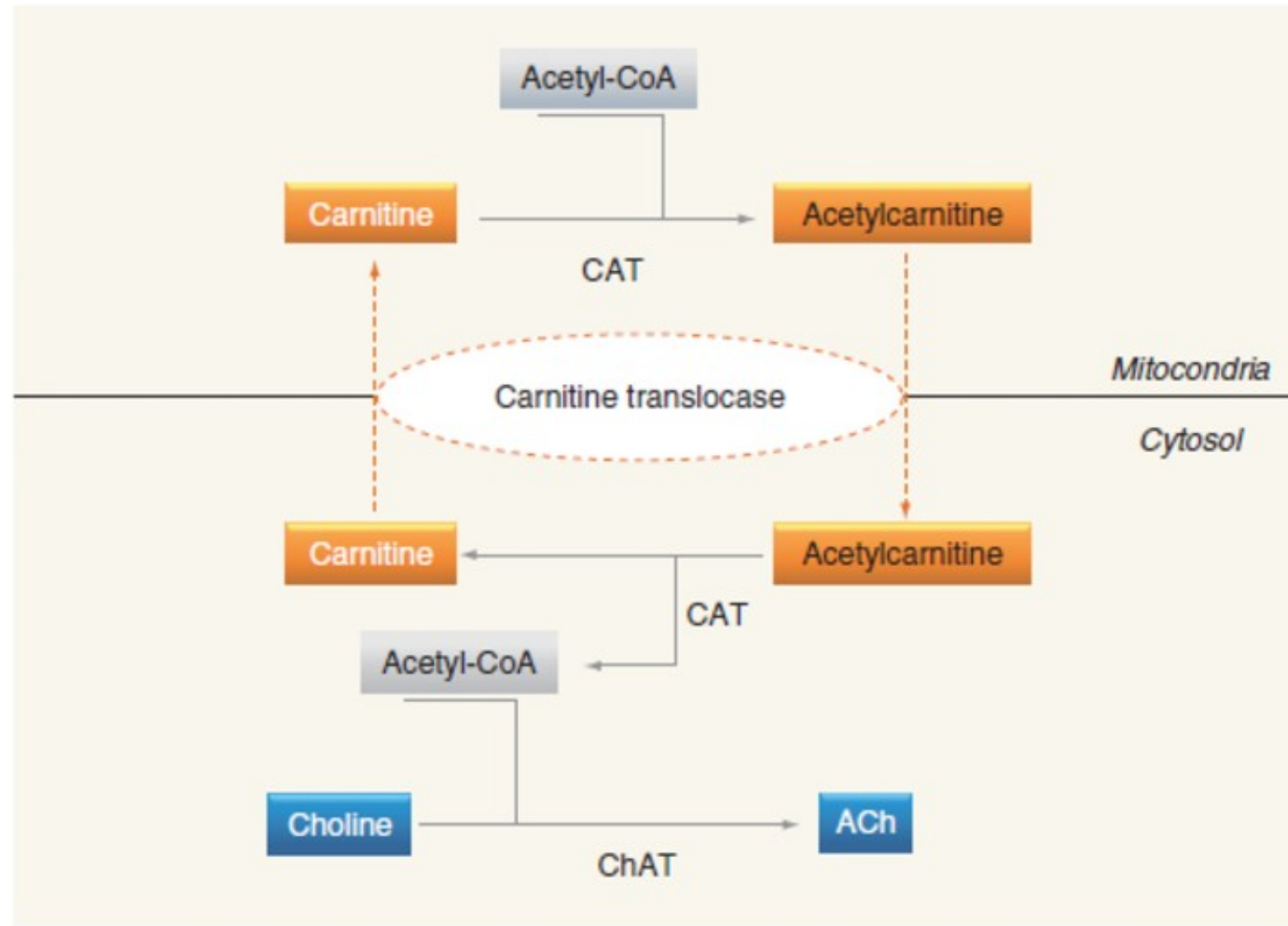


Figure 1. L-Acetylcarnitine provides acetyl groups for acetylcholine synthesis.
CAT: Carnitine acetyltransferase; ChAT: Choline acetyltransferase; ACh: Acetylcholine



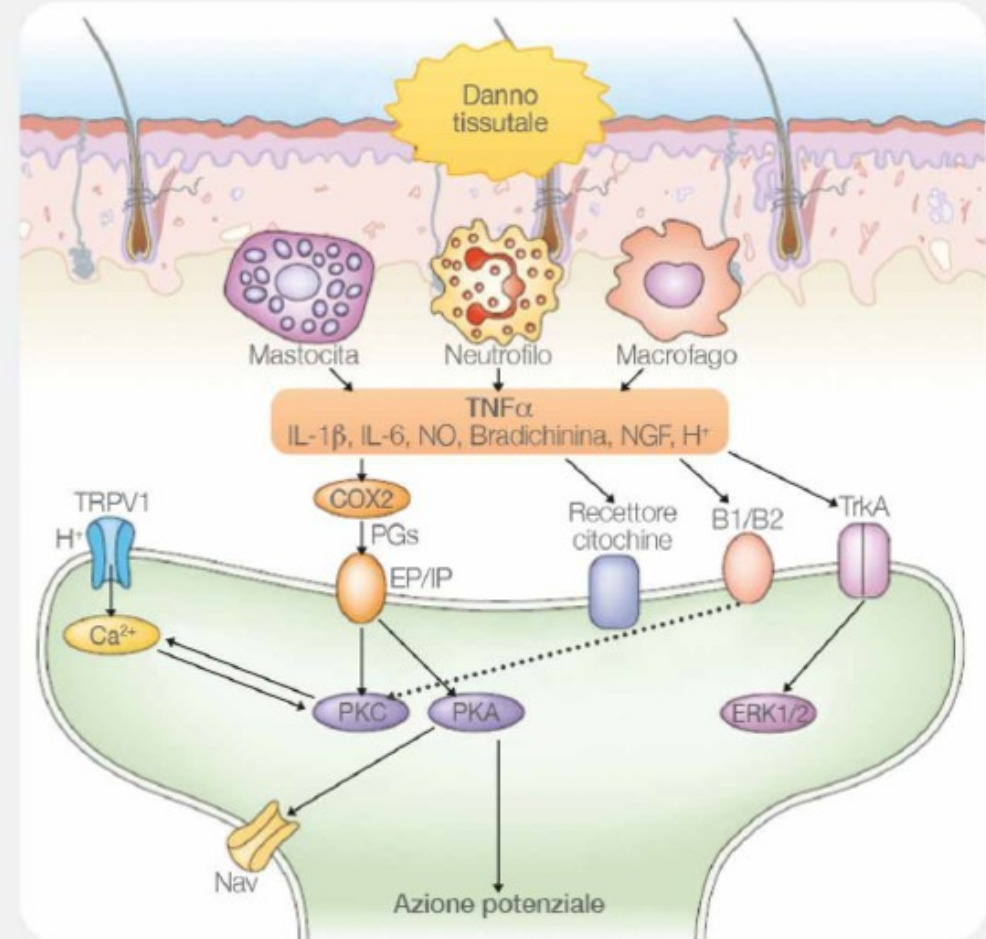
PEA

2° TARGET: DEGRANULAZIONE DEL MASTOCITA

L'ATTIVITÀ DELLA PEA

La palmitoiletanolamide (PEA) è una molecola lipidica appartenente alla famiglia delle aliamidi che contrasta i processi fisiologici del dolore.

La PEA riduce la degranulazione dei mastociti attivando i recettori inibitori CB2



Marchand F et al. Role of the immune system in chronic pain. Nature Reviews Neurosci 2005

Partecipa a fenomeni metabolici che si svolgono nel tessuto nervoso¹³

Partecipa alla trasformazione del 5-idrossitriptofano in serotonina, neurotrasmettitore coinvolto nel controllo del dolore^{5,8}



Interviene nel metabolismo dei carboidrati, fonte energetica primaria per il tessuto nervoso¹³

Favorisce la soppressione della stimolazione nervosa a livello muscolare, con conseguente effetto analgesico^{5,8}

Stimola i processi di rimielinizzazione, svolgendo un'azione neuroprotettiva⁵

Facilita la trasmissione noradrenergica e serotoninergica, responsabile dell'inibizione del sistema nocicettivo e/o della sintesi dei mediatori dell'infiammazione⁵



Article

Physical Activity Prevents Cartilage Degradation: A Metabolomics Study Pinpoints the Involvement of Vitamin B6

Michela Deiana ^{1,2}, Giovanni Malerba ², Luca Dalle Carbonare ¹, Samuele Cheri ^{1,2}, Cristina Patuzzo ², Grygoriy Tsenov ², Lucas Moron Dalla Tor ², Antonio Mori ², Gianantonio Saviola ³, Donato Zipeto ², Federico Schena ², Monica Mottes ² and Maria Teresa Valenti ^{1,*}

