

CONVEGNO

LA PERSONA CON DOLORE: QUALI POSSIBILITA' E SCELTE PER LA QUALITA' DELLA VITA



24-25 SETTEMBRE 2010 Palazzo dei Congressi - Riva del Garda (Tn)

Segreteria organizzativa:

+URMAI

Direzione e Amministrazione: Trento (TN) - Via Fogazzaro, 23 Segreteria organizzativa: Codigoro (FE) - Via F. Cavallotti 8 tel, 0533 713275 - fax 0533 717314 - cell. 329 3953346 e-mail: info@formatsas.com - web: www.formatsas.com

- Patrocinio richiesto a:











sabato 25 settembre 2010

MEDICINA DEL DOLORE, TERAPIA FARMACOLOGICA E BLOCCHI (o "terapia interventistica")

"Uno scomodo compagno:

Il dolore

conoscerlo per combatterlo"

Dr. GINO ACCINELLI Medicina del Dolore BOLZANO

www.ildolore.bz.it

gino.accinelli@ildolore.bz.ii

Il dolore nella storia

Un po' di storia....perché.....

Aforisma



"Non si conosce a fondo una scienza finché non se ne conosce la storia"

Auguste Comte (1798-1857)

Dalle citazioni del passato (**farmaceutica** per il dolore in antico papiro) alle immagini iconografiche del dolore sec.

PET

IL JENJO DEL DOLORE

CHI MAI, TRANNE GLI DEI, JCORRE LA VITA ETERNAMENTE JENZA MAI DOLORE

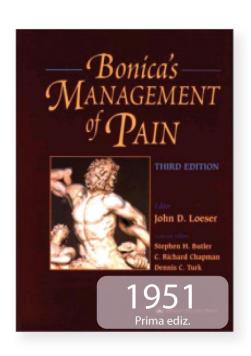
EJCHILO, AGAMENNONE

a.C





La storia dell'algologia o medicina del dolore





Primi testi sul dolore

Ronald Melzack, PhD

Patrick D. Wall, MD

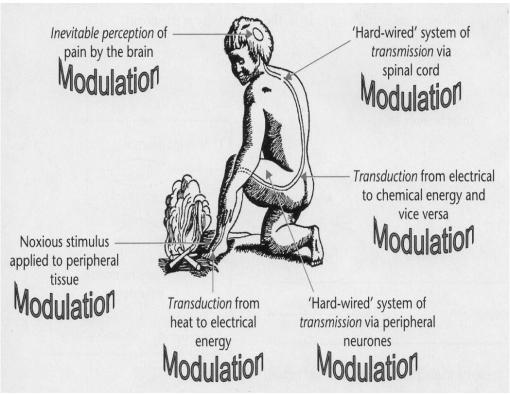
J. BONICA



La Gate Control Theory



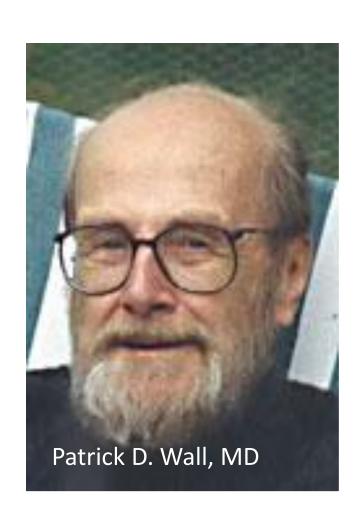
Ronald Melzack, PhD



Introduce il concetto della neuromodulazione

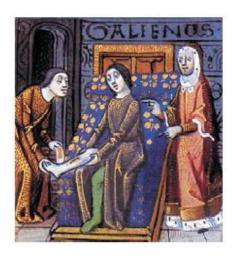
- Scardina i dogmi della rigida neurofisiologia del dolore
- Base fisiologica dell'impiego della TENS e della Spinal Cord Stimulation (SCS)

La Gate Control Theory



Da valore al ruolo delle emozioni,

Spiega la persistenza del dolore dopo la fine del danno tissutale (memoria del dolore).



La terapia del dolore "Palliativa"

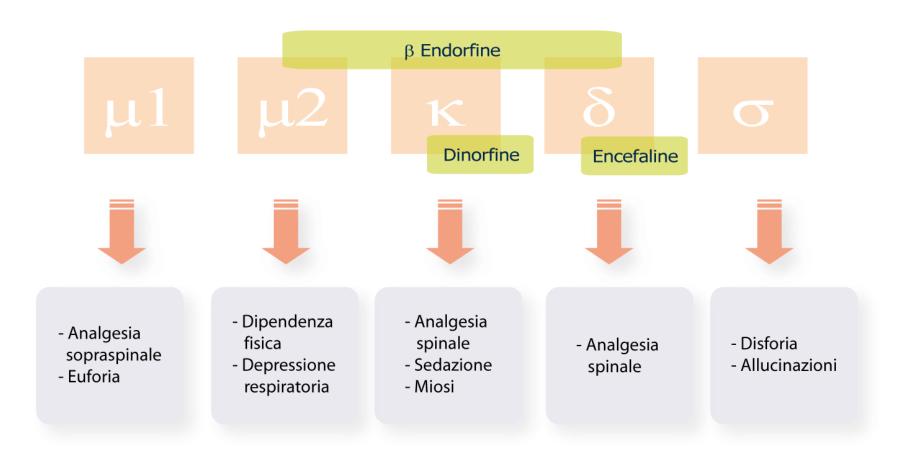
Inghilterra

1967 Cecily Saunders

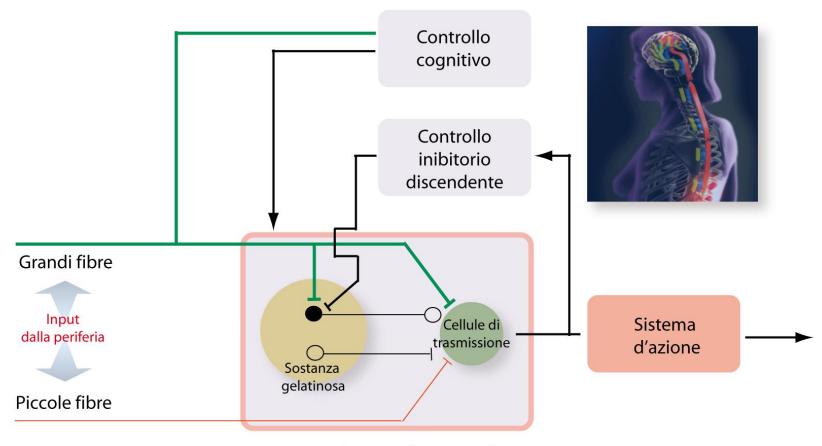


Mod. da: Raffaelli W. Rimini, Parma 2010

Scoperta dei recettori oppiodi, 1973 Snyder



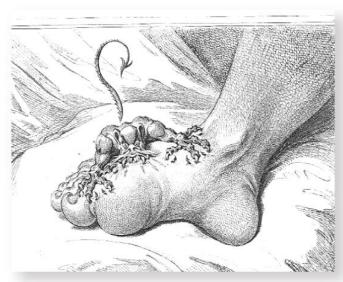
La teoria del controllo a "cancello". La Gate Control Theory (midollo spinale) (1983)



Sistema di controllo a cancello

Modificata da Melzack R & Wall PD 1983

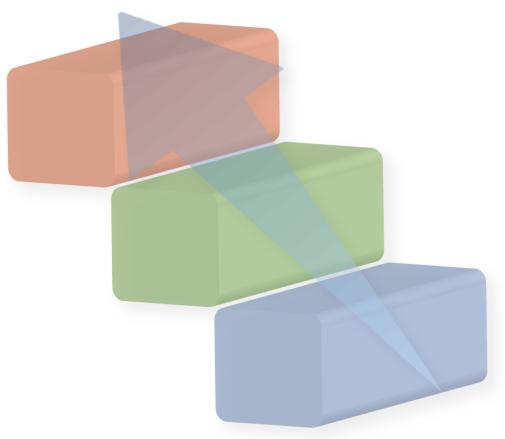
Il dolore: definizione IASP 1986





"Il dolore è un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tessutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno"

il dolore: la scala analgesica OMS 1986



TERZO LIVELLO:

Dolore intenso Oppioidi maggiori (morfina) +/- FANS +/- Adiuvanti

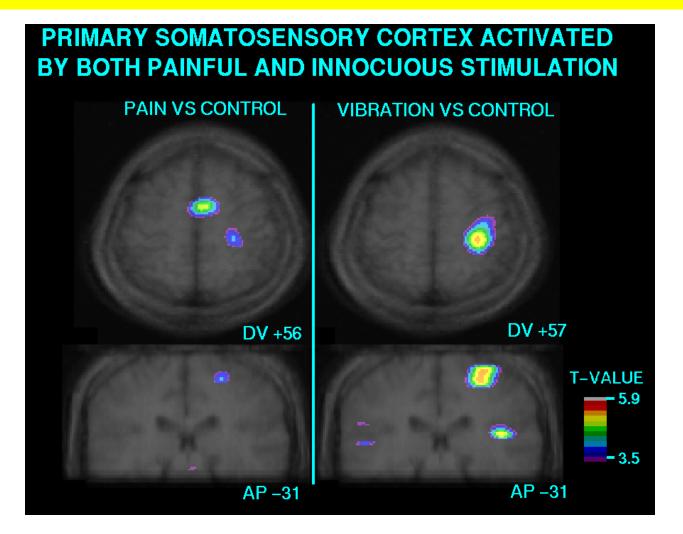
SECONDO LIVELLO:

Dolore moderato-intenso Oppioidi minori (codeina) +/-FANS +/- Adiuvanti

PRIMO LIVELLO:

Dolore lieve-moderato FANS +/- Adiuvanti

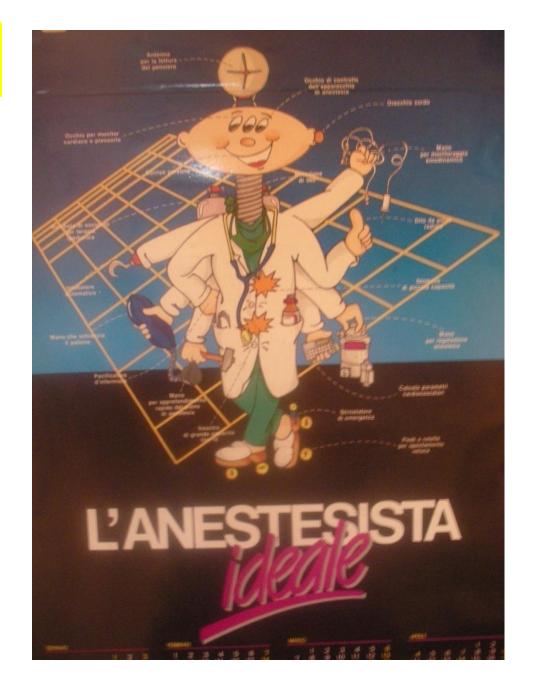
1991: primo impiego della PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) a dimostrare l'attivazione della corteccia cingolata anteriore



c'era una volta....

si iniziava ad applicare le metodiche di blocco
utilizzate in sala operatoria al fine di controllare dolori di varia origine.....ma sempre e rigorosamente come prestatori d'opera per conto terzi.

Quindi diagnosi formulata da altri e spesso terapia suggerita da altri!!



poi....."Molteplici Professionisti e Procedure"

Possibilità di più comportamenti professionali di fronte ad uno stesso paziente o ad una stessa patologia

Possibilità di più destini per uno stesso paziente

L'offerta di Cura - Fenomeno dello shopping patient.

Il 21,2% dei pazienti affetti da Dolore

Non sa a chi rivolgersi per curare la sofferenza

E' disorientato nel sistema delle cure. Il **33,3%** dei casi prima di giungere al Centro di TA consultano dai 3 ai 7 specialisti e esperti di con aggravio di tempo e denaro

Perché non è a conoscenza dell'esistenza di un Centro del dolore o specialista del dolore.

Solo il 36,4% è inviato dal MMG

- Dopo le prime manifestazioni di dolore, quanto tempo ha atteso prima di rivolgersi ad un Centro specialistico per un consulto? %
- Settimane 39,2 %
- Mesi 36,3%
- Anni 24,5 %

CENTRI DI MEDICINA DEL DOLORE

Dati ricavati da

* Ricerca finalizzata del Ministero sul modello dei centri di terapia del dolore – Bonezzi C.-Raffaeli W 2007-08) e dal

Benchmarking FederDolore 2004-09.

L'attuale rete di terapia del dolore oltre che incompleta è spesso senza una modalità programmata di funzionamento.

Validazione Strumenti diagnostici

Procedure Terapeutiche

Identificazion e Codice Ministeriale

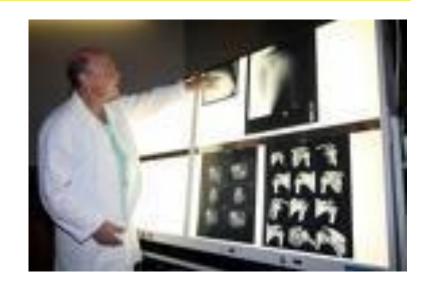
Valorizzazione **DRG**

ma...... OGGI si parla di.... Legge marzo 2010

- ALGOLOGIA O MEDICINA DEL DOLORE
- CENTRI DI MEDICINA DEL DOLORE
- CENTRI DI CURE PALLIATIVE (con ambiti di azione e specificità spesso integrabili ma non identiche a quelle della algologia)

L' ALGOLOGIA O MEDICINA DEL DOLORE





Algologia è la ricerca della diagnosi eziopatogenetica del dolore attraverso la valutazione clinica, la valutazione strumentale e l'eventuale trattamento specifico seguendo un percorso che può andare dall'aspetto ambulatoriale sino al ricovero.

L' ALGOLOGIA O MEDICINA DEL DOLORE

Algologo
Neurologo
Ortopedico
Fisiatra e Riabilitatore
Radiologo
Psicologo
Anestesista
Altri....

Da: W Raffaelli

La Medicina del Dolore rappresenta l'aspetto organizzativo grazie al quale il paziente è seguito da un team di specialisti che interagiscono tra loro sia per gli approfondimenti che per la terapia

Quali sono i campi di intervento dell'Algologia o Medicina del Dolore



1. Dolore acuto

- Dolore da trauma
- Dolore chirurgico
- Dolore da parto
- Dolore da procedura
- Dolore in certe malattie......

Ferita
Ustione
Frattura
Procedura
Etc...

Nell'ambito del COSD, comitato ospedale senza dolore (anestesisti, chirurghi....)

2. Il dolore persistente nocicettivo nelle malattie croniche

3.Il dolore cronico

- nel paz. oncologico (cd maligno?)
- > nel paz. non oncologico
 - nei pazienti pediatrici
 - nell'adulto
 - nei pazienti anziani

Valutazione e trattamento specifico

Specifico ambito della medicina del dolore

Dolore persistente/cronico

- nel paz. oncologico (cd maligno?)
 - nel paz. non oncologico

Differenziare il dolore cronico di natura oncologica da quello non oncologico può apparire artificioso in quanto non vi sono sostanziali differenze dal punto di vista fisiopatologico; in realtà possono apparire diversi gli obiettivi di cura e l'approccio terapeutico.

Che cos'è il dolore cronico?

- La definizione di dolore cronico nella letteratura rimane evasiva perché il fenomeno è multidimensionale, presentando un coinvolgimento di elementi variamente combinati come fattori biologici, culturali e modelli di vita.
- Concetto di cronicità: quello che distingue il dolore intrattabile non è tanto la sua intensità o anche la difficoltà di trattarlo, quanto la sua persistenza nell'arco di un tempo: dolore non definito, protratto, ripetitivo.
- •Differente è la percezione del "tempo di percezione" del dolore del medico da quello avvertito dal paziente.

LA CRONICIZZAZIONE

- Nella percezione e cronicizzazione del dolore i fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale hanno un ruolo chiave
- A livello del SNC sono responsabili della persistenza del dolore
- La letteratura sui fenomeni di sensibilizzazione è ampia

(NB.vedi anche altre relazioni per approfondimento)

Dolore "persistente/cronico" come Malattia



Il termine Dolore è sempre stato sinonimo di Sintomo ora

IL NUOVO APPROCCIO è

Dolore cronico = "MALATTIA"

La Terapia Antalgica

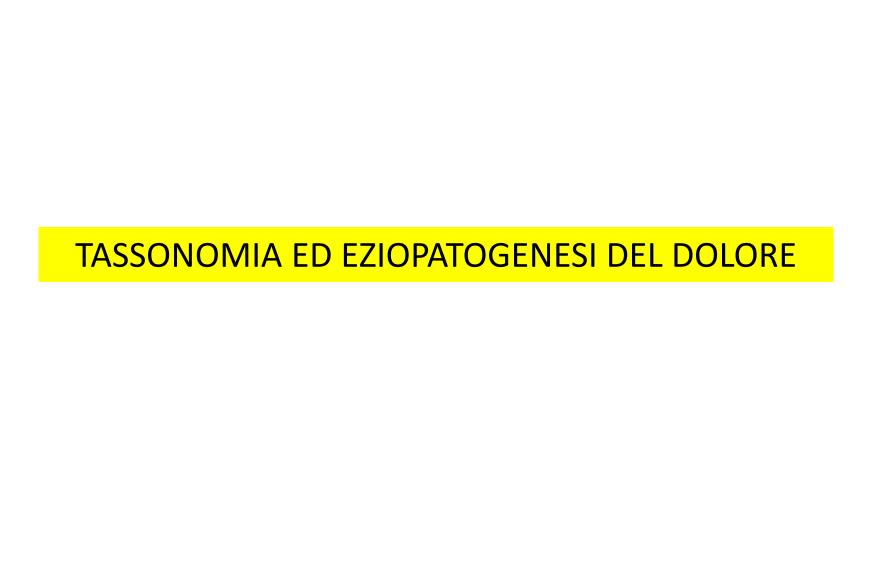
Approccio Specialistico Algologico

OBIETTIVI della Cura del dolore Ridurre il dolore Prevenire la Cronicizzazione Ridurre la disabilità Migliorare la qualità della vita del paziente Raggiungere equilibrio tra aspettative e preferenze del paziente e strategie diagnostico terapeutiche razionali (>rapporto medicopaziente)

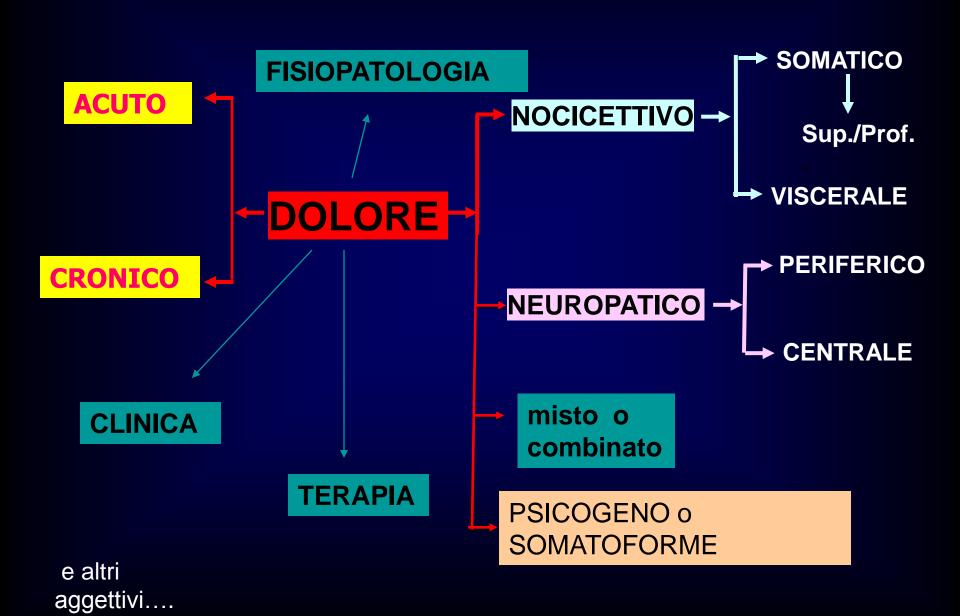
Qualita' della vita

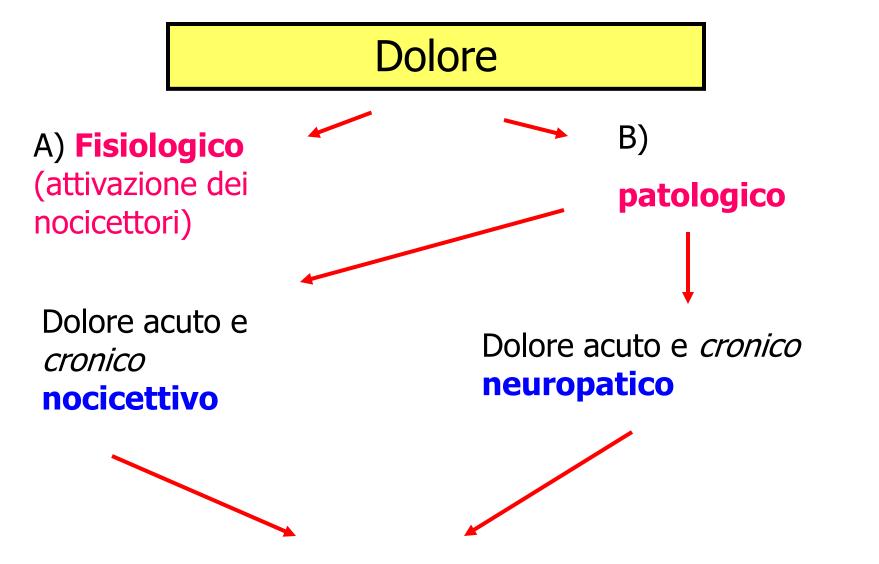
Percezione individuale della propria posizione nella vita, nel contesto culturale e di valori in cui si vive, in relazione con le proprie mete, aspettative, modelli, pensieri...

OMS



TASSONOMIA DEL DOLORE





Non esiste il dolore misto ma <u>sindromi cliniche</u> con dolori patologici nocicettivi e neuropatici presenti in diverse proporzioni

Dolore acuto e cronico somato-viscerale (nocicettivo)

Dolore acuto

Processo patogenetic o e mecc. patog

<u>Persistente/Cronico</u>: quando continua per un tempo eccessivo e comunque superiore a quello di un normale decorso clinico. <u>Non è solo questione di tempo</u>.

Dolore
Persistente/Cronico
(nocicettivo)

u

a

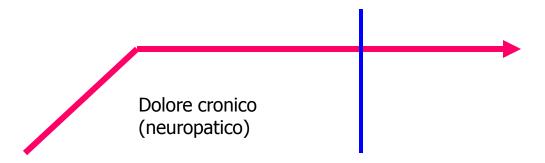
Dolore malattia + disabilità + sofferenza

Processo patogenetico e mecc. patog

o n ti n u it à

Sintomi neuropatici presenti

Dolore cronico neuropatico (periferico – centrale)



Processo patologico

Meccanismo patogenetico.

Dolore malattia + disabilità + sofferenza

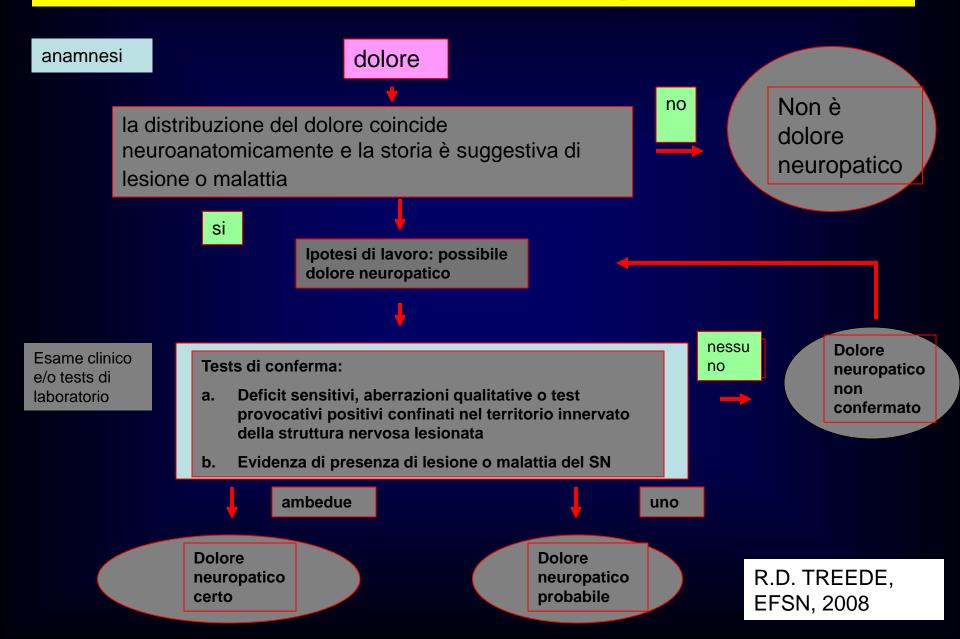
dimostrata la lesione del nervo (assonale o non assonale) o la deafferentazione

DOLORE NEUROPATICO

• EFSN, 2008 in collaborazione con la IASP e la NeuPSIG:

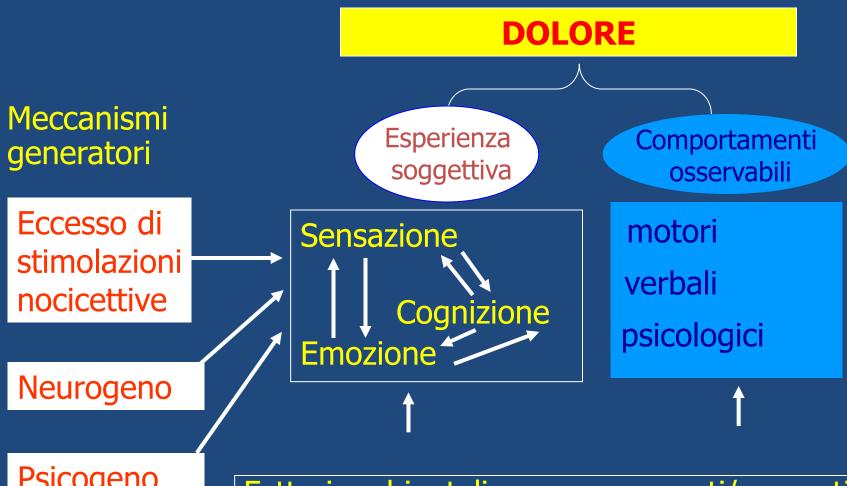
"dolore dovuto a una diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensoriale deputato alla percezione del dolore

Dolore neuropatico come conseguenza diretta di lesione o malattia del sistema somatosensoriale. Algoritmo decisionale.



VALUTAZIONE E SEMEIOTICA DEL DOLORE

DOLORE: UN UNIVERSO COMPLESSO

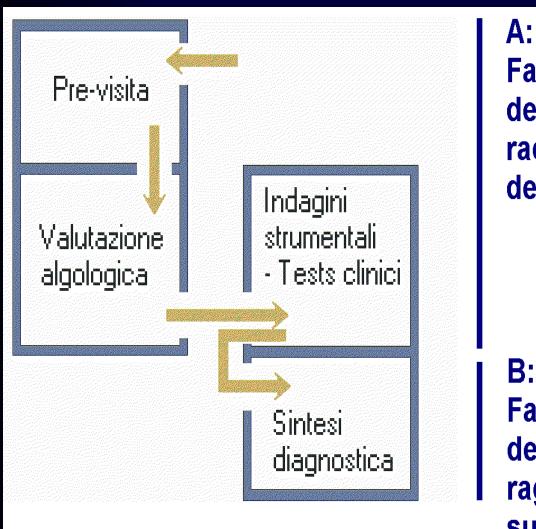


Psicogeno

Fattori ambientali familiari sociali

passati/presenti culturali

Valutazione del Paziente con dolore



A:
Fase
della
raccolta
dei dati

B: Fase del ragionamento sui dati Visita algologica

Epicrisi algologica

Orlandini G.

La valutazione clinica del paziente con dolore

Anamnesi remota e recente

Caratteristiche Temporali (durata e periodicità)

Qualitative

Quantitative (intensità)

Localizzazione

Esame Objettivo esame fisico generale

esame regione dolente

esame di altre regioni

esame neurologico

Dati funzionali Scale funzionali, v. psicologica

Dati strumentali Imaging, EMG, PES, Es lab...

LA MISURAZIONE DEL DOLORE

Non si può parlare in astratto di misurazione del dolore se non si fa riferimento ad almeno tre altri concetti:

- la valutazione clinica complessiva, di cui la misurazione del dolore è parte integrante
- la complessità del fenomeno
- l'elemento sensitivo e quello emotivo coesistono in ogni esperienza dolorosa

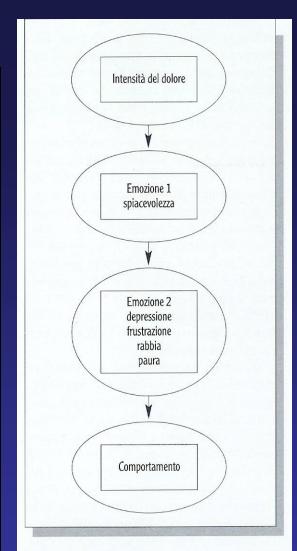


Fig. 7.1. Rappresentazione a stadi successivi della struttura funzionale psicofisica del dolore. (Modificata da Price D, Riley JI, Wade J. Psychophysical approaches to measurement of the dimensions and stages of pain. In Turk D, Melzack R (Eds). Handbook of pain assessment. 2nd ed. NewYork: Guilford Press, 2001: 53-75.)

METODI DI VALUTAZIONE DEL DOLORE:

valutazione soggettiva

CARATTERISTICHE

Qualitative

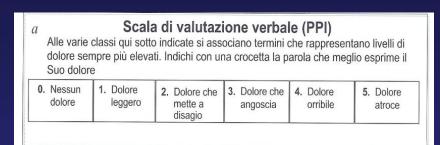


1. Le scale intensità dolore

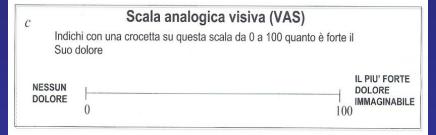
Quantitative

Temporali

2.I questionari semantici o multiparametrici







d	Scala cromatica dei grig	ji
Inc	Indichi con una crocetta su questa scala sfumata in grigio quanto è forte il Suo dolore	
NESSU DOLOR		IL PIU' FORTE DOLORE IMMAGINABILE

2.I questionari semantici multidimensionali:

La tecnica EMA (ecologic Momentary Assessment):

prevede la registrazione dei parametri in esame in "real life" e in "real time"

- **generici:** per valutare la realtà del dolore nella sua multiforme complessità (es.MPQ)
- <u>specifici</u> per l'impiego in campi di patologie specifiche

Tabella III: Strumenti multidimensionali per la valutazione comportamentale del dolore cronico

- · Minnesota Multiphasic Personality Inventory
- Multidimensional Pain Inventory
- · Psychosocial Pain Inventory
- · Pain Assessment Index
- · Pain Behavior Observation
- · Pain Behavior Scale
- Pain Distress Scales
- · Pain Beliefs and Perceptions Inventory
- · Pain Beliefs Control Scale
- Pain Assessment Questionnaire
- · Pain Beliefs and Perceptions Inventory (PBAPI)
- Pain Severity Scale of the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHIMPI)
- Integrated Pain Score
- Dartmouth Pain Questionnaire
- Coping Strategies Questionnaire
- Symptom Distress Scale (SDS)
- Ways of Coping Scale
- · Activities of Daily Living-Pain Scale
- Illness Behavior Questionnaire
- Facial Action Coding System (FACS)
- · Chronic Pain Self-Efficey Scale
- · Memorial Pain Assessment Card
- Neck Pain Questionnaire
- · Dallas Pain Questionnaire
- · Aberdeen Back Pain Scale
- · Clinical Back Pain Questionnaire



I QUESTIONARI

- Sono dei "descrittori" che possono essere dati al paziente prima della visita per facilitare la compilazione della sua storia clinica e renderla più precisa ed efficace.
- Sono un punto di riferimento per le visite successive e per le consulenze specialistiche.
- Contengono quanto descritto e <u>dichiarato</u> dal paziente. La loro precisa ed attenta compilazione è già un <u>indicatore</u> di come il paziente vuole impegnarsi e farsi attivamente coinvolgere alla risoluzione del suo problema.

Il malato, da "paziente" a "parte attiva" nella gestione del suo stato di salute



"Aiutateci ad aiutarvi"



TRACCIA IL TUO PROFILO DI SALUTE PERCEPITA

La misura della salute percepita sta diventando sempre più importante per integrare gli indicatori clinici, considerati "oggettivi", nelle valutazioni epidemiologiche. Credito crescente vanno acquisendo, oltre che per i sociologi anche per gli epidemiologi e per gli economisti, gli strumenti psicometrici come analizzatori del bisogno e dell'outcome assistenziale. Molti fattori ed anche i diversi strumenti di misura possono influenzare i rilievi.

Il Questionario Short Form 36 (SF-36)

L'SF 36 è un questionario psicometrico generico, in quanto valuta il livello di attività e la sensazione di benessere di ciascuno. Comprende 8 scale a quesito multiplo (per un totale di 36 domande) che misurano i seguenti domini di salute percepita:

- 1) attività fisica:
- 2) limitazioni nelle attività legate al proprio ruolo dovute a problemi di salute fisica;
- 3) dolore fisico:
- 4) salute in generale;
- 5) vitalità (energia/affaticamento);
- 6) attività sociali;
- 7) limitazioni nell'attività legata al proprio ruolo dovute a problemi emotivi;
- 8) salute mentale (sofferenza psicologica e benessere psicologico).



A CAUSA DELLA NATURA DEL DATO MISURATO

NELLA VALUTAZIONE DEL DOLORE NESSUNA SCALA COSTITUISCE IL GOLD-STANDARD

LA SCELTA E' AFFIDATA ALLE CARATTERISTICHE

DEL PAZIENTE E ALLE PREFERENZE

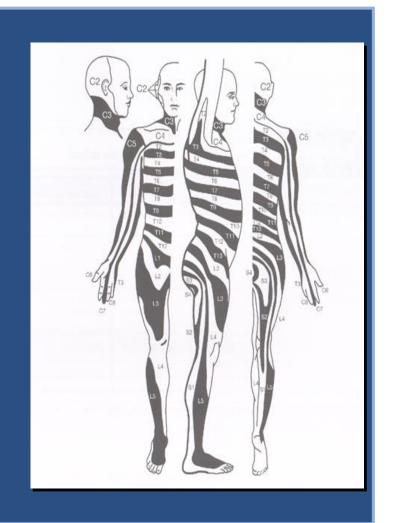
DELL'INTERVISTATORE, DEL TIPO, DELLA

LOCALIZZAZIONE DEL DOLORE E DEL CENTRO DI

RIFERIMENTO DEL DOLORE

Il Dolore nel Paziente - Valutazione

L'estensione del dolore, locale o riferito, e le sue eventuali irradiazioni si riportano su una mappa metamerica del dolore



SEMPLICI STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DELL'AREA ALGICA



Metodiche di Valutazione

La sola raccolta dei dati anamnestici algologici, attraverso l'analisi delle caratteristiche del Dolore, spesso è in grado di facilitare la

DIAGNOSI PATOGENETICA del DOLORE

indispensabile per impostare una terapia mirata.

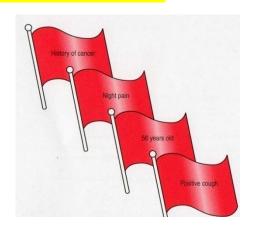
In altre situazioni sono indispensabili degli ulteriori approfondimemti strumentali e per immagini:

- radiologici,
- neurofisiologici
- blocchi diagnostici
- laboratoristici
- e altri.....

More red flags can suggest more problems Fewer red flags can suggest fewer problems...

COSA SONO LE BANDIERE ROSSE?

1. Segni e sintomi che richiedono interventi di urgenza/emergenza nella valutazione del paziente con dolore



.....inoltre certe bandiere rosse hanno più significato di altre

- Yellow Flags emotional and behavioural factors
- Blue Flags social and economic factors
- Black Flags occupational factors
- Orange Flags psychiatric factors.



2. Segni e sintomi che non richiedono un intervento emergente.

Da: F. Ferguson, Managing Lower Back Pain, Ch. Livingstone, 2009.

DOLORE E QUALITA' DI VITA

WHO Definition of Health (1948)

Health is not merely the absence of disease but a state **physical**, **mental and social well-being**

Il Dolore
è un fattore
molto predittivo del decremento della qualità
di vita
Il controllo del dolore è essenziale
per una buona qualità di vita

Pain and health-related quality of life in a geographically defined population of men with prostate cancer. Sandblom G, Br J Cancer. 2001 Aug 17;85(4):497-503

Qualità della vita

Poco importa che un farmaco tratti efficacemente un sintomo se ciò non si traduce in un miglioramento della qualità della vita del paziente

I questionari vengono impiegati per caratterizzare una certa malattia nei pazienti e fra i pazienti e per acquisire informazioni utili per seguire il decorso della malattia (finalità discriminativa e valutativa)

LA VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DELLA VITA

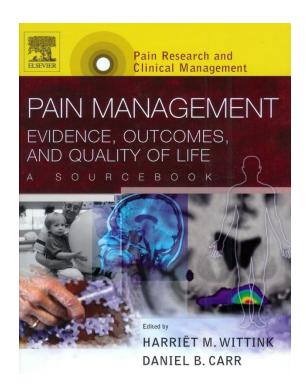
- Troppo spesso viene trascurato l'aspetto cronico ed invalidante delle malattie con dolore cronico che può indurre disabilità
- L'ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) pone come punto centrale la "qualità della vita" delle persone affette da malattie croniche con dolore.
- Disabilità: una condizione di salute in un ambiente sfavorevole.

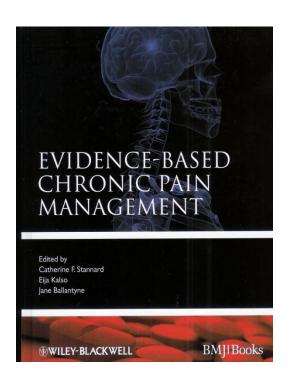
Da: F. Salaffi et al. Scale di valutazione. 2005

NUOVI ORIENTAMENTI ED ESIGENZE DEI MEDICI E DEI PAZIENTI

Testi esemplificativi







2005 2008 2010

ATTUALI ORIENTAMENTI ED ESIGENZE DEI MEDICI E DEI PAZIENTI

- Importanza del punto di vista del paziente
- Coinvolgimento e consenso informato
- Trattamento del dolore cronico sull'EBM
- Outcome della salute centrato sul paziente
- Indicatori di qualità delle cure prestate



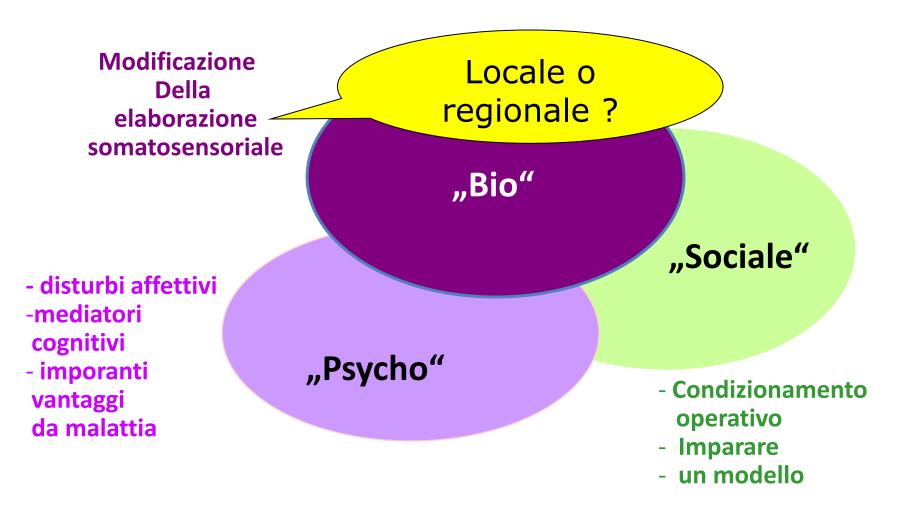
Il malato da "paziente" a "parte attiva" nella gestione del suo stato di salute

....e il medico da "paternalista" a.....

ad un medico che permetta al paziente di avere un ruolo attivo, compartecipe ed informato nelle decisioni della sua salute

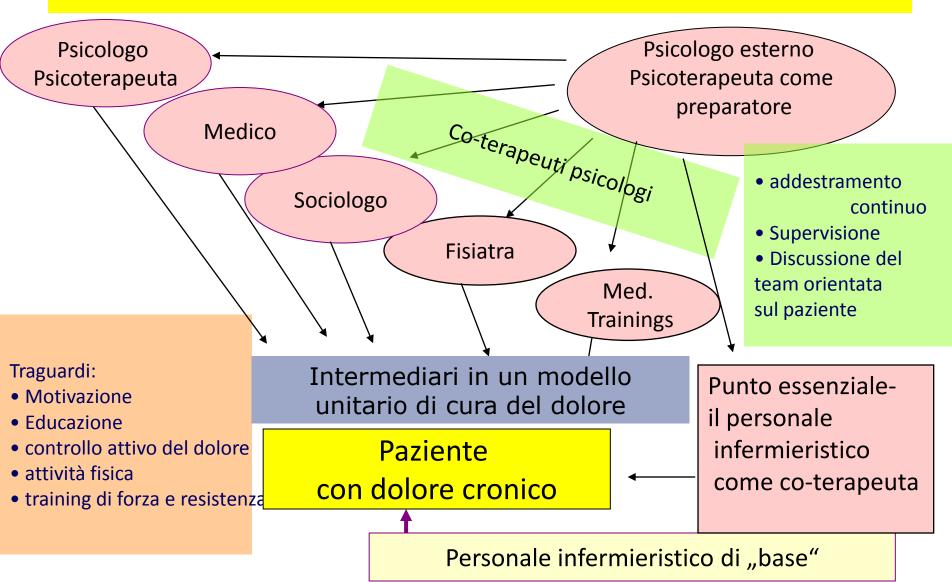
Fraenkel L et al.: Measuring patient treatment preferences. In Wittink et al.: Pain Management. Elsevier 2008.

Modello di trattamento del dolore "Bio-psychosociale"



Il modello anti - cronicizzazione dell'H di Tutzing (D)

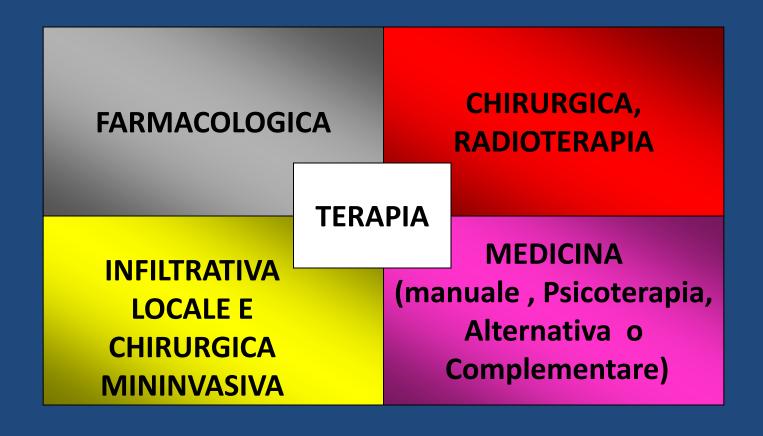
Setting di attività, in parte in ricovero



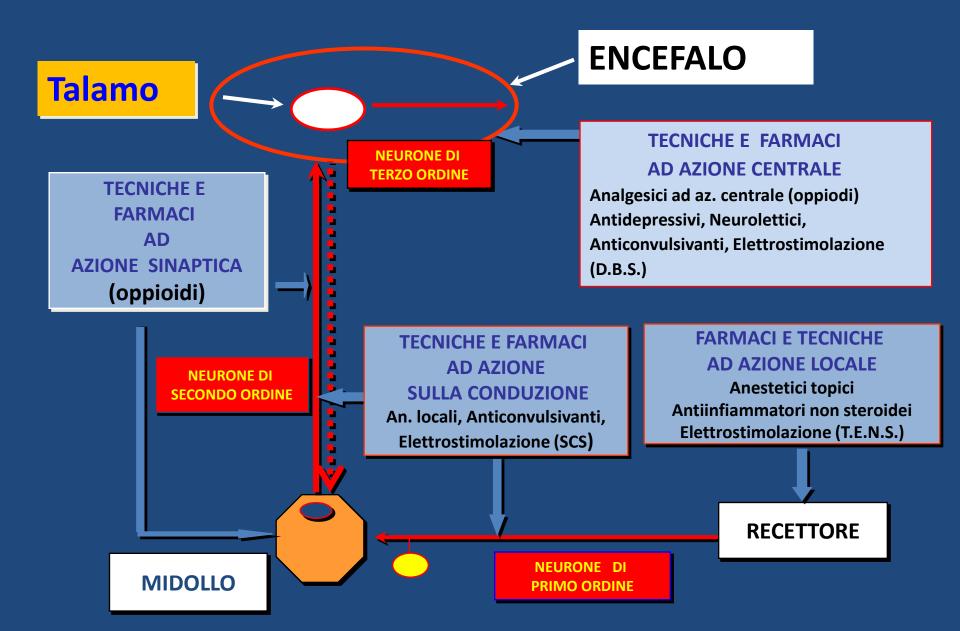
LA TERAPIA DEL DOLORE

Considerazioni generali

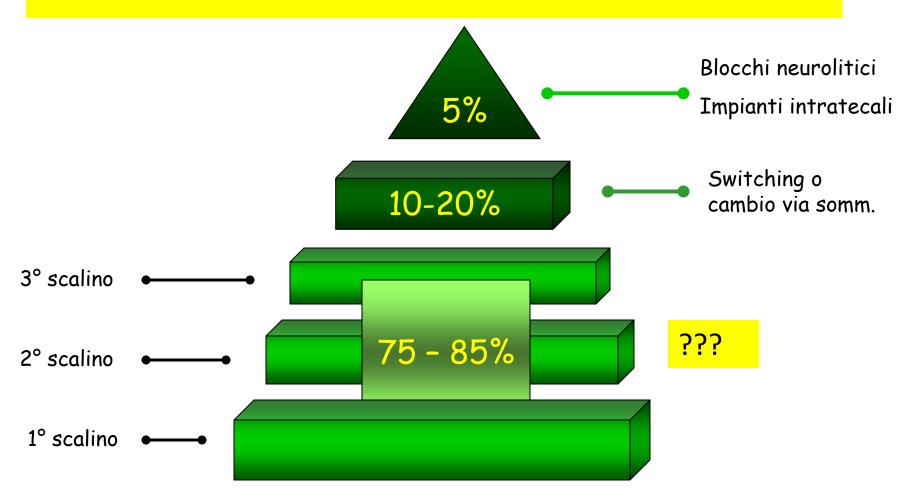
TRATTAMENTO TERAPEUTICO



Sist.Algico, Tecniche antalgiche, Livelli d'azione



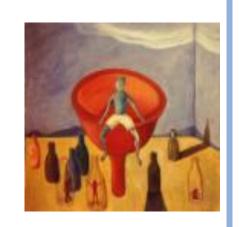
LA PIRAMIDE DELL'OMS PER LA TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DOLORE



Da evitare:

1) Approccio a imbuto

Conoscendo solo una modalità antalgica, si tende a trattare con quella modalità tutte le forme patologiche che si presentano alla nostra osservazione



1) Approccio ad annaffiatoio

Pur conoscendo diverse modalità terapeutiche, si tende ad utilizzarle contemporaneamente ed in modo acritico in ciascuna patologia algica che giunge alla nostra osservazione



Da ricercare:

Approccio A SCACCHIERA

Nella lotta contro il dolore dobbiamo conoscere il maggior numero di modalità antalgiche (le nostre pedine), il maggior numero di quadri patologici algici attraverso la diagnostica differenziale (l'avversario), calando tutto nel contesto (la scacchiera)



Scegliere e valutare le preferenze di trattamento del dolore del paziente. Difficoltà.

Per una applicazione di questi concetti al trattamento del dolore, uno dovrebbe considerare una varietà di trattamenti che comprendono psicoterapia, yoga, terapia con massaggi, agopuntura, terapia fisica, ergonometria, t. farmacologica, terapia interventistica ed altre ancora.

La vastità delle opzioni terapeutiche non da la possibilità di una loro applicazione congiunta. La maggior parte dei pazienti considera solo un certo tipo di opzioni e la natura dei vari trattamenti è molto varia ed è impossibile individuare un attributo che accomuna tutte le opzioni terapeutiche.

Strumenti: linee guida, raccomandazioni, EBM e programmi computerizzati in grado di evidenziare preferenze individuali dei pazienti e fornire opzioni di valutazione, permettono di rendere i processi informativi e decisionali più completi ed efficienti di quanto oggi sia possibile.

LA TERAPIA FARMACOLOGICA

- > FANS,
- >OPPIOIDI,
- > ANALGESICI SECONDARI
- > ADIUVANTI

I farmaci del I° gradino

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)

I FANS

Le principali proprietà farmacologiche sono:

- Azione antinfiammatoria
- Azione antipiretica
- Azione analgesica
- Azione antiaggregante



EFFETTO TETTO

CLASSIFICAZIONE DEI FANS IN BASE ALL'AZIONE

- Analgesici e non antiinfiammatori : paracetamolo
- Analgesici con modesta azione antiinfiammatoria: derivati ac. aril-propionico (ketoprofene)
- Fortemente analgesici e buoni antiinfiammatori: d. oxicam, indolici e fenilacetici
- Analgesici e notevole az, antiinfiammatoria: d. salicilico e pirazolonici

FANS A DIVERSA ATTIVITA'

Antiinfiammatoria (es. naproxene)

Analgesica (es. ketorolac)

I FANS sono gli analgesici più utilizzati nella pratica medica in Italia e nel mondo

PROBLEMI NELLA SCELTA DEL FANS

L'elevato numero di molecole a disposizione pone il medico a non pochi problemi nella scelta terapeutica

I Farmaci del primo gradino

..... Bisogna essere pronti a:

- Saltare il primo gradino (non più di 20-30 gg circa)
- Passare o associare ai FANS i farmaci del II° o III° gradino, non appena è necessario.

L'obiettivo è il controllo *rapido* del dolore fin dal suo esordio!.

I Farmaci del primo gradino

- Diffusi, facilmente accessibili al paziente e mediamente poco costosi
- Ben tollerati, se usati con le adeguate precauzioni, ma con possibili effetti collaterali anche importanti
- Solo per dolore lieve e lieve-moderato
- Associabili con i farmaci del II° e III° gradino

Hanno il grande limite della tossicita'

- Gastropatia
- Emostasi alterata
- Nefrotossicita'
- Disfunzione epatica
- Disfunzione del sistema nervoso centrale
- Complicazioni cardiovascolari

Per cui possono (devono) essere utilizzati per brevi periodi

COXIB

1899





2000-2004





Una nuova frontiera nel trattamento del dolore: gli inibitori delle COX₂

Sono gli inibitori selettivi delle COX-2 efficaci e sicuri?

Si, lo sono, ma al momento non sappiamo ancora quali possono essere gli effetti sull'omeostasi di organi regolati da COX-2 costitutivi

Nota 66 AIFA sui FANS

Indicazioni:

- 1. Artropatie su base connettivitica
- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria
- 3. dolore neoplastico
- 4. Attacco acuto di gotta

Motivazioni: in dose singole, i fans hanno attività analgesica paragonabile a quella del paracetamolo. In dosi adeguate e per somministrazioni ripetute hanno effetto analgesico protratto e attività antiinfiammatoria, proprietà che li rendono particolarmente efficaci per il dolore continuo associato a flogosi.

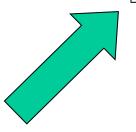
I Farmaci oppioidi

II° - III° GRADINO

Oppioidi/Oppiacei

- Per <u>Oppiacei</u> s'intendono farmaci naturali e di sintesi, che interagiscono con i recettori oppioidi.
- Per <u>Oppioidi</u> si intendono sostanze peptidergiche endogene naturali ligandi dei recettori oppioidi.
- Gli oppioidi si legano ad almeno 3 tipi recettoriali altamente specifici : m, k, d

Oppioidi deboli

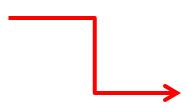


Tramadolo, codeina

Farmaci oppioidi



Oppioidi forti



Analgesici oppioidi forti

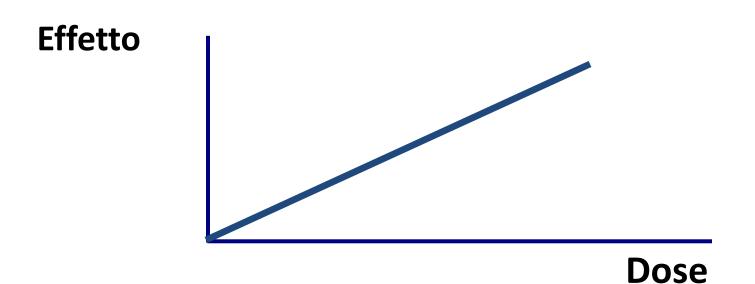
- Agonisti:
 - Morfina
 - (Codeina)
 - Meperidina
 - Metadone
 - (Tramadolo)
 - Fentanyl
 - Ossicodone
 - Idromorfone

- Agonisti parziali:
 - Buprenorfina
- Agonisti-antagonisti:
 - Pentazocina
- Antagonisti:
 - Naloxone

Modalità d'interazione tra OPPIOIDE e RECETTORI

<u>AGONISTI PURI</u> = Hanno un effetto stimolante sul loro recettore, che viene attivato in modo massimale.

Presentano un rapporto DOSE - EFFETTO LINEARE, e NON presentano un "effetto tetto"

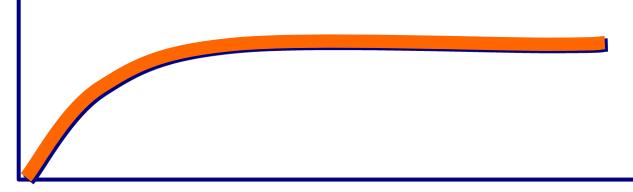


Modalità d'interazione tra OPPIOIDE e RECETTORI

 AGONISTI PARZIALI = Hanno un effetto stimolante sul loro recettore, che viene attivato in modo sub-massimale, per limitata efficacia intrinseca. Delineano un rapporto dose effetto meno ripido

Presentano un <u>"effetto tetto"</u>, per cui oltre certi limiti, l'ulteriore aumento della dose non provoca aumento dell'effetto.

Effetto



Quale è la via di somministrazione più appropriata?

Vie di somministrazione degli oppiacei

- Orale
- Sottolinguale
- Nasale
- Rettale
- Transdermica
- Sottocutanea

- Endovenosa
- Peridurale
- Subaracnoidea
- Intraventricolare

Uso degli oppiacei

Alcune regole semplici

- •BY THE LADDER

 in sequenza, per gradini
- •BY THE CLOCK

 utilizzare ad orari fissi + al bisogno
- •BY MOUTH

 utilizzare la via orale
- FOR THE INDIVIDUAL

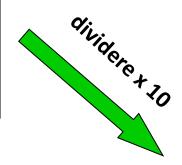
 personalizzare terapia
- **ATTENTION TO DETAIL**attenzione ai dettagli



Switching (rotazione) da morfina orale a spinale

dividere x 60 dividere sonninistrata

Via peridurale: 1/60 della dose orale



MORFINA ORALE



dividere x 600 la dose somministrata

Via
Subaracnoidea:
1/10 della
via peridurale

Effetti iniziali degli oppioidi

- Nausea
- Sedazione
- Secchezza delle fauci
- **Stipsi**
- Prurito (liberazione di istamina)

Effetti del mantenimento degli oppioidi 1

- Stipsi
- Sedazione (minore)
- Secchezza delle fauci
- Allucinazioni
- Iperalgesia, allodinia
- Mioclonie

Effetti del mantenimento degli oppioidi 2

- Alterazioni cognitive
- Disforia
- Depressione respiratoria
- Ritenzione urinaria
- Edema polmonare
- Miosi

La depressione respiratoria

- E' la complicanza peggiore degli oppiodi, ma è molto rara
- Non si manifesta se gli oppiodi sono titrati correttamente
- C'è un antidoto: il NALOXONE (Narcan[®])

Potenze dei vari oppioidi relative alla morfina

Per il passaggio da un oppioide ad un altro (rotazione degli oppioidi) va sempre considerata la dose equianalgesica del nuovo farmaco.

La risposta agli oppioidi è individuale e la loro somministrazione andrebbe sempre "titrata " prima di stabilire la giusta dose giornaliera

Morfina	1
Codeina	0,08 (1/12)
Tramadolo	0,04 (1/20)
Buprenorfina	25-50
Metadone	1 o 5
Fentanyl	100-150
Idromorfone	5-7
Ossicodone	0.75-1
Alfentanyl	15-20
Sufentanyl	650
Meperidina	0,1 (1/10)
Pentazocina	0,06 (1/15)

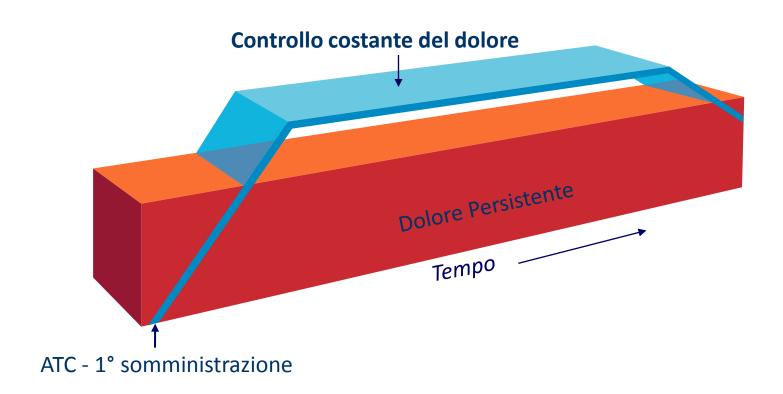
Dosi equianalgesiche

Contramal@	100	200	300	400	500					
Contramal@	150	300	450	600						
Paracodina@	120	240	360							
Oramorph®	30	60	90	120	150	180	210	240	300	600
Oxycontin@		30		60		90		120	150	300
	10	20	30	40	50	60	70	80	100	300
	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20	25	50
	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	1,75	2	2,5	5
Durogesic®		25		50		75		100	125	
Temgesci®	0,4	0,8	1,2	1,6	2	2,4	2,8	3,2	4	8
Transtec@	17,5	35	52,5	70	87,5	105	123	140		
Jurnista®		8	16							
	Contramal® Paracodina® Oramorph® Oxycontin® Durogesic® Temgesci® Transtec®	Contramal® 150 Paracodina® 120 Oramorph® 30 Oxycontin® 10 2,5 0,25 Durogesic® 0,4 Transtec® 17,5	Contramal® 150 300 Paracodina® 120 240 Oramorph® 30 60 Oxycontin® 30 10 20 2,5 5 0,25 0,5 Durogesic® 25 Temgesci® 0,4 0,8 Transtec® 17,5 35	Contramal® 150 300 450 Paracodina® 120 240 360 Oramorph® 30 60 90 Oxycontin® 30 30 10 20 30 2,5 5 7,5 0,25 0,5 0,75 Durogesic® 25 Temgesci® 0,4 0,8 1,2 Transtec® 17,5 35 52,5	Contramal® 150 300 450 600 Paracodina® 120 240 360 90 120 Oramorph® 30 60 90 120 Oxycontin® 30 60 40 10 20 30 40 2,5 5 7,5 10 0,25 0,5 0,75 1 Durogesic® 25 50 Temgesci® 0,4 0,8 1,2 1,6 Transtec® 17,5 35 52,5 70	Contramal@ 150 300 450 600 Paracodina@ 120 240 360 Oramorph@ 30 60 90 120 150 Oxycontin@ 30 60 60 10 20 30 40 50 2,5 5 7,5 10 12,5 0,25 0,5 0,75 1 1,25 Durogesic@ 25 50 Temgesci@ 0,4 0,8 1,2 1,6 2 Transtec@ 17,5 35 52,5 70 87,5	Contramal® 150 300 450 600 Paracodina® 120 240 360 Oramorph® 30 60 90 120 150 180 Oxycontin® 30 60 90 10 20 30 40 50 60 2,5 5 7,5 10 12,5 15 0,25 0,5 0,75 1 1,25 1,5 Durogesic® 25 50 75 Temgesci® 0,4 0,8 1,2 1,6 2 2,4 Transtec® 17,5 35 52,5 70 87,5 105	Contramal® 150 300 450 600 Paracodina® 120 240 360 Oramorph® 30 60 90 120 150 180 210 Oxycontin® 30 60 90 10 20 30 40 50 60 70 2,5 5 7,5 10 12,5 15 17,5 0,25 0,5 0,75 1 1,25 1,5 1,75 Durogesic® 25 50 75 75 Temgesci® 0,4 0,8 1,2 1,6 2 2,4 2,8 Transtec® 17,5 35 52,5 70 87,5 105 123	Contramal® 150 300 450 600 Paracodina® 120 240 360 Oramorph® 30 60 90 120 150 180 210 240 Oxycontin® 30 60 90 120 10 20 30 40 50 60 70 80 2,5 5 7,5 10 12,5 15 17,5 20 0,25 0,5 0,75 1 1,25 1,5 1,75 2 Durogesic® 25 50 75 100 Temgesci® 0,4 0,8 1,2 1,6 2 2,4 2,8 3,2 Transtec® 17,5 35 52,5 70 87,5 105 123 140	Contramal® 150 300 450 600

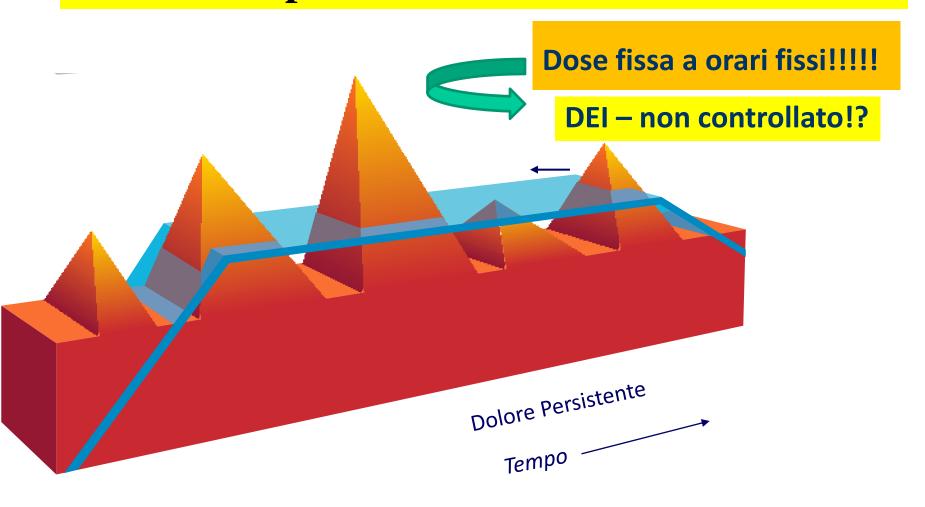
Dolore Cronico - Trattamento

Dose fissa a orari fissi

ATC - Around The Clock Medication



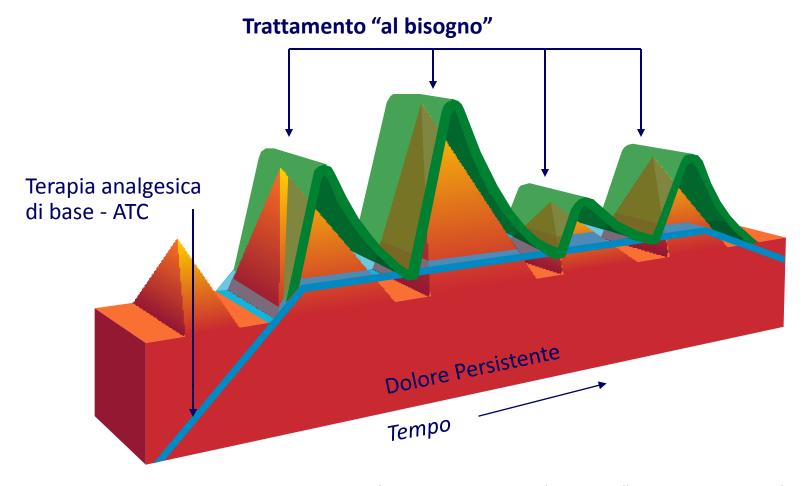
Dolore Episodico Intenso - Trattamento



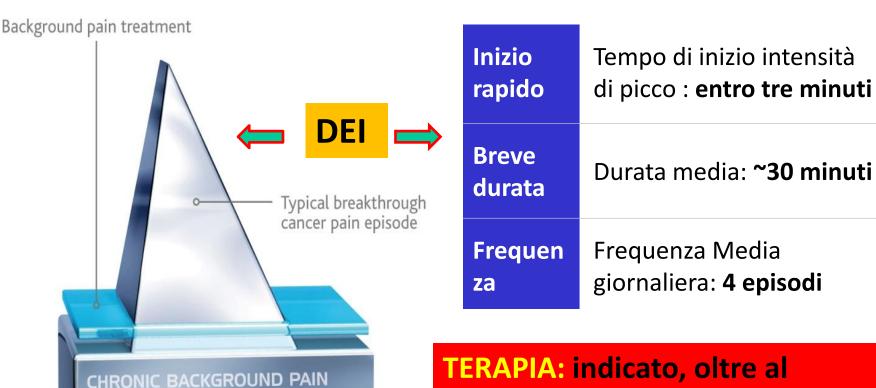
ATC - 1° somministrazione

DEI - Trattamento corretto

Terapia di base + terapia al bisogno



Il tipico episodio di dolore episodico intenso nei pazienti neoplastici



TERAPIA: indicato, oltre al trattamento di base, l'impiego di un farmaco a rapido inizio di azione con breve durata di effetto (es. fentanyl citrato sublinguale o spray nasale)

Mod. Da Portenoy & Hagen. Pain 1990; 41 (3): 273-281

OPPIOIDI NEL DOLORE ONCOLOGICO

L'utilizzo degli oppioidi nel paziente oncologico e' fondamentale anche se ha ingenerato la convinzione che tutti i dolori possano essere trattati in modo soddisfacente con questa categoria di farmaci.

Nel paziente con normale aspettativa di vita dobbiamo fare delle distinzioni precise.



Pain Physician 2008; Opioids Special Issue: 11:S181-S200 • ISSN 1533-3159

Effectiveness of Opioids in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain

Andrea Trescot, MD¹, Scott E. Glaser, MD², Hans Hansen, MD³, Ramsin Benyamin, MD⁴, Samir Patel, DO⁵, and Laxmaiah Manchikanti, MD⁶

OPPIOIDI NEL DOLORE NON ONCOLOGICO

Gli oppioidi vengono utilizzati nel trattamento del dolore da centinaia di anni e continuano tuttora a rappresentare la più comune prescrizione per pazienti che soffrono di dolore severo.

Da un paio di decenni, superando pregiudizi, luoghi comuni ed ostacoli burocratico-amministrativi ben maggiori di quelli che si sono dovuti affrontare per il loro utilizzo nel paziente oncologico, gli oppioidi vengono utilizzati correntemente e sempre in maggiore misura per il controllo del dolore nel paziente non oncologico.

Ciononostante il loro uso ha effetti potenzialmente nocivi con una serie di effetti collaterali e complicanze che ci devono indurre a chiarirne in modo preciso l'utilizzo corretto

Effetti collaterali farmacologici maggiori degli oppiacei

 Depressione respiratoria 0%-0),33%
--	-------

- Nausea e vomito 17%-36%
- Ritenzione urinaria 2%-59,5%
- Stipsi 50%
- Prurito 2% 38%

Effetti collaterali farmacologici maggiori degli oppiacei

Effetti ormonali

- Sovrappeso e iperlipidemia senza diabete
- Ipogonadismo ipogonadotropo nell'86%
- Carenza dell'ormone della crescita nel 17%
- Ipocorticalismo nel 13%
- Riduzione della libido e disfunzioni sessuali nel 4%

OPPIOIDI

Short-term effectiveness = trattamento< 6 mesi

Long-term effectiveness = trattamento > 6 mesi

- Significativo miglioramento in tutti i trials esaminati sia del dolore nocicettivo che neuropatico pur con necessità di dosaggi maggiori per quest'ultimo.
- Miglioramento della funzione.
- Presenza comunque in circa un terzo dei pazienti di effetti collaterali ed abuso
- Scarsa differenza tra gli oppioidi short-acting e long-acting

OPPIOIDI

Effectiveness of Opioids in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain

Andrea Trescot, MD¹, Scott E. Glaser, MD¹, Hans Hanson, MD¹, Ramsin Benyamin, MD², Samir Patol, DO², and Laxinasah Manchikanti, MD²

Long-term effectiveness = trattamento > 6 mesi

RISULTATI

Evidenza debole per Morfina e Fentanyl transdermico
Evidenza limitata per tutte le altre sostanze esaminate
comprese quelle più comunemente utilizzate in USA
come
L'Ossicodone e l'Idrocodone



OPPIOIDI

Effectiveness of Opioids in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain

Andrea Trescot, MD*, Scott E. Glaser, MD*, Hans Hanson, MD*, Ramsin Benyamin, MD*, Samir Pato*, DO*, and Laxinavah Manchikanti, MD*

Long-term effectiveness = trattamento > 6 mesi

Elevata percentuale di abbandoni per effetti collaterali e scarso pain relief

Elevata percentuale di abusi e deviazioni

Dolore persistente nocicettivo-neuropatico o misto con elevata componente incident (da movimento)

Qualche modesta risposta agli antinfiammatori ma non ai farmaci oppioidi Infatti...

...... è in genere prodotto da uno stimolo meccanico o termico improvviso che raggiunge rapidamente una elevata intensità e dovuto a boli di impulsi che in massa raggiungono il SNC attivando un surplus di fibre C e anche i meccanocettori A – delta.

Per tale motivo il dolore non è contenuto dai meccanismi di controllo endogeno della nocicezione potenziati dagli oppiacei.

Criteri generali di utilizzo degli oppioidi nel dolore non oncologico

- Nel trattamento del dolore non oncologico per periodi che non eccedano di molto i sei mesi ottima efficacia del trattamento farmacologico con oppioidi
- Pazienti con dolori osteoarticolari in attesa di intervento chirurgico o con dolori neuropatici in attesa di interventi neuromodulativi
- Controllo di fasi iperalgiche in corso di patologia cronica gia' in trattamento con altri presidi farmacologici o interventistici

Criteri generali di utilizzo degli oppioidi nel dolore non oncologico

Pazienti con dolore nocicettivo persistente intrattabile o non trattabile con gli interventi specialistici Algologici

Prepararsi a trattare in maniera continuativa una serie di effetti collaterali e complicanze che rendono il paziente meno compliante con un impatto significativo sulla sua qualità di vita

Osservazioni e conclusioni

L'utilizzo degli oppioidi nel trattamento del dolore nel paziente oncologico aveva ingenerato l'opinione che tutti i dolori fossero controllabili con questi farmaci relegando i trattamenti antalgici specifici alle situazioni terminali e spesso preagoniche.

Non commettiamo il medesimo errore per i pazienti con lunga aspettativa di vita che hanno il diritto di usufruire in un paese sanitariamente evoluto di tutto cio' che la medicina specialistica mette a loro disposizione e non solo delle soluzioni piu' semplici e comode

ADIUVANTI/ANALGESICI SECONDARI

I°- II° - III° GRADINO ED ALTRO ANCORA

1986 1996 O M S

LINEE GUIDA per il controllo del dolore con il possibile impiego di ADIUVANTI nella terapia analgesica

COSA SONO GLI ADIUVANTI ?

- La soglia del dolore, gli effetti collaterali dei farmaci ed i disturbi correlati alla malattia possono essere modulati dall'impiego di adiuvanti. In tal senso essi entrano a far parte delle terapie
- "adiuvanti o co-adiuvanti o di supporto "in grado di potenziare il sistema d'analgesia endogeno ed esogeno.
- Gli adiuvanti analgesici o analgesici secondari sono farmaci con indicazione primaria diversa da quella del trattamento del dolore. Con l'eccezione della nevralgia del trigemino
- Esplicano **effetto analgesico in alcune condizioni** dolorose particolari interferendo sui meccanismi fisiopatologici causa del dolore.

Adiuvanti

- Antidepressivi
- Anticonvulsivanti
- Corticosteroidi
- An. Locali
- α2 antagonisti
- Antagonisti NMDA

- Ansiolitici
- Neurolettici
- Ipnotici
- Fissatori del calcio
- Psicostimolanti
- Anti 5-HT3

Dolore Neuropatico: Possibile impiego sequenziale di farmaci

Opp. Forti / Adiuvanti

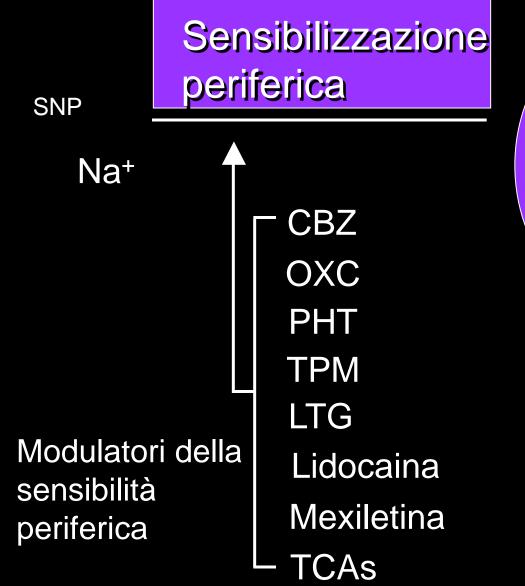
Opp.Deboli+Adiuv

Adiuv+Opp.Deboli

FANS+Adiuv

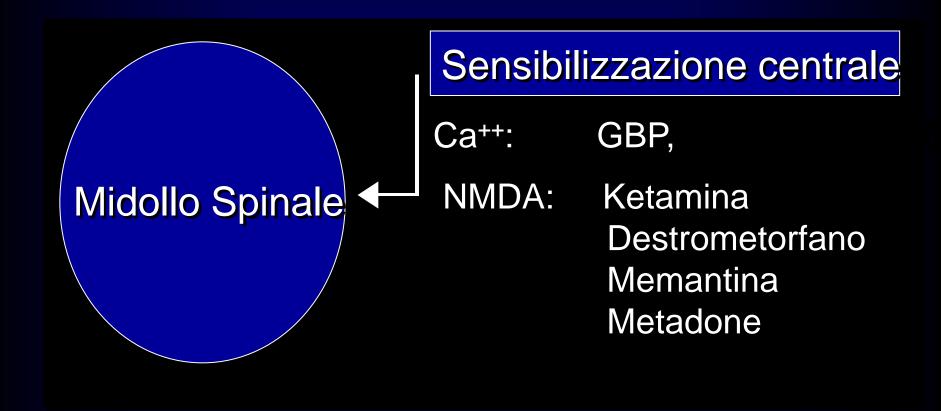
Adiuv+FANS

Modulatori di sensibilizzazione periferica



Midollo Spinale

Modulatori di sensibilizzazione centrale



Modulatori delle vie inibitorie

Cervello

Inibizione vie discendenti

Noradrenalina/Serotonina Sost. Endorfino simili TCAs
SSRIs
SNRIs
Tramadolo
Oppioidi

Midollo Spinale

70% recettori mu sono presinaptici

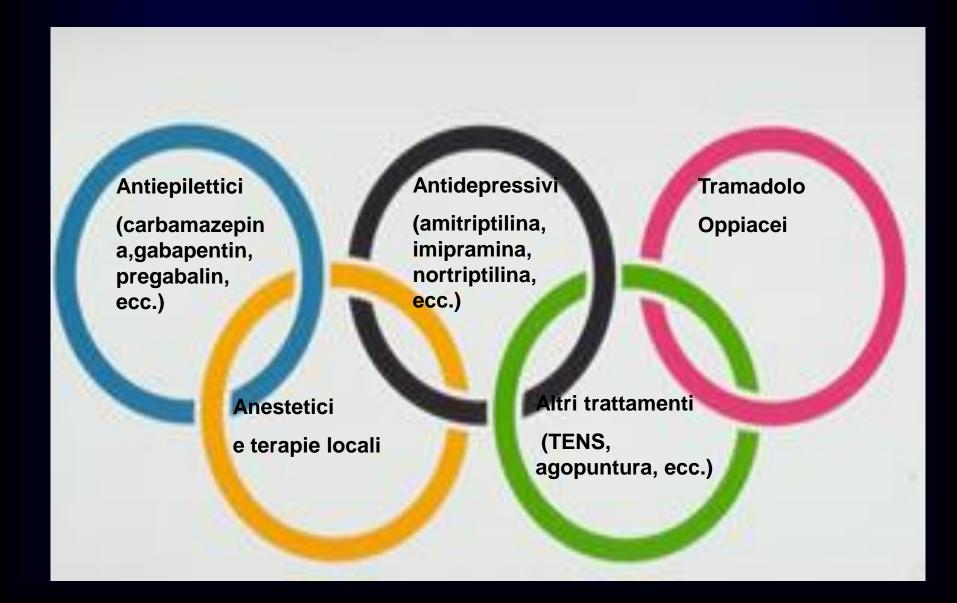
Polifarmacoterapia, perché?

Il dolore neuropatico è trattato in modo sub-ottimale

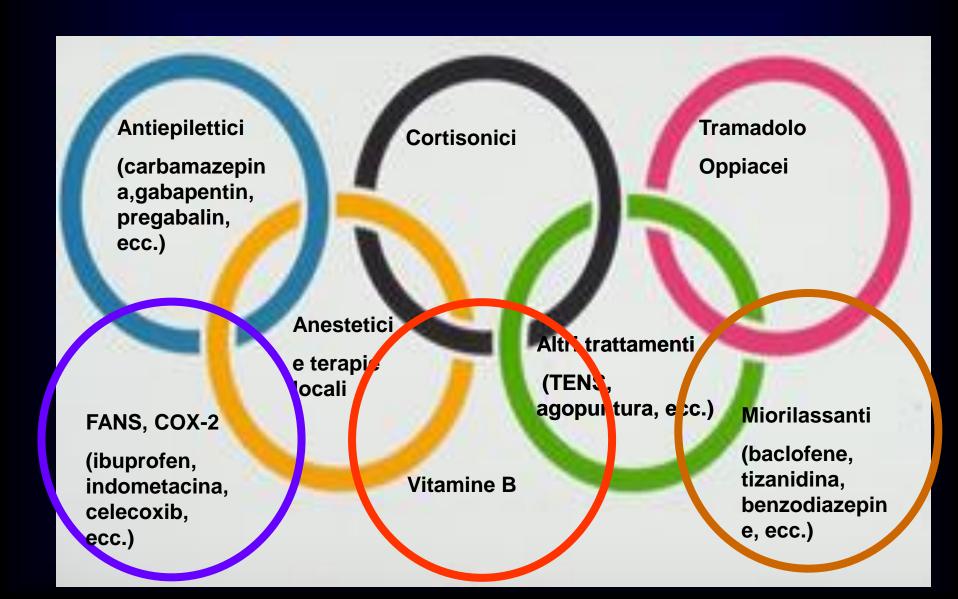
"Un numero relativamente ampio di pazienti con dolore neuropatico non riesce ad ottenere un adeguato sollievo con le attuali terapie a causa dell'effetto soglia dei farmaci disponibili;

questi pazienti spesso sviluppano significative patologie concomitanti che impattano in modo considerevole sulla loro qualità di vita"

Possibili associazioni nel dolore neuropatico



Possibili associazioni nel dolore misto



ALCUNE CONSIDERAZIONI SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DOLORE

OTTOBRE 2008, VIII SETTIMANA EUROPEA CONTRO IL DOLORE CRONICO:

un'iniziativa tendente a richiamare l'attenzione su un fenomeno che attraversa orizzontalmente tutta la medicina e che, ciò malgrado, è spesso sottovalutato nella sua portata.

OMS:

1 persona su 5 soffre di dolore cronico, con ricadute devastanti sulla sfera fisica, emotiva e sociale

2008: SECONDA TORNATA DELLO STUDIO PAIN STORY

(Pain Study Tracking Ongoing Responses for Year) (Board: Arthritis and Rheum. Inter., Word Inst. Of Pain, EF of IAPS, Open Minds) (seconda tornata dello studio. Seguiti 400 pazienti di 13 paesi europei con dolore cronico)

Dati negativi:

- Malgrado i trattamenti in atto, 1 paziente su 3 è colpito da dolore severo continua a soffrire e 4 su 5 si sentono ansiosi e depressi a causa del dolore
- Rispetto ad una intervista precedente: per il 77% l'intensità del dolore provata non è migliorata, nel 15% il dolore è passato da moderato a severo e per l'1% da lieve a severo.
- Quanto agli effetti sull'autonomia e la vita sociale, 6 su 10 camminano con difficoltà più o meno evidenti e il 50% va incontro a disturbi del sonno. Quasi il 50% ha dovuto cambiare le modalità di lavoro. Più del 25% dei pazienti si lava e si veste con difficoltà.

Prescrizioni in aumento:

- il 50% si dichiara soddisfatto del trattamento farmacologico
- il 15% è insoddisfatto malgrado tra prima e la seconda visita sia cambiata la prescrizione e 8 su 10 sono passati a farmaci soggetti a ricetta medica. 2 assumono analgesici da banco
- meno del 50% è trattato con oppioidi
- solo il 13% assume un oppiaceo forte, nonostante presentino gravi limitazioni della funzionalità e una qualità di vita compromessa

Scarsa compliance dei pazienti

- il 20% non rispetta le indicazioni del medico
- preferisce assumere il farmaco al bisogno, nonostante questo sia il modo meno efficace di assumere un analgesico

Altro...

- abitudini prescittive del medico curante
- scarsa informazione dello stesso paziente

TERAPIE INVASIVE, COMPLESSE – BLOCCHI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI

QUANDO UNA TERAPIA SI DEFINISCE INVASIVA O COMPLESSA?

- QUANDO SI FORA O TAGLIA LA CUTE ?
- QUANDO SI CORRONO RISCHI PIU GRAVI DEL SOLITO ?
- QUANDO SI RICHIEDE UN CONSENSO INFORMATO SCRITTO ?

Forse tutto questo e altro che vedremo ...

Tecniche invasive

- Termiche
 - Radiofrequenza
 - Laser
 - Kryo
 - Cordotomia
- Chimiche
 - Alcool
 - Fenolo
 - Glicerolo

- Elettriche
 - stimol. Centrale e perif
- Farmacologiche
- Diagnostiche
 - blocchi (A.Loc)

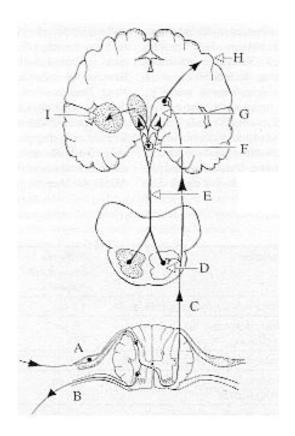
Il loro target di azione è specificatamente mirato alla sede di origine del dolore o alle vie di trasmissione dell'input algico

Obiettivi

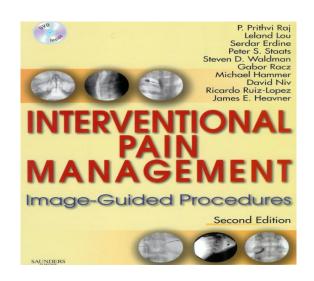
- Modulazione o Interruzione temporanea o definitiva degli Inputs algici dalla periferia al midollo ed al cervello
- Riduzione del dolore

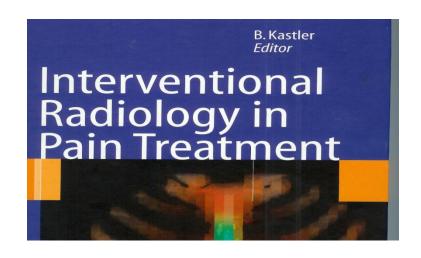
CAVE

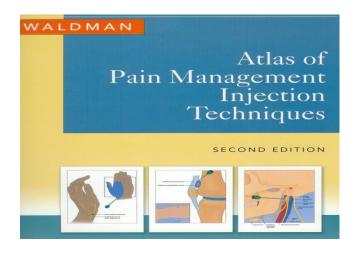
 Defizit neurologici di sensibilità o motilità nell'ambito dei nervi trattati. Infezioni.

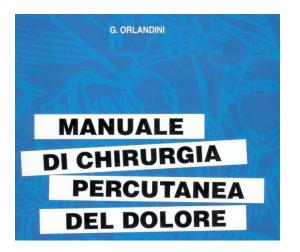


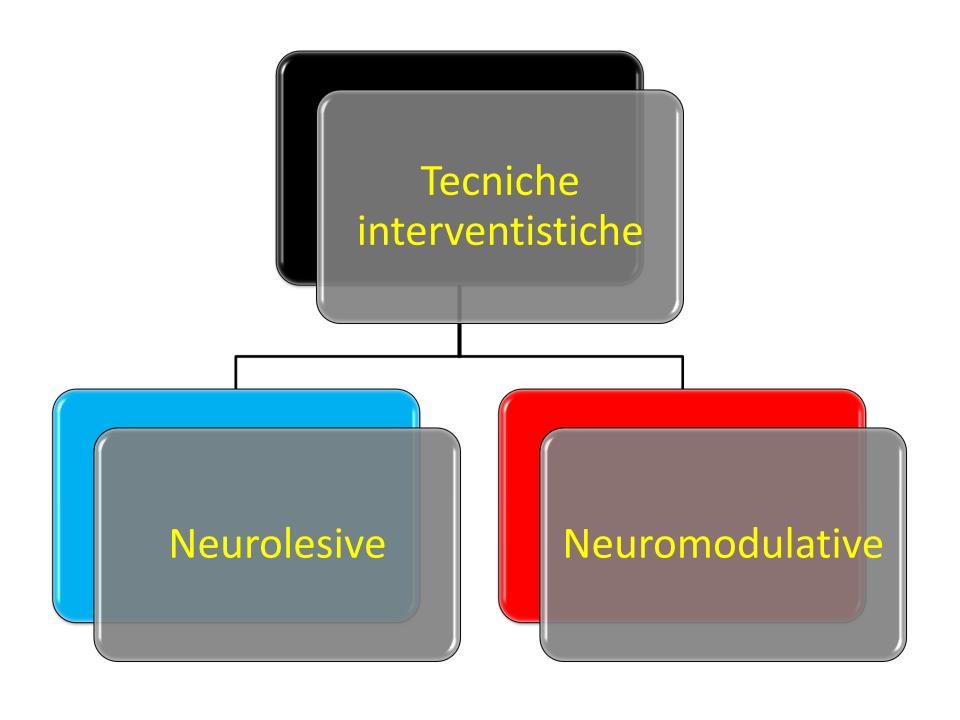
ESEMPI DI TESTI DI TECNICHE INTERVENTISTICHE











Neurolesive

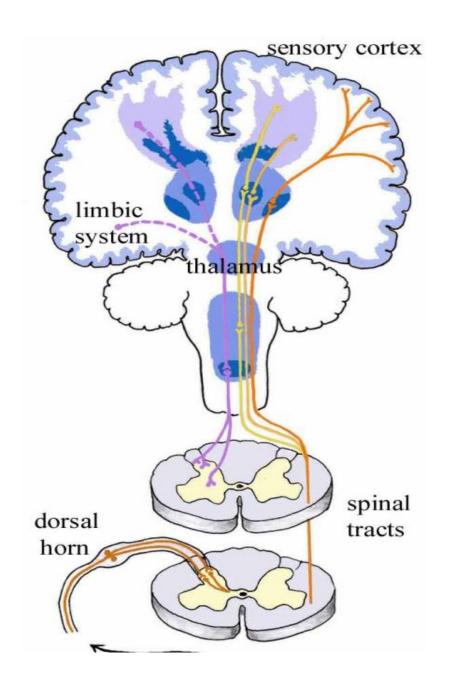
Interventi sul Primo Neurone

Interventi sulla giunzione Primo-Secondo Neurone

Interventi sul Secondo Neurone

Interventi sul Terzo-Quarto neurone

Interventi sul simpatico



Neuromodulative

Elettrostimolazione del sistema nervoso del SNP o SNC

Somministrazione perinervosa di farmaci

Le tecniche invasive nel dolore cronico non neoplastico: considerazioni generali

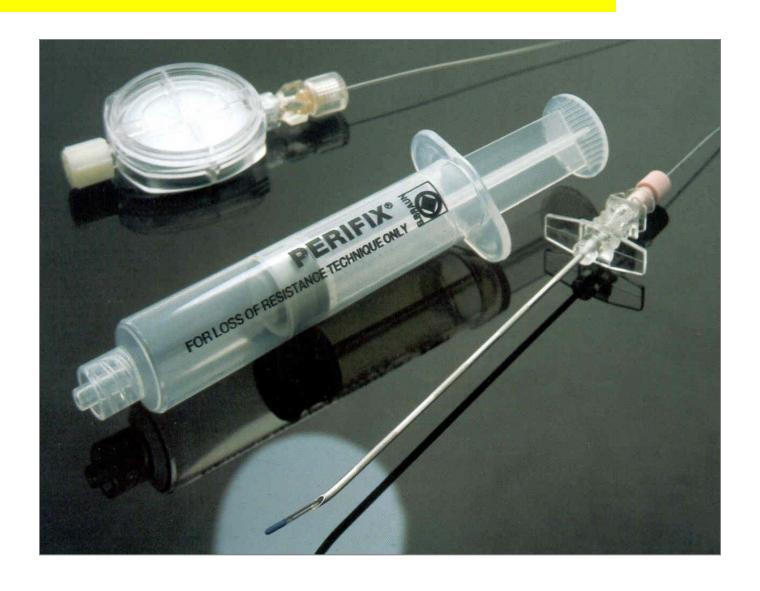
- SONO NUMEROSE; NESSUNA E' IDEALE!!!
- GRADO DI INCERTEZZA RIGUARDA SOPRATTUTTO
 L'ACCURATEZZA E LA DURATA NEL
 TEMPO!!! Possibili effetti collaterali importanti

NEUROMODULAZIONE FARMACOLOGICA

CHE FARMACI SI POSSONO INFONDERE?

Morfina
Idromorfone
Anestetico locale
Ziconotide
Clonidina

KIT PER CATETERE EPIDURALE







Vantaggi

- -Facile gestione
- -Nursing limitato

Limiti

- -Preparazione dello staff
- -erogazione imprecisa (± 10%)
- -facilità dislocazione/ danneggiamento



POMPE ELETTRONICHE PER INFUSIONE PROGRAMMATA e/o PCA

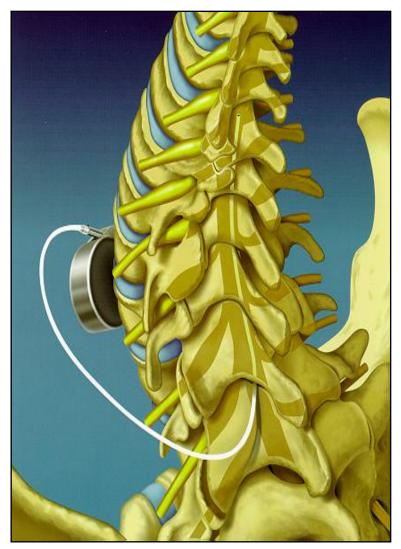
Vantaggi

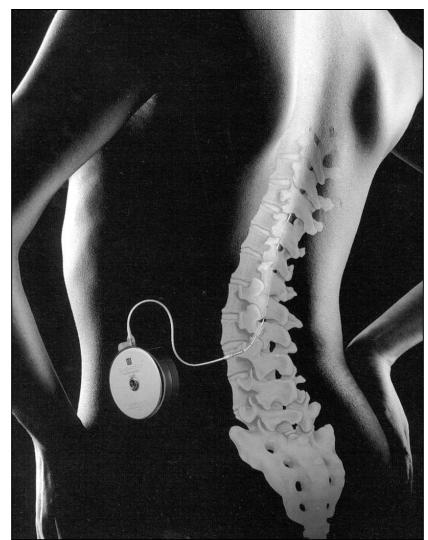
- -Tecnica efficace
- -Possibilità di modulazione
- -Boli estemporanei
- -Elevata precisione

Limiti

- -Alti costi
- -Preparazione dello staff
- -gestione domiciliare possibile solo in paz. stabilizzati (allarme)

POMPE SOTTOCUTANEE CON CATETERE SUBARACNOIDEO





NEUROMODULAZIONE ELETTRICA

Neuromodulazione spinale Problematiche gestionali

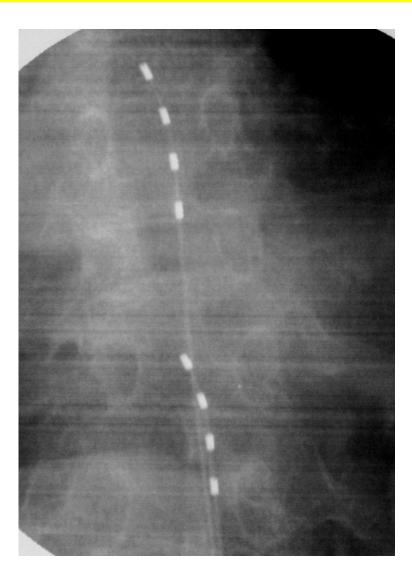
La neuromodulazione spinale necessita di un livello organizzativo e di una preparazione professionale dell'equipe particolarmente sviluppati.

Senza queste premesse e' meglio non avventurarsi in tale settore di applicazione

Doppio elettrodo per stimolazione centrale

stimolazione lombare

Stimolazione radicolare dx e sx anche separata

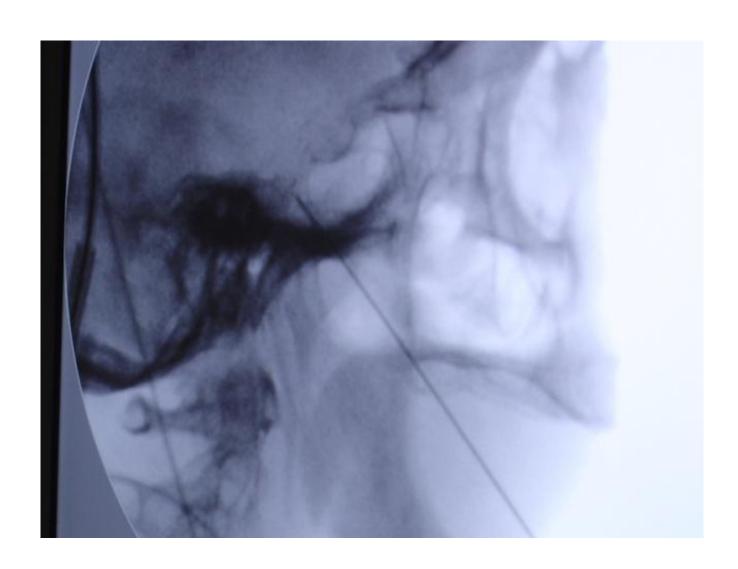


LE TECNICHE NEUROLESIVE:

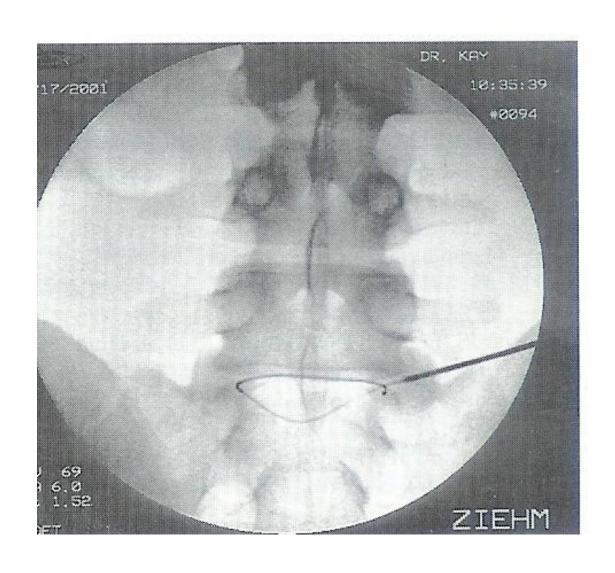
TERMICHE

• CHIMICHE

TERMORIZOTOMIA DEL GANGLIO DI GASSER NELLA NEVRALGIA ESSENZIALE DEL TRIGEMINO



ANULOPLASTICA DISCALE (esempi)



Neurolisi del simpatico lombare TC guidata

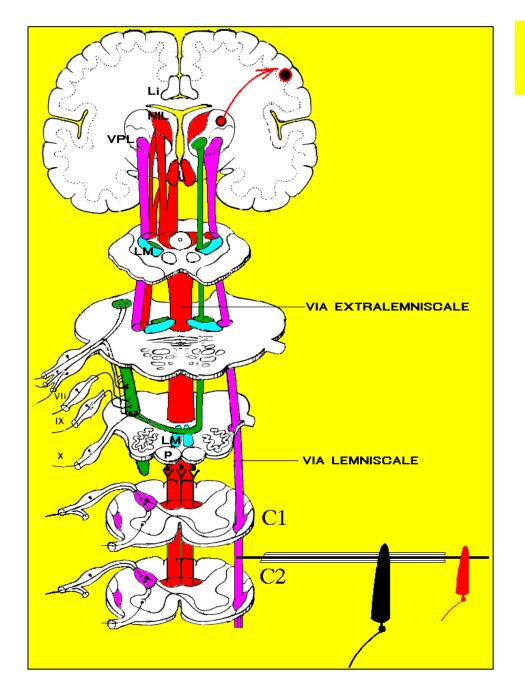




CORDOTOMIA CERVICALE PERCUTANEA

Obiettivo specifico

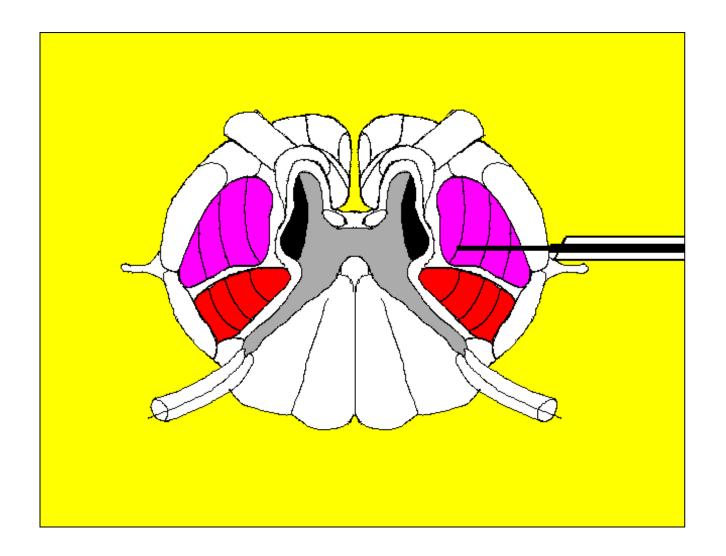
Interruzione (lesione) delle afferenze nocicettive nel quadrante antero-laterale del midollo spinale



CORDOTOMIA

Con la cordotomia s'interrompono le afferenze nocicettive nel quadrante anterolaterale del midollo spinale

Allineamento dell'ago pilota con il bersaglio midollare



Indicazioni assolute

(Dolore oncologico)

Dolore nocicettivo prevalentemente "incident"

Indicazioni assolute

- 1. Radicolo-plessopatie
- 2. Invasione neoplastica grandi articolazioni
- 3. Invasione neoplastica di cute-mucose
- Invasione delle strutture parietali-toracicheaddominali-perianali

Selezione dei pazienti: criteri per il risultato o l'insuccesso

Persona giusta

Cosa giusta

Tempo giusto

Paziente giusto

- Indicazione esatta
- Nessuna contoindicazione
- Situazione psicosociale
- Aspettativa del paziente
- Cronicizzazione

Procedura giusta

- Farmaci
- Terapia peridurale
- Cortisone peridurale
- Blocco simpatico
- Catetere spinale
- SCS
- Neurolesione

Momento giusto

- Azione pronta?
- Ultima change?
- Aspettare la motivazione?
- Solamente dopo la conclusione del consenso informato

Selezione del paziente – dove sta il pericolo?

Chi possiede come unico strumento un **martello**, vede ogni problema come un **chiodo**

Abraham Maslov / Mark Twain

La "Medicina del Dolore"

Finché un paziente soffre e noi non so aiutiamo, vuos dire che sa nostra conoscenza è incompseta"

Patrick D. Wall. Univ. College London





fai anche attenzione alla salute:

Se è buona, mantienila. Se è instabile, migliorala..

Se non riesci a migliorarla, fatti aiutare.