

Vecchi e nuovi adiuvanti antinfiammatori e nutraceutica

Livio Luongo, ChemD, PhD, Associate Professor of Pharmacology, Department of Experimental Medicine, Università della Campania "L. Vanvitelli"

Farmaci adiuvanti: definizione

**Secondo la scala dell'OMS, "adiuvanti" sono
quei farmaci che non sono specificamente
analgesici
ma che possono contribuire all'ottenimento
di una riduzione del dolore
(potenziando l'effetto degli analgesici)**

Classi farmacologiche più utilizzate

ADIUVANTI

STEROIDEI
ANTIDEPRESSIVI
ANTICONVULSIVANTI
ANEST. LOCALI
ANEST. SISTEMICI

BENZODIAZEPINE
NEUROLETTICI
BIFOSFONATI

ANTIINFETTIVI
ANTISPASTICI

Antidepressivi Triciclici TCA

IMIPRAMINA

DESIPRAMINA

AMITRIPTILINA

NORTRIPTILINA

CLOMIPRAMINA

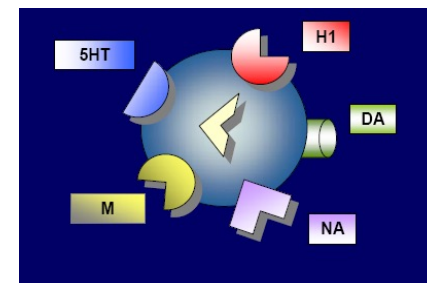
Azione farmacologica desiderata
(NA, 5HT)

Azione farmacologica indesiderata
(M, H1)

MECCANISMO D'AZIONE

- Inibizione della ricaptazione delle amine biogene, particolarmente NA e 5HT

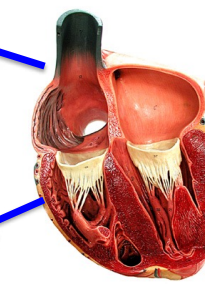
- Aumento del tempo in cui tali amine rimangono nello spazio sinaptico e quindi possono interagire con i rispettivi recettori



cardiotoxicity

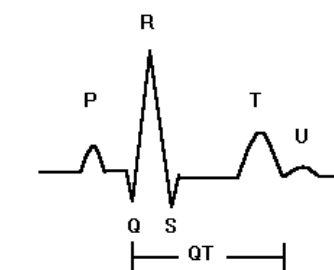
Azione chinidino simile (blocco del flusso di Na⁺, produce una serie di effetti che compromettono il normale andamento del potenziale d'azione miocardico. Rallentamento della conduzione ventricolare. Aumento del QT

Le concentrazioni plasmatiche sono poco attendibili perché non si evidenziano i metaboliti attivi. Tuttavia la soglia è indicativamente 1000ng/ml



Depressione miocardica, tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare

Tachicardia sinusale per anticholinergic effect
Ipotensione: effetto frequente e grave di overdose da ADT
Gli effetti CV avvengono nelle prime sei ore



P prima onda che si genera nel ciclo
Complesso QRS: si tratta di un insieme di tre onde che si susseguono l'una all'altra, e corrisponde alla depolarizzazione dei ventricoli
Onda T: rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli.
Onda U: ripolarizzazione dei muscoli papillari.
Tratto ST: rappresenta il periodo in cui le cellule ventricolari sono tutte depolarizzate e pertanto non sono rilevabili movimenti elettrici.
Intervallo QT: rappresenta la sistole elettrica, cioè il tempo in cui avviene la depolarizzazione e la ripolarizzazione ventricolare. La sua durata varia al variare della frequenza cardiaca, generalmente si mantiene tra i 350 e i 440ms.

SNRI
 Inibitori selettivi della
 ricaptazione di serotonina e noradrenalina
 Sviluppati in seguito all' evidenza che fluoxetina e desmetilipramina determinavano
 insieme un' efficacia superiore

VENLAFAXINA
 DESVENLAFAXINA

MILNACIPRAN,
 LEVOMILNACIPRAM
 (non disp. in Italia)



DULOXETINA

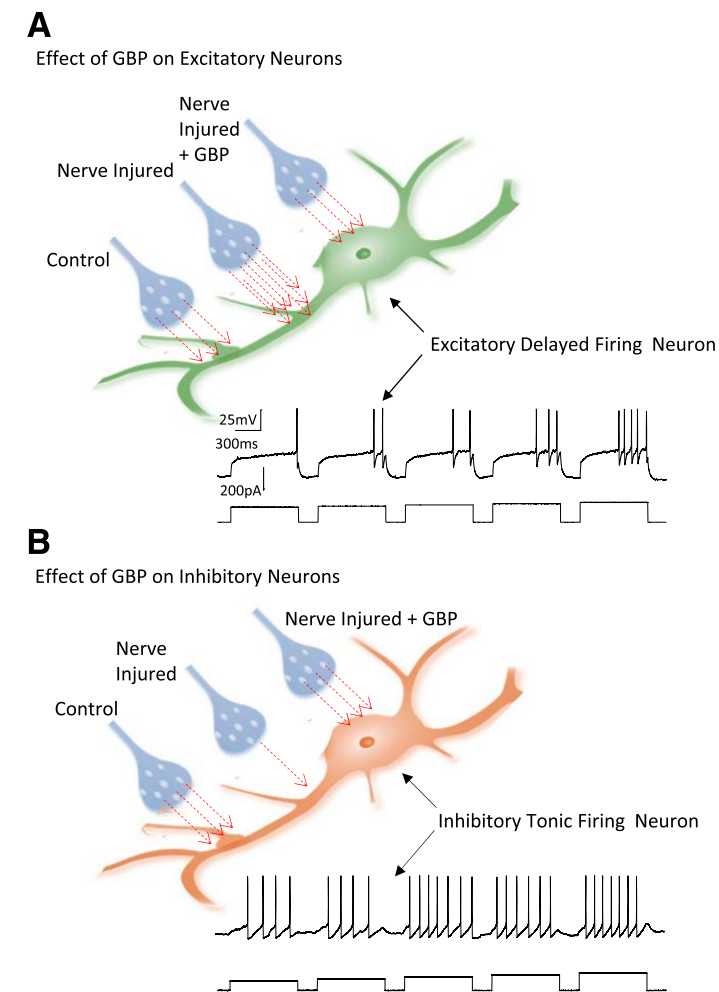
48

Anticonvulsivanti

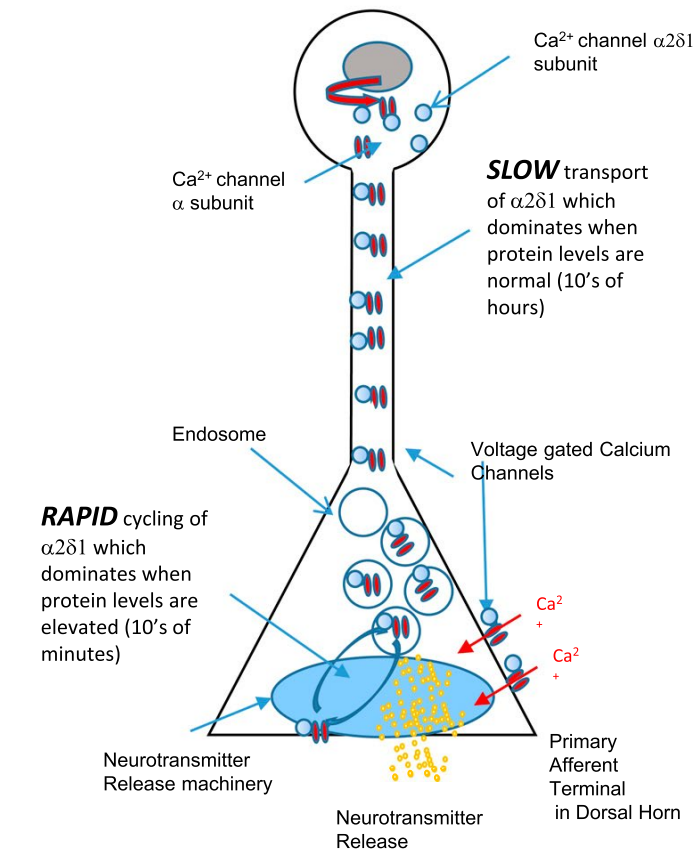
- Utili nel dolore neuropatico periferico lancinante
 - Carbamazepina
 - Fenitoina
 - Acido valproico
 - Topiramato

Gabapentina e Pregabalina

- Introdotti in terapia come antiepilettici
- Utilizzati come adiuvanti nel trattamento del dolore neuropatico
- Attività antinocicettiva centrale, secondaria al blocco della sensibilizzazione dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale
- Pregabalin analogo strutturale del GABA,
- Gabapentin si lega al sito subunità alfa-2-delta di un canale Ca⁺⁺ Volt/dipendente
 - Principali applicazioni nevralgia post-herpetica
 - dolore in corso di neuropatia diabetica
 - dolore neuropatico da cancro
 - dolore neuropatico post-poliomielite
 - distrofia simpatica riflessa

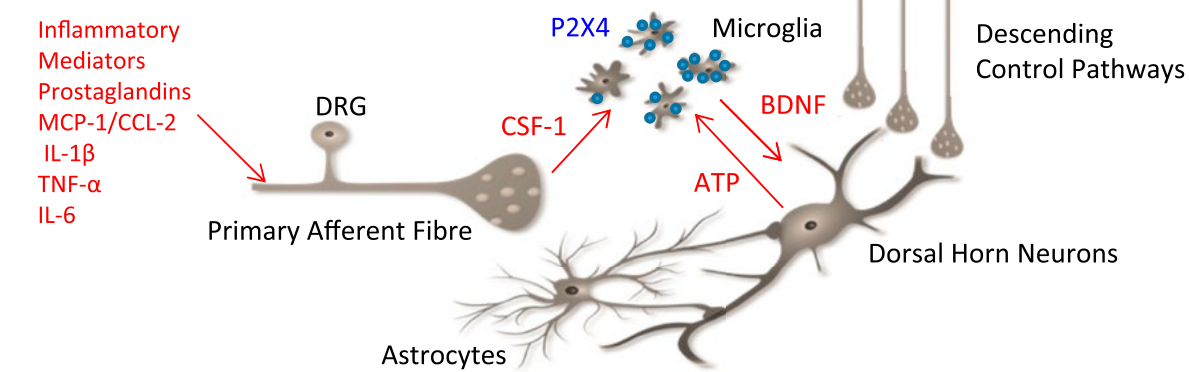


Slow and rapid actions of Gabapentinoids

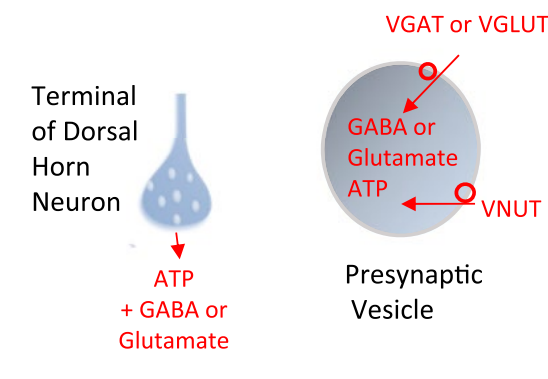


Alles and Smith 2018

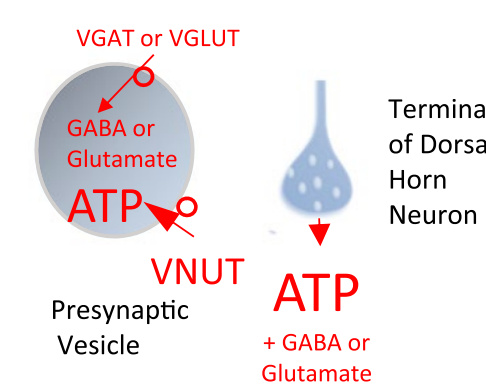
A Mediators Effecting Central Sensitization



B Uninjured

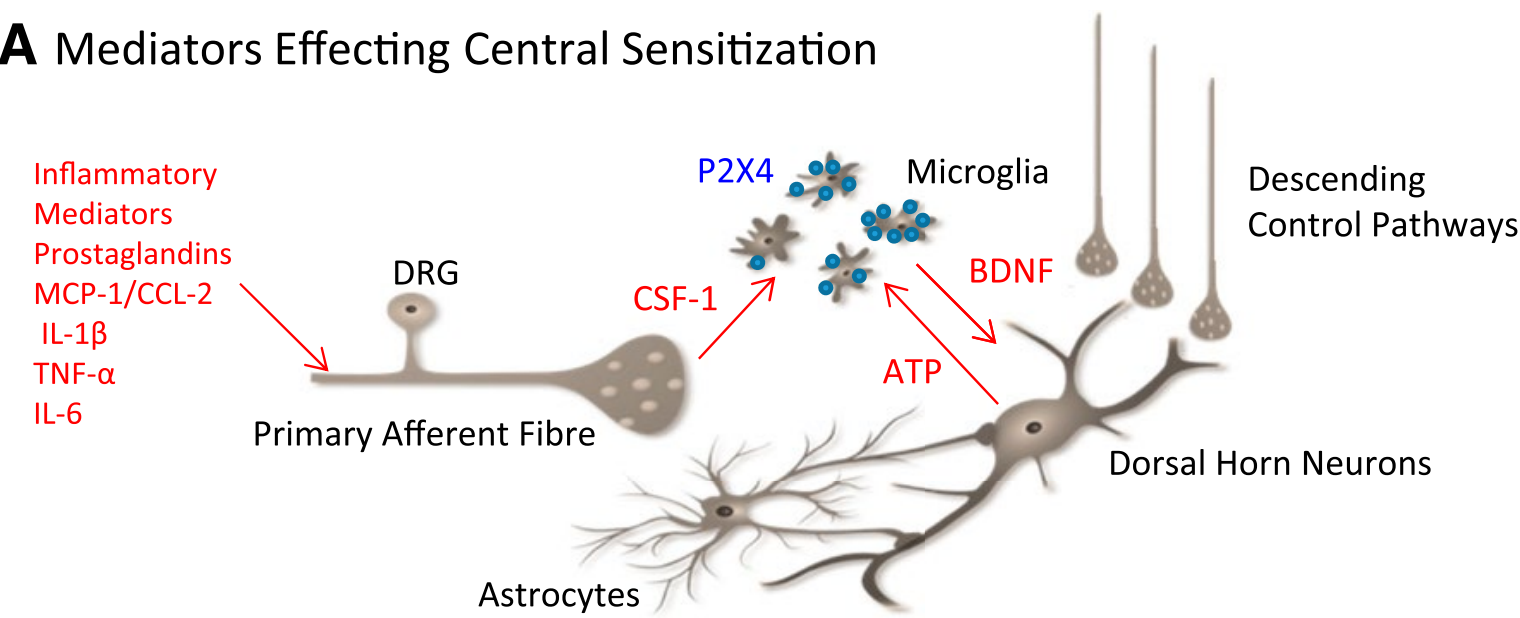


C Following Peripheral Nerve Injury

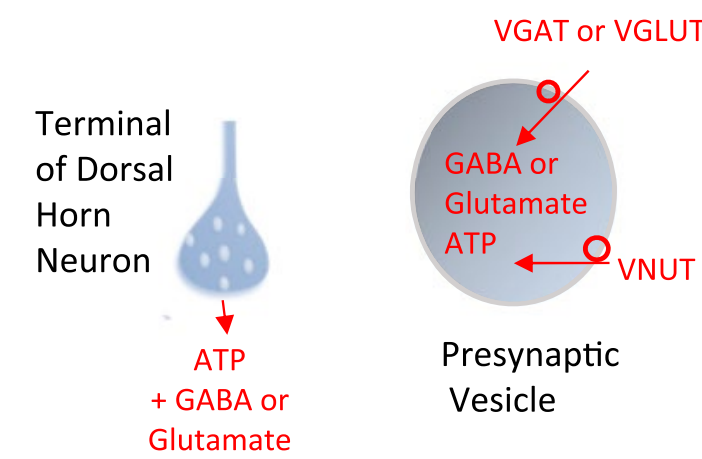


Alles and Smith 2018

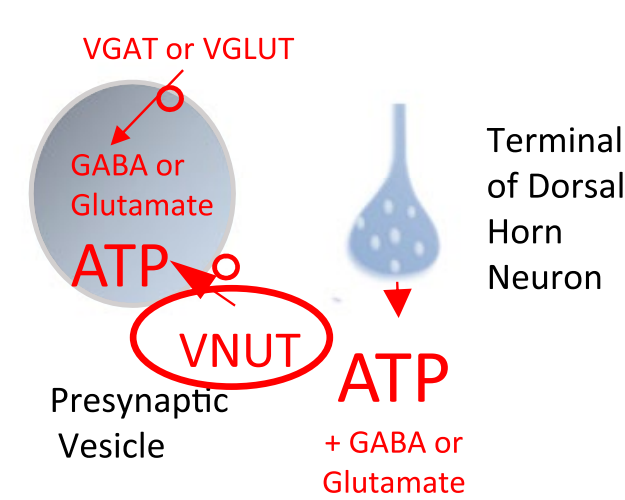
A Mediators Effecting Central Sensitization



B Uninjured



C Following Peripheral Nerve Injury



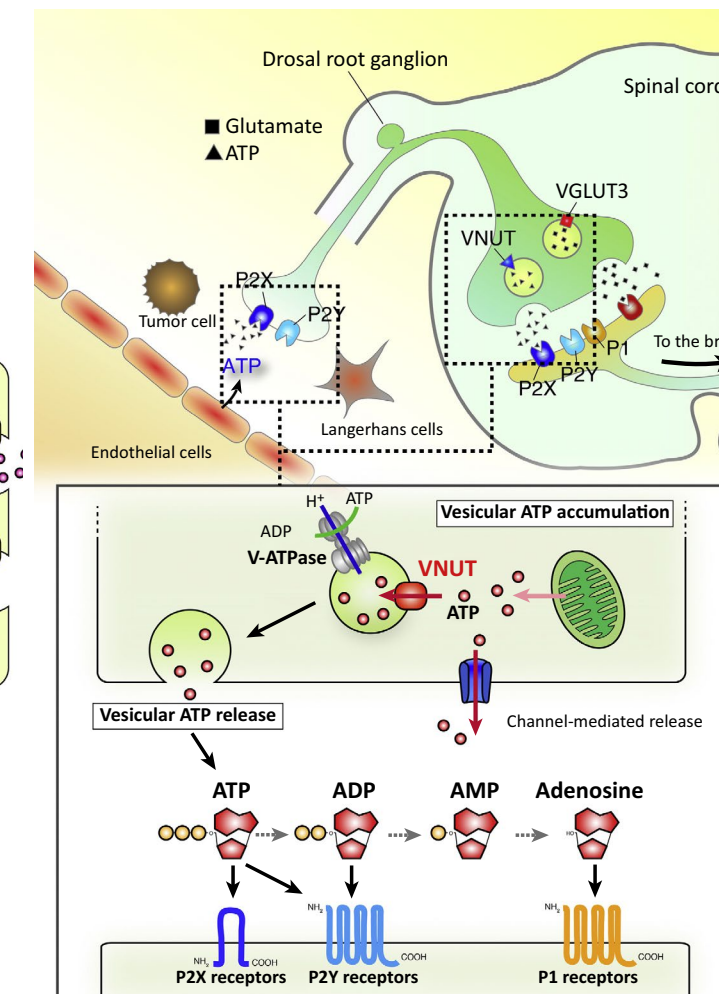
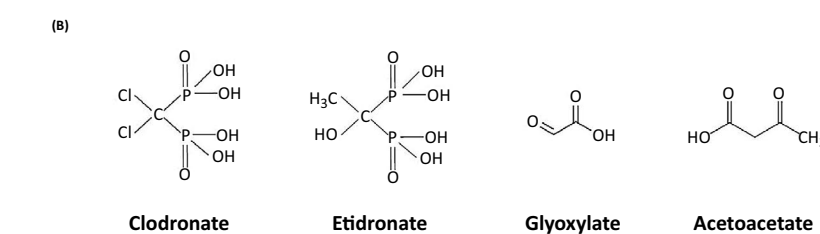
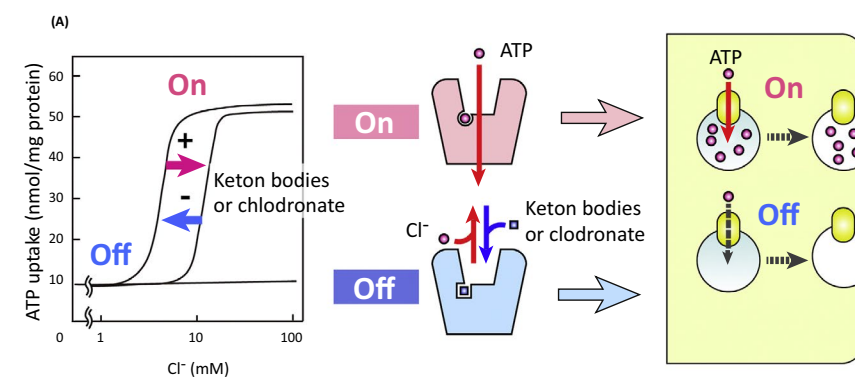
Alles and Smith 2018

Trends in Pharmacological Sciences

CellPress
REVIEWS

Opinion
 Clodronate: A Vesicular ATP Release Blocker

Yoshinori Moriyama^{1,2,*} and Masatoshi Nomura^{3,*}



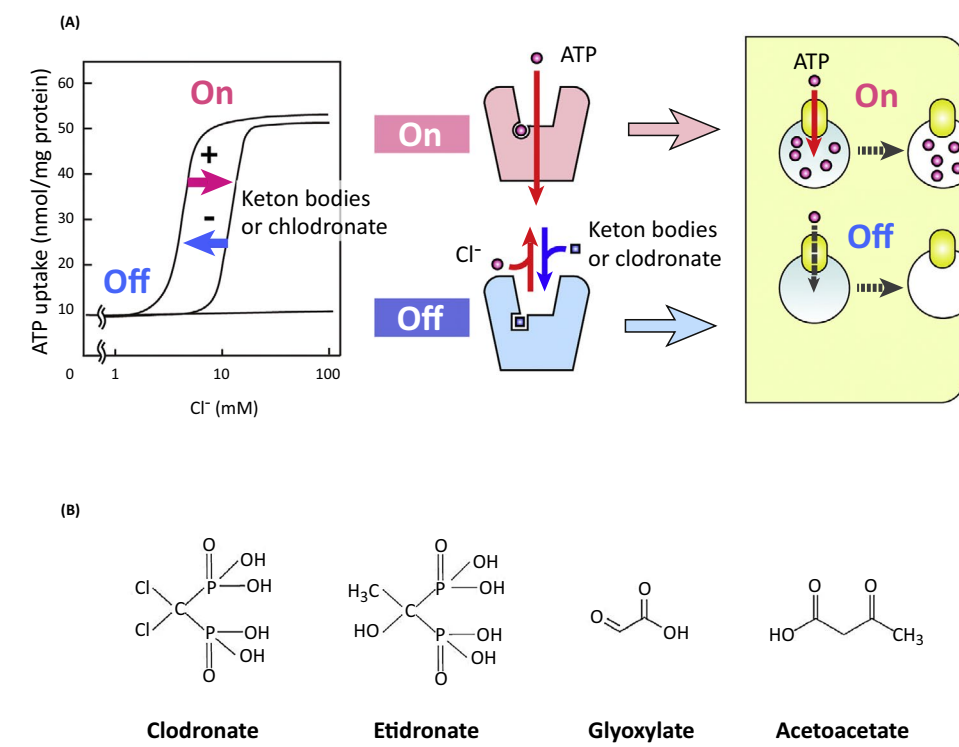
#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it



KETONE BODIES ARE ALLOSTERIC INHIBITORS OF THE vNUT



Unexplored role of HCAR2 in neuropathic pain

Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE

Hui Chen,¹ Julian C. Assmann,¹ Antje Krenz,² Mahbubur Rahman,¹ Myriam Grimm,³ Christian M. Karsten,⁴ Jörg Köhl,⁴ Stefan Offermanns,^{3,5} Nina Wettschureck,^{3,5} and Markus Schwaninger¹

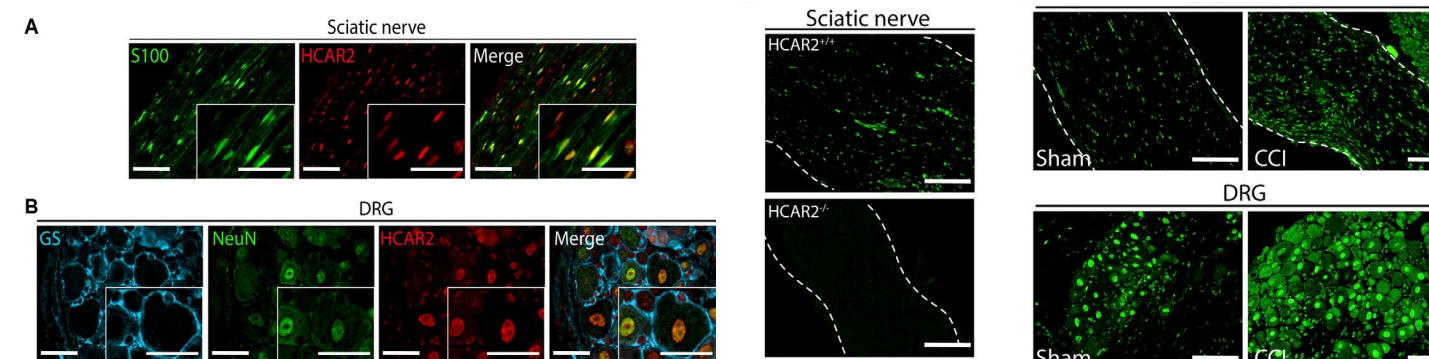
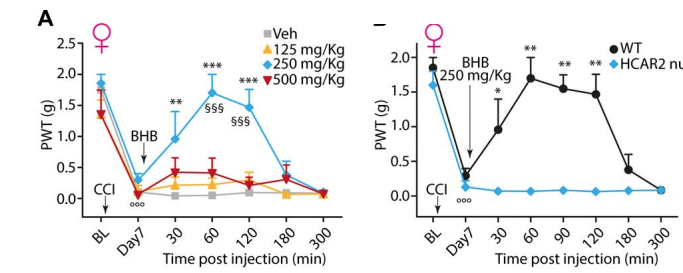
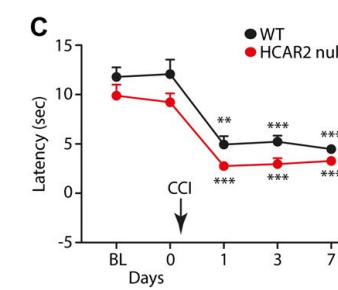
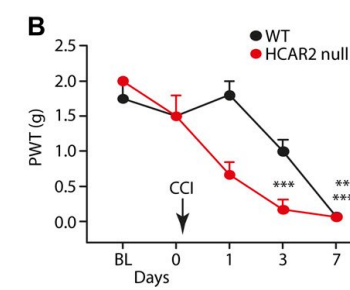
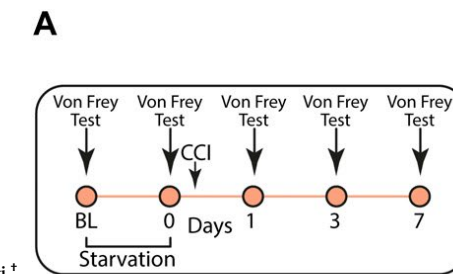
The β -hydroxybutyrate receptor HCA₂ activates a neuroprotective subset of macrophages

Mahbubur Rahman^{1,*}, Sajjad Muhammad^{2,*†}, Mahtab A. Khan^{1,*}, Hui Chen¹, Dirk A. Ridder¹, Helge Müller-Fielitz¹, Barbora Pokorná², Tillman Vollbrandt³, Ines Stölting¹, Roger Nadrowitz⁴, Jürgen G. Okun⁵, Stefan Offermanns^{6,7} & Markus Schwaninger^{1,8}

FASEB JOURNAL • RESEARCH • www.fasebj.org

Ketones and pain: unexplored role of hydroxyl carboxylic acid receptor type 2 in the pathophysiology of neuropathic pain

Serena Boccella,^{*} Francesca Guida,^{*} Francesco De Logu,^{*} Danilo De Gregorio,^{*} Mariacristina Mazzitelli,[§] Carmela Belardo,^{*} Monica Iannotta,^{*} Nicola Serra,^{*} Romina Nassini,[†] Vito de Novellis,^{*} Pierangelo Geppetti,^{*} Sabatino Maione,^{**1} and Livio Luongo^{**2}



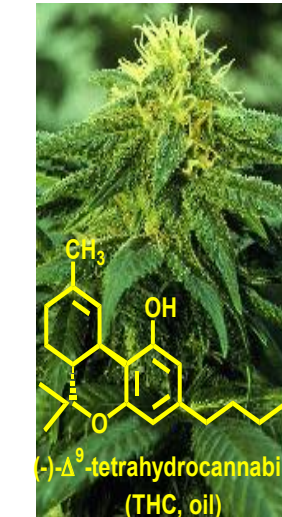
#ForumRisk18

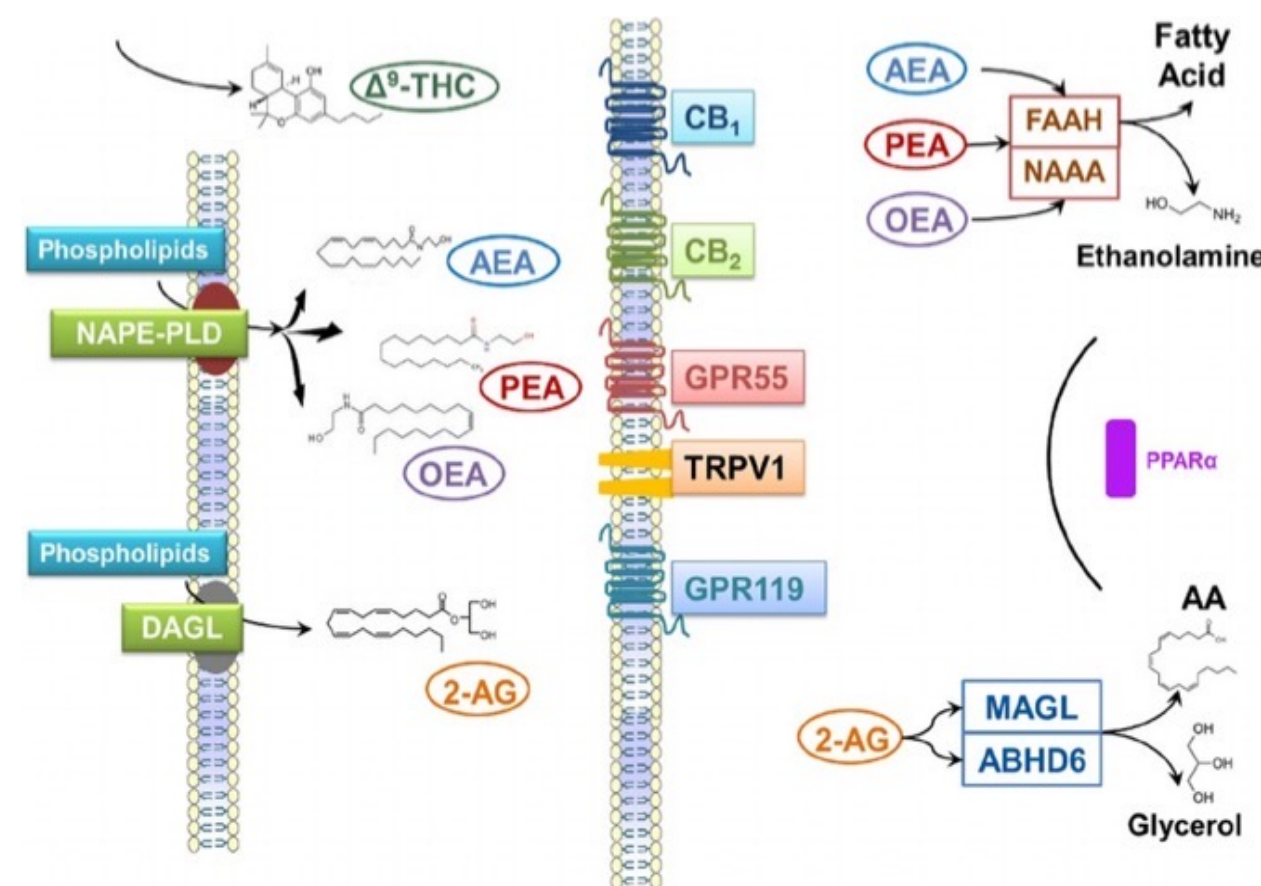


www.forumriskmanagement.it

Possibili indicazioni cliniche della terapia a base di *cannabis* comprendono:

- Analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale)
- Dolore neuropatico di diversa natura
- Antiemetico in nausea e vomito indotte da chemioterapici
- Stimolante dell'appetito in cachessia e anoressia in pazienti oncologici o immunocompromessi
- Glaucoma resistente alle terapie convenzionali
- Riduzione dei movimenti involontari associati alla sindrome di Gilles de la Tourette



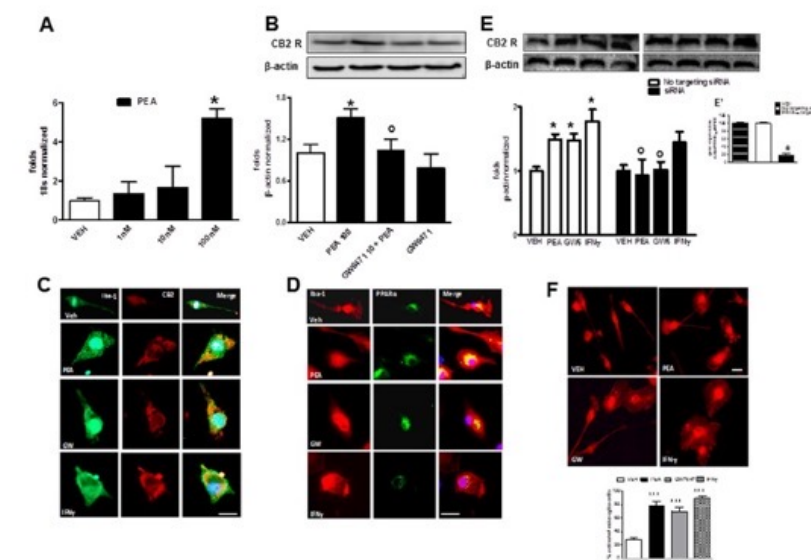


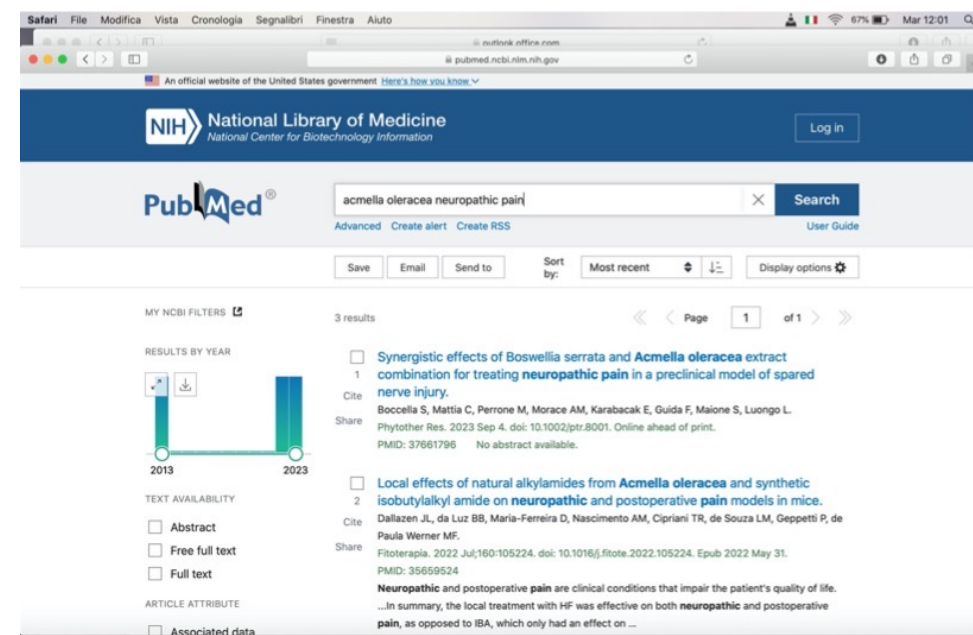
SCIENTIFIC REPORTS

OPEN Palmitoylethanolamide induces microglia changes associated with increased migration and phagocytic activity: involvement of the CB2 receptor

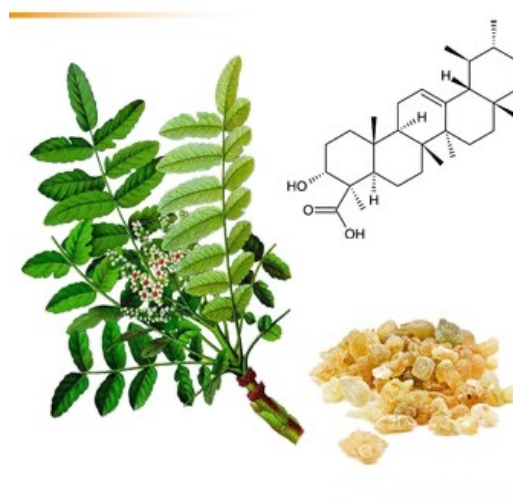
Received: 17 September 2024
 Accepted: 22 February 2025
 Published online: 23 March 2025

F. Guida^{1,2}, L. Luongo^{1,2}, S. Baccella¹, M. E. Giordano¹, R. Romano¹, G. Ballini¹, I. Manzo¹, A. Russo¹, A. Rossi¹, M. Imperatore^{1,2}, F. A. Iannone^{1,2}, S. Di Giuseppe^{1,2}, F. Puchetti^{1,2}, F. Jca Rossi¹, L. Cristini^{1,2}, V. Di Marco^{1,2}, V. De Novellis^{1,2} & S. Maimone^{1,2}

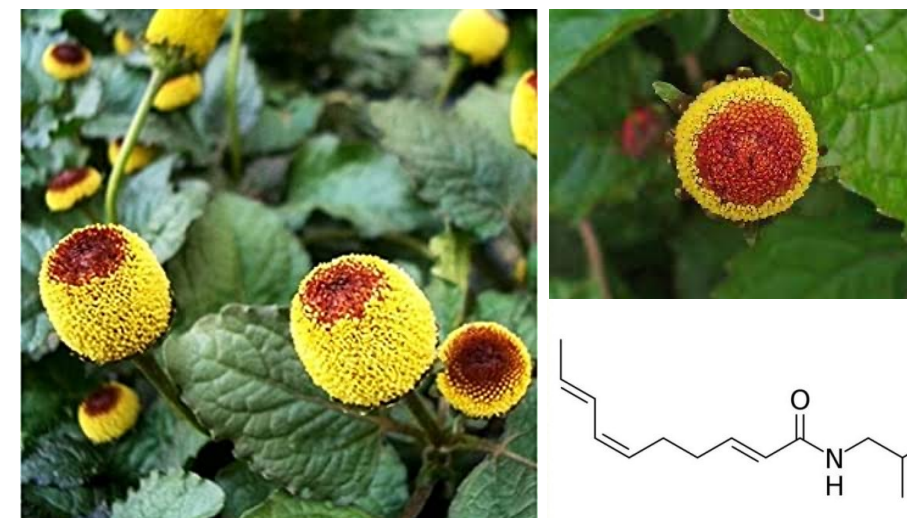




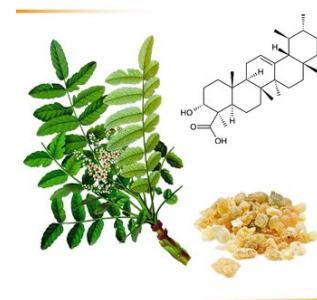
Boswellia Serrata



Acmella Oleracea

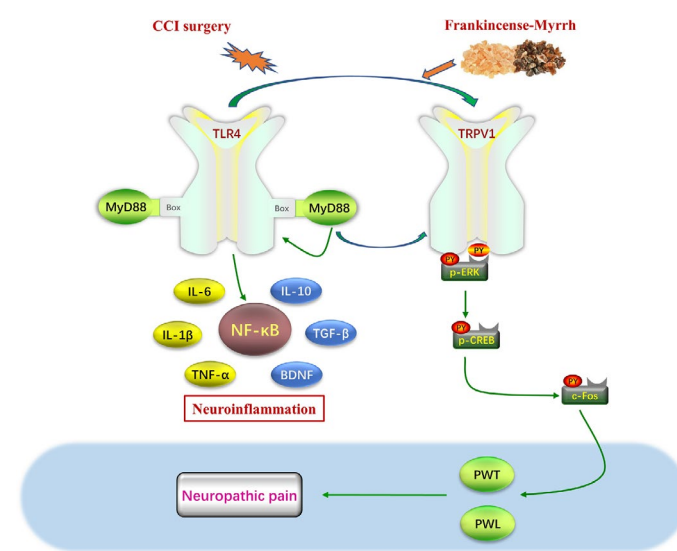


Boswellia Serrata



Original Article
Frankincense-Myrrh treatment alleviates neuropathic pain via the inhibition of neuroglia activation mediated by the TLR4/MyD88 pathway and TRPV1 signaling

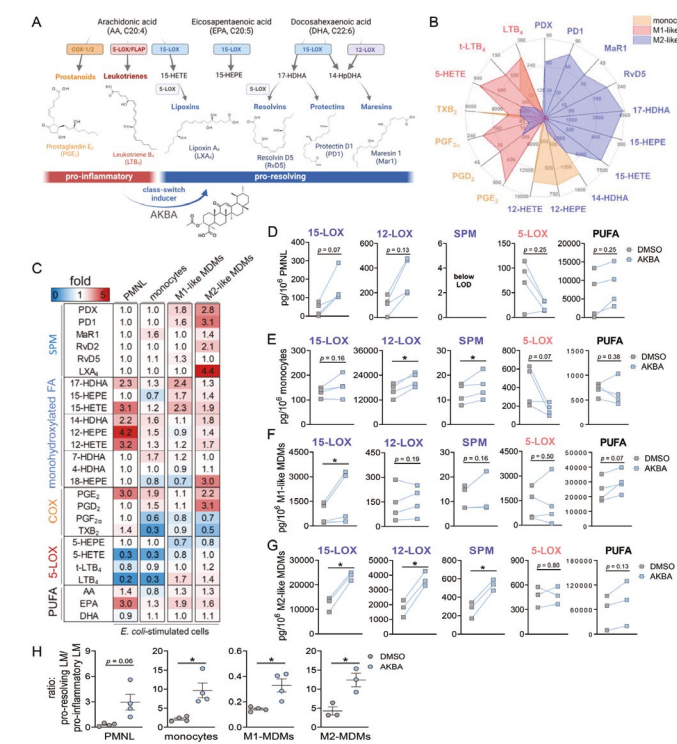
Yucheng Liao^{1,2,3,4}, Chao Guo^{1,2}, Aidong Wen^{1,2}, Min Bai^{1,2}, Zheng Ran⁵, Junping Hu¹, Jingwen Wang^{1,2}, Jianhua Yang^{1,2,3,4}, Yi Ding^{1,2}



RESEARCH ARTICLE
ADVANCED SCIENCE
www.advancedscience.com

Allosteric Activation of 15-Lipoxygenase-1 by Boswellic Acid Induces the Lipid Mediator Class Switch to Promote Resolution of Inflammation

Friedemann Börner, Simona Pace, Paul M. Jordan, Jana Gerstmeier, Mario Gomez, Antonietta Rossi, Nathaniel C. Gilbert, Marcia E. Newcomer, and Oliver Werz*



#ForumRisk18

www.forumriskmanagement.it

Acmella Oleracea

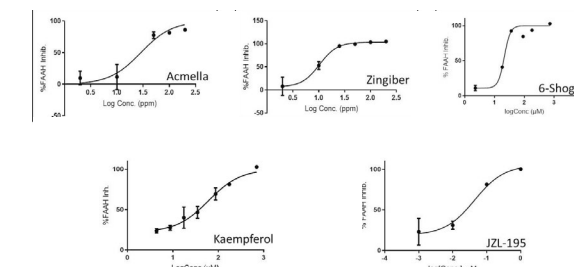


Figure 3. Dose response curves on the inhibitory potency on FAAH inhibition assay.

Journal of Nutrition & Food Sciences
Research Article

Targeting Cannabinoid Receptors and Fatty Acid Amide Hydrolase: An Innovative Food-Grade Delivery System of *Zingiber officinale* and *Acmella oleracea* Extracts as Natural Adjuvant in Pain Management
Giovanna Petrangolini¹, Fabio Donzelli¹, Davide Berlanda¹, Pietro Alligrini¹, Andrea Rossignoli², Michela Stocchi², Annamella Riva^{3*}

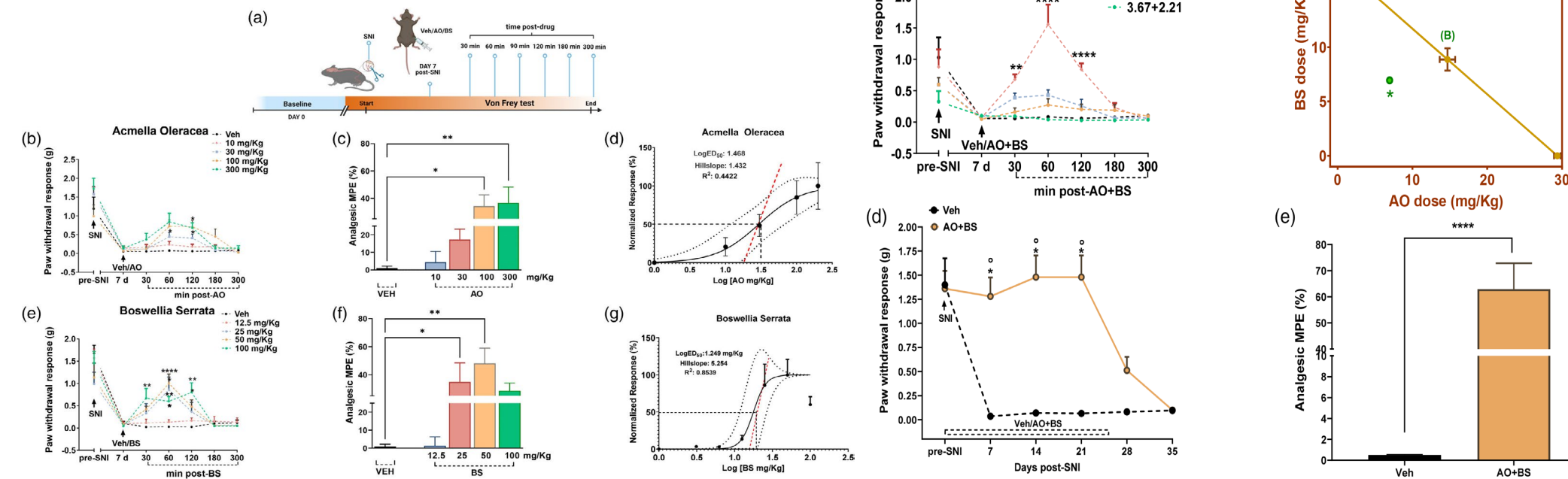
Sample	Human CB1 cells		Mock cells	
	EC ₅₀	Dose response curves	EC ₅₀	Dose response curves
Acmella extract	12 µg/ml		N.E.	
Spirinolol	3.66 µM		30.1 µM	
Zingiber officinale	N.E.		N.E.	
6-Cinganol	N.E.		N.E.	
Minalol	44.8 µg/ml		N.E.	
HU-210	1.35 nM		N.E.	

Received: 1 August 2023 | Revised: 17 August 2023 | Accepted: 18 August 2023
DOI: 10.1002/pr.8001

LETTER TO THE EDITOR

WILEY

Synergistic effects of *Boswellia serrata* and *Acmella oleracea* extract combination for treating neuropathic pain in a preclinical model of spared nerve injury



#ForumRisk18

www.forumriskmanagement.it

Conclusioni

- I farmaci cosiddetti adiuvanti spesso rappresentano farmaci di prima scelta nel trattamento di alcune forme di dolore resistente alle terapie convenzionali
- Alcuni nuovi integratori o »functional food« possono rappresentare dei validi strumenti come add on alle terapie convenzionali nel trattamento di alcune forme di dolore

Delitti in materia di violazione del diritto d'autore (Art. 25-novies, D.Lgs. n. 231/2001) [articolo aggiunto dalla L. n. 99/2009]

- Messa a disposizione del pubblico, in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta, o di parte di essa (art. 171, legge n.633/1941 comma 1 lett. a) bis)
- Reati di cui al punto precedente commessi su opere altrui non destinate alla pubblicazione qualora ne risulti offeso l'onore o la reputazione (art. 171, legge n.633/1941 comma 3)
- Abusiva duplicazione, per trarne profitto, di programmi per elaboratore; importazione, distribuzione, vendita o detenzione a scopo commerciale o imprenditoriale o concessione in locazione di programmi contenuti in supporti non contrassegnati dalla SIAE; predisposizione di mezzi per rimuovere o eludere i dispositivi di protezione di programmi per elaboratori (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 1)
- Riproduzione, trasferimento su altro supporto, distribuzione, comunicazione, presentazione o dimostrazione in pubblico, del contenuto di una banca dati; estrazione o reimpiego della banca dati; distribuzione, vendita o concessione in locazione di banche di dati (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 2)
- Abusiva duplicazione, riproduzione, trasmissione o diffusione in pubblico con qualsiasi procedimento, in tutto o in parte, di opere dell'ingegno destinate al circuito televisivo, cinematografico, della vendita o del noleggio di dischi, nastri o supporti analoghi o ogni altro supporto contenente fonogrammi o videogrammi di opere musicali, cinematografiche o audiovisive assimilate o sequenze di immagini in movimento; opere letterarie, drammatiche, scientifiche o didattiche, musicali o drammatico musicali, multimediali, anche se inserite in opere collettive o composite o banche dati; riproduzione, duplicazione, trasmissione o diffusione abusiva, vendita o commercio, cessione a qualsiasi titolo o importazione abusiva di oltre cinquanta copie o esemplari di opere tutelate dal diritto d'autore e da diritti connessi; immissione in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta dal diritto d'autore, o parte di essa (art. 171-ter legge n.633/1941)
- Mancata comunicazione alla SIAE dei dati di identificazione dei supporti non soggetti al contrassegno o falsa dichiarazione (art. 171-septies legge n.633/1941)
- Fraudolenta produzione, vendita, importazione, promozione, installazione, modifica, utilizzo per uso pubblico e privato di apparati o parti di apparati atti alla decodificazione di trasmissioni audiovisive ad accesso condizionato effettuate via etere, via satellite, via cavo, in forma sia analogica sia digitale (art. 171-octies legge n.633/1941).

[Torna all'inizio](#)