

volume 3

ISSUE 1

2015 Marzo



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Roberto Nardi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

**Il dolore cronico nei pazienti fragili e complessi:
le proposte FADOI**

Guest Editors: G. Civardi, R. Nardi, M. Campanini

The official journal of the Federation of Associations of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

EDITOR-IN-CHIEF

Roberto Nardi, Internal Medicine, Bologna, Italy

CO-EDITORS

Giorgio Ballardini, *Osp. Rimini, Italy*
Giuseppe Chesi, *Osp. Scandiano (RE), Italy*
Francesco D'Amore, *CdA Fondazione FADOI, Roma, Italy*
Sirio Fiorino, *Osp. Budrio, Bologna, Italy*
Giovanni Scanelli, *Osp. Ferrara, Italy*

EMERITUS EDITORS

Vito Cagli, *Internal Medicine (past Director), Roma, Italy*
Sandro Fontana, *Internal Medicine (past Director), Biella, Italy*
Italo Portioli, *Internal Medicine (past Director), Reggio Emilia, Italy*
Mario Visconti, *Internal Medicine (Director), Napoli, Italy*

EDITORIAL BOARD

Giancarlo Agnelli, *Univ. Perugia, Italy*
Claudio Borghi, *A.O. Univ. Bologna, Italy*
Mauro Campanini, *President of FADOI, Novara, Italy*
Maria D. Cappellini, *Osp. Maggiore Policlinico, Milano, Italy*
Raffaele De Caterina, *Univ. G. D'Annunzio, Chieti, Italy*
Salvatore Di Rosa, *Osp. Villa Sofia-Cervello, Palermo, Italy*
Andrea Fontanella, *Osp. FBF Buonconsiglio di Napoli, Italy*
Gianfranco Gensini, *Univ. Firenze, Italy*
Raniero Guerra, *Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy;*
Ambasciata d'Italia, Washington, DC, USA
Ido Iori, *Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy*
Giancarlo Landini, *Osp. S. Maria Nuova, Firenze, Italy*
Antonino Mazzone, *Osp. Civile Legnano (MI), Italy*
Carlo Nozzoli, *Past President of FADOI, Firenze, Italy*
Giuseppe Remuzzi, *Negri Bergamo Lab. and the Daccò Centre, Italy*
Walter Ricciardi, *Univ. Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy*
Giorgio Vescovo, *Osp. Sant'Antonio, Padova, Italy*

YOUNG EDITORS

Carla Araujo, *Hosp. Amato Lusitano; UBI, Castelo Branco, Portugal*
Dimitriy Arioli, *A.O. S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy*
Francesco Corradi, *A.O. Univ. Careggi, Firenze, Italy*
Mariangela Di Lillo, *A.O. Osp. Riuniti Marche Nord, Fano (PU), Italy*
Pierpaolo Di Micco, *Osp. FBF Buonconsiglio di Napoli, Italy*
Matteo Giorgi Pierfranceschi, *Osp. Piacenza, Italy*
Paola Gnerre, *Osp. San Paolo, Savona, Italy*
Adolfo Iacopino, *Ist. Clinico Polispecialistico C.O.T., Messina, Italy*
Micaela La Regina, *Osp. S. Andrea, La Spezia, Italy*
Michele Meschi, *Osp. S. Maria, Borgotaro (PR), Italy*
Maicol Onesta, *Osp. Fabriano (AN), Italy*
Monique Slee-Valentijn, *VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands*

INTERNATIONAL BOARD

Mohamed Adnaoui, *President of SMMI; Univ. Mohamed V Souissi, Rabat, Morocco*
Inder Anand, *Veterans Admin. Medical Center, Minneapolis, MN, USA*

Stefan D. Anker, *Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany*
Werner O. Bauer, *Facharzt für Innere Medizin, Kusnacht, Switzerland*
Isabelle Bourdel-Marchasson, *Centre de Gériatrie Henri Choussat, Hôpital Xavier Arnoz, France*
Vito M. Campese, *Univ. Southern California, Los Angeles, CA, USA*
Jordi Casademont i Pou, *Hosp. Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain*
Roberto Cataldi Amatriain, *International College of Internal Medicine, Buenos Aires, Argentina*
Antonio Ceriello, *IDIBAPS, Barcelona, Spain*
Pedro Conthe Gutiérrez, *Hosp. General Univ. Gregorio Marañon, Madrid, Spain*
Andrew Davenport, *IBM T.J. Watson Research, London, UK*
Leonidas Duntas, *Univ. Ulm, Germany; Evgenidion Hosp., Univ. Athens, Greece*
Osvaldo Ariel Estruch, *Univ. Abierta Interamericana, Buenos Aires, Argentina*
Samuel Zachary Goldhaber, *Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA*
Dan Justo, *Tel-Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel*
Manuel Monreal, *Hosp. Univ. Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain*
Marco Pahor, *Univ. Florida, Gainesville, USA*
Cornel C. Sieber, *Kilnikum Nürnberg, Germany*
Astrid Stuckelberger, *Univ. Geneva, Switzerland*
Bernardo Tanur, *American British Cowdary Hosp., Mexico City, Mexico*

CHAIRMEN/WOMEN-SECTION EDITORS

Complex patient, health care management
Ivan Cavicchi, *Univ. Tor Vergata, Roma, Italy*
Antonio Greco, *Osp. San Giovanni Rotondo (FG), Italy*

Gender medicine
Cecilia Politi, *Osp. Isernia, Italy*

Pneumology and respiratory diseases
Leonardo Fabbri, *Univ. Modena e Reggio Emilia, Italy*
Maurizio Marvisi, *Osp. Cremona, Italy*

Cardiovascular diseases-stroke care
Marco Masina, *Geriatrics, San Giorgio Di Piano; Bentivoglio (BO), Italy*
Simone Meini, *Osp. S. Maria Maddalena, Volterra (PI), Italy*

Diabetes, metabolic, nutritional and endocrine diseases
Giampietro Beltramello, *Osp. Bassano del Grappa (VI), Italy*
Lenka Bosanka, *Charité - Univ. Hospital Berlin, Germany*
Ezio Ghigo, *Univ. Torino, Italy*
Luigi Magnani, *Osp. Civile, Voghera, Italy*

Blood diseases
Antonio De Vivo, *Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy*
Gianluca Gaidano, *A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italy*

Venous thromboembolic diseases
Francesco Dentali, *Osp. di Circolo, Varese, Italy*

Roberta Re, *Osp. Maggiore della Carità, Novara, Italy*
Mauro Silingardi, *Osp. Civile Guastalla (RE), Italy*

Nephro-urological diseases

Filippo Salvati, *Osp. Ortona (CH), Italy*
Antonio Santoro, *Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy*
Piero Stratta, *A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italy*

Infectious diseases

Matteo Bassetti, *O.U. S. Maria della Misericordia, Udine, Italy*
Ercole Concia, *Univ. Verona, Italy*

Critical care

Francesco Dellacorte, *A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italy*
Filippo Pieralli, *A.O. Careggi, Firenze, Italy*

Hypertension

Dario Manfellotto, *Osp. Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma, Italy*
Michele Stornello, *P.O. "Umberto I", Siracusa, Italy*
Paolo Verdecchia, *Osp. Assisi (PG), Italy*

Hepatology and digestive diseases

Mario Pirisi, *A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italy*
Claudio Puoti, *Osp. San Giuseppe di Marino (RM), Italy*
Generoso Uomo, *Osp. Cardarelli, Napoli, Italy*
Maurizio Ventrucci, *Osp. Bentivoglio (BO), Italy*

Osteoporosis and metabolic bone diseases

Paolo Leandri, *Osp. Maggiore, Bologna, Italy*
Andrea Montagnani, *Osp. Misericordia, Grosseto, Italy*
Fabio Vescini, *A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine, Italy*

Rheumatic diseases

Paola Faggioli, *Osp. Civile, Legnano (MI), Italy*
Palle Holck, *Aalborg Univ., Denmark*
Carlo Salvarani, *Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy*

Geriatric medicine

Raffaèle Antonelli Incalzi, *Univ. Campus Bio-Medico, Roma, Italy*
Afro Salsi, *Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy*

Clinical and practical pharmacology

Gianluca Airoidi, *Osp. Maggiore della Carità, Novara, Italy*

Teresita Mazzei, *President International Society of Chemotherapy for Infection and Cancer, Univ. Firenze, Italy*
Alessandro Nobili, *Ist. Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano, Italy*

Clinical competence - decision making

Cristina Filannino, *Univ. Bocconi, Milano, Italy*
Runolfur Palsson, *Landspítali University of Iceland*

Clinical governance

Chiara Bozzano, *Osp. San Donato, Arezzo, Italy*
Davide Croce, *LIUC - CREMS Castellanza (VA), Italy*
Maurizia Gambacorta, *Osp. Media Valle del Tevere, Todi (PG), Italy*
Domenico Montemurro, *Osp. San Bortolo, Vicenza, Italy*

Perioperative medicine-hospital medicine

Alessandro Morettini, *A.O. Careggi, Firenze, Italy*
Eric Siegal, *Critical Care Medicine, Aurora St. Luke's Medical Center, Milwaukee, WI, USA*

Clinical oncology, palliative care

Massimo Costantini, *IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy*
Giorgio Lelli, *Dip. Oncologia (past Director), Ferrara, Italy*
Danila Valenti, *AUSL, Bologna, Italy*

Clinical imaging

Francesco Cipollini, *Osp. Generale Provinciale G. Mazzoni, Ascoli Piceno, Italy*
Maurizio Ongari, *Osp. Porretta Terme (BO), Italy*
Luigia Romano, *Osp. Cardarelli, Napoli, Italy*

Updates from new guidelines and research

Giovanni Mathieu, *Osp. E. Agnelli, Pinerolo (TO), Italy*
Domenico Panuccio, *Osp. Maggiore, Bologna, Italy*
Giuliano Pinna, *Medicina Interna (past Director), Torino, Italy*

Basic, statistical and clinical research

Gualberto Gussoni, *Centro Studi-Fondazione FADOI, Milano, Italy*

Critical appraisal of medical literature and evidence-based medicine

Franco Berti, *Osp. San Camillo Forlanini, Roma, Italy*
Antonino Cartabellotta, *GIMBE, Bologna, Italy*

Editore: PAGEPress srl, via Giuseppe Belli 7, 27100 Pavia, Italy - www.pagepress.org

Direttore Responsabile: Camillo Porta

Tipografia: Tipografia PI-ME Editrice srl, Pavia, Italy

Registrazione: Rivista trimestrale registrata al Tribunale di Pavia n. 11/2013 del 8/4/2013

Poste Italiane SpA, Sped. in Abb. Postale DL 353/2003 (conv. in L. 27/2/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Milano - Taxe percue

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Mauro Campanini, Novara, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

PAST PRESIDENT

Carlo Nozzoli, *Firenze, Italy*

SEGRETARIO

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

TESORIERE

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

DIRETTORE RIVISTA ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

RESPONSABILE RAPPORTI SOCIETÀ SCIENTIFICHE E ISTITUZIONI

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE SITO NAZIONALE

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*

DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

COMMISSIONE FADOI GIOVANI

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

Fondazione FADOI - Organigramma

PRESIDENTE

Giorgio Vescovo, Padova, Italy

COORDINATORE

Domenico Panuccio, *Bologna, Italy*

DIRETTORE SCIENTIFICO

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE ED AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, *Guastalla (RE), Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA

Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*

CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

<i>Consigliere</i>	Paolo Arullani, <i>Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Davide Croce, <i>Castellanza (VA), Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Francesco D'Amore, <i>Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Salvatore Di Rosa, <i>Palermo, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Sandro Fontana, <i>Biella, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Ranieri Guerra, <i>Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Ido Iori, <i>Reggio Emilia, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Giovanni Mathieu, <i>Pinerolo (TO), Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Cecilia Politi, <i>Isernia, Italy</i>

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

INTRODUZIONE

La gestione del dolore cronico in Medicina Interna	1
<i>M. Campanini, R. Nardi</i>	

GLOSSARIO

Glossario	3
<i>R. Nardi, M. Campanini, P. Leandri, D. Borioni, G. Civardi</i>	

RASSEGNE

Epidemiologia del dolore cronico	25
<i>G. Civardi, L. Zanlari, P. Mordenti</i>	
Cenni di anatomia e fisiopatologia del dolore cronico	30
<i>D. Panuccio</i>	
La valutazione globale del paziente e la scala OMS	39
<i>G. Civardi, E. Bassi, C. Borsotti</i>	
Gestione del dolore cronico in Medicina Interna: farmaci disponibili e meccanismo d'azione	47
<i>M. Rondena, G. Balbi, M.C. Pasquini</i>	
Approccio alla strategia terapeutica del dolore nell'anziano	72
<i>M. Carbone, L. Magnani, F. Guerriero</i>	
Il dolore neuropatico in medicina interna	86
<i>F. Bonetti, M. Cavicchi, E. Scalabrini, G. Chesi, G. Scanelli</i>	
Gestione del dolore nei pazienti internistici affetti da epatopatia ed insufficienza renale	97
<i>M. Rondena, D. Borioni, P. Leandri, R. Nardi</i>	
Le interazioni tra farmaci nella terapia del dolore cronico	110
<i>R. Nardi, P. Leandri, D. Borioni, M. Rondena</i>	
Quando il farmaco non basta: cenni sulle terapie non farmacologiche ed interventistiche	113
<i>D. Montemurro, P. Gnerre</i>	
La gestione del dolore nella fase di fine vita	118
<i>S. Alquati, S. Di Leo, M. Costantini</i>	
Le competenze del medico ospedaliero internista nella gestione del dolore	123
<i>F. Berti, R. Nardi, G. Civardi</i>	
Le core competencies dell'infermiere e dell'operatore socio-sanitario nella gestione del dolore cronico	133
<i>C. Autelitano, S. Di Leo, M. Costantini</i>	

APPENDICI

APPENDICE I	
Farmaci anti-infiammatori non steroidei e farmaci adiuvanti, farmaci analgesici oppioidi	138
<i>G. Balbi, M.C. Pasquini</i>	
APPENDICE II	
La normativa vigente in Italia in tema di gestione del dolore	139
<i>P. Zuccheri</i>	

La gestione del dolore cronico in Medicina Interna

Mauro Campanini,¹ Roberto Nardi²

¹Medicina Interna 2 - Dipartimento Medico, AOU Maggiore della Carità, Novara; ²Medicina Interna, Bologna, Italia

Il dolore costituisce uno dei principali problemi sanitari per la sua elevata prevalenza, determinata sia dall'invecchiamento della popolazione sia dall'aumento delle patologie cronico-degenerative, delle arteriopatie periferiche, delle neuropatie tossiche e metaboliche, delle malattie osteoarticolari, delle neoplasie e delle patologie ematologiche maligne. La distinzione fra dolore acuto e cronico è importante, perché, differendo nella loro eziologia e fisiopatologia, richiedono una diversa diagnosi e terapia. Il dolore acuto è un dolore ad inizio recente, determinato da un danno tissutale o da una malattia, in cui risulta fondamentale identificare la patogenesi per strategie di cura completamente differenti. Si definisce un dolore cronico se questo persiste per più di 3-6 mesi od oltre il periodo di tempo previsto per la sua risoluzione. La gestione del dolore, in particolare di quello *difficile*, richiede un lungo training. Obiettivo principale del clinico è quello ridurre il dolore ed ottenere una riduzione della disabilità del paziente.^{1,2} In Europa il dolore presenta un'incidenza di circa il 25-30%³ con importanti ricadute cliniche, economiche dirette ed indirette, ad esempio nel rapporto lavorativo, spesso con un importante condizionamento della qualità di vita. In Italia il costo sociale medio annuo del dolore cronico per ogni paziente è stato recentemente calcolato pari a 4556 euro, di cui 1400 per costi diretti a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (farmaci, ricoveri, diagnostica) e 3156 per costi indiretti (giornate lavorative perse, distacchi definitivi dal lavoro). Moltiplicando i costi diretti per 8 milioni di pazienti, si arriva ad un onere annuo per il SSN pari a 11,2 miliardi di euro, con un'incidenza sulla spesa sanitaria pubblica complessiva del 9,6%. Sempre sulla stessa base il totale

dei costi indiretti ammonta invece a 25,2 miliardi. Sommando l'importo dei costi diretti, la stima del costo sociale del dolore cronico in Italia ammonta a 36,4 miliardi all'anno, corrispondenti al 2,3% del Pil.⁴ Diventa pertanto fondamentale un corretto inquadramento diagnostico ed un adeguato approccio terapeutico che non può prescindere da un'adeguata conoscenza del problema *dolore*. Tra le cause di inadeguato trattamento del dolore cronico si annoverano diversi elementi, quali: diagnosi non corrette, insufficiente preparazione degli operatori, scarsa conoscenza dei meccanismi d'azione degli oppioidi, sottodosaggio dei farmaci, errata prescrizione, scarsa comunicazione fra paziente e medico, regime terapeutico non personalizzato, mancato coordinamento nel passaggio di cura, *oppiofobia*. A tutt'oggi il personale sanitario medico ed infermieristico - sia durante il percorso didattico universitario che lavorativo, non viene formato in maniera adeguata rispetto alle competenze richieste. Circa l'80% delle scuole di medicina e chirurgia europee non prevede corsi obbligatori sulla gestione del dolore,⁵ per cui i futuri medici possono non essere preparati ad affrontare in modo corretto il dolore cronico, che resta pertanto sottovalutato e sottotrattato. Anche nella pratica clinica, nonostante l'aumentata sensibilizzazione al problema *dolore*, con provvedimenti normativi ad hoc per promuovere e sensibilizzare il personale sanitario e l'obbligo della valutazione del dolore tramite scale e pur in presenza di una notevole disponibilità di farmaci dedicati, un'elevata percentuale di pazienti continua a presentare dolore non controllato. Questo aspetto sembra più evidente in ambito internistico, dove gli studi dimostrano che durante il ricovero non sempre viene garantito un trattamento adeguato per il dolore neoplastico, con un elevato ricorso in prima istanza ai FANS. Consci di questo problema, come Società Scientifica di Medicina Interna, abbiamo promosso lo studio Pain Management in Internal Medicine and Effects of a Standardized Educational Intervention: the FADOI-DOMINO study,⁶ condotto in 26 unità operative di Medicina Interna con un disegno che prevedeva una survey pre e post-educazionale. Il programma formativo era costituito da un meeting frontale specifico per il personale sanitario, svolto da clinici esperti sull'argomento. Sei mesi dopo ogni centro ripeteva la raccolta dei dati (fase POST, speculare alla fase PRE). La presenza di dolore è stata do-

Corrispondente: Mauro Campanini, Medicina Interna 2 - Dipartimento Medico, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italia.
E-mail: mauro.campanini@maggioreosp.novara.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright M. Campanini e R. Nardi, 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:1-2

cumentata nel 37,5% dei pazienti. Dopo l'intervento educativo l'approccio al dolore da parte degli internisti, ha dimostrato un miglioramento sia per un più adeguato monitoraggio del dolore sia per una più attenta valutazione dell'intensità dello stesso (77,4% vs 62,7%, $P=0.0001$). È stata migliorata anche la strategia terapeutica, con un aumento, pari al 73,3%, dell'uso degli oppioidi maggiori. Da questi dati emerge pertanto, con forza, che i punti nodali nella gestione del dolore in Medicina Interna sono: i) corretta diagnosi eziopatologica; ii) accurata valutazione fisiopatologica; iii) corretta valutazione e misurazione; iv) corretto trattamento terapeutico con analgesici ed adiuvanti.

La *terapia del dolore* costituisce l'insieme di interventi diagnostici e terapeutici volti a individuare e applicare alle forme morbose croniche idonee e appropriate terapie farmacologiche, chirurgiche, strumentali, psicologiche e riabilitative, tra loro variamente integrate, allo scopo di elaborare idonei percorsi diagnostico-terapeutici per la soppressione e il controllo del dolore (Legge 15 Marzo 2010, n.38, Art. 2. Definizioni). La FADOI ritiene di dover svolgere un ruolo importante nel migliorare la sensibilizzazione, la conoscenza e la cultura del *problema dolore* in Medicina Interna, attraverso un articolato piano educativo, formativo e di ricerca, con l'ambizione di creare per ogni struttura di Medicina Interna un esperto in questo campo che possa diffondere il suo

sapere agli altri colleghi, con lo scopo di migliorare le nostre prestazioni assistenziali per assicurare ai nostri pazienti la migliore qualità di vita possibile.

Bibliografia

1. Dossier 194-2010. Linee di indirizzo per trattare il dolore in area medica. Azienda sanitaria e sociale regione Emilia Romagna; 2010.
2. Manni A. Terapia del dolore. Disponibile a: mmg.altervista.org/emiliaromagna/mat/07.10.22_Terapia_del_dolore.ppt
3. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20:1420-33.
4. HOPE (Health Over Pain Experience). Libro bianco sul dolore cronico, Fanelli G (prefazione a cura di). Milano: HPS - Health Publishing & Services Srl; 2014. Disponibile a: <http://www.aboutpharma.com/books/libro-bianco-sul-dolore-cronico>
5. APPEAL (Advancing the Provision of Pain Education and Learning). A blueprint for pain education - the APPEAL study-Advancing the Provision of Pain Education and Learning; 2013. Mundipharma data on file: <http://www.efic.org/userfiles/APPEALmediareport.pdf>
6. Civardi G, Zucco F, Valerio A, et al. Pain management in Internal Medicine and effects of a standardised educational intervention: the FADOI-DOMINO Study. *Int J Clin Pract*. 2015;69:33-40.

NOTE PRELIMINARI IMPORTANTI

La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia clinica. In questa monografia, quando il testo ha fatto riferimento al dosaggio e alla titolazione dei farmaci, gli autori, curatori ed editori hanno cercato di garantire che le proposizioni prescrittive siano state effettuate secondo le migliori e più aggiornate conoscenze ed evidenze scientifiche al momento della pubblicazione della stessa. In ogni caso, i Lettori devono considerare quanto riportato nei foglietti illustrativi dei farmaci, prima della prescrizione degli stessi, allo scopo di verificare personalmente se le indicazioni, i dosaggi, le associazioni, gli schemi, gli algoritmi, gli effetti collaterali e le controindicazioni proposte nel testo siano congruenti con quanto in essi ufficialmente riportato, particolarmente nel caso di farmaci recentemente immessi nel mercato o di raro impiego, salvo i casi, previsti dalla Legge, di un loro utilizzo *off label*.

Glossario

Roberto Nardi,¹ Mauro Campanini,² Paolo Leandri,³ Daniele Borioni,¹ Giuseppe Civardi⁴

¹Medicina Interna, Bologna; ²Medicina Interna 2 - Dipartimento Medico, AOU Maggiore della Carità, Novara; ³Medicina Interna e Reumatologia, Ospedale Maggiore, Bologna; ⁴UOC Medicina Interna, Day Hospital Oncologico Ematologico, Presidio Ospedaliero della Val d'Arda, Fiorenzuola d'Arda (PC), Italia

Introduzione

Il glossario presentato si pone l'obiettivo di sintetizzare i concetti salienti in tema di gestione e terapia del dolore cronico, in base ai contributi disponibili in letteratura,¹⁻⁶ senza ovviamente la presunzione di esaurire così schematicamente gli argomenti trattati, per l'approfondimento dei quali si rimanda ai diversi capitoli della monografia e ai riferimenti bibliografici specifici.

Abuso

Qualsiasi impiego di una droga illegale o intenzionale auto-somministrazione di un farmaco per uno scopo non medico, tale da alterare il proprio stato di coscienza (ad esempio, per finalità di *sballo*).

Acetilcolina

Svolge un'azione di modulazione sull'azione della serotonina e della noradrenalina.

Agonista

Qualsiasi farmaco che legandosi ad un recettore è in grado di modificarne la conformazione e, quindi, di produrre un qualsiasi effetto.

Corrispondente: Roberto Nardi, via C. Pavese 16/2, 40141 Bologna, Italia.
Tel.: +39.335.8291342.
E-mail: nardidoc48@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright R. Nardi et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:3-24

Agonista puro

Qualsiasi sostanza che legandosi al recettore ne modifica la conformazione e produce il 100% dell'effetto biologico atteso: stimolano il loro recettore che viene attivato al massimo rapporto dose-effetto lineare e non presentano *effetto tetto* (fentanil, morfina, metadone, meperidina, ossicodone, levorfanolo).

Agonista parziale

Qualsiasi sostanza che legandosi ad un recettore ne modifica la conformazione ottenendo un effetto biologico inferiore al 100%: agiscono sul recettore in modo sub massimale, per limitata efficacia; presentano *effetto tetto* (codeina, tramadolo).

Agonisti-antagonisti

Agiscono su più recettori, comportandosi come agonisti su un recettore e antagonisti su un altro (pentazocina, buprenorfina, butorfanolo, nalbufina).

Al bisogno

Somministrazione di un farmaco quando è necessario per il paziente o meglio nel momento in cui si presenta un fenomeno morboso o è richiesto dal paziente stesso. Nella terapia del dolore cronico e di quello post-operatorio si preferisce non somministrare i farmaci analgesici al bisogno, ma ad orari fissi o in modo continuo in funzione dei bisogni o a seconda del tipo di intervento cui è stato sottoposto il paziente. La terapia al bisogno è comunque prevista nei casi in cui è necessario ricorrere alla *rescue dose* (vedi).

Algodistrofia

Vedi *Sindrome dolorosa regionale complessa*.

Allodinia (iperalgia primaria)

Sensazione dolorosa evocata da uno stimolo non nocicettivo: si realizza una condizione di ipersensibi-

lità al dolore per cui uno stimolo che, in condizioni normali, non provoca dolore diventa, invece, doloroso. È sinonimo di iperalgesia primaria.

Analgesia controllata dal paziente (ACP)

Tecnica di infusione continua di un analgesico, con la quale il paziente può autosomministrarsi e regolare il farmaco per via endovenosa (generalmente attraverso pompe elastomeriche) entro limiti posologici predefiniti. Dato che la soglia analgesica di qualsiasi farmaco varia da una persona all'altra, lasciare che sia il paziente, in base alla sua percezione, a definire il dosaggio della propria terapia analgesica può essere una soluzione efficace, regolando la dose terapeutica adatta, migliorando l'analgesia e riducendo il consumo complessivo di farmaci antidolorifici.

Analgesia multimodale

L'analgesia multimodale o *balanced analgesia* è la combinazione di due o più farmaci con diverso meccanismo d'azione o l'impiego di terapia sistemica e regionale allo scopo di conseguire un efficace controllo del dolore postoperatorio, con possibilità di riduzione dei dosaggi e dell'incidenza di effetti collaterali dei farmaci utilizzati, in particolare degli oppioidi.⁷

Approccio farmacologico al dolore

Appropriato

i) Iniziare con terapia orale; ii) privilegiare farmaci con farmacocinetica prevedibile e facilmente titolabili; iii) effettuare una terapia ad orario fisso; iv) utilizzare farmaci che consentano di incrementare la dose per ottenere un buon controllo del dolore.

Non appropriato

i) Utilizzare 2 o più farmaci della stessa classe; ii) sottodosare i farmaci; iii) superare la dose tetto; iv) utilizzare vie improprie di somministrazione; v) utilizzare farmaci dei quali non si conoscano a fondo: dosaggi; effetti collaterali; tossicità; controindicazioni.

Antagonista

Qualsiasi farmaco che, pur legandosi ad un recettore, non modifica la sua conformazione ed è incapace quindi di produrre un qualsiasi effetto se non quello di bloccare il recettore stesso (non permette agli agonisti di legarsi o scalza un agonista già presente). Sono generalmente farmaci per il trattamento del sovradosaggio, ad esempio: naloxone, naltrexone.

Attività MOR e NRI

Effetto sostenuto dagli agonisti dei recettori μ degli oppioidi (MOR) e dagli inibitori del *reuptake* della noradrenalina (NRI): tali meccanismi d'azione, posseduti, ad esempio, dal tapentadolo, contribuiscono all'effetto analgesico nella componente μ nel dolore nocicettivo e nella componente NRI nel dolore neuropatico.

Cambiamento di oppioidi

Pratica clinica di passaggio ad un oppioide alternativo a causa degli effetti collaterali che ne limitano il dosaggio e/o per mancanza di effetto analgesico [vedi anche *Rotazione di oppioidi (switching)*].

CBD-cannabidiolo

Cannabinoide non-psicoattivo, metabolita della *Cannabis sativa*, con effetti sedativi, ipnotici, antiepilettici, antidistonici, antiossidanti, antinfiammatori e privo di effetti stupefacenti sul cervello, in grado di interagire in modo positivo con i recettori del sistema cannabinoide endogeno.

Cannabinoidi, cannabis terapeutica e dolore

I farmaci cannabinoidi comprendono gli estratti vegetali di *cannabis sativa* (*bedrocan*, *bedrobinol*, *bediol*, infiorescenze femminili essiccate) e diverse specialità medicinali [*Sativex*: THC 27 mg/mL, cannabidiolo-CBD 25 mg/mL; *Marinol*: dronabinol (*trans- Δ^9 -THC*); *Cesamet*: nabilone]. I cannabinoidi modulano i segnali nocicettivi attraverso l'interazione con numerosi sistemi di neurotrasmissione e diversi meccanismi, tra cui, ma non solo, modulazione dell'attività ventromediale rostrale midollare, effetto antinocicettivo sulle vie discendenti del dolore, azioni antinfiammatorie per inibizione della sintesi di prostaglandine. Varie forme di *cannabis* medicinali hanno fornito nella maggioranza dei casi risposte positive in pazienti con diversi tipi di dolore: neuropatico, cronico, post-operatorio, in corso di fibromialgia, artrite reumatoide, sclerosi multipla e cancro.⁸

Causalgia

Intensa sensazione di dolore bruciante prolungato, allodinia e iperpatia in seguito ad una lesione traumatica nervosa, spesso accompagnata da disfunzione sudomotoria e vasomotoria con arrossamento cutaneo e modificazioni trofiche tardive. Vedi anche *Sindrome dolorosa regionale complessa*.

Competenza dei professionisti

La competenza professionale attiene alle capacità e alle conoscenze necessarie per lo svolgimento di una professione. Essa si riferisce, in generale, all'abilità (tecnica, interpersonale e relazionale) di coloro che erogano assistenza sanitaria nell'utilizzare le migliori metodologie, conoscenze e tecnologie disponibili per produrre salute e soddisfazione per il paziente, particolarmente per i bisogni espliciti, ma anche per quelli sottesi o non dichiarati dal paziente.

Comportamento aberrante correlato ai farmaci

Comportamento nell'impiego dei farmaci al di fuori di quanto convenuto nel piano di trattamento, tali da indurre sospetti di dipendenza nei pazienti con dolore trattati con oppioidi.

Craving

Desiderio intenso e incontrollabile di assumere una sostanza psicotropa di soggetti che ne hanno già fatto uso e che si trovano in stato di astinenza, caratterizzato da incapacità nel controllare gli impulsi e da un'ampia gamma di sintomi somatici, psichici e comportamentali.

Critical care pain observation tool (CPOT)

Strumento di valutazione del dolore nei pazienti ricoverati in terapia intensiva, basato sulla osservazione dell'espressione facciale, i movimenti del corpo, tensione muscolare, compliance al ventilatore (nei pazienti intubati) o vocalizzazione (nei pazienti estubati).^{9,10}

Cross tolerance

Fenomeno che si verifica in una persona che è tollerante agli effetti di un certo farmaco e che sviluppa tolleranza anche ad un altro farmaco. Si verifica spesso tra due farmaci con funzioni o effetti simili; ad esempio, agenti sullo stesso recettore o sulla trasmissione di alcuni neurotrasmettitori. Tale fenomeno può far diventare una persona tollerante a un farmaco anche se mai precedentemente impiegato.

Cure palliative

L'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta,

non risponde più a trattamenti specifici (Legge 15 Marzo 2010, n.38, Art. 2. Definizioni).

Dipendenza (*addiction*)

Malattia cronica neurobiologica primitiva su basi genetiche, psicosociali e ambientali che ne influenzano lo sviluppo e le manifestazioni. Caratterizzata da comportamenti che includono uno o più dei seguenti elementi: compromesso controllo d'uso di droghe, impiego compulsivo, uso continuato nonostante i danni correlati, *craving*.

Disestesie

Sensazioni abnormi spiacevoli, sia spontanee che provocate. Casi particolari di disestesia comprendono l'iperalgisia e l'allodinia. Una disestesia dovrebbe essere sempre sgradevole, a differenza della parestesia che non dovrebbe mai esserlo.

Dolore

Sensazione fisiologica elaborata in specifici recettori e trasmessa attraverso vie nervose distinte. Si presenta come complessa e spiacevole esperienza soggettiva che deriva da stimoli sensoriali, modulabile dalle emozioni e dalla memoria. L'*International Association for the Study of Pain* definisce il dolore come *una esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata con un danno tissutale reale o potenziale o descritta come se tale danno ci fosse*.¹¹

Dolore di base

È il dolore presente in modo continuo o discontinuo nelle 24 ore, di intensità costante od oscillante. In questi casi si imposta una terapia di base (TB) o *around the clock* (ATC), dose fissa a orari fissi, preimpostata e continua nelle 24 ore.

Dolore difficile

Il *dolore difficile*, spesso di tipo neuropatico o da cancro, richiede strategie diagnostiche e terapeutiche complesse, con un approccio multimodale. Gli esperti sono pochi e per diventarlo è richiesto un lungo training.

Dolore episodico intenso (DEI) o *breakthrough pain* (BTP)

Transitoria esacerbazione del dolore che accade sia spontaneamente sia in relazione a un fattore scatenante,

prevedibile o no, a fronte di un dolore di base stabilmente e adeguatamente controllato,¹² caratterizzato da insorgenza rapida, elevata intensità, breve durata (durata media di circa 30 min).¹³ Un'altra definizione è quella di una *transitoria esacerbazione del dolore che compare in una situazione di dolore persistente altrimenti stabile*.¹⁴ Il DEI può essere: i) spontaneo (*idiopatico*): (40%-60%); ii) provocato (40-60%); iii) volontario (indotto dal movimento o dallo sfioramento della cute); iv) involontario (indotto da cause inattese); v) procedurale (da intervento diagnostico-terapeutico).

Un'altra classificazione del DEI presuppone i seguenti tipi di dolore: i) dolore incidente; ii) dolore spontaneo o idiopatico; iii) dolore da fine dose.

Caratteristiche del DEI sono: i) l'intensità è elevata: in genere da 7 A 10 nella NRS; ii) la durata non è superiore a 60 min; iii) il numero di episodi/die è in media di 4-5.

Nella pratica clinica il DEI o BTP non va confuso con le oscillazioni del dolore di base che, in genere, non hanno una durata così breve e caratteristiche così accessionali.

Cose da fare nel DEI-BTP

i) Porre correttamente la diagnosi utilizzando una strategia validata e semplice (algoritmo di Davies);¹⁵ ii) effettuare una valutazione fisiopatologica del BTP identificandone con precisione i meccanismi di origine; iii) utilizzare il farmaco con le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche più adeguate, privilegiando un oppiaceo a rapida insorgenza dell'effetto nei pazienti già in trattamento di fondo con oppiacei forti; iv) utilizzare il farmaco a dosi adeguate (da un sesto ad un quarto della dose totale giornaliera equivalente di oppiaceo ATC); v) rivalutare scrupolosamente e ripetutamente gli effetti del trattamento, ricordando sempre che quest'ultimo va personalizzato in modo da ottenere il massimo di analgesia con il minimo di effetti collaterali.

Cose da non fare nel DEI-BTP

i) Iniziare trattamenti antalgici con farmaci solamente *al bisogno*; ii) prescrivere terapie a base di oppiacei, particolarmente in pazienti ambulatoriali, senza avere discusso con essi le particolarità del trattamento, i possibili effetti collaterali anche in termini di riduzione delle capacità di reazione, la loro gestione e una adeguata e regolare rivalutazione degli effetti della terapia; iii) prescrivere farmaci per il BTP con profilo farmacocinetico non adeguato alle caratteristiche cronologiche della sintomatologia dolorosa; iv) demandare acriticamente la soluzione di ogni problema di dolore allo specialista di terapia antalgica, dimenticandosi che la rilevazione sistematica e il trattamento del dolore è prima di tutto un dovere etico di ogni professionista sanitario; v) omettere di consultare con uno specialista di

terapia antalgica qualora non si riesca ad affrontare efficacemente il problema che il paziente presenta.

Dolore incidente

Qualsiasi tipo di dolore, prodotto solitamente da uno stimolo meccanico, che raggiunge rapidamente un'elevata intensità (destinata a diminuire in poco tempo se il soggetto, allertato dal dolore, interrompe l'attività che ha prodotto lo stimolo). Esso può essere indotto da semplici movimenti come camminare, o da manovre che normalmente aggravano il dolore, come trasportare pesi con un'estremità, oppure dolore durante procedure diagnostiche o terapeutiche. Il dolore incidentale può verificarsi durante movimenti fisici, come la tosse o lo spasmo della vescica dopo aver urinato, cambi di postura, defecazione.

Dolore idiopatico

Dolore il cui meccanismo fisiopatologico non è stato identificato.

Dolore da fine dose

Dolore che insorge quando il livello ematico del farmaco scende al di sotto del livello analgesico minimo di efficacia verso la fine di un intervallo di dosaggio.

Dolore pelvico cronico (CPP-chronic pelvic pain)

Dolore di origine non oncologica percepito a livello pelvico, ricorrente o persistente per un periodo superiore ai 6 mesi, di difficile trattamento in relazione alla difficoltà di diagnosticarne l'origine. La sindrome da dolore pelvico cronico (CPPS) compendia la presenza di dolore rettale, genitale o addominale cui possono essere associati disturbi urinari e fecali, così come un senso di fastidio, disagio o dolore durante e dopo i rapporti sessuali, spesso con disturbi neurovegetativi e relazionali associati. Le cause sottese possono essere diverse: i) urologiche: cistite interstiziale/*pain bladder syndrome* (PBS), prostatite batterica cronica (CPPS tipo II), prostatite abatterica infiammatoria (CPPS tipo IIIa), prostatite abatterica non infiammatoria (CPPS tipo IIIb), prostatite asintomatica infiammatoria (CPPS tipo IV), orchialgia cronica, LUTS (*lower urinary tract syndrome*); s. dolorosa peniena, scrotale, perineale; ii) ginecologiche: endometriosi, vulvodinia o vestibulite vulvare (dolore vaginale e dispareunia con impossibilità ad avere rapporti sessuali); iii) ano-rettali: proctite, emorroidi, ragadi anali, defecazione ostruita, spesso in associazione a tenesmo rettale e dischezia; iv) neurogene: a) neuropatia periferica ileoinguinale, genitocrurale, del n. pudendo;

b) patologie del midollo spinale: traumatiche, virali, degenerative; v) da altre cause: vascolare, cutanea, osteo-muscolare, s. piriforme, mialgia tensiva del pavimento pelvico, s. dell'elevatore dell'ano, psichiatrica.

Dopamina

Come la noradrenalina svolge un'azione prevalentemente inibitoria sul dolore. Essa è determinante per i comportamenti adattativi e le conseguenti implicazioni affettive. I processi emozionali del piacere e della ricompensa sono regolati dalla dopamina al pari delle gratificazioni di vario tipo.

Dose ottimale

La dose ottimale si raggiunge con un equilibrio di tre fattori: i) efficacia: miglioramento dello stato funzionale o riduzione di almeno il 30% dell'intensità del dolore; ii) *plateau*-efficacia massimale: aumentando le dosi si ottengono benefici trascurabili; iii) effetti avversi/indesiderati: effetti collaterali o complicanze sono gestibili.

Dose equianalgessica

Dose di oppioide che allo *steady state* garantisce lo stesso effetto analgesico. Nella maggior parte degli studi il confronto è standardizzato a 10 mg di morfina parenterale.

EAA-excitatory amino acid agonists (aminoacidi eccitatori)

Aminoacidi che svolgono una funzione di tipo eccitatorio e che possono essere bloccati da alcune sostanze ad azione farmacologica, quali metadone, ketamina o destrometorfano.

Effetto tetto

Aumentando la dose di un farmaco oltre una certa soglia l'efficacia non aumenta, ma possono aumentare gli effetti indesiderati. Ad esempio, i *FANS* somministrati per via sistemica evidenziano un effetto *tetto* nel trattamento del dolore, simile a quello riscontrato con gli oppioidi deboli: oltre un certo dosaggio, specifico per ogni farmaco, l'effetto analgesico rimane costante, mentre aumentano, all'aumentare della dose, solo gli effetti collaterali. Gli oppioidi deboli, quali la *codeina* e il *tramadolo*, al pari degli antinfiammatori, hanno un effetto tetto, raggiunto il quale si deve passare a farmaci più potenti. Al contrario, per gli oppioidi forti non esiste

un dosaggio massimo: ciò significa che il dosaggio può essere aumentato finché il dolore non passa.

Endorfine

Si tratta di tre classi di sostanze, dette anche oppioidi endogeni, proprio in virtù delle loro proprietà analgesiche e fisiologiche simili a quelle della morfina.

Errori più frequenti nella gestione del dolore cronico

- Inizio della terapia con farmaci transdermici in pazienti che non hanno mai assunto oppiacei forti;
- Mancata o errata prescrizione di dose di oppiaceo di soccorso;
- Scarsa informazione a paziente e familiari;
- Rivalutazioni intempestive per dolore non controllato, soprattutto in fase iniziale;
- Errori di dosaggio nella *rotazione* da un oppiaceo ad un altro o da una via di somministrazione ad un'altra (ad esempio, da os a s.c.);
- Mancato o errato utilizzo di farmaci *adiuvanti*;
- Mancata prescrizione di terapia lassativa.

Eroina (diacetilmorfina)

Dalla raffinazione dell'oppio si ottiene la morfina, la forma più utilizzata è quella cloridrata. Acetilando due gruppi idrossilici della morfina in posizione 3-6 si ottiene la diacetilmorfina.

FANS-farmaci antinfiammatori non steroidei

Gruppo eterogeneo di molecole con attività antipiretica, analgesica, antinfiammatoria e antiaggregante piastrinica. Bloccano l'enzima ciclo ossigenasi (presente in due forme, una costitutiva - cicloossigenasi-1 o COX-1 ed una indotta - cicloossigenasi-2 o COX-2) ed inibiscono la formazione di prostaglandine, prostaciline e trombossani. I FANS tradizionali inibiscono entrambe le isoforme della cicloossigenasi, mentre gli inibitori della COX-2 mostrano un'azione di inibizione selettiva sulla forma indotta dell'enzima. I FANS e gli inibitori della COX-2 possiedono un'azione analgesica evidente nelle forme di dolore associate ad infiammazione, ma possiedono numerosi effetti collaterali che ne limitano l'uso. Tali effetti si manifestano soprattutto a livello ematico, gastrico e renale. L'impiego dei FANS nel trattamento del dolore dovrebbe essere considerato, nei pazienti anziani, solamente in casi attentamente selezionati.¹⁶ La selezione dei pazienti dovrebbe essere effettuata sulla base di: i) fallimento di altre terapie più sicure, obiettivi terapeutici non adeguatamente soddi-

sfatti, valutazione continua del rapporto rischio-beneficio; ii) controindicazioni assolute: ulcera peptica attiva, insufficienza renale cronica, insufficienza cardiaca; iii) controindicazioni relative e precauzioni, per ipertensione, *Helicobacter pylori*, storia di ulcera peptica, uso concomitante di corticosteroidi o di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Farmaci adiuvanti

Farmaci che, pur non possedendo effetto analgesico diretto, vengono utilizzati per ridurre il dolore e/o migliorare la qualità della vita. La loro indicazione primaria è diversa dal dolore, ma sono analgesici in alcune condizioni di dolore. Sono esclusi i farmaci somministrati primariamente per gestire gli effetti avversi associati agli analgesici, come lassativi e antiemetici. Comprendono antidepressivi, ansiolitici, anticonvulsivanti, corticosteroidi e difosfonati.

Fattori di rischio per effetti collaterali da oppiacei

Correlati al paziente

- Età, comorbilità;
- Insufficienza renale/epatica;
- Predisposizione genetica (polimorfismo del gene *OPRM1*, che codifica per il recettore μ (MOP)).

Correlati al farmaco

- Tipo farmaco;
- Dosaggio;
- Via di somministrazione;
- Precedente esposizione al farmaco;
- Interazione con altri farmaci: citocromo P450;
- Morfina: CYP3A4 e CYP2C8;
- Codeina: CYP2D6;
- Idrocodone: CYP2D6;
- Oxicodone: CYP2D6;
- Metadone: CYP3A4 e CYP2D6;
- Fentanil: CYP3A4.

GABA (acido gamma-aminobutirrico)

Aminoacido presente soprattutto nelle corna posteriori del midollo spinale che rende di solito le cellule nervose refrattarie agli stimoli e inibisce la trasmissione nervosa.

Gate control (teoria del cancello)

Nel 1965 Patrick Wall e Ronald Melzack formularono la *teoria del cancello* (*Gate control theory*)¹⁷

sulla regolazione della trasmissione degli impulsi dolorosi dalla periferia al cervello. La trasmissione sarebbe correlata all'equilibrio delle informazioni che attraversano il midollo spinale attraverso le fibre di diametro largo (non nocicettive) e quelle di diametro piccolo (nocicettive); se prevale l'attività nelle fibre larghe il dolore sarà lieve od assente (cancello chiuso), se invece prevale la trasmissione lungo le fibre sottili si percepirà il dolore (cancello aperto).

Intensità-severità del dolore (secondo scala NRS-Numerical Rating Scale) (vedi anche scale di intensità nella valutazione del dolore)

Il termine è utilizzato in modo intercambiabile con la definizione di severità del dolore e si riferisce al livello di dolore sentito e riportato dal paziente: i) dolore lieve: intensità 2-4; ii) dolore moderato: intensità 5-7; iii) dolore severo: intensità 8-10.

Iperalgesia

Risposta abnorme a uno stimolo normalmente doloroso, ovvero nocicettivo. Riflette un dolore aumentato su una stimolazione sopraliminale, come perturbazione del sistema nocicettivo con sensibilizzazione periferica e/o centrale.¹⁸

Iperestesia

Aumentata sensibilità alla stimolazione, sia per diminuzione della soglia a qualunque stimolo che per accentuata risposta a stimoli che vengono normalmente riconosciuti.

Iperpatia

Esagerata risposta dolorosa a stimoli nocicettivi o non nocicettivi. Il dolore è esplosivo e molto intenso. Compare per stimolazioni ripetute e dopo un certo ritardo.

Meccanismi patogenetici del dolore

In clinica, la diagnosi differenziale dei diversi tipi di dolore può essere difficile, ma gli internisti devono saper identificare il tipo/i tipi di dolore presentati dal paziente. Una maggiore comprensione e un migliore riconoscimento dei meccanismi patogenetici del dolore è importante per: i) consentire un approccio terapeutico appropriato; ii) ottimizzare i trattamenti analgesici farmacologici; iii) aumentare i successi terapeutici.

MED: *morphine equivalent dose*

La dose equivalente di morfina giornaliera (MED) viene utilizzata per convertire la dose e la via di ciascuna delle oppioidi che il paziente ha ricevuto nelle ultime 24 ore per un equivalente di morfina parenterale usando una tabella di conversione standard. Essa viene utilizzata per convertire la dose e la via di somministrazione di ciascuno degli oppioidi che il paziente ha assunto nelle ultime 24 ore ad una dose equivalente di morfina parenterale, usando una tabella di conversione standard.

Mediatori del dolore

Sostanze chimiche in grado di trasferire una determinata informazione da una cellula all'altra, nello stesso tessuto oppure anche in sedi molto distanti. Nel sistema nervoso i neuro mediatori consentono connettere tra loro diverse aree del cervello e lo stesso cervello con la periferia. Anche il dolore, come tutti gli altri segnali, è indotto dalla stimolazione di particolari strutture sensibili, dette recettori nocicettivi, a cui fa seguito la liberazione di particolari sostanze, i mediatori, che attivano o bloccano vie specifiche di trasmissione delle varie sensazioni (per esempio calore, bruciore, percussione e così via). Va precisato che due mediatori diversi non possono legarsi allo stesso recettore anche se lo stesso neurotrasmettitore può legarsi a recettori diversi. I principali mediatori del dolore sono la sostanza P, la noradrenalina, la dopamina, l'acetilcolina, la somatostatina, il GABA, l'ossido nitrico, gli aminoacidi eccitatori.

Meralgia parestesica

Mono-neuropatia dolorosa determinata da compressione/intrappolamento del nervo cutaneo laterale della coscia al passaggio della spina iliaca antero-superiore. Caratterizzata da dolore urente, puntorio, parestesie e formicolii nella regione laterale della coscia, aggravato dalla prolungata stazione eretta e dal cammino, si attenua in posizione seduta, distesi e flettendo la coscia. All'interno della zona dolorosa si riscontrano anche alterazioni della sensibilità del nervo cutaneo laterale della coscia. Le cause sono, oltre alla gravidanza, obesità, abiti troppo stretti o indumenti che più generalmente creino una costrizione intorno alla zona di emergenza del nervo in corrispondenza della parte laterale dell'ala iliaca, anteriormente.

Miti e fatti in tema di terapia cronica con oppioidi

Distinguiamo tra miti e fatti in tema di terapia cronica con oppioidi (TCO).^{19,20}

Miti

- La terapia cronica con oppioidi è sostenuta da forti evidenze;
- La dipendenza fisica si verifica solo con dosi elevate per lunghi periodi di tempo;
- I pazienti che sviluppano una dipendenza fisica possono essere facilmente gestiti con una graduale riduzione della posologia;
- La dipendenza è rara nei pazienti trattati con TCO;
- La dipendenza è il rischio principale nella TCO;
- Gli oppioidi a rilascio prolungato sono preferibili agli oppioidi a breve durata d'azione per la gestione del dolore cronico;
- La prescrizione di alte dosi di oppioidi (≥ 120 mg di morfina equivalenti/die) è sostenuta da una forte evidenza che i benefici superano i rischi;
- I casi di overdose da oppiacei si verificano solo tra tossicodipendenti e pazienti che tentano il suicidio;
- L'aumento della dose (*dose escalation*) è la miglior risposta quando è diminuito il controllo del dolore.

Fatti

- Le prove di efficacia a lungo termine per il dolore cronico non oncologico (≥ 16 settimane) sono limitate e di bassa qualità;
- Gli oppioidi sono efficaci per la gestione del dolore a breve termine, ma, per molti pazienti con dolore cronico, l'efficacia analgesica non viene mantenuta nel corso di un lungo tempo;
- Con l'uso quotidiano di oppioidi, la dipendenza fisica e la tolleranza si possono sviluppare in giorni o settimane;
- La graduale diminuzione della dose (*tapering*) nei pazienti con dolore cronico da oppiacei può essere difficile, anche in pazienti motivati ad interrompere l'uso di oppiacei;
- Una percentuale tra il 4% e il 26% dei pazienti trattati con TCO presenta un disturbo correlato al consumo di oppiacei, quali intenzionale iper-sedazione, uso concomitante di alcool per il sollievo dal dolore, accaparramento farmaci, l'aumentare della dose da soli, la ricerca di oppioidi prestati dagli amici;
- Gli oppioidi, oltre al problema della dipendenza e all'abuso, presentano alcuni rischi: questi includono la depressione respiratoria,^a l'overdose non intenzio-

^a La depressione respiratoria viene in realtà considerata come problema marginale nell'uso degli oppioidi. Gli oppiacei determinano una riduzione della frequenza respiratoria di 3 o 4 atti al minuto. La depressione respiratoria è legata ad una riduzione della risposta dei centri del respiro alla CO₂. Raramente, ai dosaggi normalmente utilizzati, il problema è clinicamente importante. Può diventare un problema, clinicamente rilevante, per aumenti eccessivi di morfina, in particolare per via EV o SC, in seguito ad interazioni con altri farmaci ad azione depressiva sul centro del respiro, in seguito ad improvvisa abolizione del dolore dopo blocchi nervosi.

- nale anche mortale, gravi fratture da cadute, ipogonadismo e altri effetti endocrini, aumentata sensibilità al dolore, disturbi respiratori nel sonno, costipazione cronica e fecaloma, bocca secca, carie dentaria;
- Non è dimostrato che gli oppioidi a rilascio prolungato siano più sicuri o più efficaci degli oppioidi a breve durata d'azione per la gestione del dolore cronico;
 - Alte dosi di oppioidi a lungo termine per un dolore cronico non oncologico non garantiscono un'efficacia assoluta;
 - L'aumento della dose degli oppioidi non garantisce la riduzione del dolore cronico, ma può aumentare i rischi;
 - Il rischio di overdose non intenzionale aumenta con la dose di oppioide somministrato e in combinazione con altre sostanze deprimenti il SNC, quali le benzodiazepine e l'alcool.

Modificazioni comportamentali correlate al dolore

Le alterazioni del comportamento in relazione alla presenza di dolore sono particolarmente importanti nella valutazione dei pazienti dementi.

Espressione facciale

Fronte corrugata, sguardo atterrito, smorfie, aggrattare le ciglia, serrare gli occhi, sbattere le palpebre, pianto, qualsiasi espressione distorta e/o mimica espressiva di sofferenza.

Turbe neurovegetative

Pallore cutaneo, sudorazione, nausea, vomito.

Verbalizzazione, vocalizzazione

Sospiri, gemiti, lamenti, grugniti, cantilena, grida, respiro rumoroso, richiesta di aiuto, insulti.

Movimenti corporei

Irrigidimento, atteggiamento guardingo, inquietudine, aumento dell'andatura, dondolarsi, riduzione dei movimenti, modificazione della mobilità, tendenza all'allettamento, peggioramento funzionale.

Modificazioni nelle interazioni interpersonali

Aggressività, resistenza alle manovre di nursing, diminuzione dei contatti sociali, atteggiamenti inappropriati, distruttivi, isolamento.

Modificazioni della vita quotidiana

Rifiuto del cibo, modificazioni dell'appetito, aumento del tempo trascorso a letto, modificazioni del

sonno, improvvisa cessazione delle abitudini, aumento del vagabondaggio.

Modificazioni dello stato cognitivo

Aumento della confusione, dell'irritabilità, della sofferenza.

Monitoraggio dei farmaci oppiacei nelle urine

Può costituire uno strumento utile nella gestione più sicura della terapia con oppiacei e/o nel riconoscimento delle condizioni di abuso.

Morfina

Alcaloide principale dell'oppio, agonista dei recettori oppioidi μ . È la sostanza di riferimento per valutare la potenza e gli effetti collaterali degli altri oppiacei ed oppioidi di sintesi. Induce tolleranza e dipendenza nei trattamenti di lungo termine.

Neurone nocicettivo

Neurone periferico o centrale del sistema somatosensoriale in grado di codificare e condurre l'impulso doloroso. Il neurone primario afferente sensoriale, posto nel ganglio spinale con due assoni, di cui uno diretto in senso centrifugo, terminando con un recettore nelle strutture tessutali periferiche (cute, strutture somatiche e viscerali) e uno in senso centripeto, raggiungendo il corno posteriore del midollo spinale. Le fibre afferenti primarie in grado di condurre lo stimolo dolorifico sono di due tipi: fibre mieliniche di piccolo diametro (A- δ) che conducono ad una velocità di 10-30 m/s. sensazioni dolorose di tipo puntorio, ben localizzate e con la stessa durata dello stimolo applicato (*dolore epicritico*), e fibre amieliniche di piccolo diametro (C), con velocità di conduzione di 1-10 m/s. responsabili della trasmissione di dolore poco localizzato, di tipo *urente*, di durata maggiore dell'applicazione dello stimolo stesso (*dolore protopatico*).²¹

Nevralgia

Dolore nel territorio di distribuzione di un nervo o più nervi, spesso con caratteristiche di dolore parossistico, ma anche non parossistico.

Nocicettore

Recettore sensoriale ad alta soglia del sistema nervoso somato-sensoriale periferico capace di trasdurre e codificare lo stimolo nocivo.

Off label e prescrizione di stupefacenti

Le norme nel D.L. n. 36 del 20 marzo 2014²² contengono le disposizioni dirette a favorire l'impiego *off label* dei medicinali. In particolare, nel caso in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale non comprenda un'indicazione terapeutica per la quale si ravvisi un motivato interesse pubblico all'utilizzo, è previsto che: l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) possa procedere direttamente alla registrazione della medesima, previa cessione a titolo gratuito al Ministero della salute dei diritti su tale indicazione da parte del titolare dell'Autorizzazione in Commercio (AIC); qualora il titolare dell'AIC dichiari di voler procedere in proprio alla registrazione della nuova indicazione terapeutica, siano definiti con l'AIFA i termini e le modalità di avvio dei relativi studi; qualora invece il titolare dell'AIC si opponga immotivatamente alla registrazione della nuova indicazione terapeutica, ne venga data adeguata informativa nel sito istituzionale dell'AIFA. Nel caso in cui sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, la nuova indicazione terapeutica per la quale sia stato avviato l'iter di registrazione può essere inserita provvisoriamente nell'elenco di cui alla L. 648/1996 (che include medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale, medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata), con conseguente erogazione del farmaco a carico del SSN, qualora il medicinale risulti sicuro ed efficace con riferimento all'impiego proposto rispetto a quello autorizzato, sulla base della valutazione della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA e tenuto conto anche dei risultati delle eventuali sperimentazioni e ricerche, nonché della relativa onerosità del farmaco autorizzato per il Servizio sanitario nazionale.

OMS (organizzazione Mondiale della Sanità) - WHO (World Health Organisation) e approccio al dolore

L'OMS ha stabilito un approccio graduale al trattamento del dolore, individuando tre gradini: i) dolore lieve (scala analogica visiva VAS 1-4); ii) dolore moderato (scala analogica visiva VAS 5-6); iii) dolore grave (scala analogica visiva VAS 7-10). Nei pazienti con dolore lieve i farmaci di scelta sono rappresentati dal paracetamolo oppure dai FANS, eventualmente in associazione a farmaci adiuvanti. Nei pazienti con dolore moderato i farmaci raccomandati sono rappresentati dagli oppioidi minori, eventualmente associati a paracetamolo o FANS e/o farmaci adiuvanti. Nel dolore forte i farmaci di scelta sono gli oppioidi forti

eventualmente in associazione a paracetamolo o FANS e/o farmaci adiuvanti.

Opioide escalation dose

Necessità di incrementare la dose dell'oppioide: si può valutare con l'*opioide escalation index* (OEI), calcolato in milligrammi o in percentuale dalla dose iniziale a quella di stabilizzazione secondo la formula:

$$OEI\% = \frac{\text{dose finale di stabilizzazione} - \text{dose iniziale}}{\text{dose iniziale}} \times \frac{100}{\text{numero totale dei giorni di trattamento}}$$

Opioide responsiveness: risposta alla terapia con oppiacei

La condizione di *opioide-poorly-responsive pain* si verifica quando il dolore non è adeguatamente controllato dai farmaci oppiacei alla dose in cui provoca effetti collaterali indesiderati, nonostante una adeguata prevenzione e cura: in questi casi appare opportuno o il cambio di farmaco o il passaggio ad altra via di somministrazione. La *opioide responsiveness* definisce la probabilità che si ottenga un'analgesia adeguata durante la titolazione del dosaggio (sollevio soddisfacente dal dolore in assenza di effetti collaterali insostenibili o non gestibili). Quando si inizia una terapia, la maggior parte dei pazienti va incontro a una *escalation*, o maggiorazione progressiva del dosaggio, fino a raggiungere l'equilibrio tra analgesia ed effetti collaterali, variabile da paziente a paziente a parità di oppioide o da oppioide a oppioide nello stesso paziente. Tale variabilità è imprevedibile e dipende da molti fattori correlati sia al paziente (ad esempio, età, sesso, possibilità di assunzione orale, funzionalità renale, funzionalità epatica, differenze genetiche, distribuzione e numero dei recettori, capacità di reagire con oppioidi, polimorfismo metabolico) che alla sostanza (biodisponibilità, lipofilia, affinità recettoriale, azione combinata su vari sottotipi di recettori, potenza farmacologia, vie metaboliche, cataboliti attivi e loro azioni, vie di eliminazione). La terapia con oppioidi può o non può produrre un adeguato sollievo dal dolore in ogni individuo. L'unico modo per saperlo è avviare un tentativo terapeutico e non esistono criteri validi per non candidare i pazienti alla terapia presumendo che essa sia inefficace.²⁴

Opioide sparing - risparmio di oppioidi

L'analgesia multimodale con somministrazione di FANS o paracetamolo in associazione a morfina determina un *opioide sparing effect* con riduzione, nelle prime 24 h postoperatorie, del 40% del consumo di morfina se associati a FANS, del 25% se associati

COX2 inibitori, inferiore al 20% se associato paracetamolo. Un effetto di risparmio sugli oppioidi si ottiene nel trattamento del dolore oncologico con i farmaci adiuvanti, quali il gabapentin.

Oppiacei, oppioidi e narcotici

Gli *oppiacei* sono farmaci di origine naturale derivate dall'oppio^b (*Papaver somniferum*) chimicamente correlabili alla morfina. Il termine *oppiaceo* non è sinonimo di *oppioide*, ma indica il sottoinsieme di oppioidi strutturalmente correlati alla morfina e derivanti dall'oppio. Gli *oppioidi* sono invece un gruppo eterogeneo di molecole naturali - endogene o di sintesi - dell'oppio, ad azione analgesica centrale, in grado di legarsi e di agire da agonisti o antagonisti sugli omonimi recettori ai recettori degli oppiacei. Le sostanze oppioidi agiscono su recettori specifici a livello del midollo spinale e del tronco cerebrale (sostanza grigia delle corna dorsali e sostanza gelatinosa di Rolando). Questi recettori (*mu*, *delta*, *kappa*) sono responsabili non solo degli effetti positivi (analgesia) ma anche degli effetti collaterali (depressione respiratoria, prurito, vomito, ecc.). Gli oppioidi endogeni svolgono un ruolo importante nella modulazione del dolore, attività motoria, umore, funzioni gastro-intestinali, endocrine e vegetative, apprendimento e memoria. I *narcotici* sono tutte le sostanze naturali, semisintetiche e sintetiche con proprietà analgesiche in grado di provocare narcosi o anestesia generale: possono essere: i) naturali, estratti dalle piante: dalla pianta del papavero derivano la morfina ed eroina, mentre dalla pianta della coca la cocaina e il crack; ii) semisintetici, meperidina e metadone; iii) sintetici, fentanil.

Oppiofobia

Il termine oppiofobia è stato coniato per descrivere il fenomeno del sottoutilizzo dei farmaci oppiacei.²⁵ Molti medici considerano tali farmaci secondo opinioni personali, connotazioni emotive e giudizi non meramente scientifici, che possono interferire sul loro razionale impiego. Sono in causa aspetti di tipo etico, legale ed ipotizzati *intoppi burocratici*, ma anche preconcetti e inerzie decisionali determinati da difetti di formazione e di competenza; a volte vi è difficoltà nell'esplicitare al paziente e alla sua famiglia la gravità

^b L'oppio è una resina che si ottiene solidificando il lattice proveniente dall'incisione delle capsule immature del fiore *Papaver somniferum*. La *morfina* è uno dei principali alcaloidi estratti dall'oppio (gli altri alcaloidi sono la *codeina*, la *tebaina* e la *papaverina*). Il *laudano* è la tintura di oppio utilizzata da secoli a scopo farmaceutico per la cura della diarrea, delle coliti e della tosse. L'*eroina* è invece un *oppioide* derivato semi sintetico della morfina.

della sua situazione, per cercare di vincerne le resistenze all'assunzione di tali medicinali. La *paura* esistente in tali prescrizioni sembra riguardare prevalentemente la morfina e non gli altri oppioidi, anche se più potenti, con frequente ricorso improprio a somministrazione di farmaci transcutanei, quali il fentanil trasdermico.²⁶

Oppioidi forti a bassi dosaggi o oppioidi deboli nel dolore da cancro?

L'utilizzo di oppioidi forti a bassi dosaggi può essere una valida alternativa agli oppioidi deboli nella gestione del dolore da cancro, come sostenuto dall'E-SMO, che ribadisce come l'utilizzo di basse dosi di morfina, o di suoi equivalenti come ossicodone CR, possa essere considerata un'alternativa ragionevole all'oppioide debole, specialmente a fronte di una possibile progressione del dolore.²⁷

Ossido nitrico

Sostanza che svolge un ruolo facilitante sulla percezione della stimolazione che assume un ruolo importante nel processo di sviluppo del dolore cronico.

Pain behaviours

Comportamenti del paziente che possono evocare, in chi non può esprimersi correttamente, la presenza di dolore: i) respirazione difficoltosa; ii) irrequietezza; iii) espressione del viso; iv) vagabondaggio.

La comparsa di uno di questi segnali deve essere attentamente valorizzata ed interpretata quale equivalente di sensazione dolorosa avvertita dal paziente (vedi anche *Modificazioni comportamentali correlate al dolore*).

Pain generator

Sito in cui origina il dolore: la sua individuazione può consentire la *tipizzazione* del dolore e permette un trattamento mirato ai meccanismi fisiopatologici che ne stanno alla base. I siti da cui può originare il dolore sono diversi: i nocicettori periferici, la fibra nervosa del primo neurone, la fibra nervosa del secondo neurone o più in generale il sistema nervoso centrale. Sono in causa anche i meccanismi legati all'infiammazione periferica e i fenomeni legati all'amplificazione del dolore e della sua percezione in sede periferica (allodinia-iperalgia), per sensibilizzazione dei neuroni spinali e coinvolgimento delle sinapsi delle corna posteriori del midollo, dove il segnale doloroso che giunge dalla periferia può essere modulato.

PAINAD-pain assessment in advanced dementia

Scala di valutazione del dolore nel paziente demente basata sull'osservazione, in base a respirazione, vocalizzazione, espressione del volto, linguaggio del corpo, consolazione. Le manifestazioni possibili di dolore nell'anziano con compromissione cognitiva possono essere infatti:

- i) *Espressioni facciali*: mimica sofferente;
- ii) *Cambiamento di umore*: lamentosità; pianto; ansia; irrequietezza ed irritabilità; isolamento, ridotta comunicazione; insonnia;
- iii) *Confusione mentale*: disorientamento; inattenzione;
- iv) *Peggioramento funzionale*: rigidità muscolare; rifiuto del movimento; permanenza a letto; cambiamento alimentare; inappetenza;
- v) *Turbe neurovegetative*: pallore cutaneo; sudorazione; nausea, vomito.

Lo score per ogni item nel PAINAD²⁸ varia da 0 a 2 e il punteggio totale varia da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore).

Parestesie

Sensazioni abnormi non dolorose, sia spontanee che provocate. A differenza della disestesie, descrivono una sensazione anormale ma sgradevole.

Potenza farmacologica

Dose necessaria di un farmaco per ottenere un determinato effetto, ovvero, nel caso degli oppioidi, l'analgesia ottenibile. Esiste una notevole variabilità farmacologica tra un oppioide e l'altro e tra una via di somministrazione e un'altra di uno stesso oppioide. La potenza di un farmaco dipende dall'affinità tra un oppioide e recettore (capacità di un oppioide di legarsi al suo recettore a formare un complesso più o meno stabile), dalla capacità di superamento della barriera emato-encefalica, dalla potenza farmacologica specifica del prodotto usato nell'esprimere l'effetto desiderato, in funzione delle caratteristiche intrinseche della singola molecola.

Precauzioni nell'impiego degli oppiacei

Nella gestione della terapia con oppiacei è necessario considerare i seguenti aspetti: i) evitare dosi superiori ai 90-200 mg di equivalenti di morfina al giorno; ii) prestare particolare attenzione nel prescrivere il metadone, eventualmente consultare uno specialista palliativista o algologo; iii) riconoscere i rischi dei cerotti di fentanil (i cerotti non sono un punto di partenza, ma eventualmente un punto di arrivo nel paziente con dolore stabile a cui non è praticabile la morfina nelle varie vie di som-

ministrazione. L'effetto si raggiunge lentamente e scompare lentamente); iv) titolare con cautela e ridurre le dosi almeno dal 25% al 50% quando si cambia l'oppioide.

PQRST

Metodo di approccio alla valutazione del dolore:

P = che cosa provoca (*Provocative*) o riduce/calma (*Palliative*) il dolore?

Q = qualità, caratteristiche del dolore/come viene descritto/com'è il dolore:

- Comprimente oppressivo
- Pungente, puntorio: *come un punta*
- Tagliente: *come lama di coltello*
- Urente, bruciante: *come il fuoco*
- A scarica elettrica
- A coltellata
- A lametta
- A morsa, stringente
- Crampiforme: *come crampo, qualcosa che strappa*
- Sordo: *sordo come il mal di denti*
- Battente, pulsante
- Terebrante: come fosse un punteruolo
- Profondo
- Freddo: *come ghiaccio, come gelo*
- Sensibile al tocco: *pelle ustionata, scottata, pelle viva*
- Pruriginoso: *come prurito, come morso zanzara*
- Lancinante, sgradevole, deprimente, intollerante

R = dove si irradia (*Radiation*) il dolore?

S = Severità del dolore (scale)

T = *Timing*:

- Quanto dura?
- Dopo quanto tempo ricompare?
- In quanto tempo scompare dopo terapia?

Proteina G

Porzione intracellulare dei recettori per gli oppioidi. Il legame tra oppioide e recettore porta ad una cascata di reazioni biochimiche mediate inizialmente dalla proteina G intracellulare. I cannabinoidi di origine vegetale sono in grado di legare un recettore di membrana associato alla proteina G denominato *recettore di tipo 1* (CB1) dei cannabinoidi (vedi *anche Recettori dei cannabinoidi: CB1-CB2*). I recettori degli oppiacei, appartenenti alla famiglia della proteina G sono responsabili della dipendenza (fisica), e delle manifestazioni comportamentali.

Quando valutare il dolore?

Le occasioni di valutazione del dolore nei reparti di Medicina Interna sono diverse:

- Nel momento dell'accoglienza del paziente in reparto;
- Durante la degenza, nella valutazione infermieristica giornaliera;
- Ogni volta che ne viene riferita la comparsa;
- Immediatamente se vi è la comparsa di dolore in forma intensa;
- Ogni qual volta l'operatore sanitario lo ritiene necessario;
- In risposta al trattamento antalgico (30 min dopo somministrazioni endovenose, 60 min dopo terapia somministrata per via orale) - ad intervalli adeguati dopo ogni somministrazione di analgesico;
- Nel periodo preoperatorio e routinariamente ad intervalli regolari nel postoperatorio, quando l'internista è consulente-*hospitalist* nell'assistenza perioperatoria;
- Nella valutazione di trasferimento in altro reparto e/o di dimissione del paziente, ai fini della continuità di cura, particolarmente quando il dolore costituisce un problema attivo.

Recettori dei cannabinoidi: CB1-CB2

Costituiscono una classe di recettori fra quelli accoppiati alla proteina G, la cui stimolazione inibisce l'enzima adenilato-ciclastasi e quindi la produzione di AMP ciclico. I loro ligandi sono i cannabinoidi: endocannabinoidi, cannabinoidi naturali e cannabinoidi di sintesi. I recettori CB1 sono localizzati nell'encefalo (gangli basali, *globus pallidus* e *substantia nigra*), nel cervelletto, nell'ippocampo, nel nucleo caudato, nel putamen, nell'ipotalamo e nell'amigdala. In minore densità si trovano anche nei polmoni, nel fegato, nei reni e nell'apparato riproduttivo, sono invece assenti nel midollo allungato. La stimolazione dei recettori CB1 determina gli effetti euforizzanti dei cannabinoidi e l'azione antiemetica, antiossidante, ipotensiva, immunosoppressiva, antinfiammatoria, analgesica, antispastica e stimolante dell'appetito. I recettori CB2, oltre che nelle cellule T del sistema immunitario (particolarmente a livello splenico), si trovano anche nel sistema nervoso centrale. La loro stimolazione si associa all'azione anti-infiammatoria e immunomodulatrice dei cannabinoidi.

Recettori per gli oppioidi

I farmaci oppioidi sono sostanze che, una volta introdotti nell'organismo, tendono a legarsi con specifici recettori, denominati per tale ragione recettori per gli oppioidi. Questi recettori sono normalmente occupati anche da altri composti noti come oppioidi endogeni, in quanto prodotti e secreti a livello del SNC. I principali oppioidi endogeni sono: leu-enkefalina, β -en-

dorfina, meta-enkefalina, dinorfina. Tali sostanze modulano il passaggio di impulsi dolorosi provenienti dalla periferia. Gli oppioidi endogeni ed i farmaci oppioidi condividono gli stessi recettori. Tali recettori si suddividono nelle seguenti classi e sottoclassi: i) recettori μ (suddivisi in $\mu 1$ e $\mu 2$); ii) recettori κ (suddivisi in $\kappa 1$, $\kappa 2$, e $\kappa 3$); iii) recettori δ (suddivisi in $\delta 1$ e $\delta 2$); recettori σ .

I recettori $\mu 1$ sono in sede sovraspinale con attività prevalentemente analgesica.

I recettori $\mu 2$ sono responsabili prevalentemente degli effetti collaterali attribuiti agli oppioidi (depressione respiratoria, effetti gastroenterici e cardiocircolatori).

I recettori κ sono in sede spinale e corticale e sono responsabili di effetti analgesici e collateralmente di sedazione e miosi.

I recettori δ sono in sede spinale con attività analgesica.

I recettori σ sono responsabili di disforia, allucinazioni e stimolazione respiratoria e circolatoria (effetto antianalgesico).

Red flags in tema di terapia del dolore cronico

In condizioni di emergenza vanno considerati i segni e i sintomi di allarme di accompagnamento e/o associati al dolore, in particolare in caso di cefalea, lombalgia, sintomi neurologici progressivi e s. della cauda equina, dolore muscolo-scheletrico, intenzioni suicidarie, dipendenza psicologica (*addiction*).²⁹

Rescue dose (dose di soccorso o di salvataggio), al bisogno

Il paziente in corso di terapia antalgica (in genere con oppiacei *around the clock*) potrebbe presentare un dolore acuto, generalmente di breve durata, definito *breakthrough pain* o *dolore episodico intenso* (vedi relativa definizione) tale da richiedere una *dose di soccorso*, di un oppiaceo a rapida insorgenza di azione *Rapid onset opioid* o ROO, al bisogno. Per *dose rescue* o di salvataggio s'intende una dose aggiuntiva di farmaco (solitamente un oppiaceo, specie se il paziente è in trattamento di fondo con oppiacei a lunga durata di azione) a rapida insorgenza di azione (*fast release*), il cui utilizzo dovrebbe essere già previsto dal protocollo di trattamento. Per determinare la dose di oppiaceo da somministrare, esistono due scuole di pensiero: da un lato alcuni Autori propongono una dose che sia il 20-30% circa (in dosaggio equivalente morfina a pronto rilascio se gli oppiacei utilizzati per il trattamento di fondo e quelli per il BTP sono diversi) di quella totale somministrata nelle 24 ore; dall'altro, altri Autori pongono l'accento sulla necessità di tito-

lare la dose di farmaco da utilizzare come *rescue dose*. Un compromesso basato sul buon senso potrebbe essere quello di iniziare con una rescue dose del 20% circa di farmaco (come equivalente in morfina a pronto rilascio) e successivamente incrementare progressivamente tale dose se necessario. Ovviamente, ogni volta che la terapia di fondo viene modificata, anche al rescue dose deve essere ricalcolata.

Reti delle cure palliative

Le *reti delle cure palliative* sono volte a garantire la continuità assistenziale del malato dalla struttura ospedaliera al suo domicilio. Esse sono costituite dall'insieme delle strutture sanitarie, ospedaliere e territoriali, e assistenziali, delle figure professionali e degli interventi diagnostici e terapeutici disponibili nel territorio regionale, dedicato all'erogazione delle cure palliative e al controllo del dolore in tutte le fasi della malattia, con particolare riferimento alle fasi avanzate e terminali della stessa, e al supporto dei malati e dei loro familiari (Legge 15 Marzo 2010, n.38, Art. 2. Definizioni).

Rotazione di oppioidi (*switching*)

Nella rotazione degli oppioidi un farmaco viene sostituito con un altro allo scopo di migliorare il controllo del dolore o trattare alcuni effetti avversi. Tale metodica comprende anche il cambiamento di una via di somministrazione a un'altra per migliorare i risultati e l'impiego dei rapporti di conversione tra i diversi dosaggi derivati dalle tabelle equianalgesciche. La Società Europea di Cure Palliative (EAPC) attribuisce allo *switch* degli oppioidi un basso grado di raccomandazione sulla base della tipologia degli studi clinici pubblicati (*case report*, studi retrospettivi) e della qualità degli stessi alcune *review* recenti indicano tassi di successo dello *switch* compresi tra il 40% e l'80%. In sostanza, lo *switch* è un metodo utile ma non in tutti i casi³⁰ e non scevro da potenziali rischi (vedi *Tabelle equianalgesciche*). In ogni caso, è necessario perseguire le strategie terapeutiche finalizzate a minimizzare eventi indesiderati: i) adottare *misure generali*: idratare, ridurre le dosi, ridurre il numero delle associazioni farmacologiche; ii) somministrare *farmaci adiuvanti*.

Scala di Abbey

La scala di Abbey³¹ è una delle scale utilizzate per la valutazione indiretta del dolore nei pazienti non in grado di esprimersi esplicitamente. Consta di diversi item di valutazione: i) vocalizzazione (gemiti, lamenti, pianto); ii) espressione facciale (sguardo teso, impaurito, smorfie); iii) linguaggio corporeo (agitazione, posizioni di difesa di parte del corpo, atteggiamenti di

allontanamento); iv) cambiamenti comportamentali (stato confusionale, rifiuto del cibo, alterazione degli schemi abituali); v) modificazioni fisiologiche (temperatura corporea, alterazioni del polso o della pressione arteriosa, sudorazione, rossore o pallore); vi) modificazioni somatiche (lacerazioni della cute, lesioni da decubito, artrite, contratture, pregresse lesioni).

Ogni dominio prevede una valutazione tra 0 e 3: i) assenza di dolore: tra 0 e 2; ii) dolore lieve: tra 3 e 7; iii) dolore moderato: tra 8 e 13; iv) dolore severo >14.

Scala MADRS-(scala di Montgomery e Asberg per la depressione) e rischio di atti autolesivi

Nella valutazione del paziente affetto da dolore cronico severo vanno considerati anche possibili comportamenti autolesivi, correlati allo stato di depressione conseguente al *dolore totale*. Alcuni quesiti dovrebbero far parte degli interrogativi che il medico internista si dovrebbe porre: i) Il paziente è a rischio di atti autolesivi? ii) Quale è il livello di rischio? iii) Quale è lo stato di capacità di intendere e volere del paziente? iv) La situazione contestuale consente una gestione sicura del paziente? v) Quali provvedimenti devono essere intrapresi in base al rischio di atti autolesivi, alla capacità e alle condizioni di sicurezza? vi) Il paziente deve essere trasferito in ambiente specialistico psichiatrico? vii) Se non è disponibile il posto o non è possibile trasferire il paziente presso un centro specialistico quali provvedimenti devono essere adottati da parte della struttura che ha in cura il paziente? viii) Quali modalità di rivalutazione specialistica psichiatrica sono previste nel *follow up* a breve termine?

Uno strumento impiegato per la valutazione del paziente a rischio suicidiario è la scala MADRS³² che considera i seguenti *items*:

- 0 = non presenta evidenti tematiche suicidarie;
 - 1-2 = il paziente è stanco della vita; fugaci idee di suicidio;
 - 3-4 = *sarebbe meglio essere morto*; ricorrenti idee di suicidio; il suicidio è considerato come una soluzione possibile, mancano tuttavia progetti o intenzioni precise;
 - 5-6 = progetti espliciti di suicidio se si presentasse l'occasione. Preparativi di suicidio.
- Punteggi corrispondenti a quelli indicati determinano le situazioni indicate:
- 0 = *nessuna necessità di attenzioni specifiche*;
 - 1-2 = *necessità di un'assistenza attenta da parte del personale normalmente presente in reparto*;
 - 3-4 = *necessità di un'assistenza attenta e continuativa nelle 24 ore da parte del personale normalmente presente in reparto e/o da parte dei familiari e/o delegati*;
 - 5-6 = *necessità di un controllo diretto, meticoloso e continuativo nelle 24 ore da parte dello staff medico, infermieristico e ausiliario del reparto*.

La singola domanda diretta: *Sto pensando al suicidio?* Ha una sensibilità del 83,3% ed una specificità del 97,7%.

Scala NOPPAIN (*non communicative patient's pain assessment instrument*)

Viene utilizzata per valutare il dolore nei pazienti fragili non in grado di comunicare. La scala³³ è costituita da 3 sezioni che valutano: i) i comportamenti che esprimono dolore durante interventi assistenziali (bagno, trasferimenti, vestizione, alimentazione); ii) alcuni indicatori che esprimono dolore (parole, espressioni del viso, suoni onomatopeici o lamenti, massaggi o movimenti per proteggere parti del corpo, irrequietezza, resistenza o rifiuto), dove per ciascun indicatore viene stimato da 0 a 6 l'intensità della manifestazione dolorosa osservata; iii) l'intensità dolorosa, dove viene indicato su una scala graduata l'intensità del più alto livello di dolore trovato.

Scale di intensità (nella valutazione del dolore)

Le scale per la valutazione del dolore più utilizzate sono le seguenti:

- Scale analogiche visive (*VAS-visual analogue scale*): la VAS è la rappresentazione visiva dell'ampiezza del dolore che un paziente crede di avvertire. Questa scala può assumere diverse forme, sia come scala del dolore che come scala di sollievo del dolore. L'ampiezza è rappresentata da una linea, solitamente lunga 10 cm, con o senza tacche in corrispondenza di ciascun centimetro. La lunghezza ottimale per misurare il dolore sembra essere 10 cm. Un'estremità indica l'assenza di dolore, mentre l'altra rappresenta il peggiore dolore immaginabile;
- Scale numeriche (*NRS-numerical rating scale*) o scale numeriche verbali (*NVS-numeric verbal scale*): la NRS-NVS è una semplice scala di valutazione del dolore, molto simile alla VAS. È lineare e ha con quest'ultima una buona concordanza. La NVS viene facilmente compresa dal paziente che sceglie semplicemente un numero fra 0 e 10 per rappresentare il livello di dolore. Nessun dolore - 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 - Il peggiore dolore immaginabile;
- Scale verbali (*VRS-verbal rating scale*): molti pazienti preferiscono le scale verbali a quelle analogiche visive o numeriche perché ritenute più semplici. Le VRS definiscono l'intensità del dolore come lieve, moderato, grave o assente; oppure: dolore assente, lieve, fastidioso, penoso, orribile e atroce. Sono semplici e agevoli da somministrare. Allo stesso modo il sollievo del dolore può essere definito come assente, lieve, moderato o buono.

Scelta del farmaco nella terapia del dolore

La scelta del farmaco nella gestione del dolore si basa su diversi aspetti: i) farmacocinetica; ii) farmacodinamica; iii) identificazione della via di somministrazione più efficace ed adeguata per il singolo paziente; iv) metaboliti attivi del farmaco (che esercitano la loro azione anche dopo l'intervento enzimatico metabolico di degradazione della molecola primaria); v) effetti collaterali; vi) patologie concomitanti e comorbilità (in particolare, insufficienza renale ed epatica, disturbi cardio-circolatori ed endocrini).

Sedazione palliativa-terminale

Riduzione intenzionale della vigilanza con mezzi farmacologici, fino alla perdita di coscienza, allo scopo di ridurre o abolire la percezione di un sintomo, altrimenti intollerabile per il paziente, nonostante siano stati messi in opera i mezzi adeguati per il suo controllo e nei confronti dei quali il sintomo risulta refrattario.

Sindrome da astinenza (sindrome da sospensione)

Complesso di sintomi (sindrome) sgradevoli o di cambiamenti fisiologici causati dalla brusca interruzione o da una riduzione del dosaggio dopo ripetute somministrazioni di un agente farmacologico. La sindrome da astinenza può anche essere causata dalla somministrazione di un antagonista.

Sindrome da dipendenza

Presenza di fenomeni comportamentali, cognitivi e fisiologici che si sviluppano a seguito del ripetuto consumo di sostanze e che comprendono tipicamente un forte desiderio di assumere il farmaco, difficoltà a controllarne l'uso, persistenza nell'uso nonostante le conseguenze negative e una maggiore priorità attribuita al farmaco rispetto ad altre attività od obblighi.

Sindrome dolorosa regionale complessa (*reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome - RSD/CRPS*)

- Sinonimi: *causalgia, sindrome algica regionale complessa, sindrome spalla-mano, atrofia ossea di Sudeck*;
- Varianti: *algodistrofia o sindrome algodistrofica, algoneurodistrofia, morbo/malattia/atrofia/sindrome di Sudeck, sindrome spalla-mano, causalgia, atrofia ossea acuta, sindrome di Steinbrocker*;

osteoporosi dolorosa post-traumatica, reumatismo indotto da barbiturici, distrofia simpatica post-traumatica, osteoporosi transitoria.

Oggi l'*algodistrofia* nel mondo anglosassone viene indicata con il nome, più specifico, di *Sindrome dolorosa regionale complessa* (CRPS) - di tipo I e di tipo II - introdotta sin dal 1994 quando l'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) ritenne che i rispettivi termini *distrofia riflessa del simpatico* e *causalgia* fossero inadeguati a rappresentare lo spettro completo di segni e sintomi.³⁴ La RSD/CRPS è una sindrome multisintomatica, multi sistemica, di difficile immediata diagnosi, che solitamente colpisce una o più estremità ma anche qualunque parte del corpo, tuttora ad eziopatogenesi non ben compresa e spesso clinicamente misconosciuta. Si realizza per una lesione ad un nervo o ad un osso (ad es. a seguito di frattura), ma anche per alterazioni ischemiche delle parti molli loco-regionali acrali (ad esempio a seguito di arresto cardiaco post-infarto o in corso di intervento cardio-chirurgico), cui non seguono le normali vie di riparazione e compenso. Lo sviluppo della RSD/CRPS non sembra dipendere dalla gravità del danno (per es. una scheggia in un dito può innescare la malattia) né ad un'abnorme risposta del sistema nervoso simpatico: probabilmente sono in causa meccanismi più complessi, a partire da stimoli nocivi persistenti da una regione del corpo lesa in grado di sensibilizzare sia in periferia che a livello centrale, meccanismi primari nocicettivi, con abnorme sensazione accresciuta, compreso il dolore spontaneo e l'iperalgia.³⁵ Il dolore si associa a edema, modificazioni cutanee, ipertricosi ma anche perdita di peli, modificazioni trofiche ungueali, alterazione della motilità, distonie e crampi muscolari, cambiamenti della crescita tissutale (distrofia e atrofia), spesso sproporzionati rispetto alla lesione iniziale. Il dolore, descritto come primo sintomo, è severo, continuo, urente e/o profondo. Tutta la stimolazione tattile della cute (vestiario, un lieve soffio di aria) possono essere percepiti come dolore (allodinia). Una ripetuta stimolazione tattile (ad es. picchiettare la cute) può causare un dolore crescente ad ogni stimolo e quando questo cessa può permanere una sensazione di dolore che si prolunga (iperpatia).³⁶

Sistema algico (*pain system*)

Sistema neuro-ormonale complesso, a proiezione diffusa, in cui si possono riconoscere tre sottosistemi: i) un sistema afferente, che porta gli impulsi nocicettivi dalla periferia ai centri superiori; ii) un sistema di ricezione che *decodifica* l'informazione valutandone la pericolosità e predisponendo la strategia della risposta motoria, neurovegetativa, endocrina e/o psico-emotiva; iii) un sistema di *modulazione* e controllo che provvede ad inviare impulsi inibitori al midollo spi-

nale allo scopo di ridurre la potenza degli impulsi nocicettivi afferenti.³⁷

Sistema endocannabinoide endogeno

Sistema biochimico costituito da molecole di natura lipidica bioattive, agenti localmente dove vengono prodotte e dove vengono rapidamente degradate. Esso è composto da recettori cannabinoidi, i loro ligandi endogeni (gli endocannabinoidi) e le proteine coinvolte nel metabolismo e nel trasporto degli endocannabinoidi. La sua denominazione deriva dalla pianta di cannabis poiché alcuni fitocannabinoidi in essa presenti mimano gli effetti degli endocannabinoidi legandosi ai medesimi recettori. I cannabinoidi endogeni a tutt'oggi identificati sono l'anandamide (AEA), il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG, il 2-arachidonil-gliceril-etero (noladin, 2-AGE), la virodamina e la N-arachidonoildopamina (NADA), la palmitoiletanolamina (PEA), che si legano a specifici recettori, i recettori per i cannabinoidi tipo 1 e 2. Il sistema endocannabinoide sembra essere coinvolto in un gran numero di processi fisiologici, quali, ad esempio, il controllo motorio, la memoria e l'apprendimento, la percezione del dolore, la regolazione dell'equilibrio energetico e l'assunzione di cibo.³⁸ La scoperta dei recettori per i cannabinoidi e dei loro ligandi lipidici endogeni (endocannabinoidi) ha fatto ipotizzare un enorme potenziale numero di applicazioni terapeutiche che potrebbero derivare dalla modulazione dell'attività del *sistema endocannabinoide*: malattie metaboliche, infiammazione e dolore, malattie cardiovascolari, obesità, malattie respiratorie e del SNC del sistema nervoso centrale (schizofrenia, sclerosi multipla), ansietà, depressione, neoplasie, malattie gastroenteriche e muscolo-scheletriche, malattie oculari (glaucoma, degenerazioni retiniche, neuriti).³⁹

Soglia di dolore

Esperienza soggettiva dell'individuo corrispondente alla più piccola esperienza di dolore che un soggetto può riconoscere come tale.

Somatostatina

Antagonista recettoriale del sistema degli oppiacei endogeni, può pertanto inibire l'analgesia.

Sostanza P

È anche un neurotrasmettitore oltre a essere responsabile del mantenimento del dolore infiammatorio; si trova localizzata prevalentemente nelle corna posteriori del midollo spinale.

Strategia integrata nella gestione del dolore

Il *management* integrato del dolore dovrebbe presupporre i seguenti elementi: i) riconoscere e trattare il dolore fisico, secondo le scale di valutazione correnti, sulla base una diagnosi circostanziata (auspicabilmente con individuazione del *pain generator*); ii) prestare attenzione alle componenti personali del dolore; iii) prevenire piuttosto che alleviare *il bisogno* in modo estemporaneo; iv) adattare le modalità di somministrazione a quelle preferite dal paziente, anche in riferimento alla semplicità d'impiego dei farmaci e per un uso domiciliare; v) personalizzare il tipo di farmaco e i dosaggi in base alle caratteristiche e alle abitudini del paziente, alla malattia e alle comorbidità concomitanti; vi) garantire la terapia ottimale; vii) inserire la terapia farmacologica all'interno di una buona interazione con il paziente e la sua famiglia;^c viii) ottenere il consenso informato scritto; ix) prendere in carico e farsi carico della gestione dei problemi del paziente, con adeguato controllo dopo l'implementazione della terapia; x) garantire una stretta collaborazione tra diverse figure mediche specialistiche, il personale infermieristico e il medico di medicina generale, ricorrendo a consultazioni specialistiche in caso di dubbi; xi) ricorrere alla sedazione solo quando non esiste altra alternativa; xii) documentare tutto il processo diagnostico-terapeutico ed assistenziale.

Stimolo nocicettivo

Un evento attuale o potenziale di danno tissutale trasdotto e codificato dai nocicettori.

Tabelle equianalgesciche o tabelle di conversione

Tabelle che comparano le dosi equianalgesciche dei differenti oppioidi (e, in alcuni casi, di differenti formulazioni dello stesso oppioide). Tali tabelle sono state costruite sulla base di studi su singola dose in volontari sani e, solo in alcuni casi, *confermate* da studi clinici in pazienti con dolore cronico. Non tengono conto di alcune importanti variabili del mondo reale, quali l'età e il genere del paziente, le sue caratteristiche genetiche (es., polimorfismo dei recettori oppioidi), eventuali disfunzioni d'organo (es., fegato, reni), comorbidità, durata di esposizione ad una terapia oppioide, interazioni con altri farmaci (es., farmaci metabolizzati dal cito-

^c *Informare il paziente e la sua famiglia:* Il paziente e i familiari vanno informati sugli effetti collaterali dei farmaci, particolarmente degli oppioidi, nonché sul fatto che essi possono comparire nei primi tre giorni dall'inizio del trattamento per evitare che si sviluppi da parte del paziente e dei familiari oppiofobia e si riduca l'aderenza al trattamento.

romo P450).⁴⁰ Tale metodica è tuttora oggetto di discussione e di ampio dibattito, particolarmente per l'uso operativo di tali tabelle, che hanno rapporti di conversione incoerenti e variabili, con linee guida di conversione dei dosaggi inserite nel foglietto illustrativo degli oppioidi (specialmente degli oppioidi più recenti a rilascio prolungato), potenzialmente pericolose, con rischio di tossicità, di overdose fino ad eventi fatali, anche per la variabilità individuale nella risposta ai diversi oppioidi.^{41,42} Vedi anche: *Rotazione di oppioidi (switching)*.

Tapering

Graduale diminuzione della dose di un farmaco: può comportare una dose giornaliera inferiore fino alla cessazione del farmaco.

Tempo di risposta

Tempo necessario per ottenere effetti terapeutici, a seconda della via di somministrazione degli oppiacei: i) per os a immediato rilascio: 15'-60'; ii) per os lento rilascio: 60'-90'; iii) per via EV: 1'; iv) sottocute: 15'-30'; v) intraliquor: 15'-60'.

Tender area

La *tender area* è una zona dolente alla digitopressione. Corrisponde ad un'area allodinica in cui lo stimolo responsabile (la digitopressione), che normalmente non evoca dolore, induce invece sensazione di dolore per ridotta soglia di percezione, per liberazione locale di metaboliti algogeni.

Tenderness

Equivale a dolorabilità o dolore evocato, non spontaneo.

Tender points e trigger points

La differenziazione tra *tender* e *trigger points* può essere utile per la diagnosi differenziale fra fibromialgia e sindrome mio-fasciale. I *tender points* sono punti dolenti alla pressione localizzati in parti ben individuate del corpo, con dolore evocato solo a livello locale, mai a distanza. Se si hanno punti dolenti alla pressione con dolore circoscritto e questi sono numerosi e diffusi bilateralmente (criterio 11 su 18) si può ipotizzare una fibromialgia. Se invece, i punti sono spontaneamente dolenti e proiettano il dolore in aree distanti si tratta probabilmente di dolore miofasciale. Un'altra differenza è data dalle manifestazioni psico-affettive della fibromialgia (umore depresso, ansia

cronica, astenia, scarsa concentrazione, ecc.) e quasi mai nella sindrome miofasciale. I *trigger points* sono invece aree dolorose localizzati in uno o più muscoli, situati nella miofascia, strato di tessuto connettivo avvolgente il muscolo, all'interno della fascia che funge da contenitore. Si può palpare come una benderella o sottoforma di noduli dolenti nel contesto del muscolo, con tendenza ad ampliare l'area dolorifica, per alterazione del microcircolo e possibilità di comparsa di ulteriori *trigger points* (vedi).

TENS - Stimolazione elettrica nervosa transcutanea

Acronimo di *trans cutaneous electrical nerve stimulation* (TENS, stimolazione elettrica nervosa transcutanea), utilizzata soprattutto per controllare alcune condizioni dolorose acute o croniche. Consiste nell'applicazione sulla cute di lievi impulsi elettrici, che attivano fibre nervose di grosso diametro riducendo la percezione del dolore. L'effetto antalgico della TENS è determinato dall'inibizione delle afferenze nervose coinvolte nella trasmissione nocicettiva (teoria del controllo a cancello o del *gate control*).

Terapia cronica con oppioidi

L'uso quotidiano o quasi quotidiano di oppioidi per almeno 90 giorni, spesso a tempo indeterminato.

Terapia del dolore

L'insieme di interventi diagnostici e terapeutici volti a individuare e applicare alle forme morbose croniche *idonee e appropriate terapie* farmacologiche, chirurgiche, strumentali, psicologiche e riabilitative, *tra loro variamente integrate*, allo scopo di elaborare idonei percorsi diagnostico-terapeutici per la soppressione e il controllo del dolore (Legge 15 Marzo 2010, n. 38, Art. 2. Definizioni).

THC-tetraidrocannabinolo

Il *delta-9-tetraidrocannabinolo* (detto comunemente THC, delta-9-THC o tetraidrocannabinolo), uno dei maggiori e più noti principi attivi della *cannabis*, può essere considerato il capostipite della famiglia dei fitocannabinoidi. La marijuana contiene il cannabinoide THC.

Tipi di dolore

Acuto

Esordio improvviso, si presenta pungente, localizzato, può irradiarsi; insorge per un periodo limitato di

tempo; il dolore acuto, conseguente ad un trauma o a un intervento chirurgico, rappresenta un allarme che avverte il soggetto di un pericolo e delle necessità di ricorrere a un intervento (dolore=sintomo). In genere, il dolore acuto ha una durata inferiore ai 15 giorni.

Cronico

Non chiaramente definito, sordo, persistente, diffuso, persiste per più di 3-6 mesi; non è sempre riferibile ad un evento causale; diventa una patologia a se stante, per cui il paziente può presentare segni di depressione e di prostrazione.

Dolore cronico benigno

i) Articolare-muscolo-scheletrico; ii) neuropatico (centrale/periferico); iii) cefalea.

Dolore cronico da cancro

Continuo

Intermittente

Superficiale

Profondo

È importante differenziale il dolore superficiale da quello profondo (viscerale o articolare). Nel primo caso il paziente avverte, almeno alla prima stimolazione (ad esempio, per un taglio, una folgorazione, contatto con caustici), un dolore epicritico molto ben localizzabile. Nel caso di visceri interni, a causa della minore innervazione, il dolore è avvertito in maniera meno definita, più grossolana, descritto come sordo o *dolore protopatico*, spesso di difficile diagnosi per il medico.

Recidivo

Come spesso in cefalgie e nevralgie.

Persistente

La permanenza dello stimolo nocicettivo rendono il dolore *persistente*.

Nocicettivo

Dolore che origina da un danno attuale o temuto di un tessuto non nervoso e che è conseguente alla attivazione dei nocicettori. Il termine è utilizzato in opposizione al dolore neuropatico. Il termine viene utilizzato per descrivere il dolore in presenza di una integrità funzionale del sistema somatosensoriale in contrasto con il dolore neuropatico in cui la funzione del sistema è anormale. Il dolore nocicettivo può essere viscerale o somatico.

i) *Viscerale*: Determinato da stimolazione di terminazioni nervose libere di organi interni (nocicettori), a distribuzione vaga, profondo, sordo e

dolente, spesso associato a nausea, vomito, alterazione della pressione e del battito cardiaco. Il dolore in genere si proietta sull'area cutanea sovrastante (dolore riferito). Se è colpito un organo cavo, si può manifestare anche come dolore colico.

ii) **Somatico**: Determinato da stimolazione di terminazioni nervose libere cutanee o superficiali (nocicettori), (per infiltrazione neoplastica o per reazione infiammatoria) a livello cutaneo, muscolare, connettivale, del periostio; lo stimolo che produce il dolore è evidente (ad esempio, trauma). È solitamente descritto come ben localizzato, puntorio o gravativo, tende ad essere responsivo agli analgesici, può essere anche dovuto a un organo viscerale affetto da patologia.

Neuropatico

È causato da un danno al sistema nervoso periferico o centrale, non è evidente uno stimolo particolare, normalmente proiettato nell'area innervata dalle terminazioni colpite. Descritto prevalentemente come urente, trafittivo, a scossa elettrica, intermittente, lancinante, a fitta, parossistico, con parestesie/disestesie, può persistere malgrado la terapia antalgica. La sindrome dell'arto fantasma, è un esempio di dolore neuropatico.

Tipi comuni di dolore neuropatico

Dolore neuropatico periferico

- Infiammazione acuta e cronica con demielinizzazione;
- Poliradiculoneuropatia;
- Polineuropatia alcolica;
- Polineuropatia indotta dalla chemioterapia;
- Neuropatia da intrappolamento dei nervi (es. s. del tunnel carpale);
- Neuropatia sensoriale del paziente HIV+;
- Neuroalgie iatrogene (es. dolore post-mastectomia e post-radiculotomia);
- Neuropatia sensoriale idiopatica;
- Compressione o infiltrazione dei nervi da massa tumorale;
- Neuropatia diabetica dolorosa;
- Dolore dell'arto fantasma;
- Neuroalgia post-erpetica;
- Neuroalgia post-radiazioni;
- Radiculopatia cervicale, toracica e lombosacrale;
- Radiculopatia ad esposizione di sostanze tossiche;
- Nevralgia del trigemino;
- Neuroalgia post-traumatica.

Dolore neuropatico centrale

- Mielopatia compressiva da stenosi spinale;
- Mielopatia da HIV;

- Dolore correlato a sclerosi multipla;
- Dolore correlato a Morbo di Parkinson;
- Mielopatia post-ischemica;
- Mielopatia post-irradiazione;
- Dolore post-stroke;
- Dolore per trauma spinale;
- Siringomielia.

Dolore misto

In clinica non è sempre semplice differenziare tra i due meccanismi patogenetici, anche in considerazione del fatto che in molti casi coesistono le due patogenesi, quella nocicettiva e quella neuropatica; in molti casi, in clinica si usa la definizione di *dolore misto*, spesso abusandone.

Dolore totale

Il *dolore cronico* è una condizione di sofferenza fisica ed esistenziale definita anche *dolore totale*, coinvolgente la *sfera fisica*, la *sfera psichica*, la *sfera socio-economica* e quella *spirituale*.⁴³

Titolazione con morfina

Il metodo più semplice di *titolazione* è impiegare la morfina a rilascio immediato ogni 4 ore ed utilizzare la stessa dose per il *breakthrough pain*. La dose di *salvataggio* dovrebbe essere data, quando richiesta, fino ad una ogni ora e la dose di morfina quotidiana dovrebbe essere *rititolata* giornalmente. Se il dolore si ripresenta stabilmente prima della dose successiva di morfina occorre aumentare la dose. La morfina a rilascio immediato va somministrata ogni 4 ore e quella a rilascio prolungato ogni 8-12-24 ore. Il paziente *stabilizzato* deve poter accedere a *dosi di salvataggio* per trattare il *breakthrough pain*. I pazienti che ricevono dosi di morfina a rilascio immediato ogni 4 ore, necessitano di *una dose doppia notturna*.

L'inizio della terapia con la morfina orale a rilascio immediato in pazienti *mai trattati* con oppioidi può essere iniziato e titolato nella maniera seguente:

- *Prima giornata*: morfina solfato (ad esempio, *Oramorph*) 5 mg (4 gtt) ogni 4 ore. Qualora il dolore non sia controllato, si deve somministrare ogni 4 ore una dose identica (*dose di soccorso*) attendendo un'ora dall'ultima somministrazione.
- *Seconda giornata*: la dose è la somma delle dosi standard (30 mg) e quelle di soccorso (5 mg per ogni dose) e la nuova dose deve essere suddivisa in 6 dosi (per es. se due dosi di soccorso: 30 mg+10 mg=40 mg: 6=6,25 mg (5 gtt ogni 4 ore o al bisogno).
- *Mantenimento*: la rivalutazione della dose deve es-

sere ripetuta ogni 24 ore sino a che si raggiunge un livello di dolore giudicato sopportabile dal paziente, oppure fino a quando non è possibile incrementare ulteriormente la dose a causa di eventi avversi intrattabili. Nei pazienti stabilizzati con morfina orale a pronto rilascio si deve prendere in considerazione la conversione del medesimo quantitativo giornaliero in forma di rilascio controllato nelle due somministrazioni giornaliere (ad esempio: MS contin 10-30-60-100 mg X 2).

- *Deve sempre essere disponibile una dose di soccorso:* la prima dose a lento rilascio deve essere assunta nel momento in cui dovrebbe essere assunta la successiva a pronto rilascio.
- *Alcuni suggerimenti pratici:* i) impiegare un dosaggio più basso nei pazienti *naïve*; ii) il dosaggio dovrebbe essere guidato dalle tabelle di equianalgesia nei pazienti in terapia con oppioidi; iii) aumentare la dose giornaliera del 30-40% se il dolore non è controllato; iv) lasciare una dose di salvataggio in formulazione pronta (es. 1/6 della dose/die per la morfina, 1/3 per l'ossicodone).

Tolleranza

Riduzione della sensibilità ad un farmaco in seguito a ripetute somministrazioni, con conseguente necessità di dosi maggiori per ottenere lo stesso livello di effetto. La tolleranza si verifica quando sono necessarie alte dosi di farmaco per produrre lo stesso effetto o quando la stessa dose ha perso efficacia. La tolleranza è l'effetto biologico prodotto da una precedente esposizione al farmaco; quando s'instaura è una tolleranza crociata verso gli altri oppiacei. *Assuefazione* e *tolleranza* sono due termini spesso utilizzati come sinonimi. In realtà fra tali fenomeni esistono alcune differenze. La tolleranza è un fenomeno biologico per cui il prolungato utilizzo di alcuni farmaci provoca la riduzione del loro effetto farmacologico. Per raggiungere lo stesso effetto farmacologico è necessario elevare la dose del farmaco stesso. L'assuefazione indica più generalmente la diminuzione dell'effetto di un medicamento con l'andare del tempo e ha spesso connotazione psicologica. Questi due fenomeni sono correlati con l'instaurarsi di dipendenza fisica e psicologica che caratterizza l'abuso di oppioidi e di altre molecole come le benzodiazepine. La crisi di astinenza si verifica quando si interrompe la somministrazione del farmaco che ha provocato la dipendenza.

Tolleranza al dolore

Esperienza soggettiva dell'individuo corrispondente al massimo livello di dolore che un soggetto è preparato a sopportare.

Trigger points

I *trigger point* (TP) non costituiscono una realtà anatomica ma funzionale, consistendo in una circoscritta zona miofasciale dove i nocicettori sono *iperirritabili* per l'azione locale di metaboliti algogeni (serotonina, istamina, bradichinina, prostaglandine) che si trova in una banda muscolare rigida (*taut band*) entro il muscolo o nella sua fascia.⁴⁴

Uso improprio (*misuse*) di un farmaco

Uso improprio uso di un farmaco (per uno scopo medico) diversamente da come prescritto o indicato, sia intenzionale che non, a prescindere dai possibili rischi.

Uso razionale degli analgesici

Alcune regole dovrebbero essere rispettate all'uopo: i) utilizzo della via meno invasiva; ii) somministrazione ad intervalli regolari; iii) somministrazione sequenziale; iv) trattamento personalizzato.

Uso topico dei FANS

I FANS somministrati per via locale sono in grado di fornire buoni livelli di sollievo dal dolore: l'effetto del diclofenac topico è equivalente a quello dei FANS somministrati per os nell'artrosi del ginocchio e della mano, ma non sono disponibili evidenze per altre condizioni dolorose croniche. L'incidenza di eventi avversi locali è aumentata con FANS topici, ma quella di eventi indesiderati gastrointestinali è ridotta rispetto ai FANS somministrati per via orale.⁴⁵

Watchful dose

Dose di morfina su cui vigilare attentamente: morfina o dose equivalente superiore a 200 mg/die. Già per dosi superiori a 90-100 mg/die è necessario uno stretto controllo, proprio per evitare un sovradosaggio che nel 12% dei casi può avere conseguenze severe.

Vie di somministrazione degli analgesici

La via di somministrazione ottimale e di prima scelta nella terapia del dolore dovrebbe essere quella meno invasiva, semplice, ben tollerata, non dolorosa: da questo punto di vista la via orale o, in seconda istanza, quella trans dermica sembrano le più gradite al paziente. La via orale di somministrazione della morfina è quella indicata in prima istanza dall'OMS. Altre vie alternative di somministrazione sono quella

sottocutanea, endovenosa, intramuscolare, rettale, topica (vedi *Uso topico dei FANS*), trans-mucosa (sublinguale, orale, nasale). La via transdermica s'impone nei casi di difficoltà nella deglutizione, di nausea e vomito, di disturbi gastrointestinali, in pazienti non autosufficienti e non collaboranti e in caso di trattamento poli-farmacologici complessi. La scelta della terapie e della via di somministrazione più adeguata si basa su una valutazione clinica globale del paziente, sull'anamnesi farmacologica, sulle capacità di adesione del paziente alla terapia e sul contesto di cura (*setting* assistenziale, famiglia e *caregivers*), in base alle necessità terapeutiche, allo stato degli accessi venosi, della cute e del tessuto sottocutaneo, degli indici di laboratorio e delle mucose orali e nasali.⁴⁶

Via endovenosa di somministrazione della morfina

L'infusione endovenosa (EV) di morfina potrebbe essere preferibile nei seguenti soggetti: i) nei pazienti con sistemi EV a permanenza; ii) nei soggetti con edema generalizzato; iii) nei pazienti che sviluppano eritema, irritazioni o ascessi sterili con la somministrazione SC; iv) nei soggetti con disturbi della coagulazione; v) nei pazienti con circolazione periferica precaria. Nell'impiego della morfina per via EV vanno richiamati alcuni concetti di fondo:⁴⁷

- La morfina è molto idrofila e poco lipofila;
- Il picco plasmatico si ha dopo 3 min;
- Il picco di analgesia si ha dopo 15-30 min;
- Il passaggio attraverso la BEE avviene lentamente e in modo ritardato rispetto al picco plasmatico; per questo, nonostante la si ritrovi già dopo 5 min nei liquidi cefalo-rachideo, l'effetto terapeutico si ha dopo oltre 10-15 min;
- Per questo occorrerebbe attendere 30 min tra una somministrazione e l'altra di morfina.

Via sottocutanea di somministrazione della morfina

Di norma, la somministrazione di morfina per via intramuscolare non è consigliata per il dolore oncologico cronico perché la via sottocutanea è più semplice e meno dolorosa, se il paziente non è in grado di assumere la morfina per os. Le indicazioni all'impiego della via sottocutanea (SC) sono le seguenti: i) disfagia severa; ii) nausea, vomito intrattabili; iii) occlusione intestinale inoperabile; iv) dolore non controllato anche con alte dosi di morfina per os; v) malattia in fase terminale; vi) pazienti che richiedono morfina parenterale continua.

I vantaggi della via SC sono diversi: i) evita l'ampia variabilità interindividuale; ii) evita il metabolismo

epatico di primo passaggio; iii) evita picchi dei 2 principali metaboliti per la gradualità del raggiungimento dello *steady state*; iv) aumenta la biodisponibilità del farmaco ad oltre il 90%; v) minore tossicità acuta; vi) alternativa per i pazienti intolleranti; vii) apporto conversione OS/SC o EV: 3/1 (se e la dose è 360 mg die per os, si passa a 120 mg die SC/EV).

Nel passaggio dalla via orale alla sottocutanea si consiglia di iniziare con un bolo SC di 1/10 della dose giornaliera programmata. Le modalità di somministrazione SC possono essere diverse: i) *boli intermittenti* ad orari fissi; ii) *infusione continua* con pompa; iii) *boli autosomministrati* dal malato con dosaggi fissi, intervalli di tempo e numero massimo di somministrazioni prestabilite, *con pompa infusione elastomerica programmata (PCA-patient controlled analgesia)*; iv) *infusione continua con boli autogestiti (PCA)* o somministrati dal personale infermieristico.

Via transdermica di somministrazione degli analgesici

La via transdermica rappresenta un'importante opportunità terapeutica. Le condizioni cliniche che determinano la scelta della via transdermica sono: i) pazienti con patologie gastrointestinali (tumore gastrointestinale, diabetici con ritardato svuotamento gastrico, pazienti con nausea e vomito, disturbi gastro-intestinali, ecc.); ii) pazienti che non possono ingerire (difficoltà di deglutizione) o tollerare farmaci per via orale (gastrite); iii) pazienti non autosufficienti: anziani, allettati (fasi avanzate/terminali, politraumatizzati, ecc.); iv) pazienti in politerapia complessa; v) preferenze personali dei pazienti: non vogliono ingerire pillole; non vogliono aderire/ricordare gli orari prescritti; rifiutano la malattia.

I vantaggi della via transdermica sono diversi: i) nessun effetto di primo passaggio epatico; ii) indipendenza dalla capacità d'assorbimento intestinale e dall'assunzione di cibo; iii) ideale per i pazienti con difficoltà di deglutizione e/o disturbi gastrointestinali; iv) rilascio protratto nel tempo → lunga durata d'azione → maggiore intervallo di somministrazione → minore numero di somministrazioni; v) miglior *compliance* del paziente; vi) semplicità d'uso.

Bibliografia

1. APS-AAPM. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain - Evidence review; 2009. Available from: http://www.americanpainsociety.org/uploads/pdfs/Opioid_Final_Evidence_Report.pdf
2. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. The American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of

- chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10:113-30.
3. International Association for the Study of Pain-IASP Taxonomy, updated from "Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214), Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
 4. Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
 5. Azienda Ospedaliera di Siena. Concetti di farmacologia clinica applicati al dolore cronico nel malato oncologico-Corso di Formazione Progetto Ospedale Senza Dolore. Disponibile a: http://www.ao-siena.toscana.it/ospedale_senza_dolore/FORMAZIONE%20AREA%20MED-ICA/Dolore_farmacologia_clinica.pdf
 6. Bricca MA (Coordinamento a cura di). Glossario sulla gestione del dolore postoperatorio; 2008. Disponibile a: http://www.scamilloforlanini.rm.it/html/file_allegati/osp_sen_dol5.pdf
 7. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183:630-41.
 8. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* 2013;33:195-209.
 9. Gelinas C, Fillion L, Puntillo K. Item selection and content validity of the critical-care pain observation tool for non-verbal adults. *J Adv Nurs* 2008;65:203-16.
 10. Stites M. Observational pain scales in critically ill adults. *Crit Care Nurse* 2013;33:68-79.
 11. Hasenbring MI, Rusu AC, Turk DC. Medical classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986;Suppl 3:51-226.
 12. Zappatella J. Breakthrough pain. In: 5th Bristol Opioid Conference, in association with the EAPC and the EPCRC, "Revising the EAPC recommendations on opioids in cancer pain", 8-9 February 2010, Bristol, UK.
 13. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
 14. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94:832-9.
 15. Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;13:331-8.
 16. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1331-46.
 17. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: a new theory. *Science* 1965;150/3699:971-9.
 18. IASP, Pavia Pain School. Tassonomia. Disponibile a: <http://www.paviapainschool.it/html/news/it/Glossario.asp>
 19. Decreto-Legge 20 marzo 2014, n. 36. Disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale. (14G00047). GU Ser. Gen. n. 67, 21/3/2014, disponibile a: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/3/21/14G00047/sg>
 20. CEVEAS (Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria). Cure palliative in oncologia, Pacchetti Informativi e altri documenti. Disponibile a: <http://www.ceveas.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/229>
 21. Kolodny A, Von Korff M. Physicians for responsible opioid prescribing. Available from: www.responsibleopioidprescribing.org
 22. Dal Santo P. Fisiopatologia del dolore in età geriatrica. Geragogia.net, disponibile a: <http://www.geragogia.net/editoriali/dolore.html>
 23. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A, Barresi L. Investigation of an opioid response categorization in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:347-52.
 24. Progetto ASCO. Area dolore - Cure palliative. [Numero 54 – articolo 2. Luglio 2011] il metabolismo degli oppiacei. Disponibile a: <http://www.progettoasco.it/numero-54-articolo-2-luglio-2011-il-metabolismo-degli-oppiacei-3/#.VHYz5MRd7Wc>
 25. Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesic. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1985;5:163-73.
 26. Rocchetti L. La terapia del dolore: non solo farmaci. Informazioni sui Farmaci, Anno 2007, n. 4.
 27. Raccomandazioni Intersocietarie Italiane (SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC) sulla gestione del dolore in emergenza; 2014. Disponibile a: <http://www.siaarti.it/le-prime-linee-guida-italiane-sul-trattamento-del-dolore-in-emergenza/>
 28. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol* 2007;18:ii92-4.
 29. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the pain assessment in advanced dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc* 2003;4:9-15.
 30. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med* 2011;25:494.
 31. Abbey J, De Bellis A, Piller N, et al. The Abbey pain scale. Funded by the JH & JD Gunn Medical Research Foundation 1998-2002.
 32. Montgomery SA, Asberg M. New depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
 33. Snow AL, Weber JB, O'Malley KJ, et al. NOPPAIN: a nursing assistant-administered pain assessment instrument for use in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:240-6.
 34. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle, WA: IASP Press; 1994.
 35. Wheeler AH, Berman SA. Complex regional pain syndromes; 2012. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1145318-overview#showall>
 36. Kirkpatrick AF. Reflex sympathetic dystrophy/complex

- regional pain syndrome (RSD/CRPS); 2014. Available from: <http://www.rsdfoundation.org/en/ItalianCPG2.html>
37. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D, ed. *The skin senses*. Springfield: Charles C. Thomas; 1968.
 38. OICPWAPP - SWITCH. Milano: IBIS Informatica; 2012. Disponibile a: http://oicpwapp.info/Public/switch_page.php
 39. Bellamoli E, Seri C, Bricolo F, et al. Il sistema endocannabinoide e le sue funzioni. In: Serpelloni G, Bricolo F, Gomma M, eds. *Elementi di neuroscienze e dipendenze. Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze*. 2nd ed. Verona: Dipartimento delle Dipendenze; 2010. pp 77-84. Disponibile a: <http://iport.dronet.org/com/filedownloadlink/allegatoA.php?key=586&lingua=1>
 40. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006;58:389-462.
 41. Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med* 2012;13:562-70.
 42. Webster LR, Fine PG. Overdose deaths demand a new paradigm for opioid rotation. *Pain Med* 2012;13:571-4.
 43. Saunders C, ed. *The management of terminal malignant disease*. 2nd ed. London: Arnold Publications; 1984.
 44. Win Algos. Conoscenza della terminologia algologica. Disponibile a: <http://www.winalgos.com/conoscenza%20della%20terminologia%20algologica.htm>
 45. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007400.
 46. Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo di Melegnano. Percorso diagnostico-terapeutico (PDTA) terapia del dolore oncologico; XII DIPO ASL MI 2, 30/07/12.
 47. Coda B. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. pp 329-358.
-
- ### Sitografia open access
- WHO: <http://www.who.int/cancer/palliative/en/> ; <http://www.whocancerpain.wisc.edu/contents.html>
 - SIGN: <http://www.sign.ac.uk/> ; <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/136/index.html>
 - CeVEAS: <http://www.ceveas.it/> ; <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/@@search?SearchableText=dolore>
 - Anderson A, Fine PG, Fishman S. Opioid prescribing: clinical tools and risk management strategies [CME monograph]. American Academy of Pain Management; 2009. Available from: http://www.cccity.com/aapm/2009/opioids/opioids_print.pdf
 - Dews TE, Mekhail N. Safe use of opioids in chronic non-cancer pain. *Cleveland Clin J Med* 2004;71:897-904. Available from: <http://www.ccjm.org/content/71/11/897.full.pdf+html>
 - Pain Treatment Topics. Available from: <http://updates.pain-topics.org/>
 - Fine PG, Portenoy RK. *A Clinical guide to opioid analgesia*. New York: Vendome Group Health Care Division; 2007.
 - CeVEAS. Morfina orale e altri oppioidi nel dolore oncologico; ottobre 2004. Disponibile a: <http://www.ausl.re.it/phocdownload/761/dolore-oncologico.pdf>
 - Compassion and Support at the End of Life. Equianalgesic table for adults. Available from: [http://www.compassionandsupport.org/pdfs/professionals/pain/equi_table_\(EX\).pdf](http://www.compassionandsupport.org/pdfs/professionals/pain/equi_table_(EX).pdf)
 - University of North Carolina Hospitals. UNC Health Care Guideline; updated 2009. Available from: <https://www.med.unc.edu/aging/fellowship/current/curriculum/palliative-care/UNC%20Equianalgesic%20Card%20-Dec2009.pdf>
 - RxFiles. Opioids for chronic non-cancer pain (CNCP) management in the elderly; 2011. Available from: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/opioids-pain-elderly-qanda.pdf>
 - Opioid toxicity and alternative opioids. Palliative care fixed resource session. Available from: <http://www.cphs.mvm.ed.ac.uk/groups/ppcrg/images/teachingres/Opioid%20Toxicity%20and%20alternative%20opioids.pdf>
 - http://www.kck.usm.my/husm/pharmacy/images/cpe/aida_pain.pdf
 - <http://m.ckj.oxfordjournals.org/content/2/2/111.full.pdf>

Epidemiologia del dolore cronico

Giuseppe Civardi,¹ Luca Zanlari,¹ Patrizia Mordenti²

¹UOC Medicina Interna, Day Hospital Oncologico Ematologico, Presidio Ospedaliero della Val d'Arda, Fiorenzuola d'Arda (PC); ²UO Oncologia Territoriale, Azienda USL di Piacenza, Italia

Introduzione

Il dolore cronico costituisce uno dei principali problemi sanitari a livello mondiale: esso coinvolge una popolazione estremamente vasta, che si amplifica in modo esponenziale all'aumentare delle fasce di età. Secondo studi epidemiologici sulla popolazione generale colpisce circa il 16% della popolazione sopra i 40 con un trend in incremento che fa prevedere per il 2020 una prevalenza di oltre il 18%. Con l'aumentare dell'età e della prevalenza delle malattie degenerative in particolare osteoarticolari, anche la percentuale di persone che accusano un dolore cronico aumenta in maniera preoccupante fino ad arrivare al 49-84% nei soggetti anziani istituzionalizzati.¹ Il sesso femminile è colpito in maggior percentuale l'impatto sulla qualità della vita è devastante: il dolore cronico porta a disabilità nel 9,4% dei soggetti maschi e nel 9,9% delle femmine.

In uno studio condotto alcuni anni fa in Scozia² mediante questionari raccolti su un campione di popolazione dai 25 anni in su, veniva osservata una prevalenza di dolore cronico nella popolazione studiata pari al 50,4%, cioè al 46,5% dell'intera popolazione. I pazienti con dolore severo rappresentavano il 15,8% della popolazione studiata. Il sesso femminile, l'età avanzata, la mancanza di occupazione e il vivere in condizioni disagiate costituivano fattori predittivi per una maggiore prevalenza di sintomatologia dolorosa. Una successiva rivalutazione a distanza di quattro anni della medesima popolazione effettuata dallo stesso gruppo di ricerca³ dimostrava come la sintomatologia

dolorosa permanesse stabile negli istessi soggetti, con scarsa tendenza alla remissione.

Del tutto recentemente,⁴ uno studio epidemiologico focalizzato sulla popolazione anziana (maggiore di 65 anni) è stato condotto con metodiche simili negli Stati Uniti, rilevando una prevalenza di dolore cronico in questa popolazione del 52,9%. Non si evidenziano sostanziali differenze per le varie classi di età, stato cognitivo, o situazione residenziale (domicilio o casa di riposo). Invece la prevalenza del sintomo era maggiore tra le donne, i soggetti obesi e quelli affetti da depressione. Il 74,9% dei soggetti interessati presentava dolore in siti multipli.

Anche l'impatto economico è considerevole: il 18% degli anziani americani assume analgesici e il 65% di questi per periodi superiori a sei mesi.⁵ Ogni anno negli Stati Uniti vengono effettuate per problemi di dolore 7 milioni di visite mediche e perse 30 milioni di giornate lavorative, con costi economici globali pari all'1-2,5% del prodotto interno lordo nei principali Paesi industrializzati. In un recente lavoro di Gaskin *et al.*,⁶ venivano valutati sulla base di dati di registro i costi cumulativi del dolore cronico sul sistema sanitario americano, dei costi legati alla perdita di produttività: tali costi ammontavano ad una cifra astronomica, collocantesi tra i 560 e i 635 miliardi di dollari, nettamente superiore a quanto assorbito in termini di risorse dalle patologie cardiologiche, da quelle oncologiche o dal diabete e dalle sue complicanze.

In una recente messa a punto degli aspetti epidemiologici del dolore cronico in Europa⁷ emergono alcuni aspetti particolarmente importanti: secondo i dati più recenti, infatti il dolore cronico colpisce circa il 20% della popolazione europea e vi sarebbe una forte correlazione con alcuni fattori sociali e demografici come il sesso femminile, l'età avanzata, il basso livello socio-economico, particolari retroterra geografici e culturali ed una storia di abusi e violenza interpersonale (Tabella 1).⁷ Inoltre un'altra importante considerazione è basata sulle previsioni della WHO, nelle quali si identificano per il 2030 quattro principali situazioni patologiche come emergenze globali (depressione, cardiopatia ischemica, malattie cerebrovascolari e incidenti stradali), tutte strettamente correlate al problema dolore.

Corrispondente: Giuseppe Civardi, UOC Medicina Interna, Ospedale della val d'Arda, via Roma 8, 29017 Fiorenzuola d'Arda, (PC), Italia.
Tel. +39.0523.989641 - Fax: +39.0523.989720.
E-mail: g.civardi@ausl.pc.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright G. Civardi *et al.*, 2015
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:25-29

Key messages

- i) Il dolore cronico è una patologia estremamente diffusa nella popolazione generale, particolarmente in quella anziana;
- ii) L'impatto sullo stato di benessere e sulla qualità della vita è estremamente rilevante;
- iii) Esso si associa con costi economici diretti e indiretti estremamente elevati;
- iv) Con l'incremento progressivo delle patologie croniche e della popolazione anziana il problema è destinato ad aggravarsi progressivamente nei prossimi anni.

Il dolore in ospedale

Negli ultimi quindici anni, l'attenzione prestata da clinici e autorità sanitaria al problema del dolore in ospedale è progressivamente cresciuta in modo esponenziale. Ciò è avvenuto grazie a diversi studi epidemiologici ben condotti che hanno dimostrato in tutti gli ambiti della medicina clinica quanto il fenomeno fosse importante come prevalenza e come impatto negativo sulla salute dei pazienti. Ovviamente alcune situazioni più eclatanti come il dolore post operatorio e il dolore del parto hanno presentato una priorità assoluta, coinvolgendo precocemente i professionisti più direttamente coinvolti come chirurghi e anestesisti.

Successivamente furono pubblicati diversi studi epidemiologici sulla prevalenza del dolore in ospedale: uno studio condotto in Francia⁸ dimostrò come il 55% dei pazienti ricoverati in un grande ospedale universitario presentassero dolore nei primi giorni di degenza, con una intensità media molto elevata. Inoltre solo il 79% dei soggetti interpellati si dichiarava soddisfatto delle cure ricevute per il dolore. In precedenza, un altro studio⁹ condotto su pazienti critici aveva dato risultati analoghi sia come prevalenza del dolore sia come livello di insoddisfazione rispetto al trattamento ricevuto. È da notare come in questo lavoro, l'intensità del dolore ed anche il livello di insoddisfazione era maggiore nei pazienti più giovani ed attivi.

Come si poteva prevedere, subito dopo il dolore in ambito chirurgico, il dolore da cancro ha ricevuto un'attenzione particolare: secondo Hanks,¹⁰ infatti, più

del 90% dei pazienti oncologici sperimenta dolore nel corso della propria malattia, che diventa particolarmente frequente nelle ultime settimane di vita, tanto da far identificare la paura della malattia cancro con quella del dolore. Questi dati furono sostanzialmente confermati più tardi da Yates *et al.*,¹¹ in una casistica australiana: dal loro studio emerse anche che i pazienti oncologici che soffrivano maggiormente erano gli anziani: inoltre vi era scarsa conoscenza degli effetti dei farmaci antidolorifici ed una eccessivo timore dei loro possibili effetti collaterali.

Negli stessi anni, la ricerca italiana forniva importanti contributi in ambito epidemiologico: nel 2001 uno studio di Trentin *et al.*,¹² fornì per primo una fotografia della situazione negli ospedali italiani, evidenziando alcuni concetti basilari: i) la prevalenza del dolore nei pazienti ricoverati era elevata (attorno al 30%) anche tra i pazienti ricoverati in reparti medici; ii) il personale sanitario tendeva a sottostimare il dolore presentato dal paziente; iii) una gestione non ottimale della terapia antalgica con un eccessivo ricorso alla sola terapia al bisogno ed un importante sottoutilizzo dei farmaci oppiacei. Uno studio più vasto condotto in Liguria pubblicato l'anno successivo¹³ confermava sostanzialmente gli stessi dati, rilevando però una prevalenza del dolore nei reparti di medicina interna superiore (50,6%) con una maggiore frequenza nel sesso femminile. Infine, in uno studio più recente¹⁴ è stato analizzato l'atteggiamento terapeutico contro il dolore in un gruppo di ospedali del Nord Italia: i risultati ottenuti apparivano sconcertanti solo il 30% circa dei pazienti con dolore ricevevano un trattamento e non vi era alcuna correlazione tra intensità del dolore accusato e percentuale di pazienti trattati.

A fronte di questa situazione, nel maggio 2001, il governo italiano promosse la realizzazione del progetto *Ospedale senza dolore* che interessò tutti gli ospedali italiani con lo scopo di migliorare le strategie terapeutiche e di portare una maggiore attenzione al problema da parte degli operatori sanitari. Come era prevedibile, una attenzione prioritaria fu data al dolore post operatorio, al dolore da parto e al dolore oncologico, mentre rimase sullo sfondo il problema del dolore cronico non oncologico che si verifica nei pazienti internistici. In seguito un forte movimento di opinione e l'accumularsi di dati sempre più evidenti sulle dimensioni del problema e sull'inadeguatezza delle competenze messe in campo per combatterlo, portò nel 2010 alla promulgazione della legge n. 38 che, oltre a costituire e a normare ufficialmente le reti per la Terapia del Dolore e per le Cure Palliative, impose la registrazione del sintomo dolore ed il monitoraggio della sua intensità nella documentazione clinica di ogni paziente ricoverato, al pari degli altri parametri vitali come temperatura, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e pressione arteriosa.

Tabella 1. Fattori socio-demografici associati con il dolore cronico.

Sesso femminile
Età avanzata
Basso livello socio economico
Retroterra geografici e culturali
Fattori occupazionali e legati alla mancanza di lavoro
Storia di abusi o di violenza interpersonale

Key messages

- i) Il dolore è un problema rilevante anche per i pazienti ospedalizzati;
- ii) Esso riguarda allo stesso modo pazienti chirurgici e medici: tra questi ultimi la prevalenza del dolore non correlato a cancro supera quello oncologico;
- iii) Vi è un evidente problema di sottovalutazione e sottotrattamento del dolore;
- iv) Il personale sanitario non sempre ha una attitudine ed una preparazione adeguata ad affrontare il dolore nei pazienti ricoverati.

Il dolore in medicina interna: lo studio FADOI-DOMINO

Partendo da questi presupposti, anche il mondo della medicina interna ha cominciato ad interrogarsi sulle proprie capacità di monitorare, valutare ed affrontare sul piano terapeutico il problema dolore.

Per rispondere a questi quesiti, il Centro Studi FADOI ha alcuni anni fa, impostato uno studio osservazionale multicentrico denominato DOMINO (Dolore in Medicina Interna NO) il quale si era prefisso alcuni obiettivi: i) determinare la prevalenza e le caratteristiche dei pazienti ricoverati in reparti di Medicina Interna che presentavano dolore; ii) definire le loro caratteristiche cliniche, il modo con cui il medico internista approcciava il problema e come lo trattava; iii) valutare se l'implementazione di un momento formativo *on site* gestito da tutors esperti sull'argomento e indirizzato a tutto il personale sanitario (medici e infermieri) dell'Unità Operativa avesse la possibilità di incidere positivamente migliorando i comportamenti diagnostici e terapeutici dell'intera équipe, avvicinandoli a quelli previsti dalle migliori evidenze della letteratura.

Furono coinvolte su base volontaria ventisei unità operative di Medicina Interna rappresentative di tutto il territorio nazionale, uniformemente distribuite tra Nord, Centro, Sud e Isole. Lo studio era diviso in tre fasi: una PRE, in cui ogni centro valutava in modo retrospettivo la documentazione clinica di cento pazienti consecutivi per Centro, registrando su una apposita scheda di raccolta dati caratteristiche cliniche dei pazienti, le comorbidità presenti, la presenza/assenza di dolore, le caratteristiche fisiopatologiche, eziopatogenetiche e clinico anamnestiche del dolore che il paziente accusava, il trattamento messo in opera e l'eventuale follow up previsto alla dimissione per il problema dolore. Successivamente, in ogni Centro veniva condotto un programma educativo utilizzando il sistema delle *outreach visit*¹⁵ cioè di un meeting della durata di mezza giornata con un *faccia a faccia* tra un esperto della materia e l'équipe medico infermieristica dell'Unità Operativa. Dopo un intervallo di almeno sei mesi, ogni Centro ripeteva la medesima raccolta dati (fase POST)

su altri 100 pazienti ricoverati consecutivamente per valutare quali modifiche nel comportamento diagnostico/valutativo e terapeutico erano sopravvenute grazie all'intervento formativo. Furono così arruolati un totale di 5200 pazienti, 2600 nella fase PRE e 2600 nella fase POST. La presenza di dolore persistente fu documentata nel 37,5% dei pazienti. Dopo l'intervento educativo, l'intensità del dolore fu valutata il modo appropriato (utilizzando scale di valutazione validate almeno due volte al dì) in una percentuale di pazienti significativamente maggiore (77,4% vs 47,8%, $P=0,0001$) (Figura 1).¹⁶ Una corretta definizione qualitativa in termini fisiopatologici del dolore (patogenesi, durata, sede, tipologia del dolore, ecc.) venne effettuata maggiormente nella fase POST (75,4% vs 62,7%, $P=0,0001$) (Figura 2).¹⁶ Inoltre fu osservato un incremento del 73,3% nell'utilizzo di oppiacei forti nella fase successiva all'intervento formativo.¹⁶

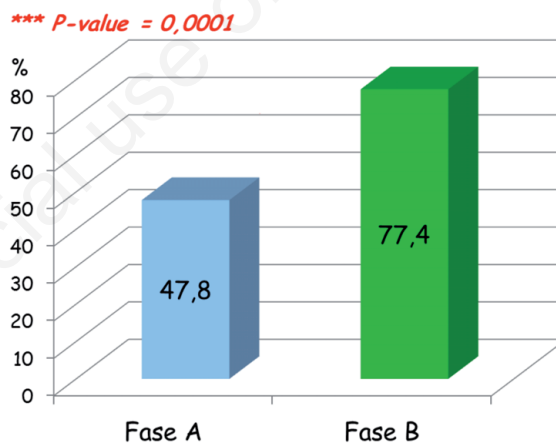


Figura 1. Studio FADOI-DOMINO: percentuale di pazienti con livello di intensità del dolore misurato con le apposite scale riportato in cartella clinica prima e dopo l'intervento formativo.

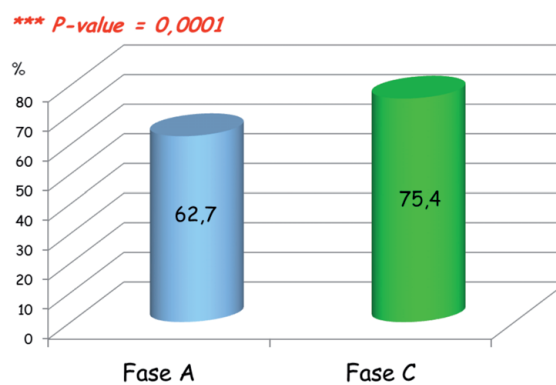


Figura 2. Studio FADOI-DOMINO: percentuale di pazienti con definizione fisiopatologica del sintomo dolore prima e dopo intervento formativo.

Key messages

Lo studio DOMINO ha fornito le seguenti risposte alle domande sopra formulate:

- i) La prevalenza del sintomo dolore nei pazienti ricoverati in ambito internistico è elevata (quasi 4 pazienti su 10);
- ii) L'attitudine dell'internista a valutare e trattare il dolore nei pazienti che gli sono affidati è buona ma migliorabile;
- iii) Un intervento formativo *on site* seppur limitato ad una formazione *spot* è in grado di incidere positivamente sui comportamenti clinici in termini sia diagnostici che terapeutici.

Il dolore nell'anziano fragile

Come è stato già esposto in precedenza, il problema del dolore cronico è particolarmente rilevante nella popolazione anziana, in cui il sintomo si associa con una lunga serie di situazioni cliniche (artropatie degenerative, comorbidità multiple, polifarmacoterapia, elevata incidenza di deficit cognitivo più o meno grave) e socio assistenziali (basso grado di autosufficienza, solitudine, basso livello socio economico, malnutrizione, cadute, ecc.) che nel loro complesso definiscono uno stato di grave fragilità.¹⁷ Il tutto si associa in modo indissolubile alla elevata prevalenza di turbe dell'umore come ansia e depressione.

In un importante studio osservazionale di Landi e coll.,¹⁸ condotto su una popolazione anziana di oltre 1300 soggetti assistiti a domicilio, circa il 40% presentava dolore cronico, con una lieve tendenza all'aumento per classi di età. Tra i pazienti con dolore quotidiano, solo il 27% riceveva un trattamento, e tale percentuale scendeva significativamente sia considerando le classi di età sia la gravità del dolore. L'utilizzo di oppiacei era marginale, arrivando a percentuali dell'1% nei pazienti al di sopra dei 75 anni. Questo studio evidenzia in modo drammatico quanto fosse rilevante (almeno nel periodo durante il quale fu condotto) il sottotrattamento del dolore nell'anziano, con tutte le conseguenze negative che ne conseguono.

Pertanto, dati simili erano stati riportati in precedenza in un altro studio¹⁹ condotto su pazienti oncologici anziani ospiti presso case di riposo. Anche in questo lavoro osservazionale, la presenza di dolore correlava significativamente con età avanzata, declino del grado di autonomia, mancanza di un familiare, sesso femminile, compromissione dello stato cognitivo. Ancora una volta, i pazienti più anziani ricevevano meno trattamenti con analgesici maggiori.

Come si può evincere da questi risultati, il sintomo depressione ha una importanza rilevante in questi pazienti. Infatti, un successivo studio²⁰ dimostrò che in

una vasta popolazione di pazienti anziani con dolore cronico valutati a domicilio, vi era una prevalenza di sintomi legati alla depressione (come pianto ricorrente, ridotta socializzazione, interruzione della vita attiva) significativamente maggiore rispetto ad una popolazione simile ma che non accusava dolore. Da questi dati si evince con chiarezza il legame negativo che sussiste tra dolore non trattato, depressione, ridotta qualità di vita e riduzione del grado di autonomia funzionale.

Key messages

- i) Il dolore cronico nel soggetto anziano fragile va ad interagire con tutte le altre condizioni che determinano il cattivo stato di salute (comorbidità, polifarmacoterapia. Basso grado di autosufficienza, deterioramento cognitivo, ecc.) peggiorando in modo rilevante la qualità della vita;
- ii) In questi pazienti il dolore è spesso sottovalutato e sottotrattato, ed il grado di sottovalutazione e sottotrattamento aumenta nelle classi di età più avanzate;
- iii) Vi è un legame evidente tra dolore cronico, depressione, ridotta qualità di vita e ridotta autonomia funzionale.

Bibliografia

1. Won AB, Lapane KL, Vallow S, Schein J, et al. Persistent non malignant pain and analgesic prescribing patterns in elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:867-74.
2. Elliott AM, Smith BH, Penny KJ, et al. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354:1248-52.
3. Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, et al. The course of chronic pain in the community: results of a 4 years follow up study. *Pain* 2002;99:299-307.
4. Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ, Turk DC. Prevalence and impact of pain among older adults in United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain* 2013;154:2649-57.
5. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:5205-24.
6. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain* 2012;13:714-24.
7. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesthesia* 2013;1:13-8.
8. Salomon L, Tcherny-Lessenot S, Collin E, et al. Pain prevalence in a French teaching hospital. *J Pain Symptom Manag* 2002;24:586-92.
9. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, et al. Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized patients: findings from the SUPPORT research investigations. *Crit Care Med* 1996;14:1953-61.
10. Hncks G. Cancer pain and the importance of the control. *Anticancer Drugs* 1995;3:14-7.
11. Yates PM, Edwards HE, Nash RE, et al. Barriers to effective cancer pain management: a survey of hospital-

- ized cancer patients in Australia. *J Pain Symptom Manag* 2002;22:393-405.
12. Trentin L, Visentin M, De Marco R, Zanolin E. Prevalence of pain in a public hospital: correlation between patients and caregivers. *J Headache Pain* 2001;2:73-8.
 13. Costantini M, Viterbori P, Fiego G. Prevalence of pain in Italian hospital: results of a regional cross-sectional study. *J Pain Symptom Manag* 2002;23:221-30.
 14. Visentin M, Zanolin E, Trentin L, et al. Prevalence and treatment of pain in adults admitted to Italian hospitals. *Eur J Pain* 2005;9:61-7.
 15. Blasi F, Iori I, Bulfoni A, et al. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? *Eur Respir J* 2008;32:902-8.
 16. Civardi G, Zucco F, Valerio A, et al. Pain management in Internal Medicine and effects of a standardised educational intervention: the FADOI-DOMINO Study. *Int J Clin Pract*. 2015;69:33-40.
 17. American Geriatric Society Panel. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *JAGS* 2009;57:1331-46.
 18. Landi F, Onder G, Cesari M, et al. Pain management in frail community living elderly patients. *Arch Intern Med* 2001;151:2721-4.
 19. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. *JAMA* 1998;279:1877-82.
 20. Landi F, Onder G, Cesari M, et al. Pain and its relation to depressive symptoms in frail older people living in the community: an observational study. *J Pain Symptom Manag* 2005;29:255-62.

Non-commercial use only

Cenni di anatomia e fisiopatologia del dolore cronico

Domenico Panuccio

UOC Medicina Interna, Ospedale Maggiore di Bologna, Italia

Definizione e classificazione del dolore

La IASP (*International Association for the Study of Pain*) definisce il dolore come una *spiacevole esperienza sensoriale ed emotiva associata ad un danno tissutale presente o potenziale o descritta come tale dal paziente*.¹ Si tratta quindi di un complesso mondo che diventa *esperienza* vissuta non soltanto per effetto della trasmissione di un impulso nervoso, ma al termine di vari processi nei quali l'impulso viene integrato, modulato e plasmato da fattori organici (attivazione del sistema nervoso autonomo; del sistema endocrino, ecc.), da influenze psicologiche, culturali, affettive, emotive e da precedenti esperienze dolorose.

Anche la classificazione del dolore è complessa e differisce in base alle varie dimensioni alle quali si riferisce. Nella *dimensione temporale* il dolore viene distinto in acuto e cronico; quest'ultimo ha una durata superiore a 3-6, o comunque persiste oltre la risoluzione della causa che lo ha provocato. Nella *dimensione anatomica*, in relazione alla localizzazione, può essere distinto in superficiale e profondo ed in base alle strutture da cui proviene in somatico o viscerale. Nella *dimensione fisiopatologica* si distinguono 3 tipi di dolore: nocicettivo, neuropatico e psicogeno. Il dolore nocicettivo deriva dalla stimolazione di specifici recettori distribuiti nelle strutture somatiche e viscerali. Il dolore neuropatico deriva da una lesione del sistema nervoso centrale o periferico. Il dolore psicogeno è riferito dal paziente in assenza di stimoli o danni periferici o neurologici, accompagna l'ansia, lo stress, la paura della malattia, disturbi psicologici.

Nella *dimensione patologica*, in base alla tipologia della malattia che lo provoca, il dolore viene classificato in oncologico e non-oncologico. Nella *dimensione clinica*, in base all'intensità, il dolore può essere lieve, moderato o severo. Ciascun tipo di dolore può venire catalogato con tanti aggettivi quante sono le dimensioni considerate.

Vie e meccanismi del dolore

In maniera estremamente schematica (Figura 1) si può dire che le vie del dolore constano di almeno tre neuroni, prima di prendere connessione con la corteccia cerebrale. Il primo è il neurone periferico, quello che riceve lo stimolo doloroso. Esso ha il corpo cellulare posto nei gangli delle radici posteriori del midollo spinale e l'assone a T che da una parte raggiunge i tessuti periferici (cute, visceri, ecc.) dove finisce con terminazioni libere, dall'altra parte contrae sinapsi con il secondo neurone posto nelle corna posteriori della sostanza grigia del midollo spinale. L'assone di questo secondo neurone scorrendo lungo i fasci spino-talamico e spino-reticolo-talamico della sostanza bianca del midollo spinale si mette in connessione con il terzo neurone che si trova nel talamo. Quest'ultimo si connette con la corteccia cerebrale (Figura 1).

Sempre schematizzando in maniera scolastica, la fisiopatologia del dolore si può suddividere in cinque fasi: nocicezione, trasduzione, trasmissione, modulazione e percezione.

Nocicezione

Processo fisiologico nel quale lo stimolo nocivo attiva specifici recettori (nocicettori) presenti nella cute, nell'apparto muscolo scheletrico, sulla superficie di organi interni. Ad esempio, nella cute esistono diversi recettori strutturati sotto forma di corpuscoli collegati alle fibre nervose sensitive, ciascuno specializzato per un determinato stimolo (es. corpuscoli del Messner, del Pacini per la sensibilità tattile e pressoria, ecc.). I recettori del dolore (nocicettori) sono le terminazioni libere di due tipi di fibre nervose: fibre A- δ (mielinizzate, a rapida conduzione) sensibili a stimoli nocivi di tipo meccanico, e fibre C (non mielinizzate, più sottili e più lente delle A- δ) sensibili a vari stimoli nocivi di natura fisica,

Corrispondente: Domenico Panuccio, UOC Medicina Interna, Ospedale Maggiore di Bologna, Italia.
E-mail: d.panuccio@ausl.bologna.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright D. Panuccio, 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:30-38

chimica, termica, meccanica. Le fibre nervose altro non sono che la parte periferica dell'assone a T che origina dal corpo cellulare posto nei gangli spinali delle radici posteriori. L'altra terminazione dell'assone a T entra nel midollo spinale tramite le radici posteriori e prende connessione sinaptica con i neuroni delle corna posteriori (2° neurone).

Nei nocicettori, cioè nelle terminazioni libere delle fibre nervose, sono presenti numerosi *canali ionici* (per il Na^+ , Ca^{++} , K^+ , ecc.) i quali a loro volta vengono attivati ciascuno da una specifica sostanza (Figura 2).² Quando un tessuto subisce un danno, si liberano, o vengono sintetizzate in loco, varie sostanze (K^+ , istamina, acetilcolina, serotonina, ATP, bradichinina, prostaglandine, leucotrieni, citochine, ecc.), altre vengono rilasciate dalle stesse terminazioni nervose (es. sostanza P). Ciascuna di queste sostanze è in grado di attivare (aprire) uno o più canali ionici (Figura 2) determinando un rapido flusso di ioni (Na^+ e Ca^{++} verso l'interno, K^+ verso l'esterno) che genera una inversione della polarizzazione elettrica della membrana cellulare e, quando questo fenomeno supera il livello soglia, si origina un potenziale d'azione (PDA), cioè un impulso elettrico.

Trasduzione

È il processo mediante il quale lo stimolo nocivo (danno tissutale) viene convertito in uno stimolo elettrico

(potenziale d'azione). Come detto prima, ciò avviene tramite l'apertura dei canali ionici presenti nella membrana plasmatica delle terminazioni nervose (nocicettori), apertura operata dalle sostanze che si liberano/generano in conseguenza del danno tissutale (Figura 3).

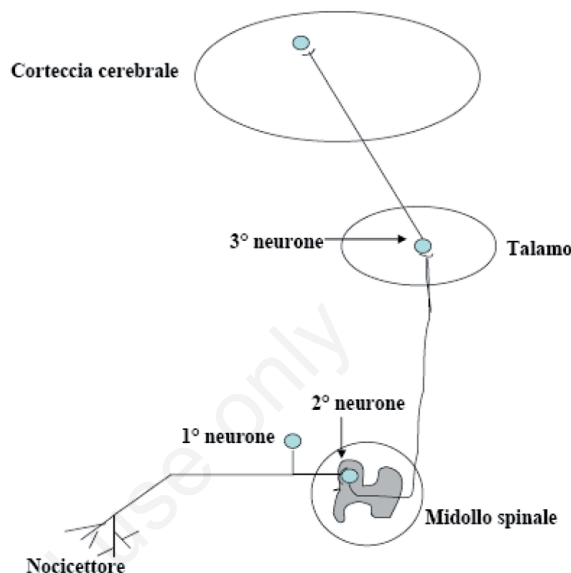


Figura 1. Schema delle vie del dolore.

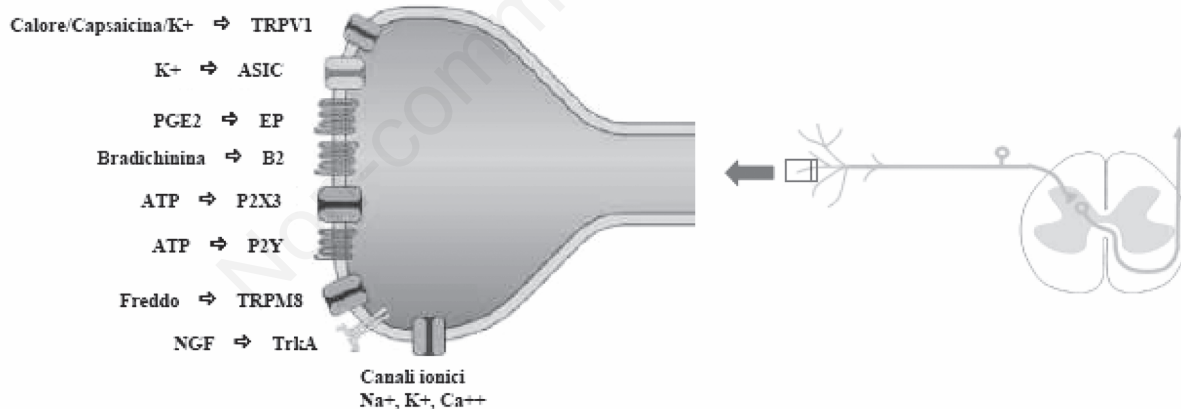


Figura 2. Terminazioni libere delle fibre nervose. ASIC, *acid-sensing ion channel*; B2, recettore per la bradichinina; EP, recettore per la prostaglandina E2; NGF, *nerve growth factor*; PGE2, prostaglandina E2; P2X3, recettore purinergico; P2Y, recettore purinergico; TRPV1, *transient receptor potential vanilloid 1*; TrkA, *neurotrophic tyrosine kinase receptor*; TRPM8, *transient receptor potential melastatin*. Modificato da Jensen et al., 2009.²

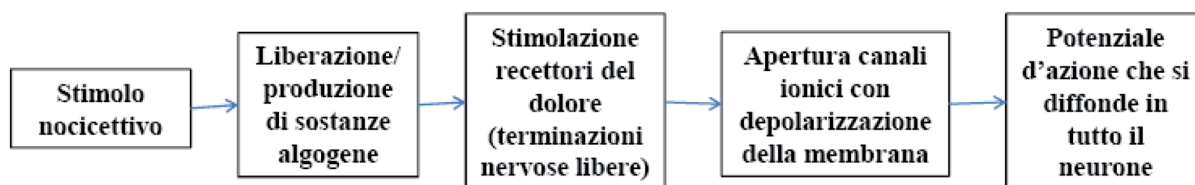


Figura 3. Schema della trasduzione dello stimolo doloroso in potenziale d'azione.

Trasmissione

Il potenziale d'azione (impulso elettrico), generato nel meccanismo della trasduzione, si diffonde velocemente lungo la fibra nervosa fino alle corna posteriori del midollo spinale e da qui alle strutture nervose superiori fino alla corteccia cerebrale. Il passaggio dello stimolo elettrico dal 1° neurone (periferico) al 2° neurone (corna posteriori del midollo spinale) avviene per mezzo di mediatori chimici. Quando l'impulso elettrico generato dallo stimolo doloroso arriva nelle corna posteriori del midollo spinale (sinapsi tra 1° e 2° neurone) le fibre afferenti (A- δ e/o C) del 1° neurone (pre-sinaptico) liberano nello spazio sinaptico dei neurotrasmettitori (glutammato, aspartato, sostanza P, ecc.) (Figura 4A), i quali vanno a legarsi a specifici recettori sulla membrana cellulare del 2° neurone (post-sinaptico) provocando l'apertura di canali ionici e quindi la depolarizzazione elettrica che velocemente si propagerà lungo l'assone del 2° neurone verso i centri sovra spinali (Figura 4B).

I neuroni delle corna posteriori sono disposti in dieci *lamine* ciascuna delle quali ha delle peculiarità morfologiche e dei rapporti con differenti tipologie di fibre afferenti. Ad esempio le fibre A- δ terminano in maggioranza sulle lamine I e V ed in parte sulla II; su quest'ultima convergono le fibre C; altre fibre non nocicettive terminano su altre lamine. A questo livello lo stimolo nocicettivo viene sottoposto ad una prima elaborazione tramite i processi di modulazione (equilibrio fra azione eccitatoria ed inibitoria).

Modulazione

È l'insieme di processi mediante i quali gli impulsi elettrici generati dallo stimolo doloroso vengono amplificati o inibiti a vari livelli del circuito algico. La modulazione viene attivata dallo stesso input doloroso, da sostanze endogene, stress, processi cognitivi, farmaci e tecniche analgiche. Può essere centrale (discendente) o periferica (teoria del cancello). Per comprendere entrambi i tipi di modulazione è necessario sapere che nel midollo spinale oltre ai neuroni sensitivi (2° neurone) ci sono molti *interneuroni*, i quali hanno connessione sinaptica sia con questi stessi neuroni spinali sia con le fibre afferenti (assoni a T del 1° neurone della via algica) provenienti dalla periferia. Gli interneuroni possono avere azione sia inibitoria che eccitatoria sui neuroni delle corna posteriori del midollo spinale (2° neurone).

La *modulazione centrale (discendente)* origina da strutture soprassinali come ipotalamo, sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo, nucleo del rafe magno, locus ceruleo; da queste originano fibre discendenti che vanno a prendere connessione, direttamente o tramite interneuroni, con il 2° neurone delle vie del dolore nelle corna posteriori del midollo spinale. Le fibre modulatorie discendenti liberano endorfine (oppioidi endogeni), noradrenalina, serotonina le quali legandosi a specifici recettori del 2° neurone ne mantengono polarizzata la membrana cellulare in modo tale da non poter ricevere gli stimoli dolorosi (potenziali d'azione) provenienti dal 1° neurone.

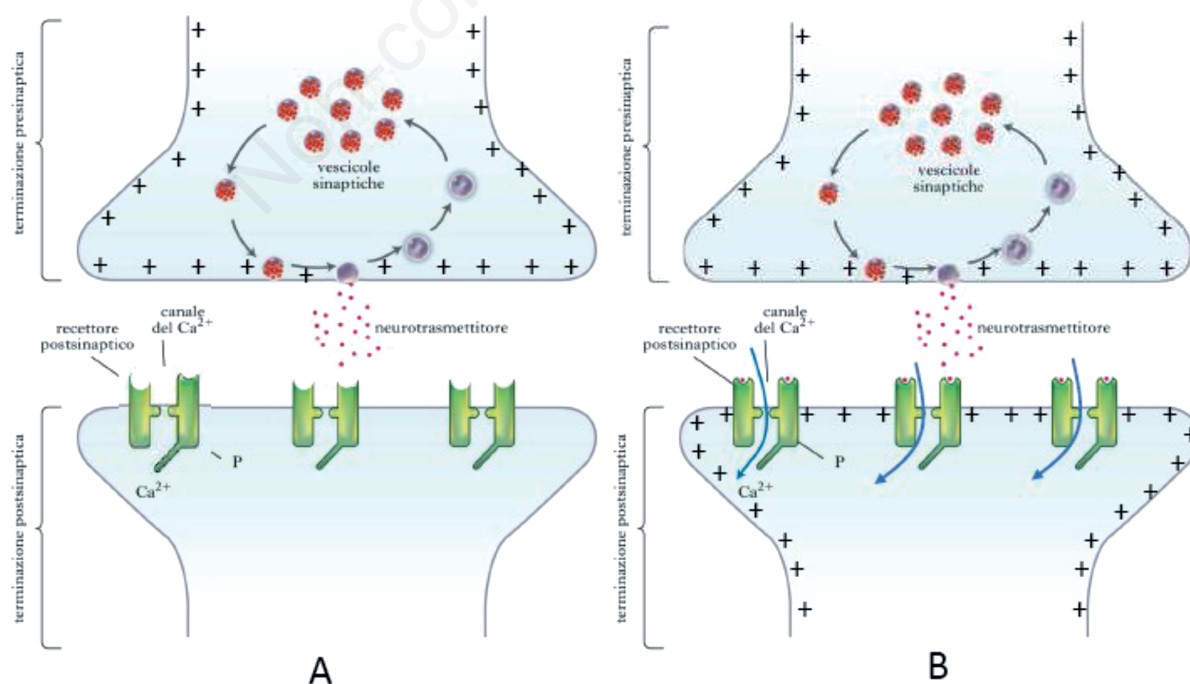


Figura 4. A e B) Schema della trasmissione elettrica dello stimolo a livello sinaptico.

La *modulazione periferica*, basata sulla teoria del cancello,³ consiste nell'attenuazione dello stimolo doloroso operata in periferia, a livello del neurone midollare (Figura 5). Su questo neurone e sugli interneuroni ad esso vicini convergono varie fibre sensitive, non solo quelle dolorifiche (A- δ e C), ma anche altri tipi di fibre (A- α A- β) che portano informazioni sensitive termiche, tattili, meccaniche, ecc. Queste ultime sono fibre mieliniche molto più grosse di quelle dolorifiche e conducono più velocemente gli stimoli. Tutte queste fibre, dolorifiche e non, prendono connessione sinaptica, oltre che con il neurone spinale, anche con interneuroni locali ad azione inibitoria sui neuroni midollari (2° neurone della via algica). Le fibre sensitive non dolorifiche (A- α A- β) attivano gli interneuroni mentre le fibre dolorifiche (A- δ e C) li inibiscono. Quando uno stimolo dolorifico arriva al midollo spinale attiva il neurone midollare ed inibisce l'interneurone (apertura del cancello) per cui lo stimolo algico arriva indisturbato (lungo le vie spino-talamiche o spino-reticolo-talamiche) alle strutture superiori (Figura 5A). La situazione cambia quando c'è stimolazione contemporanea delle fibre sensitive non dolorifiche e di quelle dolorifiche: in questo caso saranno le prime a prevalere perché conducono più velocemente lo stimolo, attivano gli interneuroni locali inibitori (chiusura del cancello) e pertanto lo stimolo doloroso (portato da fibre più lente) non si trasmetterà (o sarà trasmesso in maniera attenuata) ai neuroni midollari i quali sono inibiti dagli interneuroni. In questo processo di modulazione periferica i neurotrasmettitori liberati dalle fibre pre-sinaptiche sono oppioidi endogeni, adrenalina, acido gamma-aminobutirrico (GABA).

Percezione

È il processo finale attraverso il quale trasduzione, trasmissione e modulazione interagiscono per creare l'esperienza finale soggettiva ed emotiva del dolore. Le strutture anatomiche implicate nel processo della percezione del dolore sono il giro post-centrale della corteccia cerebrale ed il sistema limbico; ma molte altre strutture sono coinvolte nel più ampio processo di elaborazione cerebrale del dolore.

Dai neuroni delle corna posteriori del midollo spinale originano fibre (assoni) che trasportano lo stimolo doloroso alle strutture encefaliche, decorrendo principalmente in due fasci posti nei cordoni anterolaterali: il *fascio spino-talamico* ed il *fascio spino-reticolo-talamico*.

Il *fascio spino-talamico* è formato da assoni prevalentemente crociati, che originano cioè dai neuroni del corno posteriore della sostanza grigia controlaterale e che attraversano la linea mediana lungo la commissura bianca anteriore. Il fascio termina in specifici nuclei (ventro-postero-laterali) del talamo nei quali afferiscono anche vie nervose della sensibilità tattile superficiale e propriocettiva articolare. In questi nuclei avviene pertanto la discriminazione degli aspetti sensitivi del dolore in merito alla sua localizzazione, natura ed intensità. Questi nuclei proiettano lo stimolo direttamente alla corteccia somato-sensoriale primaria del giro post-centrale.

Il *fascio spino-reticolo-talamico* raggiunge anch'esso il talamo, ma prende connessione tramite dei collaterali anche con i nuclei della sostanza reticolare bulbo-mesencefalica, la quale a sua volta manda as-

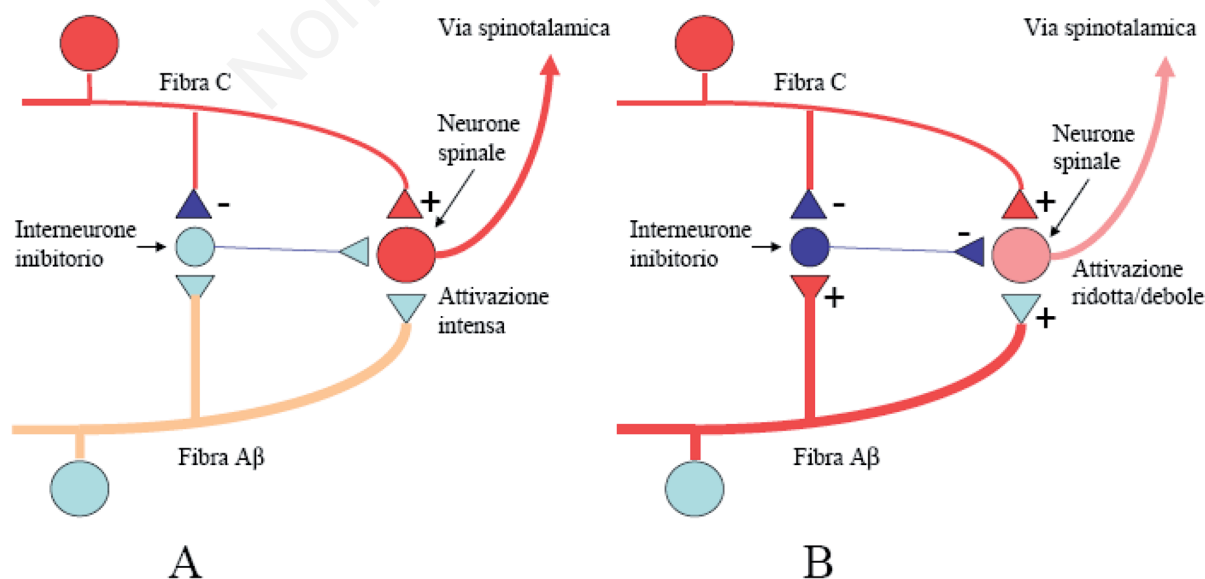


Figura 5. A e B) Schema della teoria del cancello.

soni al talamo, formando un sistema polisinaptico. La sostanza reticolare oltre che con il talamo è in connessione con altre strutture del tronco encefalico, del diencefalo e del sistema limbico, ciascuna delle quali ha un ruolo nel processo di percezione del dolore.

La *sostanza reticolare* influenza la coscienza: un dolore lieve aumenta l'attenzione; un dolore severo può causare perdita di coscienza. Il *midollo allungato* stimola i centri respiratorio e cardiovascolare. *Ipotalamo ed ipofisi* reagiscono al dolore con una risposta endocrina ed ormonale. Il *sistema limbico* regola la soglia del dolore e le reazioni emozionali. La *corteccia cerebrale somatosensoriale* percepisce lo stimolo come dolore, lo localizza (Figura 6), ne elabora le varie componenti ed induce effetti comportamentali reattivi. La *corteccia cerebrale prefrontale* è importante per l'integrazione dello stimolo e l'elaborazione delle risposte, per la memoria e l'attenzione nei confronti del dolore.

La numerosità delle strutture encefaliche coinvolte rende ragione del fatto che il processo di percezione del dolore è il risultato di una complessa elaborazione delle varie componenti del dolore. La *componente sensoriale/discriminativa* coinvolge prevalentemente le aree corticali somatosensoriali (giro post-centrale della corteccia cerebrale); è il risultato dei meccanismi neurofisiologici che permettono la decodificazione della qualità, della durata, dell'intensità e della localizzazione dei messaggi nocicettivi. La *componente affettivo/emozionale* conferisce all'esperienza dolorosa la sua tonalità spiacevole, aggressiva, penosa, difficilmente o facilmente sopportabile. La componente affettivo/emozionale condiziona l'elaborazione delle risposte allo stimolo doloroso (stato di allerta, sensazione di minaccia, ecc.) attribuendogli un significato in base alle aspettative soggettive. La *componente cognitiva* è l'insieme dei processi mentali (attivazione dell'attenzione, valutazione dello stimolo, valutazione del contesto, raffronti con esperienze dolorose pregresse personali o osservate, ecc.) suscettibili di influenzare una percezione (dolore) e delle reazioni comportamentali che esso determina (ansia, depressione). Ad esempio un forte dolore per trauma subito in corso di una competizione sportiva potrà essere superato rapidamente ed il soggetto continuerà l'attività sportiva, mentre in un altro contesto lo stesso stimolo, o anche uno di minore entità, potrà provocare una sofferenza più grave e duratura che impedisce di fare qualunque attività.

La percezione del dolore, conseguente all'attivazione del sistema nocicettivo, determina l'insorgenza di risposte comportamentali e di risposte riflesse spesso tra loro intimamente connesse. Le risposte comportamentali, frutto dell'elaborazione encefalica del dolore, possono essere di natura motoria ed hanno lo scopo di allontanare o ridurre il dolore stesso (es.

immobilizzazione o assunzione di particolari posture antalgiche); ma possono anche essere caratterizzate da atteggiamenti emotivo-affettivi, come il pianto, la contrazione dei muscoli della faccia per sofferenza, paura, ansia, depressione. Le risposte riflesse sono numerose ed interessano sia il sistema nervoso che quello endocrino/metabolico. La più semplice risposta riflessa è l'arco riflesso: la stimolazione dei recettori dolorifici viene trasmessa lungo le fibre sensitive ai neuroni delle corna posteriori del midollo spinale, da questi ai neuroni motori delle corna anteriori i quali inducono la contrazione muscolare che provoca l'allontanamento della parte del corpo interessata dalla fonte dello stimolo doloroso.

Il dolore evoca risposte riflesse neuro-vegetative (Figura 5). Dal metamero di ingresso l'input nocicettivo risale il neurone lungo il fascio spino-reticolo-talamico raggiungendo la sostanza reticolare, l'ipotalamo ed i centri bulbari del respiro e della circolazione; strutture che sono le sedi più importanti di integrazione delle risposte autonome ed ormonali. La stimolazione di questi centri comporta risposte riflesse a carico di vari organi, mediate dal sistema nervoso autonomo, che rendono conto di tanti segni e sintomi di accompagnamento del dolore sia acuto che cronico: cuore (tachicardia, aumento della pressione arteriosa), polmoni (iperpnea).

Il dolore induce un'attivazione neuroendocrina che interessa principalmente le ghiandole surrenali sia nella componente midollare con liberazione di adrenalina, sia nella componente corticale con liberazione di cortisolo. Anche il pancreas endocrino viene stimolato con aumento della produzione di glucagone cui consegue aumento della glicemia e degli acidi grassi liberi circolanti (Figura 6).

Da quanto prima descritto appare evidente che il dolore è un'esperienza multidimensionale con coinvolgimento di molte strutture anatomiche, neurologiche e non, senza o con scarsa correlazione tra l'entità della causa e le sue conseguenze, che variano ampiamente nello stesso individuo in relazione a fattori psicologici, sociali, culturali, ambientali, di malattia e di contesto.

Cronicizzazione del dolore

Per comprendere il processo di cronicizzazione del dolore bisogna fare cenno ad altri meccanismi fisiopatologici, oltre a quelli prima descritti, in particolare al fenomeno della sensibilizzazione, termine con il quale si indica lo sviluppo di una maggiore risposta ad uno stimolo in seguito alla persistenza dello stimolo stesso. Ad esempio quando c'è una ferita, un'infezione o altro, la persistenza dello stimolo per il tempo della sua durata fa sì che i neuroni periferici diventino iper-eccitabili. Il fenomeno della sensibilizzazione può avvenire tanto nei nervi periferici

(sensibilizzazione periferica) che a livello dei neuroni spinali o sovra spinali (sensibilizzazione centrale). La sensibilizzazione periferica di solito si risolve quando lo stimolo nocicettivo si esaurisce. Tuttavia in alcune circostanze (es. insorgenza di danno anatomico del tessuto nervoso, cronicizzazione dell'inflammatione, ecc.) o patologie (es. diabete) lo stimolo nocicettivo persiste e si automantiene.

Espressioni cliniche della sensibilizzazione sono i fenomeni dell'iperalgisia (risposta eccessiva ad uno stimolo che normalmente evoca dolore e dell'allodinia (dolore causato da stimoli che normalmente non sono dolorosi, come ad esempio sfioramento, contatto di indumenti o lenzuola, ecc.) (Figura 7).

L'iperalgisia è detta primaria, quando è rilevata nell'area della lesione (ferita, infezione, ecc.), mentre quella secondaria è relativa alle zone peri-lesionali ed è dovuta a coinvolgimento di fibre sensitive vicine a quelle dell'area lesionata.

Negli ultimi anni sono stati proposti vari meccanismi, sia periferici che centrali, per spiegare i fenomeni della sensibilizzazione,⁴ nessuno dei quali da solo è sufficiente a spiegare tali fenomeni e tutti verosimilmente contribuiscono, unitamente ad altri non citati e/o ancora non conosciuti, alla loro genesi: i) aumento dell'espressione dei canali ionici (in particolare di quelli del sodio) a livello delle terminazioni libere dei nervi sensitivi del-

l'area peri-lesionale o nei gangli delle corna posteriori del midollo spinale;⁵ ii) espressione di nuovi geni o inibizione di altri con conseguente modifica delle caratteristiche fenotipiche delle fibre, per cui fibre che normalmente non vengono eccitate da stimoli dolorosi lo diventano, il neurone diventa ipereccitabile e vi si generano attività elettriche ectopiche;⁶ iii) proliferazione/gemmazione delle fibre nervose con creazione di nuove connessioni sinaptiche, le quali possono avere diversi effetti: a livello distale, reclutamento di fibre afferenti primarie a bassa soglia di attivazione (fibre A β), che normalmente trasmettono stimoli innocui dalla periferia al midollo spinale; a livello dei gangli delle radici posteriori del midollo spinale, coinvolgimento di neuroni sensitivi e neuroni del sistema nervoso autonomo. Ciò spiega la presenza di sintomi da attivazione simpatica che accompagnano il dolore cronico ed il fatto che il dolore possa essere mantenuto attraverso le vie del sistema nervoso autonomo;⁷ iv) plasticità neuronale. Con questo termine si identifica una serie di modifiche adattative che comprendono aumentata eccitabilità dei neuroni spinali, attivazione di neuroni silenti, ampliamento dell'area di distribuzione dei recettori del dolore, attivazione di una serie di reazioni intracellulari a cascata che mantengono nel tempo le modifiche adattative stesse; v) fenomeno del wind-up. L'attivazione ripetitiva ad alta frequenza dei neuroni spinali da parte delle

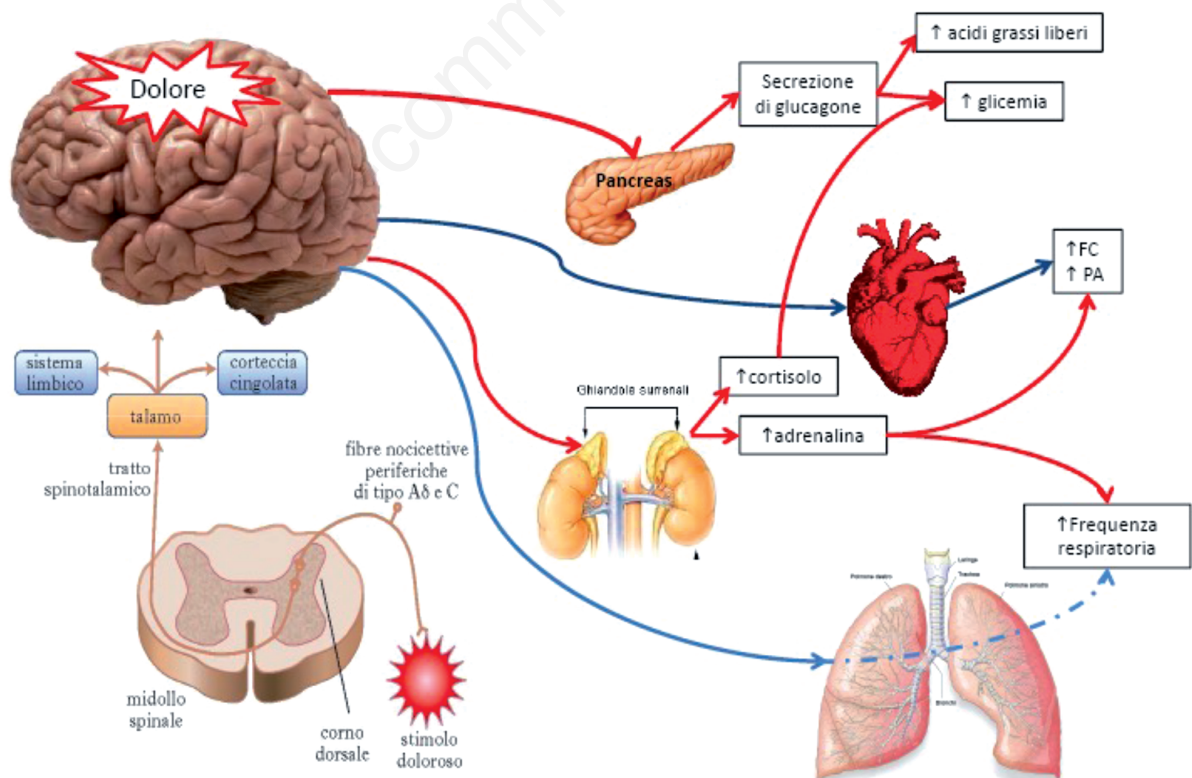


Figura 6. Schema delle risposte neuro-endocrine al dolore.

fibre C provoca in essi un progressivo aumento dell'ampiezza e della frequenza di eccitazione e contemporaneamente un'attivazione di recettori *silenti*; vi) alterazione del metabolismo del glutammato con conseguente disfunzione di alcuni recettori che riduce la soglia di eccitabilità;⁸ vii) infiammazione neurogena dovuta ad attivazione delle cellule gliali. Le cellule gliali (microglia ed astrociti) entro 1-2 giorni di persistenza di uno stimolo doloroso vanno incontro a proliferazione e trasformazione funzionale e producono citochine pro-infiammatorie (IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-a), chemochine, chinasi, sostanze citotossiche (ac. nitrico, radicali liberi) che inducono alterazione della funzionalità degli interneuroni del midollo spinale implicati nei meccanismi di modulazione ascendente e discendente;⁹ viii) apoptosi degli interneuroni spinali inibitori con conseguente riduzione della loro attività inibitoria sulla trasmissione degli impulsi dolorifici;⁹ ix) alterazioni morfologiche del sistema nervoso centrale consistenti in una riduzione della sostanza grigia a livello di aree che hanno ruolo cruciale nel controllo endogeno del dolore, come la corteccia del cingolo, l'insula, la corteccia orbito-frontale.¹⁰

Dolore neuropatico

Con il termine dolore neuropatico si indica un dolore provocato da danno o disfunzione del sistema somatosensoriale¹¹ a livello periferico (nel nervo) o centrale (midollo spinale o strutture encefaliche) (Figura 8).

Dal punto di vista teleologico, il dolore nocicettivo, acuto, è un sintomo *positivo* che ha lo scopo di allertare l'organismo rispetto ad un pericolo imminente affinché possa prepararsi a difendersi da esso. Al contrario il dolore neuropatico, cronico, non ha alcun carattere van-

taggioso, ma diventa esso stesso una malattia che coinvolge l'intero organismo in una spirale di sofferenza e di involuzione difficilmente controllabile.

Due elementi caratterizzano la fisiopatologia del dolore neuropatico. In primo luogo non c'è il fenomeno della trasduzione (trasformazione di uno stimolo nocicettivo in impulso elettrico) in quanto è lo stesso danno del tessuto nervoso a generare l'impulso elettrico. Inoltre tutti i fenomeni della cronicizzazione del dolore appena descritti sono particolarmente frequenti ed amplificati.

Questa sovrapposizione di meccanismi fisiopatologici tra dolore nocicettivo e dolore neuropatico rende ragione del fatto che non è certo che si tratti di due entità completamente differenti: in alcuni casi è facilmente individuabile il passaggio da una forma nocicettiva ad una neuropatica in un continuum senza soluzione (esempio, dolore post-chirurgico dopo

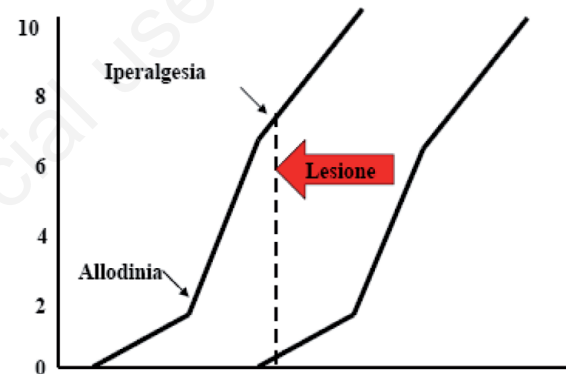


Figura 7. Iperalgesia ed allodinia.

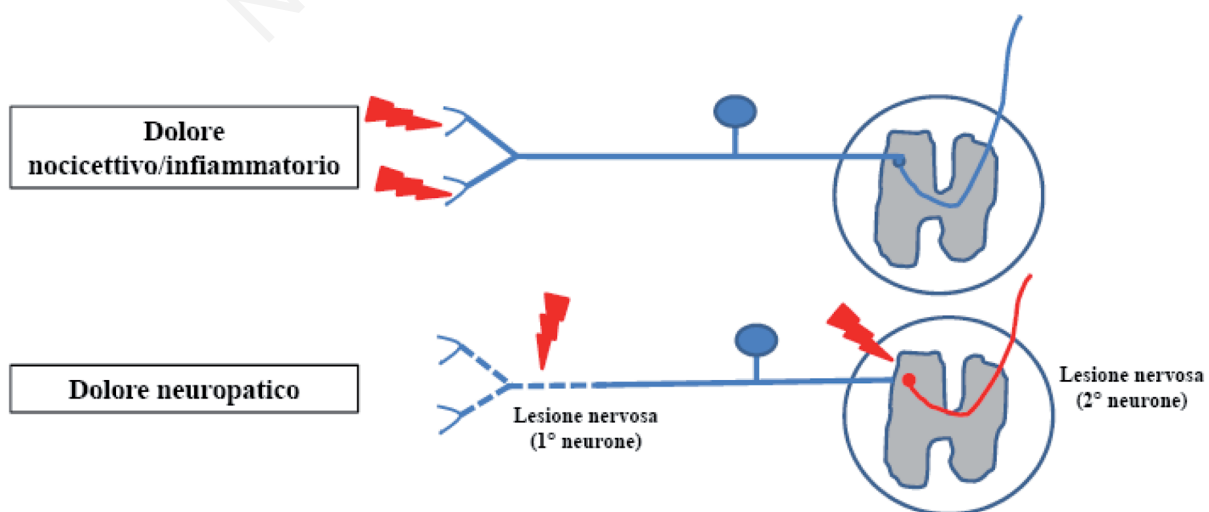


Figura 8. Dolore nocicettivo e dolore neuropatico.

amputazione che si trasforma in dolore da arto fantasma); in altri casi è difficilmente individuabile sia una causa nocicettiva sia un danno neurologico (esempio, dolore da neuropatia delle piccole fibre); non sono pochi i casi i cui si parla di dolore *misto* nel quale entrambi i meccanismi possono essere individuati (esempio, il dolore da compressione nervosa che è provocato sia da lesione delle fibre nervose che dall'attivazione dei nocicettori posti sul perinevrio).

Tuttavia la distinzione nosografica è utile perché facilita l'approccio diagnostico e terapeutico.

Nelle lesioni che provocano danno neuropatico l'esasperazione dei processi di cronicizzazione del dolore, il perdurare dell'attivazione delle strutture del sistema limbico, le numerose risposte riflesse neurovegetative e neuro-endocrine, condizionano un quadro clinico molto variegato. Il dolore neuropatico ha caratteri differenti rispetto al dolore nocicettivo (Tabella 1): è quasi sempre intenso, ha caratteri molto variabili, può essere spontaneo o evocato ed avere andamento continuo o parossistico; è frequente la presenza di iperalgesia, allodinia e di segni autonomici. È un dolore particolarmente difficile da trattare farmacologicamente. Molto spesso sono presenti disturbi del sonno (insonnia o sonnolenza), depressione, astenia, ansia, difficoltà di concentrazione, calo dell'appetito, disturbi sessuali: in pratica il dolore neuropatico comporta una notevole riduzione della qualità della vita.¹²

Dolore oncologico e non oncologico

Come detto in precedenza la differenziazione tra dolore oncologico e non oncologico attiene esclusivamente alla *dimensione patologica*, alla natura neoplastica o meno della patologia che lo provoca. I meccanismi fisiopatologici implicati sono quelli prima

descritti. Nella maggior parte dei casi prevalgono i meccanismi nocicettivi, più raramente quelli neuropatici, spesso sono presenti entrambi. Ci limiteremo ad elencare solo poche situazioni che possono provocare dolore correlato ai tumori.

La presenza di cellule tumorali evoca una risposta infiammatoria con rilascio di prostaglandine, citokine, attivazione il sistema immunitario; l'apoptosi delle cellule neoplastiche modifica il microambiente locale (acidosi); tutte queste alterazioni eccitano i recettori espressi dai neuroni sensitivi afferenti primari.

La progressiva crescita della massa tumorale determina compressione, ischemia e, a lungo andare, distruzione delle fibre nervose sensitive.

I trattamenti dei tumori possono essere causa di dolore sia acuto che cronico. Si conoscono varie sindromi neuropatiche post chirurgiche (post mastectomia, post linfadenectomia ascellare, inguinale o del collo, post toracotomia, post nefrectomia, ecc.), post radioterapiche (necrosi cutanee, fibrosi muscolari, osteoradionecrosi, fibrosi del plesso brachiale e lombosacrale, ecc.) e post chemioterapiche (necrosi asettica dell'osso, polineuropatie, pseudoreumatismo da steroidi, ecc.).

Basi fisiopatologiche della terapia antalgica

In quest'ultimo paragrafo faremo brevi cenni sulle modalità di azione antalgica dei principali farmaci utilizzati nella terapia del dolore, tenendo sempre presente che molti farmaci agiscono con meccanismi multipli, per una più approfondita trattazione di questi aspetti rimandiamo allo specifico capitolo della presente monografia.

La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici può e deve guidare il trattamento del dolore; d'altra parte la

Tabella 1. Differenze cliniche tra dolore nocicettivo e dolore neuropatico.

Caratteristiche	Dolore neuropatico	Dolore nocicettivo
Causa	Danno del sistema nervoso	Danno tessutale
Descrizione	Lancinante, penetrante, a scossa elettrica, a pugnalata	Pulsante, struggente, gravativo
Deficit sensoriali	Frequenti: intorpidimento, formicolio, pizzicore	Non frequenti: se presenti non hanno distribuzione metamERICA o nell'area del nervo
Deficit motori	Frequenti: astenia, ipotonia, spasticità	Raramente astenia
Ipersensibilità	Frequente: iperalgesia, allodinia	Non frequente se si esclude iperalgesia nell'area cutanea lesionata
Irradiazioni del dolore	Comuni in sede distale	Poco frequenti le irradiazioni distali, più comuni le prossimali
Parossismi del dolore	Comuni ed imprevedibili	Poco frequenti, associati di solito ai movimenti
Segni autonomici	Presenti in 1/3-1/2 dei pazienti: cute pallida o cianotica, atrofica, fredda; alterazioni degli annessi e della sudorazione; edema	Di solito assenti

molteplicità di questi meccanismi rende conto della difficoltà di trattare il dolore, in particolare quello neuropatico. Dal punto di vista strettamente fisiopatologico il trattamento antalgico mira a bloccare la trasmissione dell'impulso algogeno agendo a vari livelli delle vie del dolore con vari meccanismi, tra cui:

- inibizione dell'attivazione dei recettori periferici;
- riduzione della sensibilizzazione;
- accentuazione delle risposte modulatorie inibitrici;
- inibizione della trasmissione sinaptica;
- riduzione/alterazione della percezione.

Gli *antinfiammatori non steroidei* agiscono prevalentemente a livello periferico riducendo, nei tessuti infiammati o lesionati (dove la porzione acida della loro molecola ne facilita l'accumulo), la produzione di prostaglandine le quali, come abbiamo visto nel paragrafo sulla nocicezione, sono potenti stimolatori dei recettori del dolore. Essi agiscono con lo stesso meccanismo anche a livello del sistema nervoso centrale, soprattutto nel midollo spinale, in quanto anche qui vengono espresse le due isoforme delle ciclossigenasi (COX-1 e COX-2).¹³

Anche il *paracetamolo* inibisce le ciclossigenasi a livello cerebrale (meccanismo che conferisce attività antipiretica), ma l'effetto antidolorifico sembra dovuto anche (se non soprattutto) ad altri meccanismi, in particolare all'attivazione delle vie modulatorie discendenti serotoninergiche e alla riduzione della trasmissione dell'impulso dal midollo ai centri superiori per interferenza sulle interconnessioni neuronali spinali.

La sensibilizzazione periferica può essere inibita in vari modi, uno di questi è il blocco dei canali del sodio dei nocicettori, impedendo così la trasduzione dello stimolo nocivo in stimolo nervoso. Hanno questa modalità d'azione parecchi farmaci, anche se per nessuno di essi è l'unico meccanismo antalgico: *lidocaina*, *fenitoina*, *carbamazepina*, *antidepressivi triciclici*.¹⁴

La sensibilizzazione centrale può essere ridotta operando un blocco dei canali del calcio con antiipilettici come *gabapentin*, *pregabalin*, *levetiracetam*.²

L'attività inibitoria discendente può essere potenziata in vari modi ed a vari livelli. Gli antidepressivi ad esempio, ed in particolare gli SNRI (*duloxetina*, *venlafaxina*) inibiscono la ricaptazione della nor-adrenalina e della serotonina, cosicché questi mediatori rimangono più a lungo attivi sui propri specifici recettori nel 2° neurone mantenendone polarizzata la membrana cellulare, che così risulterà refrattaria nei confronti di ulteriori stimoli dolorosi (potenziali d'azione) provenienti dal 1° neurone. Inoltre gli antide-

pressivi interrompono il circolo vizioso esistente tra dolore e depressione.

Gli *oppiacei* esercitano la propria attività analgesica in vari modi. Ne ricorderemo tre: i) blocco della trasmissione degli stimoli nocicettivi dalle vie afferenti primarie alle corna posteriori del midollo; ii) potenziamento dell'attività modulatoria inibitoria discendente; iii) modulazione a livello limbico della percezione del dolore con riduzione della componente affettiva (il dolore viene percepito, ma il paziente ne è poco coinvolto, non lo avverte come sensazione spiacevole).

Bibliografia

1. Lindblom U, Merskey H, Mumford JM, et al. Pain terms a current list with definitions and notes on usage. Pain 1986;Suppl 1:215-21.
2. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. Curr Opin Neurol 2009; 22:467-74.
3. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: a new theory. Science 1965;150/3699:971-9.
4. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implication. BMJ 2014;348:f7656.
5. Levinson SR, Luo S, Henry MA. The role of sodium channels in chronic pain. Muscle Nerve 2012;46:155-65.
6. Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. Pharmacol Ther 2006;109:57-77.
7. Schüning J, Scherens A, Haussleiter IS, et al. Sensory changes and loss of intraepidermal nerve fibers in painful unilateral nerve injury. Clin J Pain 2009;25:683-90.
8. Miller KE, Hoffman EM, Sutharshan M, Schechter R. Glutamate pharmacology and metabolism in peripheral primary afferents: physiological and pathophysiological mechanisms. Pharmacol Ther 2011;130:283-309.
9. Mika J, Zychowska M, Popielek-Barczyk K, et al. Importance of glial activation in neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2013;716:106-19.
10. Teutsch S, Herken W, Bingel U, et al. Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. Neuro Image 2008;42:845-9.
11. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630-5.
12. Meyer-Rosberg K, Kvarnström A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A. Peripheral neuropathic pain - a multidimensional burden for patients. Eur J Pain 2001;5:379-89.
13. Burian M, Geisslinger G. Cox-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. Pharmacol Ther 2005;107: 139-54.
14. Jefferies K. Treatment of neuropathic pain. Semin Neurol 2010;30:425-32.

La valutazione globale del paziente e la scala OMS

Giuseppe Civardi, Emanuele Bassi, Corrado Borsotti

UOC Medicina Interna, Day Hospital Oncologico Ematologico, Presidio Ospedaliero della Val d'Arda, Fiorenzuola d'Arda (PC), Italia

Introduzione

È noto che il dolore cronico rappresenta un problema sanitario di impatto enorme sulla popolazione generale, in particolare sulle fasce di età più avanzate, oltre i 65 anni. Un recente studio epidemiologico condotto negli Stati Uniti¹ ha dimostrato come esso sia presente in più del 50% della popolazione anziana e come una maggiore prevalenza si correli con l'obesità, il sesso femminile ed il numero di patologie concomitanti. Anche rispetto al dolore da cancro, campo in cui l'attenzione al problema è da molti anni particolarmente elevata e in cui si sono concentrati i maggiori sforzi, i risultati sono ancora lontani dall'essere pienamente soddisfacenti: in una recentissima revisione della letteratura sulla qualità della terapia antalgica ricevuta dai pazienti oncologici, si rileva come, nonostante una riduzione del 25% nella percentuale di pazienti non adeguatamente trattati, il 31% dei soggetti con dolore oncologico non riceva ancora una terapia adeguata.² È altresì noto che l'esperienza del dolore abbia una valenza globale sullo stato di salute della persona, coinvolgendo fattori emozionali, relazionali, sociali e culturali. L'approccio corretto alla cura del paziente dovrà pertanto tenerne conto ed una attenta valutazione dovrà comprendere non solo gli aspetti clinici legati alla sintomatologia, ma anche tutti gli aspetti che sopra abbiamo elencato, con una attenta valutazione del contesto in cui ci si muove. Nella più recente revisione sistematica della letteratura in merito³ ampio spazio viene dedicato proprio a

questi aspetti, peraltro sottolineati anche da linee guida istituzionali recenti.⁴ Nella Tabella 1 vengono riassunti i principali suggerimenti metodologici riguardanti l'approccio sistematico al paziente.³ Da quanto esposto si evince la grande importanza di riuscire ad instaurare con il paziente una forte alleanza terapeutica, coinvolgendo anche i caregivers e concordando obiettivi realisticamente raggiungibili e che migliorino la qualità di vita.

Key messages

- i) Il dolore cronico rappresenta un problema epidemiologico di enorme impatto sulla popolazione generale, in particolare quella sopra i 65 anni;
- ii) L'approccio diagnostico terapeutico richiede una visione olistica del problema, che sappia valutare e mettere insieme tutti i molteplici aspetti che incidono sulla qualità di vita del paziente.

La valutazione clinica globale

Come già esposto, la valutazione del paziente deve necessariamente partire da una adeguata anamnesi generale che deve comprendere la raccolta delle informazioni concernenti le patologie possibilmente causa del dolore, le comorbidità presenti, lo stato cognitivo e il grado di autonomia funzionale: inoltre, andrà valutato il contesto sociale e familiare, la presenza e il grado di collaborazione dei caregivers.⁵ Rispetto alla sintomatologia specifica, andrà valutata la tipologia del dolore e dell'eventuale meccanismo patogenetico sotteso, la sede e le eventuali irradiazioni, i fattori scatenanti e allevianti, le caratteristiche qualitative e temporali, il grado di interferenza sull'autonomia e sulla qualità di vita del paziente. Ovviamente, basilare sarà anche la valutazione dell'intensità del dolore con l'utilizzo degli appositi sistemi (vedi capitolo dedicato). All'anamnesi farà seguito un accurato esame obiettivo che deve comprendere la valutazione la rilevazione di tutti questi segni che possono indirizzare, ad esempio verso un dolore neuropatico o verso una componente neuropatica di un dolore misto. Nella Figura 1 è esplicitato un algoritmo proposto da Hui *et al.*⁵

Corrispondente: Giuseppe Civardi, UOC Medicina Interna, Ospedale della val d'Arda, via Roma 8, 29017 Fiorenzuola d'Arda, (PC), Italia.
Tel. +39.0523.989641 - Fax: +39.0523.989720.
E-mail: g.civardi@ausl.pc.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright G. Civardi *et al.*, 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:39-46

Key messages

- i) La valutazione iniziale del paziente deve comprendere un'adeguata anamnesi ed una adeguata valutazione del contesto cognitivo, sociale, familiare;
- ii) Tutte le variabili connesse al sintomo dolore devono essere attentamente analizzate;
- iii) Deve essere effettuato uno scrupoloso esame obiettivo.

L'impostazione della strategia di cura: la scala OMS

Una volta terminata la valutazione e definiti gli obiettivi da raggiungere condivisi con il paziente,

viene impostato il trattamento farmacologico: nella Tabella 2 vengono riassunte alcune regole generali per l'impostazione della terapia.³

Il trattamento farmacologico viene impostato ancora oggi sulla base di una procedura a gradini messa a punto nel 1986 da una commissione di esperti per conto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).⁶ Sulla base dell'intensità del dolore misurata con una scala da 1 a 10 (es.: *numeric rating scale*, NRS) il dolore viene distinto in lieve (da 1 a 4), moderato (da 5 a 6) e severo (da 7 a 10). Il paziente inizia il trattamento dal primo gradino, utilizzando paracetamolo o FANS, per poi passare al secondo gradino se il dolore non è controllato o è moderato, aggiungendo oppiacei deboli come codeina o tramadolo. Infine in

Tabella 1. Punti chiave riguardanti l'approccio strategico globale al paziente anziano con dolore cronico.

1. <i>Accurata anamnesi</i> : comorbidità, stato funzionale e cognitivo, obiettivi e aspettative del trattamento, supporto di caregivers
2. <i>Approccio multimodale</i> : trattamenti farmacologici e non: riabilitazione, esercizio, supporto psicologico e comportamentale, ecc.
3. <i>Alleanza terapeutica</i> : sostegno emotivo, disponibilità, ascolto, incoraggiamento, motivazione
4. <i>Adeguate follow up</i> : monitoraggio terapia, rivalutazione periodica. Rinforzo risultati positivi
5. <i>Coinvolgimento sociale e familiare</i> : famiglia, caregivers, contatti umani e sociali

Modificata da Greco et al., 2014.²

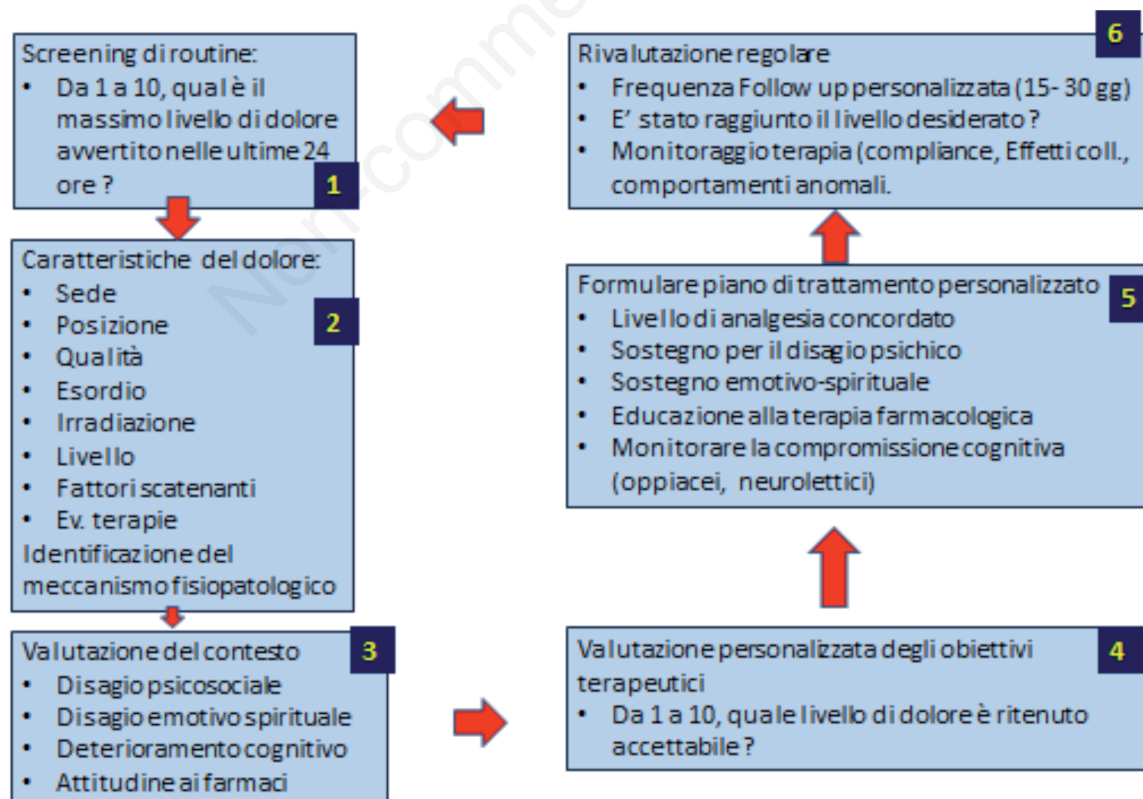


Figura 1. Schema della valutazione clinica globale di un paziente con dolore. Modificata da Hui et al., 2014.⁵

caso di persistenza del dolore o di dolore severo, possono essere utilizzati gli oppiacei forti (Figura 2). Inoltre, all'approccio scalare, sono affiancate a cinque raccomandazioni estremamente importanti e non sempre adeguatamente ricordate: i) utilizzare ogniqualvolta sia possibile la somministrazione per via orale; ii) somministrare gli analgesici ad orari regolari stabiliti in base alla farmacocinetica del prodotto in uso, con lo scopo di controllare il dolore in modo da coprire tutte le 24 ore: prevedere la somministrazione di una dose supplementare o di un farmaco ad azione pronta per controllare il dolore incidente (*breakthrough pain*); iii) prescrivere gli analgesici in base all'intensità del dolore e rivalutare periodicamente il grado di controllo della sintomatologia così come riferita dal paziente e non come percepita dal medico o dal caregiver (*bisogna credere al paziente*); iv) individualizzare i dosaggi dei farmaci antidolorifici, perché ogni paziente ha una sua risposta soggettiva: inoltre è fondamentale fare un accurato bilancio tra efficacia ed effetti indesiderati del farmaco; v) prescrivere i farmaci con particolare attenzione anche ai dettagli, in particolare agli orari e alla frequenza ed alla regolarità di somministrazione del farmaco.

In una revisione del 1996,⁷ sempre a cura dell'OMS, la scala viene presentata anche in una seconda versione in cui viene introdotto il concetto di severità del dolore all'esordio, lasciando intravedere la possibilità, in caso di dolore severo, di poter partire subito con oppiacei forti (Figura 3).

In realtà, in questa nuova versione appaiono più evidenti alcuni limiti di applicazione della scala OMS. Essa, infatti, è stata concepita per il dolore da cancro, e in questo ambito è stata utilizzata e validata per molti

anni. La prima e fondamentale validazione nel dolore da cancro è quella pubblicata da Ventafridda *et al.*, nel 1987:⁸ in questo studio più di mille pazienti con dolore oncologico vennero seguiti utilizzando la scala OMS nella somministrazione di antalgici. In questo modo si ottennero buoni risultati (punteggi di intensità del dolore ridotti a un terzo) nel 71% dei pazienti. La maggioranza di essi, però arrivò ad un trattamento con oppiacei forti. In particolare il 92% dei pazienti che passò dal secondo al terzo gradino lo fece per inefficacia della terapia. Basandosi su questo dato, altri au-

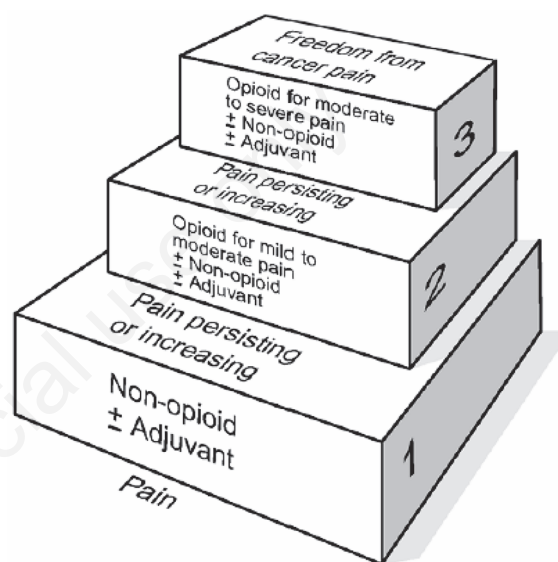


Figura 2. Scala OMS a tre gradini nella sua versione originale. Modificata da WHO, 1986.⁶

Tabella 2. Punti chiave riguardanti l'approccio terapeutico farmacologico e non farmacologico.

1. Correlare i benefici potenziali del trattamento agli obiettivi importanti da punto di vista del paziente (es.: possibilità di compiere alcune attività legate alla vita quotidiana)
2. Utilizzare combinazioni di farmaci a diverso meccanismo d'azione per potenziarne l'effetto terapeutico
3. Utilizzare il paracetamolo come primo farmaco nel dolore lieve moderato (gradino 1 della scala OMS)
4. Evitare l'utilizzo di FANS per tempi prolungati, data la tossicità gastrointestinale, cardiovascolare e renale
5. Utilizzare nei pazienti refrattari con dolore severo gli oppiacei forti (gradino 3 della scala OMS) mediante brevi trials di trattamento, da interrompere prontamente in caso di cattivo rapporto efficacia/tollerabilità
6. Utilizzare gli inibitori del *re-uptake* di noradrenalina e serotonina (NSRI) nei pazienti con dolore cronico e associata depressione
7. Pianificare un attento follow up monitorando efficacia, tollerabilità e compliance alla terapia farmacologica, in particolare quando si introducono nuovi farmaci
8. I programmi di esercizio fisico guidato o i trattamenti fisioterapici costituiscono una componente importante del trattamento del dolore cronico osteoarticolare
9. Incoraggiare nei pazienti l'aderenza a terapie cognitive comportamentali o a programmi di socializzazione e auto aiuto
10. Valutare attentamente i progressi dei pazienti verso il raggiungimento di obiettivi prefissati e concordati. Sospendere tempestivamente i farmaci non tollerati o inefficaci o i trattamenti fisici che non danno i risultati attesi

OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei. Modificata da Greco *et al.*, 2014.²

tori proposero successivamente, in caso di dolore severo, di passare subito ad un trattamento efficace con oppiacei forti,^{9,10} risparmiando al paziente lunghi periodi di dolore per terapie inefficaci.

Successivamente alla validazione della scala OMS così come era stata proposta, nel tempo si è quindi venuto strutturando un approccio diverso nell'utilizzo della medesima scala: pur conservando la preferenza per le terapie farmacologiche più semplici, si è di fatto progressivamente abbandonato l'approccio sequenziale nella scelta del farmaco (FANS, oppiaceo debole, oppiaceo forte) e si è privilegiata l'intensità del dolore all'esordio come parametro centrale per la scelta del farmaco con cui iniziare il trattamento, utilizzando FANS per il dolore lieve, oppioidi deboli per il dolore moderato e oppiacei forti per il dolore severo (Figura 3).

Uno studio¹¹ ha anche valutato la possibilità di passare ad una versione della scala OMS a due gradini, con l'abolizione del gradino intermedio: in questo lavoro, la randomizzazione di un gruppo di pazienti oncologici avanzati con dolore lieve moderato tra trattamento classico e trattamento a due gradini produsse un buon guadagno in termini di riduzione del dolore, in parte bilanciato però da una maggiore frequenza di effetti collaterali, in particolare anoressia e stipsi. Nello studio di Marinangeli *et al.*,¹⁰ gli autori si pongono nell'introduzione due domande la cui risposta è lo scopo dello studio: i) È ragionevole somministrare alte dosi di FANS o oppiacei deboli per ritardare l'uso degli oppiacei forti elevano contemporaneamente in modo rilevante il rischio di effetti collaterali nocivi anche gravi? ii) Qual è il razionale di partire

con farmaci a minore efficacia sul dolore in pazienti con patologia neoplastica avanzata o in fase terminale che hanno una sopravvivenza prevista molto ridotta?

Furono quindi selezionati due gruppi omogenei di pazienti oncologici avanzati con dolore lieve moderato: i soggetti furono randomizzati ad un trattamento usuale seguendo la scala OMS contro un trattamento con oppiacei forti subito all'esordio: le valutazioni di outcome furono effettuate valutando una complessa serie di indicatori (cambi di terapia, qualità di vita, entità della riduzione del dolore, effetti collaterali, ecc.) Nel gruppo di pazienti trattati con oppiacei dall'esordio vi fu un migliore controllo del dolore senza ripercussioni negative sulla qualità della vita. Gli autori concludono che i loro dati, pur riconfermando la validità dell'approccio tradizionale, in pazienti con patologia rapidamente evolutiva e speranza di vita ridotta, l'utilizzo in prima battuta degli oppiacei forti è giustificato ed efficace.

Una considerazione successiva riguarda anche l'implementazione di una efficace terapia del dolore basata su linee guida e chiare strategie di comportamento prescrittivo non è stata esente da problemi: uno dei più rilevanti segnalati dalla letteratura è rappresentato dalla necessità di inserire il trattamento del dolore in un percorso complessivo di cure palliative in cui è fondamentale la terapia corretta non solo del sintomo dolore ma anche i tutta un'altra serie di situazioni patologiche (astenia, nausea, stipsi, deterioramento cognitivo, depressione, ecc.) che devono essere gestite nel loro complesso per puntare ad un globale miglioramento della qualità di vita del paziente.¹²

OMS Scala sequenziale a 3 gradini



Cancer Pain Relief. Second Edition. With a guide to Opioid availability (WHO, 1996)

Figura 3. Scala sequenziale a tre gradini. Modificata da WHO, 1996.⁷

Se ciò è vero e documentato per il dolore oncologico, lo è ancora di più nell'ambito del dolore cronico non oncologico, per la gestione del quale la scala OMS non è nata e non è stata validata da studi specifici. In questo particolare ambito, dobbiamo ritornare alle raccomandazioni sulla gestione globale del paziente che prevedono un attento controllo di vari parametri nel follow up, comprendenti efficacia, effetti collaterali, compliance alla terapia, valutazione periodica del rischio di abuso nei pazienti trattati con oppiacei. Un utile strumento può essere rappresentato dagli algoritmi² riprodotti nelle Figure 4 e 5.

Negli ultimi anni, poi, lo scenario si è poi venuto modificando per l'introduzione di nuovi farmaci oppiacei con profilo di efficacia e sicurezza verosimilmente più favorevole ed anche con nuove vie di somministrazione come quella transdermica, potenzialmente in grado di assicurare un buon trattamento anche nei pazienti che non sono in grado di deglutire. Si è sviluppata una maggiore attenzione rispetto al problema del dolore incidente, che è stato analiticamente descritto e categorizzato ed il cui trattamento si sta giovando dell'uscita in commercio di formulazioni ad azione molto rapida come fentanil transmucosale o per spray nasale. D'altro canto, a ciò ha tuttavia fatto riscontro, particolarmente nei Paesi a più elevato tasso di utilizzo degli oppiacei, del diffondersi di fenomeni

di abuso e di utilizzo inappropriato del farmaco con comparsa di fenomeni di dipendenza. Oltre ad elevare in modo importante il numero di morti iatrogene da farmaci e la gravità degli effetti collaterali, questo fenomeno ha richiesto un drastico cambiamento del comportamento dei medici nella prescrizione degli oppiacei in cronico, richiedendo procedure supplementari di sorveglianza e monitoraggio del rischio.¹³

Da ultimo, si sono sviluppate anche diverse tecniche di tipo interventistico, in grado di poter essere utilizzate in casi in cui i farmaci non siano efficaci o in cui il trattamento sia gravato da effetti collaterali intollerabili. Tutto ciò ha indotto alcuni¹⁴ a riconsiderare l'intero impianto della scala OMS alla luce delle nuove possibilità di cura ed anche delle modificate necessità dei pazienti.

Proprio alla luce dello sviluppo e diffusione di queste tecniche in un editoriale del 2010 Vargas-Shaffer,¹⁵ pur rimarcando il grande progresso portato nella terapia antalgica dall'introduzione della scala OMS e legato all'efficacia della strategia terapeutica da essa indicata, propone il passaggio ad una nuova scala modificata comprendente un quarto gradino, che prevede, nei casi refrattari alla terapia farmacologica, l'utilizzo di tecniche invasive come blocchi neurolitici, impianto di stimolatori midollari, ecc. (Figura 6).

Più recentemente, altri Autori,¹⁶ partendo dal con-

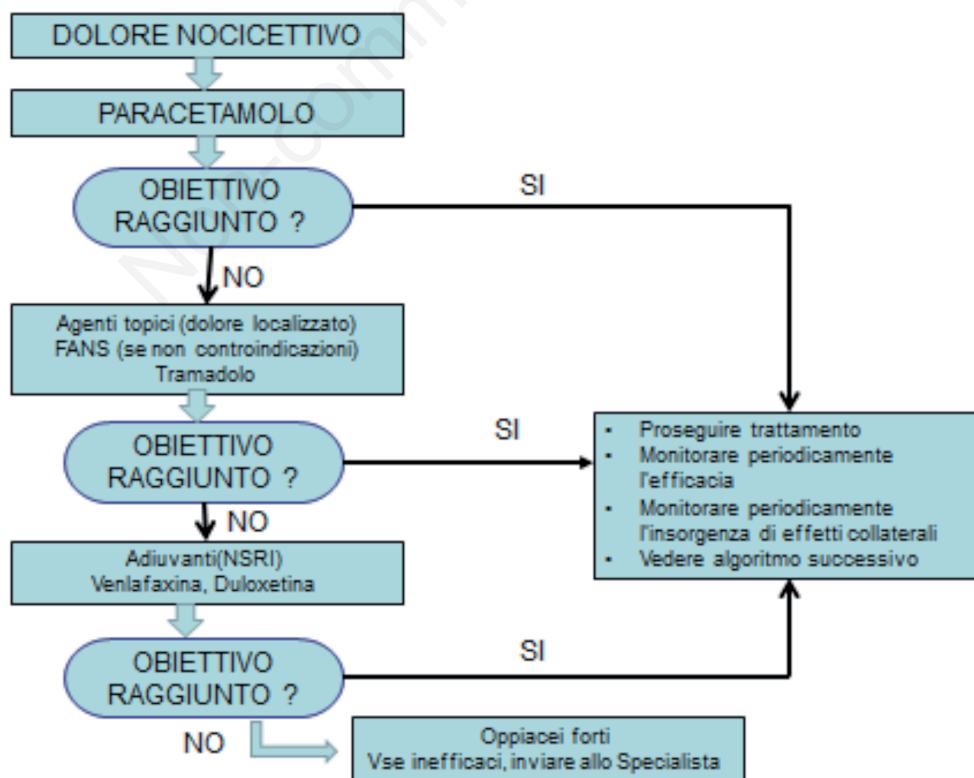


Figura 4. Algoritmo di approccio terapeutico al paziente con dolore cronico non neuropatico. Tradotta da Makris et al., 2014.³

cetto che l'esperienza del dolore contiene in sé diverse componenti di tipo cognitivo, emozionale, sensoriale, socio-culturale e che pertanto vi sono numerosi approcci farmacologici e non farmacologici (farmaci adiuvanti, terapie fisiche, cognitivo comportamentali, rilassamento mentale, tecniche non convenzionali) oltre alle terapie interventistiche, propongono che la scala OMS sia formata non da gradini, ma da piattaforme, sulle quali possono essere utilizzate contemporaneamente più tecniche di cura. Tale approccio, particolarmente interessante, come abbiamo già discusso nel precedente paragrafo, per il dolore cronico non oncologico del paziente anziano, rimane però un'interessante concettualizzazione teorica, mancando ancora di evidenze scientifiche solide e sperimentate.

Key messages

- i) La scala OMS rappresenta ancora la base di partenza per una adeguata strategia terapeutica;
- ii) Negli ultimi anni, la disponibilità di nuovi farmaci, nuove formulazioni farmaceutiche più adatte a situazioni particolari, di strategie di cura non farmacologiche e terapie di tipo interventistico ha reso la strategia di cura molto più complessa ed articolata;
- iii) Benché nuove strategie di cura basate su scale modificate o su concetti aggiornati siano proposte

da diverse parti, manca ancora una validazione scientifica con evidenze consolidate su questi nuovi sistemi;

- iv) È comunque necessario un approccio fortemente personalizzato al paziente, che ha spesso esigenze diversificate e richiede molta disponibilità e flessibilità da parte del medico;
- v) È comunque sempre indispensabile un continuo ed attento monitoraggio del paziente basato sulla valutazione degli obiettivi raggiunti o da raggiungere, degli effetti collaterali della terapia, della compliance all'assunzione dei farmaci;
- vi) Un'attenzione particolare andrà anche riservata alla problematiche emergenti riguardanti l'abuso e l'uso improprio degli oppiacei.

Indicazioni operative per la pratica clinica quotidiana

Come abbiamo visto, il percorso che parte dalla prima valutazione clinica del paziente per arrivare ad un efficace trattamento del dolore è piuttosto complesso per una serie di ragioni:

- Alcuni concetti di fondo, nati per il trattamento del dolore oncologico e che sono stati poi trasferiti nel campo del trattamento del dolore cronico non on-

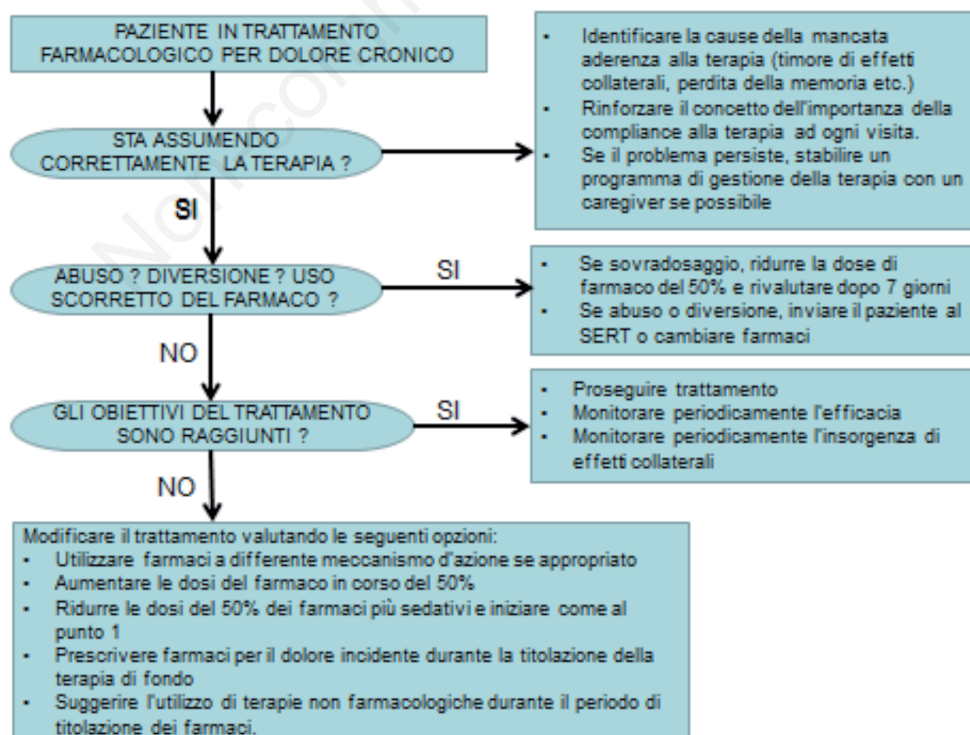


Figura 5. Algoritmo per il monitoraggio periodico del paziente in trattamento farmacologico per il dolore. Tradotta da Makris et al., 2014.³

- cologico hanno richiesto adattamenti e revisioni.
- La consapevolezza crescente del fatto che la popolazione anziana è quella che è prevalentemente coinvolta, con tutte le conseguenze che ne derivano, ha richiesto la rimodulazione ulteriore di alcune strategie terapeutiche, in particolare quelle riguardanti il trattamento con oppiacei forti e la definizione di percorsi e linee guida *ad hoc*.
- L'introduzione di nuovi farmaci, anche in differenti formulazioni adatte ad ogni tipologia di insorgenza del dolore/cronico, acuto, incidente, ecc.) e di tecniche di tipo interventistico, sta cambiando alcune metodologie di approccio al problema e non sempre questi cambiamenti sono supportati da solide evidenze scientifiche.
- L'interesse dei clinici verso l'approccio olistico al problema, basato non solo sulla terapia farmacologica ma anche su approcci diversi e talora non convenzionali, pur avendo solidi presupposti basati sugli studi che indicano numerose componenti diverse nella genesi della percezione del dolore, potrà rappresentare una risorsa molto importante se adeguatamente sostenuto da evidenze di risultato che peraltro cominciano ad essere riportate in letteratura.

Key messages

Di seguito vengono riassunte alcune indicazioni pratiche per la gestione clinica del paziente:

- i) La prima valutazione del paziente è cruciale: devono essere utilizzati tutti gli strumenti clinici di base in modo globale: anamnesi, esame obiettivo, valutazione strumentale. Particolare attenzione deve essere posta alla situazione di contesto (sociale, familiare, ecc.) allo scopo di creare quell'alleanza terapeutica che permette di stabilire insieme con il paziente un percorso per raggiungere obiettivi di cura condivisi, centrati sulle necessità e sui desideri del paziente, realisticamente raggiungibili e sostenibili nel tempo;
- ii) Il sintomo dolore va valutato in tutti i suoi aspetti fisiopatologici, di andamento, di intensità e di impatto sulla qualità di vita. Indispensabile è la misura attenta e pluriquotidiana dell'intensità del dolore utilizzando le scale apposite, personalizzate sulle caratteristiche del paziente;
- iii) La strategia terapeutica deve essere fortemente personalizzata, utilizzando di volta in volta tutti gli strumenti che abbiamo a disposizione, farmacologici e non farmacologici, ottimizzando il rapporto tra benefici ed eventuali effetti collaterali;
- iv) La terapia farmacologica va impostata seguendo come base l'approccio indicato dalla sala OMS, che conserva tuttora gran parte della sua validità. Nei casi indicati vanno utilizzati i farmaci adiuvanti con attenzione particolare alle interazioni farmacologiche;
- v) L'approccio al paziente anziano deve tenere conto

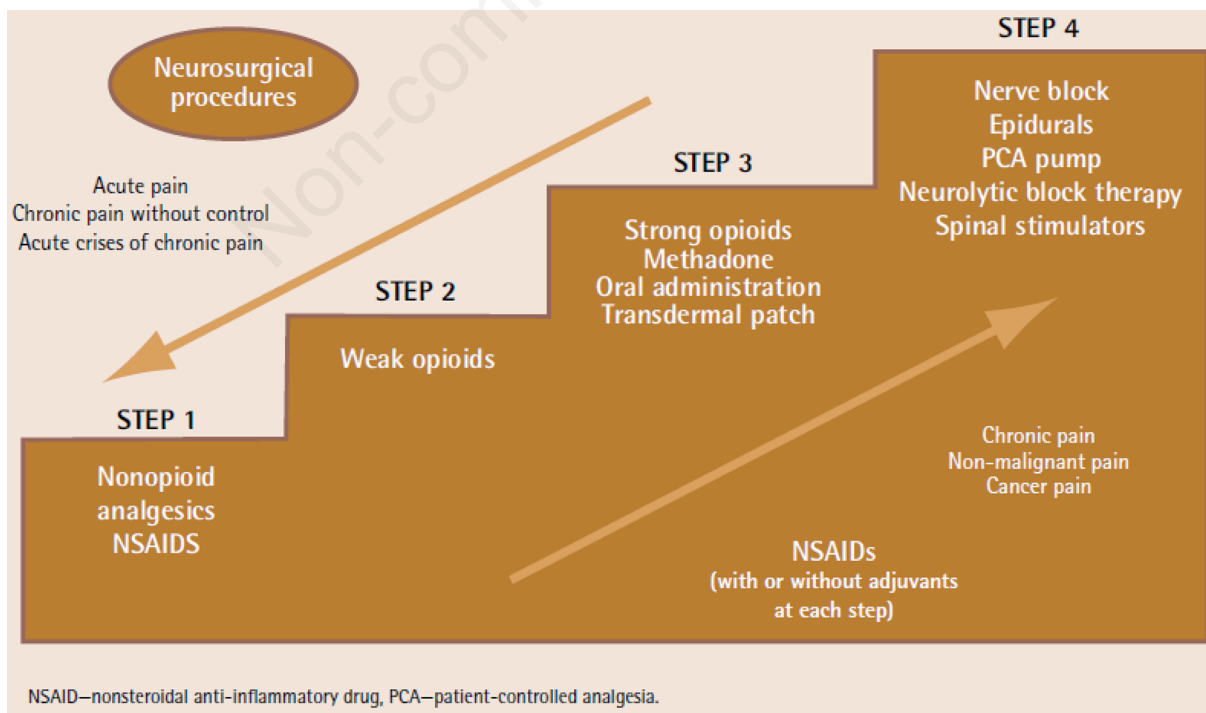


Figura 6. Proposta di modifica alla sala OMS con l'aggiunta del quarto gradino (terapie interventistiche). Modificata da Vargas-Schaffer, 2010.¹⁵

di tutte le specificità tipiche: comorbidità, politerapia, diverso profilo di tolleranza ai farmaci, in particolare agli oppiacei forti, il cui utilizzo nel dolore cronico non oncologico deve essere cauto e prudente;

- vi) Non abbandonare mai il paziente al suo destino, ma pianificare un attento monitoraggio della situazione clinica con particolare attenzione a raggiungimento o meno degli obiettivi prefissati e condivisi, compliance alla terapia. Controllo e gestione degli effetti collaterali, periodica rivalutazione del rischio di comportamenti devianti (abuso, uso inappropriato) in caso di utilizzo di oppiacei;
- vii) Non dimenticare mai dell'assioma base della terapia antalgica: bisogna credere sempre a ciò che il paziente riferisce sul sintomo dolore.

Bibliografia

1. Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ, Turk DC. Prevalence and impact of pain among older adults in United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain* 2013;154:2649-57.
2. Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014 [Epub ahead of print].
3. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Carrington RM. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA* 2014;312:825-36.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN 136. Management of chronic pain, december 2013. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html#Other>
5. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1640-6.
6. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: WHO; 1986.
7. World Health Organization. Cancer pain relief with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: WHO; 1996.
8. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987;59:850-6.
9. Eckhardt K, Li S, Ammon S, et al. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain* 1998;76:27-33.
10. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain. A randomized trial. *J Pain Symptom Manag* 2004;27:409-16.
11. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two step vs. three step strategy. *Support Care Cancer* 2005;13:888-94.
12. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93:247-57.
13. Nuckols T, Anderson L, Popescu I, et al. Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med* 2014;160:28-47.
14. Forbes K. Pain in patients with cancer: the World Health Organization analgesic ladder and beyond. *Clin Oncol* 2011;23:379-80.
15. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty four years of experience. *Can Fam Physician* 2010;56:514-7.
16. Leung L. From ladder to platform: a new concept for pain management. *J Prim Health Care* 2012;4:254-8.

Gestione del dolore cronico in Medicina Interna: farmaci disponibili e meccanismo d'azione

Maurizio Rondena,¹ Giulia Balbi,² Maria Cristina Pasquini³

¹Medicina Interna, Ospedale Civile di Legnano (MI); ²Medicina Interna, Ospedale S. Bortolo, ULSS 6 Vicenza; ³UO Oncologia Medica, Ospedale Maggiore Crema (CR), Italia

Introduzione

Nel corso degli anni l'attenzione al problema del dolore è stata sempre maggiore, si è registrata una maggiore disponibilità di linee guida (OMS, ESMO, SIAARTI), nonché di farmaci per il controllo del dolore e di provvedimenti normativi atti a promuovere l'impiego di analgesici oppioidi nella terapia del dolore. Nonostante queste iniziative, una significativa parte della popolazione continua ad avere dolore persino in ospedale. Oltre alla complessità del fenomeno (dolore globale, diversa tipologia del dolore a cui corrisponde diverso approccio terapeutico), all'eterogeneità della popolazione (pazienti oncologici, con patologie cronico-degenerative, sottoposti ad intervento chirurgico...), forse la problematica maggiore è legata al sottoutilizzo delle terapie analgesiche con il consumo di oppioidi (quale indicatore di qualità del controllo del dolore) ancora inadeguato rispetto alle reali esigenze terapeutiche dei pazienti.

Pertanto è necessario che il personale deputato al controllo del dolore venga continuamente formato per modificare abitudini verso trattamenti inefficaci o superati; che venga stressata l'importanza della rilevazione sistematica dell'entità del dolore (VAS/RNS) per quantificare l'intensità del dolore e per monitorare l'efficacia della terapia; che allo stesso modo venga implementata l'appropriatezza prescrittiva con un'attenta scelta del farmaco, del dosaggio e della via di somministrazione più adeguati; che venga promosso

l'utilizzo di farmaci adiuvanti; che la terapia venga somministrata ad intervalli fissi e *non* al bisogno; che venga stigmatizzato il trattamento sistematico e preventivo degli effetti collaterali; che vengano monitorati gli eventuali effetti collaterali; infine che venga attuata una comunicazione *attiva* con il paziente per una migliore scelta dei vari farmaci a disposizione ed una maggiore accettazione della terapia.

La trattazione delle varie classi di farmaci seguirà la scala per gradini dell'OMS per la terapia antidolorifica.

Parte I: analgesici non-oppioidi (normali o topici)

Farmaci antinfiammatori non steroidei

Meccanismo d'azione

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) intervengono nella *cascata dell'acido arachidonico*, inibendo la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandina H (PGH₂) e successivamente in altri differenti regolatori endogeni: prostaglandine delle serie D (PGD₂), E (PGE₂), F (PGF₂), prostaciclina (PGI₂; non propriamente una prostaglandina) e tromboxani (TXA₂ e TXB₂).¹ Tutti sono caratterizzati da differenti attività biologiche e molti hanno proprietà anti-infiammatorie. La reazione è catalizzata dagli enzimi ciclossigenasi (COX), all'interno del quale sono rappresentati gli isoenzimi COX-1 e COX-2. Le prostaglandine giocano un ruolo significativo nei processi infiammatori, sono coinvolte nello sviluppo del dolore, della sensibilizzazione, sono all'origine della febbre ed hanno un effetto protettivo (PGE₂) sulle cellule di vari organi [mucosa gastrointestinale (GI) e renale]; agiscono a livello cardiovascolare (CV): il trombosano A₂ induce e promuove l'aggregazione piastrinica, le prostaciline hanno un'azione vasodilatatrice.

Dopo la scoperta dell'esistenza di varie COX, sono nati gli inibitori specifici della COX-2 (coxib), ritenuti inizialmente in grado di interferire selettivamente con i processi infiammatori; in realtà gli studi successivi hanno dimostrato come questi preparati possano interagire negativamente con la funzione renale e cardio-

Corrispondente: Maurizio Rondena, Medicina Interna, Ospedale Civile di Legnano, via Papa Giovanni Paolo II, 20025 Legnano (MI), Italia.
Tel.: +39.331.449348 / +39.339.3281752.
E-mail: maurizio.rondena@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright M. Rondena et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:47-71

vascolare. La selettività sull'inibizione della COX-2 si è vista non essere un fenomeno univoco, ma nell'ambito della categoria dei FANS, alcuni posseggono una selettività più alta per la tradizionale COX-1 (ketorolac, naprossene, ibuprofene, ketoprofene, piroxicam), altri una selettività più alta per la COX-2 (etoricoxib, rofecoxib), altri ancora una selettività intermedia (diclofenac, nimesulide, celecoxib). Il prevalere della selettività verso una COX rispetto all'altra può condizionare la tipologia degli effetti avversi (GI o CV).

L'assorbimento²⁻⁴ per via orale dei FANS è buono, a eccezione dell'acido acetilsalicilico (40-50%), del diclofenac (55%) e del celecoxib (22-40%). In generale tuttavia le differenze di efficacia tra i singoli FANS sono limitate, per questo la scelta del farmaco si dovrebbe basare principalmente sulla valutazione dell'incidenza di effetti avversi previsti per i singoli principi attivi e dei fattori di rischio dei soggetti a cui si deve somministrare il farmaco.

Tipologia

I FANS possono essere suddivisi in diverse classi:¹ i) i salicilati, fra cui l'acido acetilsalicilico (principio attivo dell'aspirina) e il diflunisal. L'acido acetilsalicilico oltre ad avere un effetto antinfiammatorio, antipiretico e analgesico ha anche un effetto antiaggregante piastrinico; ii) i derivati dell'acido acetico, fra cui l'indometacina, il diclofenac, il sulindac e il ketorolac; iii) i derivati dell'acido propionico, fra cui l'ibuprofene, il flurbiprofene, il ketoprofene, il naprossene; iv) i derivati dell'acido enolico, quali il piroxicam, il meloxicam e il nabumetone; v) gli inibitori selettivi della COX-2 (coxib), quali celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib; vi) altri FANS, che non rientrano nelle classi sopracitate, sono la nimesulide e il nabumetone. Nella classificazione anatomico terapeutica chimica (ATC) nabumetone e nimesulide sono insieme nel gruppo M01AX (altri antinfiammatori e antireumatici non steroidei).

Indicazioni

Le principali attività farmacologiche dei FANS sono:^{5,6} i) *azione analgesica*: nel trattamento del dolore i FANS, somministrati in dose singola occasionale, hanno efficacia sovrapponibile a quella del paracetamolo, che ha meno effetti avversi e che quindi andrebbe preferito. Le associazioni di FANS e oppiacei sono utili nel trattamento del dolore in oncologia; ii) *azione antinfiammatoria*: sono utili nella terapia del dolore cronico di tipo flogistico (artrite reumatoide e in alcuni casi di artrosi); per ottenere un effetto antinfiammatorio completo possono essere necessarie 2-3 settimane di trattamento; iii) *azione antipiretica*: in caso di febbre, i FANS abbassano la temperatura corporea determinando vasodilatazione periferica, sudorazione e conseguente dispersione di calore. Va

segnalato tuttavia che nei bambini bisognerebbe sempre preferire il paracetamolo all'acido acetilsalicilico per il rischio di sindrome di Reye.

Efficacia

Il dolore cronico per eccellenza è quello artrosico. Secondo quanto indicato dal *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,³ per ogni paziente con artrosi bisogna considerare una valutazione globale della situazione clinica, dell'acuzie-cronicità del dolore e considerare, oltre al trattamento con FANS, la possibilità di associare anche interventi non farmacologici (fisioterapia, TENS, manipolazione, supporti e sostegni, artroplastica) ed il miglioramento degli stili di vita (riduzione del peso, attività fisica, rafforzamento muscolare). Quando si decide di iniziare una terapia con FANS per via sistemica per il trattamento del dolore artrosico è opportuno tenere presenti alcune considerazioni generali per un uso corretto e più sicuro di questi farmaci:⁷ i) iniziare sempre con la dose minima efficace del farmaco in grado di controllare il dolore; ii) aumentare il dosaggio gradualmente e solo in caso di necessità; iii) adeguare gli intervalli di somministrazione sulla base del controllo-ripresa della sintomatologia dolorosa; iv) considerare sempre il rischio di interazioni con altri farmaci assunti, soprattutto nei pazienti in politerapia come spesso sono gli anziani; v) considerare la funzionalità renale e il rischio di sovradosaggio; vi) personalizzare il trattamento sulla base delle caratteristiche e dei potenziali rischi di ciascun paziente.

Sono farmaci efficaci, di ampia diffusione, preferiti dai pazienti rispetto al paracetamolo. Le prove non hanno mostrato un maggior risultato clinico delle formulazioni intramuscolari rispetto a quelle orali; le somministrazioni per via intramuscolare sono però un'utile alternativa per i soggetti che non sono in grado di assumere i farmaci per bocca, per presenza di vomito o disfagia.

È importante ricordare che vi è un'ampia variabilità individuale di risposta: il 60% dei soggetti risponde a tutti i FANS, il rimanente 40% può rispondere in modo differenziato a diversi farmaci anche della stessa classe. Questa situazione potrebbe in qualche modo giustificare una sorta di *rotazione* dei FANS, approccio terapeutico prerogativa dell'uso degli oppioidi.³

La classe dei coxib ha una efficacia analgesica sovrapponibile a quella dei FANS tradizionali;^{2,3} la decisione terapeutica su quale FANS usare sta nella valutazione del paziente nella sua globalità, alla luce dei possibili effetti collaterali.

La terapia con due FANS non fornisce in genere benefici aggiuntivi, mentre aumenta il rischio di effetti indesiderati e di tossicità a livello renale. Nella pratica clinica, un buon effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana (mentre per un effetto an-

tinfiammatorio possono anche essere necessarie fino a tre settimane): se trascorso questo tempo non si sono ottenuti dei benefici è bene quindi decidere una terapia alternativa.

Come per altri farmaci, anche i FANS hanno un effetto soglia oltre il quale l'aumento del dosaggio non comporta alcun incremento dell'effetto analgesico, mentre può indurre un aumentato rischio di tossicità e di effetti indesiderati. Occorre quindi utilizzare le dosi consigliate nella scheda tecnica.

Infine, è buona norma che tutti i FANS siano utilizzati alle dosi efficaci più basse e per la durata di tempo più breve possibile.

Effetti collaterali

Gli effetti indesiderati sono ben noti nel trattamento a lungo termine con FANS, talora gravi, soprattutto in soggetti: gli anziani sopra i 65 anni di età, i soggetti con insufficienza d'organo (soprattutto renale ed epatica), diatesi emorragica, esposti a politerapia, a rischio o affetti da patologie cardiovascolari e gastrointestinali. Gli effetti avversi dei FANS si possono suddividere in 2 categorie:⁸ i) *effetti di tipo A*: sono legati al meccanismo d'azione, cioè all'inibizione della cicloossigenasi: effetti gastrointestinali, insufficienza renale funzionale, squilibri idroelettrolitici, scompenso cardiaco congestizio, broncocostrizione. Sono prevedibili e prevenibili e riguardano tutti i FANS; sono i più frequenti e sono dose-dipendenti; ii) *effetti di tipo B*: non sono dipendenti dal meccanismo d'azione: nefrite interstiziale, discrasie ematiche, danno epatico, anafilassi, fotosensibilità, reazioni cutanee gravi, esantemi, cefalea, vertigini. Sono meno frequenti, difficili da studiare sperimentalmente e hanno spesso un meccanismo ignoto o non completamente chiarito. Se compaiono effetti avversi di tipo B la terapia va sospesa subito.

Tra gli effetti collaterali i più rilevanti sono quelli legati alla gastrolesività e alla cardiotoxicità.

Effetti avversi gastrointestinali

È dimostrato che i coxib sono meno gastrolesivi dei FANS tradizionali in quanto non interferiscono con l'azione della COX-1. L'effetto lesivo sulla mucosa può portare ad alterazioni che vanno da petecchie sottomuose a erosioni fino a ulcere acute e croniche; si manifesta per la maggior parte a livello del tratto gastrointestinale superiore ma può essere colpito anche il tratto gastrointestinale inferiore. Le lesioni possono essere frequentemente non sintomatiche. Dispepsia e disturbi gastrointestinali si possono manifestare nel 10-20% dei soggetti trattati con FANS e di questi il 3% ha un'ulcera e l'1% un'emorragia.⁹ Gli eventi gastrointestinali gravi sono poco frequenti, ma rilevanti visto l'ampio utilizzo di questi farmaci: l'incidenza di eventi clinicamente importanti è del 3-4,5% dei soggetti trattati, mentre il rischio di eventi compli-

cati gravi (sanguinamento gastrointestinale, perforazione) è dell'1,5%. I soggetti più a rischio di complicanze gastrointestinali sono quelli:² i) di età avanzata (>65 anni); ii) con storia di ulcera pregressa o di sanguinamento gastrointestinale; iii) in terapia con dosi elevate di uno stesso FANS o con 2 o più antinfiammatori assunti in contemporanea (in particolare acido acetilsalicilico e un altro antinfiammatorio non steroideo); iv) esposti a terapie a lungo termine; v) che assumono contemporaneamente corticosteroidi e anticoagulanti oppure che assumono alcolici in dosi eccessive; vi) con infezione da *Helicobacter pylori*, anche se questo aspetto è ancora controverso.

Inoltre occorre prestare attenzione ai soggetti con diabete mellito e scompenso cardiaco, anche se non ci sono ancora prove solide per considerare queste patologie come fattori di rischio di eventi negativi. All'origine della lesione gastrica possono esserci 2 meccanismi diversi: i) irritazione locale, legata all'assunzione del farmaco per bocca; ii) inibizione della sintesi delle prostaglandine PGI₂ e PGE₂. Queste prostaglandine intervengono sia sulla secrezione di muco citoprotettivo e di bicarbonati, sia sull'epitelizzazione della mucosa e sulla regolazione del suo flusso ematico.^{10,11}

Tutti i trattamenti con FANS aumentano il rischio di complicazioni del tratto gastroenterico superiore: coxibs < diclofenac < ibuprofene < naprossene < piroxicam e ketorolac.¹² La combinazione tra un FANS e l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio impiegato nella profilassi cardiovascolare aumenta il rischio di effetti gastrointestinali, per cui tale associazione deve essere utilizzata solo se assolutamente necessaria e con FANS selezionati, per il rischio di annullamento dell'effetto del salicilato.

Per limitare gli effetti irritativi locali a livello gastrico è utile assumere i FANS a stomaco pieno o con latte. La gastroprotezione dovrebbe essere riservata ai soggetti ad alto rischio. La nota AIFA 1 concede la rimborsabilità del protettore gastrico solo in caso di *trattamento cronico con FANS e in pazienti in concomitante trattamento con ASA a basse dosi, qualora sussistano le seguenti condizioni: storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante; concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici; età avanzata*. Il farmaco per il quale esistono dati di efficacia (cioè in grado di ridurre le complicanze gravi) è il misoprostolo. Alla dose di 800 microg/die ha però una scarsa tollerabilità, causando nausea, cefalea, vertigini, dispepsia, diarrea, dolore e crampi addominali. È inoltre un potente abortivo e l'utilizzo è controindicato nelle donne in gravidanza e deve essere usato con estrema cautela nella donne in età fertile che non fanno uso di validi metodi contraccettivi. Il tasso di sospensione risulta pertanto elevato ed oggi sono ampiamente preferiti gli inibitori

di pompa protonica (PPI). I PPI (omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, esomeprazolo e lansoprazolo) sono i farmaci più efficaci sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive, anche se non hanno mai dimostrato di ridurre le complicanze gravi, che rappresentano il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica. Gli antagonisti dei recettori H2 (ranitidina, cimetidina e famotidina) non dovrebbero essere più utilizzati poiché non vi sono prove di efficacia nella riduzione dell'incidenza di ulcere gastriche indotte da FANS e nella prevenzione di gravi complicanze gastrointestinali, mentre sulle ulcere duodenali hanno dimostrato un'efficacia pressoché uguale al misoprostolo.¹³

Effetti avversi cardiovascolari

È ancora aperta la questione se il rischio di complicanze CV sia un effetto di classe limitato ai coxib ed al loro meccanismo d'azione o sia un effetto diffuso a tutti i FANS. Una recente metanalisi¹⁴ sul rischio cardiovascolare di alcuni FANS, compresi i coxib in commercio in Italia (celecoxib ed etoricoxib), ha trovato che il principio attivo meno pericoloso dal punto di vista CV è il naprossene. Una metanalisi di 121 studi clinici randomizzati¹⁵ aveva trovato un aumento di due volte del rischio di infarto del miocardio a seguito dell'uso di coxib rispetto all'uso di naprossene. Alle stesse conclusioni è giunta la recente metanalisi di *Lancet*.¹²

Alla luce dei vari dati, tra i FANS non selettivi, il diclofenac ha mostrato un rischio CV più elevato, comparabile a quello dei coxib. Sembra inoltre che vi sia una relazione dose-effetto, mentre non è stato possibile formulare conclusioni sul rischio associato alla durata del trattamento. Ibuprofene e naprossene sembrano avere un miglior profilo di sicurezza CV, anche se non può essere escluso un lieve aumento di rischio di eventi trombotici con alte dosi di farmaco e dopo esposizione a lungo termine. Per gli altri FANS non selettivi non è stato possibile giungere ad alcuna conclusione a causa della scarsità dei dati disponibili.

Alla base del rischio cardiovascolare sta l'importante ruolo che le cicloossigenasi rivestono nella trombogenesi: infatti la COX-1 stimola la produzione piastrinica del trombossano A2, un potente aggregante e vasoconstrictore mentre la COX-2 stimola la produzione endoteliale di prostaciclina, che inibisce l'aggregazione piastrinica ed è un potente vasodilatatore. Mentre quindi l'inibizione della COX-1 conduce a un effetto antiaggregante protettivo per cuore e vasi, ma che aumenta il rischio emorragico, l'inibizione della COX-2 aumenta l'aggregazione piastrinica e la vasoconstrizione. Gli inibitori della COX-2 possono alterare questo equilibrio, aumentando il rischio di eventi cardiovascolari. I FANS non selettivi, invece, possono comportare un aumento del rischio solo quando usati a dosi elevate e in trattamenti a lungo termine; più pro-

blematico è il profilo di sicurezza degli inibitori selettivi della COX-2, che dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo quando sia presente una indicazione specifica (per esempio rischio molto alto di ulcera).¹⁶

Rimane comunque una considerazione di fondo e cioè che: i) i FANS sono controindicati nei soggetti con grave insufficienza cardiaca; ii) i coxib sono controindicati anche nel caso di cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari e arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave; dovrebbero inoltre essere usati con cautela nei soggetti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro, ipertensione arteriosa ed edema da cause diverse, nonché in presenza di fattori di rischio cardiovascolare; iii) è importante controllare la pressione arteriosa in tutti i soggetti trattati con FANS, in quanto nel corso di un trattamento prolungato si può verificare un aumento della pressione arteriosa con conseguente aumento del rischio CV.

Nel considerare la tipologia più idonea del paziente candidato ad intraprendere una terapia con FANS è fondamentale l'anamnesi farmacologica del malato: le associazioni con aspirina, corticosteroidi, anticoagulanti orali sono considerate particolarmente negative sull'aspetto GI; l'interazione con l'aspirina (solo diclofenac, etoricoxib e ketoprofene non annullano l'effetto protettivo dell'aspirina stessa) può avere importanti ripercussioni sull'aspetto CV.

Oltre agli effetti avversi gastrointestinali, i FANS possono dare problemi a livello renale, epatico (per questi aspetti seguirà un approfondimento), cutaneo, neurologico. L'incidenza di questi effetti avversi è inferiore, tuttavia è opportuno valutare la durata e il dosaggio della terapia soprattutto nei soggetti che sono a rischio (per esempio nei soggetti con disfunzione epatica o renale). Bisogna inoltre evitare l'uso dei FANS in gravidanza perché possono esporre il feto a rischi di malformazioni cardiache e gastroschisi nel primo trimestre e di tossicità polmonare nel terzo trimestre, così come va evitato l'uso nei bambini dell'acido acetilsalicilico per il rischio di sindrome di Reye.¹⁷

La Tabella 1 riassume l'emivita dei principali FANS.^{5,14}

Key messages: FANS

- i) I FANS devono essere considerati nel trattamento dei pazienti con dolore cronico aspecifico;
- ii) La durata della terapia deve essere breve, in considerazione degli effetti avversi generali e locali;
- iii) I rischi di eventi CV e gastrointestinali devono essere presi in considerazione quando si prescrive un FANS;
- iv) Bisogna considerare il profilo farmacologico dei vari FANS e clinico del singolo paziente prima di prescrivere una specifica molecola.

Key messages: soggetti a maggior rischio di effetti avversi

- i) Soggetti anziani (l'età avanzata è associata a un aumentato rischio di tossicità gastrointestinale);
- ii) Soggetti che assumono farmaci che possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia GI (corticosteroidi, anticoagulanti, eparine, acido acetilsalicilico e altri antiaggreganti piastrinici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotina);
- iii) Soggetti che assumono farmaci che hanno effetti sulla funzionalità renale (ACE-inibitori, sartani, diuretici, tacrolimus, ciclosporina);
- iv) Soggetti con fattori di rischio cardiovascolare come ipertensione, diabete, iperlipidemia, abitudine al fumo;
- v) Soggetti con storia di malattia infiammatoria cronica intestinale (malattia di Crohn, colite ulcerosa);
- vi) Soggetti con reazioni bollose inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica.

FANS topici

I FANS topici sono significativamente più efficaci del placebo nel ridurre nel dolore muscolo-scheletrico cronico artrosico.¹⁸ I risultati migliori sono risultati per il diclofenac topico, con effetto sovrappo-

ponibile tra FANS topico con la formulazione orale. Gli effetti collaterali segnalati erano prevalentemente lievi reazioni cutanee, mentre gli eventi avversi gastrointestinali non differivano dal placebo, tre volte più bassi rispetto ai pazienti in trattamento con la formulazione orale.¹⁸

Capsaicina topica

La capsaicina topica è considerata efficace nel dolore neuropatico. È disponibile come crema a basso dosaggio (0,025% o 0,075%) o in patch a dosaggio elevato (8%). In pazienti con nevralgia post-herpetica e pazienti con neuropatia correlata al virus dell'immunodeficienza umana, l'applicazione di una patch dell'8% dà un significativo beneficio rispetto placebo.¹⁹ Per l'alto costo e l'uso specialistico il trattamento dovrebbe peraltro essere considerato di seconda linea.

Lidocaina topica

La lidocaina topica ha un'efficacia maggiore del placebo nel trattamento della nevralgia post-herpetica.²⁰ Per quanto riguarda l'uso in pazienti con dolore neuropatico non responsivo a vari trattamenti non vi è forte evidenza per una raccomandazione.²¹

Tabella 1. Emivita dei principali FANS.

	FANS	Emivita (ore)	Dosaggi
Salicilati	Acido acetilsalicilico	2-3	0,3-1 g ogni 4 ore
	Diflunisal	8-12	Dose massima ogni 8 ore
Derivati acido indolo e indene acetico	Indometacina	3	50-200 mg/die
	Sulindac	3	Dose massima 400 mg/die
	Amtolmetina	entro 24	600 mg/die
Derivati dell'acido etero-aril-acetico	Diclofenac	1-2	75-150 mg/die
	Ketorolac	4-6	10 mg ogni 4-6 ore
Derivati dell'acido propionico	Ibuprofene	2	Dose iniziale 1,2-1,8 g/die
	Naprossene	14	0,5-1 g/die
	Acido tiaprofenico	1,5-2,9	600 mg/die
	Ketoprofene	2	50-200 mg/die
	Flurbiprofene	3-4	50-100 mg ogni 4-6 ore
Acidi enolici	Piroxicam	50	Dose iniziale 20 mg/die Dose mantenimento 10-30 mg/die
	Meloxicam	15-20	7,5 mg/die
	Tenoxicam	72 [range 42-98]	20 mg/die
	Lornoxicam	3-4	8-16 mg/die
Acidi antranilici	Acido niflumico	2-4	750-1000 mg/die
Coxib	Celecoxib	11	200-400 mg/die
	Etoricoxib	22	60-120 mg/die
Altri	Nabumetone	23	1-2 g/die
	Nimesulide	2-3	200-400 mg/die

Modificata da Goodman Gilman, 2012⁵ e Trelle et al., 2011.¹⁴

Key messages: antidolorifici topici

- i) I FANS per uso topico possono essere considerati nel trattamento di pazienti con dolore cronico muscoloscheletrico lieve/moderato, soprattutto nei soggetti più anziani, in quelli a maggior rischio di eventi avversi gastrointestinali e per terapie a lungo termine;
- ii) I patches (8%) di capsaicina topica possono essere considerati nel trattamento di pazienti con dolore neuropatico periferico quando le terapie di prima linea sono state inefficaci o non tollerate;
- iii) La lidocaina topica può essere considerata nel trattamento di pazienti con dolore neuropatico periferico quando le terapie di prima linea sono state inefficaci.

Paracetamolo

Meccanismo d'azione

Ha proprietà analgesiche ed antipiretiche simili ai FANS, ma non possiede attività anti-infiammatoria. Sebbene il paracetamolo sia stato scoperto più di 100 anni fa e sia entrato nella pratica medica da più di mezzo secolo, il suo meccanismo d'azione non è stato a tutt'oggi chiarito.²² Si pensa che agisca attraverso meccanismi ossidoriduttivi e possieda effetti antinocicettivi sia a livello periferico (inibizione a basso livello delle COX) che centrale (inibizione delle COX-3 cerebrali, intervento sulla via discendente neuronale serotonergica, sulla via L-arginina/NO, sul sistema endocannabinoide).²³

Il farmaco è ampiamente controllato, ben tollerato; possiede buona biodisponibilità dopo assunzione orale ($T_{1/2}$ di 2 ore), rapida eliminazione, ha scarsa interazione con altre molecole, bassa tossicità GI e renale a dosi ridotte (≤ 2 g/die), bassa tossicità nei bambini, rari effetti avversi (soprattutto reazioni allergiche cutanee), disponibile in diverse forme farmaceutiche. Dopo l'assunzione, circa il 90% viene metabolizzato a livello epatico attraverso coniugazione con acido glucuronico (50-60%), acido solforico (25-35%) e cisteina (circa 3%) a formare metaboliti farmacologicamente inattivi, che sono eliminati con le urine; circa il 5% del farmaco è eliminato intero dal rene. Una piccola quantità (5%) di paracetamolo è soggetto a N-idrossilazione epatica con coinvolgimento degli enzimi del citocromo P450 (in particolare CYP2E1) con formazione di un metabolita tossico, l'N-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI), che è inattivato molto rapidamente dai gruppi sulfidrilici del glutathione ed escreto con le urine come acido mercapturico.²⁴

Indicazioni ed efficacia

Le applicazioni terapeutiche sono ampie, tuttavia ci sono prove insufficienti per determinare l'efficacia del paracetamolo nel trattamento di pazienti con dolore cronico: l'indice terapeutico è basso (spesso inefficace a

dosi ridotte, necessità di dosi giornaliere ripetute per l'effetto antalgico, bassa azione anti-infiammatoria).²⁵ Un vantaggio rispetto al placebo è stato dimostrato nel trattamento di pazienti con osteoartrosi del ginocchio e dell'anca; ad alte dosi (3900 mg/giorno) è più efficace del placebo per migliorare il dolore e la funzione articolare nei pazienti con artrosi del ginocchio; un beneficio sul dolore leggermente inferiore ai FANS si è osservato in pazienti con osteoporosi e lombalgia cronica.²⁶ NICE consiglia un utilizzo del paracetamolo in abbinamento a terapie non farmacologiche.²⁷

Tipologia e dosaggio

È disponibile in formulazione endovenosa, compresse secche/effervescenti, sospensione orale e supposte rettali. Esiste come preparato singolo o in più complesse formulazioni combinate con una sostanza addizionale come il tramadolo, la codeina fosfato, vitaminici o FANS.

Dosaggio terapeutico: i) per bocca 1000 mg (6-12 mg/kg) ogni 4-6 ore; dosi terapeutiche massime raccomandate sono di 4 g/24 h (in Italia non sono mai superati i 3 g/24 h); ii) farmacocinetica (per via orale): inizio dell'azione analgesica 5-30 min; picco d'effetto analgesico: 30 min-2 ore; durata di azione analgesica: 3-7 ore; iii) antidoto: N-acetilcisteina.

Quando formulato (p+t, p+c, p+o etc.), la dose massima del paracetamolo per singola unità elementare è stata recentemente fissata a 325 mg dall'*Food and Drug Administration* (FDA) per limitare i danni epatici.

Effetti collaterali

Per quanto rappresenti il maggior responsabile di insufficienza epatica acuta,²⁸ quando usato alle dosi raccomandate ed in monoterapia non determina effetti avversi a livello GI; peraltro l'uso prolungato può causare disfunzione renale, rialzo della pressione arteriosa, aumentata prevalenza di infarto miocardico; possibile effetto antiaggregante piastinico nella somministrazione endovenosa; aumentata prevalenza di ulcera GI in caso di associazione con i FANS tradizionali; epatotossicità [aumento dell'attività aminotransferasi alle dosi terapeutiche, insufficienza epatica in caso di overdose (2 volte la dose terapeutica), accentuata da pregresso danno epatico per iperconsumo alcolico].²⁹

Key messages

- i) Il paracetamolo (1000-4000 mg/day) dovrebbe essere preso in considerazione da solo o in combinazione con i FANS nel trattamento del dolore cronico;
- ii) Alle dosi indicate gli effetti avversi sono da considerare trascurabili;
- iii) In associazioni precostituite la dose massima del paracetamolo per singola unità elementare è di 325 mg.

Parte II: oppiacei

Descrizione

Gli oppioidi, derivati naturali, sintetici e semisintetici dell'oppio, sono un gruppo eterogeneo di sostanze ad azione analgesica il cui impiego terapeutico è noto da molto tempo. Gli oppioidi (sia endogeni che esogeni) esplicano la loro attività attraverso il legame con recettori specifici, la cui identità è nota dal 1973, in seguito all'isolamento e alla caratterizzazione dei loro leganti endogeni, le endomorfine (endorfine),^{30,31} composti analgesici che rivestono un ruolo rilevante nella modulazione della percezione dolorosa.

Il recettore degli oppioidi³² è una macromolecola transmembrana composta da un sito di *binding* che interagisce con un ligando (oppioide esogeno o endogeno) e una regione *trigger*, che attiva una cascata di reazioni biochimiche sequenziali che conducono all'effetto finale, attraverso variazioni dei livelli dell'AMPC intracellulare, mediate da proteine G inibitorie.^{33,34} I siti di legame dei vari recettori oppiacei sono abbastanza flessibili da ospitare ligandi differenti dal punto di vista strutturale e da permettere una selettività nell'attivazione. I recettori denominati μ , κ , δ , ϵ e σ sono responsabili sia degli effetti positivi (analgesia) che degli effetti avversi (depressione respiratoria, prurito, vomito etc).³⁵ I recettori implicati nella modulazione della percezione del dolore sono principalmente i μ (μ_1 e μ_2); gli altri recettori sono responsabili soprattutto degli effetti negativi correlati all'uso degli oppioidi (δ e κ : depressione respiratoria, miiosi, sedazione, effetto cardiostimolatorio, motilità intestinale; ϵ e σ : sedazione endocrina, effetti allucinatori, disforia). I recettori δ mediano gli effetti dei recettori μ ; sono presenti in circuiti interneuronali. Specifici oppioidi hanno diversa affinità e diversa attività intrinseca (capacità attivante) per ciascuno di questi recettori.

Gli oppioidi endogeni sono encefalina, β -endorfina, dinorfina. Questi vengono sintetizzati da precursori distinti in: i) Pomc (prooppiomelanocortina) precursore comune *oppioidi-ACTH-MSH*: nucleo arcuato-nucleo del tratto solitario, sistema limbico e midollo spinale; ii) proencefalina e prodinorfina: grigio peri-acqueduttale, lamine I e II midollo spinale, nucleo trigeminale, amigdala, ippocampo, corteccia, locus caeruleus; iii) proorfina: ippocampo, corteccia.

La prevalenza recettoriale può essere così schematizzata: i) endorfine: μ -agonista; ii) dinorfine: κ -agonista; iii) encefaline: δ -agonista; iv) morfina e derivati: agonisti su quasi tutti i recettori oppioidi.

Ci sono complesse interazioni tra peptidi oppioidi endogeni ed il sistema monoaminergico, di cui la dopamina, i cui nuclei sono situati in regione mesolimbica, rappresenta il mediatore principale. In genere la proencefalina aumenta l'attività dopaminergica attra-

verso i recettori μ -oppioidi, mentre la prodinorfina inibisce l'attività dopaminergica via i κ -recettori.

Meccanismo d'azione

L'effetto biologico di base degli oppioidi endogeni e dei farmaci derivati è quello di inibizione neuronale mediante il blocco del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori.³⁶ Per il raggiungimento di tale effetto, un numero ben definito di recettori deve essere attivato: ogni sostanza presenta una propria capacità di attivazione, verso la quale si sviluppa il cosiddetto fenomeno della tolleranza. La tolleranza è l'incapacità dei farmaci di indurre effetti bio-farmacologici simili nel tempo, ed è secondaria ad inattivazione, percentualmente varia, dei recettori specifici (recettori silenti). I farmaci oppioidi hanno una diversa affinità per ciascun recettore e quindi un'efficacia variabile a seconda del numero di recettori che il farmaco deve reclutare per indurre l'effetto biologico; inoltre l'attivazione di ciascun recettore media attività differenti. Gli oppiacei agiscono a livello soprasspinale, spinale e periferico.

Azione a livello soprasspinale

Il grigio peri-acqueduttale PAG (localizzato nella parte superiore del mesencefalo) rappresenta senza dubbio una sede di primaria importanza per l'azione analgesica degli oppiacei.³⁷ Altre sedi rilevanti sono il locus caeruleus (nella parte dorsale del ponte) ed aree bulbari, quali il nucleo del rafe magno ed il nucleo reticolare gigante-cellulare. Schematicamente, possiamo considerare il grigio peri-acqueduttale come una sorta di *centro di controllo*, capace di attivare le vie discendenti noradrenergiche del locus caeruleus e quelle serotoninergiche del nucleo mediano del rafe.³⁸

Azione a livello spinale

Nel midollo spinale (sostanza grigia delle corna dorsali e sostanza gelatinosa di Rolando) controllano la trasmissione degli stimoli nocicettivi sia in maniera diretta, che mediata dall'attivazione delle vie discendenti.³⁹ L'azione diretta si esplica sia a livello pre-sinaptico, determinando una ridotta liberazione di trasmettitori eccitatori da parte dell'afferente primario,⁴⁰ che post-sinaptico, mediante l'iperpolarizzazione (inibizione funzionale) dei neuroni spinali da cui partono le vie ascendenti ai centri superiori.³¹ L'azione indiretta prevede l'attivazione delle vie inibitorie discendenti noradrenergiche e serotoninergiche che originano dai nuclei del tronco cerebrale.⁴² Il midollo rostrale ventrale è una regione chiave per la modulazione discendente del dolore.

Azione a livello periferico

Gli oppiacei sono in grado di ridurre l'iperalgia legata allo sviluppo di un'inflammatione periferica. A

livello periferico spinale, l'effetto analgesico si esercita riducendo gli aminoacidi eccitatori ed il rilascio di neuropeptidi dalle afferenze primarie e attraverso l'inibizione postsinaptica diretta dei neuroni centrali che vengono attivati dalla stimolazione nocicettiva.⁴³

Tipologia

Nelle ultime decadi il ruolo degli oppioidi ha assunto un'importanza crescente nel trattamento del dolore cronico anche non oncologico, per la disponibilità di nuovi preparati e formulazioni, variazione nelle aspettative dei pazienti, nella pratica medica.

Le classificazioni relative a questa classe di farmaci sono assai numerose. Quella forse di più comune uso è in relazione alla potenza analgesica: i) *oppioidi deboli*: codeina, tramadolo; ii) *oppioidi forti*: buprenorfina, morfina, metadone, fentanil, ossicodone, idromorfone, tapentadolo.

Su di essa si basa la scala terapeutica del dolore, identificata dall'OMS e basata sulla presenza di tre steps per guidare la prescrizione di farmaci antidolorifici. La scala non va seguita in modo pedissequo, ma, a seconda della intensità del dolore, generalmente quantificata secondo un punteggio VAS o NRS, è possibile passare ai farmaci del gradino 2° o addirittura 3°.

Gli oppioidi deboli hanno potenza limitata e posseggono una ben definita dose superiore (*effetto tetto*) oltre la quale l'efficacia antidolorifica non migliora, a scapito degli effetti avversi.

C'è limitata evidenza sull'accuratezza delle tabelle di equivalenza degli oppioidi e pertanto bisogna porre particolare attenzione nel trattamento di diverse tipologie di pazienti: i) pazienti già sensibili agli oppiacei per valutare con precisione il grado di responsività specifica; ii) pazienti *naïve* per valutare la dose minima efficace e l'eventuale presenza di effetti depressivi respiratori a rischio.

A questo scopo, una dose test, potrebbe essere utile sia per testare l'efficacia clinica sia per valutare l'indice di depressione respiratoria.

Un altro fattore da prendere in considerazione sull'uso di queste categorie di farmaci è che vari oppioidi (codeina, tramadolo, oxycodone e idrocodone) sono soggetti a varie trasformazioni nel metabolismo, attraverso l'enzima CYP2D6 del citocromo P450, risultando effetti non valutabili a priori nei vari individui.

Oppioidi deboli

Codeina

La codeina è un pro-farmaco (il cui effetto clinico deriva dalla sua trasformazione a morfina). I pazienti si possono dividere in *non attivatori* (sono cioè incapaci di trasformare la codeina fino a renderla attiva, con conseguente scarso effetto analgesico) quantificabili nel 5-10%, in *attivatori* normali o in *attivatori rapidi*,

quantificabili nel 5-10% (a rischio di tossicità acuta da codeina). C'è una considerevole variabilità inter-etnica nel gene che codifica per il CYP2D6.⁴⁴ L'efficacia analgesica è nettamente inferiore a quella della morfina. Viene normalmente assunta per via orale. Ha un'emivita plasmatica di circa 3 h ed un effetto analgesico di durata variabile tra 3-4 h per os e 4-6 h im. Essa ha un effetto tetto a circa 300/360 mg. È usata quasi esclusivamente in formulazione farmaceutica orale, in abbinamento al paracetamolo. Eliminazione/metabolismo: epatico.

Tramadolo

Farmaco sintetico con duplice meccanismo d'azione: i) debole attività agonistica oppioide (sui recettori μ); ii) inibizione del *reuptake* della noradrenalina e della serotonina. Possiede una potenza farmacologia 1/5-1/10 della morfina ed ha una biodisponibilità orale del 70-100%. La sua emivita è di 5-6 h e subisce un metabolismo epatico ed eliminazione renale; la sua cinetica vede un effetto-tetto per dosi complessive giornaliere di 400-600 mg. In commercio è disponibile in formulazione endovenosa, intramuscolare, orale, in questo caso anche in abbinamento con il paracetamolo. Una recente review sistematica di SRC di pazienti con dolore cronico da artrosi (la maggioranza degli studi con durata inferiore alle 12 settimane) ha evidenziato un'evidenza moderata per il tramadolo.^{45,46} Simili risultati sono emersi in altre reviews e metanalisi.^{23,47} L'associazione di tramadolo 37,5 mg e paracetamolo 325 mg ha dimostrato efficacia verso placebo o altri farmaci in varie forme di dolore osteoarticolare cronico (osteoartrosi, lombalgia, artrite reumatoide). Studi randomizzati e controllati verso placebo hanno inoltre dimostrato l'efficacia significativa dell'associazione nel dolore neuropatico e nella fibromialgia.⁴⁸

L'associazione con il paracetamolo è stata identificata dallo IASP come trattamento di prima linea nelle riacutizzazioni di dolore neuropatico periferico perché: i) ha un meccanismo sinergico con la terapia di fondo; ii) non ha necessità di titolazione.

In commercio esiste la formulazione in abbinamento al paracetamolo: l'associazione di due analgesici con meccanismo di azione diverso consente di intervenire su tutte le componenti del dolore (nocicettiva somatica, viscerale, neuropatica).

Oppioidi forti

Tapentadolo

È un oppioide relativamente nuovo classificato come oppioide forte, ma dotato di inibizione del *reuptake* della noradrenalina, per cui lo può rendere vantaggioso in alcune condizioni croniche come il dolore neuropatico o misto. Sono usciti numerosi SRC sull'uso del farmaco nell'artrosi (soprattutto del ginocchio) e nella lombalgia cronica; i comparatori erano

attivi (ossicodone) o placebo. Il *drop-out* era più alto nel gruppo oxycodone rispetto al placebo ed al tapentadolo (65% vs 40-45%).⁴⁹ Un'analisi *pooled* di tre SRC di tapentadolo *versus* placebo o ossicodone ha evidenziato maggior efficacia per il tapentadolo rispetto all'ossicodone con un *drop-out* maggiore in quest'ultimo nel gruppo.⁵⁰ La contemporanea somministrazione di acetaminofene, naprossene od acido acetilsalicilico non determina significative alterazioni delle concentrazioni del tapentadolo, e pertanto non necessita alcun aggiustamento posologico. Tapentadolo va assunto due volte al giorno, ogni 12 ore circa; occorre che i pazienti inizino la cura con singole dosi da 50 mg di tapentadolo compressa a rilascio prolungato somministrate due volte al dì. Dopo aver instaurato la terapia, la dose va titolata su base individuale a un livello che produca analgesia adeguata e riduca al minimo gli effetti indesiderabili. Uno schema di titolazione con incrementi pari a 50 mg di tapentadolo compresse a rilascio prolungato due volte al dì ogni 3 giorni è appropriato per ottenere un controllo adeguato del dolore nella maggior parte dei pazienti. Dosi giornaliere complessive di tapentadolo superiori a 500 mg non sono state ancora studiate e per tale ragione non sono raccomandate. L'efficacia del tapentadolo è evidente anche nel dolore neuropatico (neuropatia diabetica periferica): il farmaco è efficace al dosaggio variabile dai 100 ai 250 mg due volte al dì. Tra gli effetti collaterali, i più frequenti sono quelli inerenti al tratto gastrointestinale ed al sistema nervoso centrale: nausea, vomito per stimolazione diretta della CTZ, vertigini, cefalea e sonnolenza. È stata inoltre segnalata la possibilità di stipsi. Il tapentadolo condivide la maggior parte degli effetti collaterali delle altre sostanze oppioidi e la frequenza degli stessi è paragonabile o significativamente ridotta se confrontato con ossicodone. Come per la morfina il tapentadolo può dare depressione respiratoria tramite la depressione del centro del respiro. Il rischio di sviluppo di sintomi da astinenza, a seguito di sospensione improvvisa della assunzione, sembra essere basso. È stato segnalato il rischio di idee suicide e di tentato suicidio: tuttavia non è chiaro in che misura questo rischio sia direttamente correlato con la situazione base del paziente caratterizzata dal dolore cronico.

Metadone

È un oppiaceo di sintesi, attivo per via orale, che presenta una potenza molto simile a quella della morfina con minore effetto euforizzante e biodisponibilità maggiore. Può essere una valida alternativa agli altri farmaci oppioidi quando inefficaci o non tollerati, tuttavia l'equianalgesia non è lineare. Ha biodisponibilità orale elevata (85%) ed una cinetica complessa: inizialmente la durata dell'effetto analgesico è di 4-6 ore e l'emivita di 24 ore con una variabilità individuale ele-

vata (13-50 ore). Dosi ripetute determinano un accumulo del farmaco e la durata dell'effetto analgesico aumenta a 8-12 ore. Lo *steady-state* viene raggiunto in tempi lunghi, dai 2 ai 10 giorni. I dosaggi usati abitualmente sono tra i 10-20 mg/die. Non presenta un effetto tetto analgesico. Il trattamento iniziale richiede fino a 6 somministrazioni al giorno, in cronico sono sufficienti 1-2 somministrazioni al giorno. La titolazione non è semplice. Non è indicato nei soggetti molti anziani affetti da confusione mentale e patologie respiratorie gravi. Una *review* sistematica sul metadone ha identificato due *trials* in pazienti con dolore cronico della durata di solo otto settimane.⁵¹

Morfina

Le forme farmaceutiche oggi disponibili in Italia sono due, rispettivamente morfina a rilascio immediato (da somministrare ogni 4 h) e morfina formulazione retard. Per una gestione ottimale della morfina, risultano utili entrambe le formulazioni.

Morfina a rilascio immediato

Indicata nella titolazione del dosaggio necessario e come dose di soccorso nel dolore acuto (*breakthrough pain*); non vi sono dosi standard predefinite di morfina a rilascio immediato o trial randomizzati che ne stabiliscano la dose appropriata. Le dosi iniziali di morfina a rilascio immediato corrispondono: i) pazienti già trattati regolarmente con oppioidi minori: 10 mg ogni 4 h; ii) pazienti che bypassano il II scalino, anziani, con insufficienza renale: 5 mg ogni 4 h; iii) pazienti già in terapia con oppioidi maggiori: dose da definire in relazione alle tabelle di equianalgesia. Risulta comunque prudente ridurre la prima dose del 50%.

Morfina a lento rilascio

L'utilizzo di preparati a lenta cessione, semplificando l'assunzione del farmaco e quindi la sua accettazione da parte del paziente, ha nettamente migliorato l'efficacia terapeutica dell'oppiaceo. La dose media utilizzata è diversa nella letteratura italiana (60 mg x2) rispetto a quella anglo-americana (90-100 x2).

Derivati della morfina

Ossicodone a rilascio rapido

Agonista oppiaceo puro con affinità per i recettori κ , μ e δ nel sistema nervoso centrale e nel midollo spinale; presenta un metabolismo di primo passaggio minore rispetto alla morfina e, di conseguenza, la sua biodisponibilità (del 60-87%) è più elevata di quella della morfina (tale disponibilità aumenta del 15% negli anziani e, approssimativamente, del 50% in caso di insufficienza renale). L'emivita plasmatica è di 3-5 ore e la fase di equilibrio viene raggiunta dopo 24-36 h. L'ossicodone e i suoi metaboliti (non attivi) ven-

gono principalmente escreti per via urinaria. La proporzione tra le dosi somministrate è di 1 dose di ossicodone/2 dosi di morfina. L'ossicodone non possiede *effetto tetto*, ma la sua emivita è moderatamente prolungata in caso d'insufficienza epatica o renale, talora richiedendo l'aggiustamento della posologia. In commercio esiste la formulazione in abbinamento al paracetamolo: l'associazione di due analgesici con meccanismo di azione diverso consente di intervenire su tutte le componenti del dolore (nocicettiva somatica, viscerale, neuropatica, a quella ossea). Lo schema di trattamento prevede la somministrazione iniziale della formulazione 5 mg/325 mg ogni 6 h, con la possibilità in seguito d'incrementare la posologia giornaliera utilizzando la forma 10 mg/325 mg. La dose cumulativa di paracetamolo raggiungibile nell'arco delle 24 ore (325 mg QID) è meno di un terzo dalla dose massima giornaliera suggerita per evitare il rischio di epatotossicità (3 g QID).

Ossicodone a rilascio lento

In commercio sono disponibili formulazioni di ossicodone a rilascio controllato per via orale, somministrabile due volte al giorno. Il sistema di rilascio determina una liberazione ed un assorbimento di tipo bifasico del principio attivo che consente il rapido inizio dell'azione analgesica (nella prima ora, nella maggioranza dei pazienti); la seconda fase di liberazione assicura la copertura dell'effetto analgesico nelle successive 12 h. In commercio è disponibile un'associazione di ossicodone e naloxone, che riduce l'effetto negativo dell'oppioide sulla muscolatura intestinale, riducendo il problema della stipsi. In molti studi clinici⁵²⁻⁵⁶ l'ossicodone, somministrato per diverse vie, è risultato efficace nel controllo del dolore di intensità severa in differenti tipologie di dolore sia da cancro che non.

Le formulazioni a lento rilascio sono state sconsigliate dalla FDA nel dolore cronico non oncologico e da usare solo se inefficaci tutte le altre terapie, per ridurre l'abuso di questi farmaci.

Idromorfone

È un oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori μ . È il primo analgesico oppioide che utilizza una tecnologia di rilascio che consente la somministrazione una volta al giorno, un effetto analgesico continuo nelle 24 ore con riduzione delle fluttuazioni del 40%. Prima di iniziare una terapia con idromorfone è utile titolare il trattamento con morfina orale a rapido rilascio: il farmaco infatti deve preferibilmente essere utilizzato quando il dolore è stabilizzato. Per un'adeguata terapia con idromorfone è necessario che la funzionalità intestinale sia conservata e non vi siano esiti chirurgici con anse cieche, patologie dell'ultimo tratto dell'intestino e che non vi sia una sindrome da intestino corto. Questo

perché il farmaco viene rilasciato costantemente nell'intestino per 24 ore dalla compressa che si comporta come un serbatoio con membrana semipermeabile, l'involucro della compressa non viene digerito e viene eliminato con le feci. Le compresse non vanno masticate, spezzate o tritate. In Italia non sono commercializzate formulazioni parenterali. Eliminazione/metabolismo: renale.

Fentanil

È un analgesico oppiaceo di sintesi, circa 75 volte più potente della morfina. Mentre i preparati per via endovenosa sono in genere di competenza anestesio-logica, la formulazione transmucosale è utile nel dolore incidente o provocato. L'effetto antalgico di queste formulazioni è di rapida insorgenza (5-15 min) e di breve durata (1-2 ore), caratteristiche che rendono la molecola adatta all'impiego anche ad intervalli ravvicinati. Le formulazioni transmucosale per la mucosa orale sono in *pastiglie*, ovvero dei bastoncini su cui è posizionato il farmaco come un lollypop. È necessaria l'integrità della mucosa del cavo orale ed una certa collaborazione da parte del paziente infatti l'assorbimento avviene mediante strofinamento del bastoncino tra la guancia e la gengiva. Esistono formulazioni per la mucosa orale in compresse *orodispersibili* che si fanno sciogliere tra la guancia e la gengiva o sotto la lingua che non prevedono il movimento precedentemente descritto del bastoncino e possono essere utilizzate anche in caso di compliance parziale del paziente. I dosaggi dei lollypop vanno da 200 a 1600 μg . Le compresse *orodispersibili* vanno da 50 a 800 μg . Le formulazioni per la mucosa nasale sono in spray, con dosaggi da 50 a 400 μg . Nel dolore cronico la formulazione più usata è quella transdermica. Viene utilizzata per la terapia di mantenimento dopo titolazione con morfina a rapido rilascio o per una rotazione degli oppioidi. È possibile iniziare con il dosaggio di 12 $\mu\text{g}/\text{ora}$ provenendo da un secondo scalino WHO senza titolazione. Il cerotto di fentanil deve essere sostituito ogni 72 ore, tuttavia in alcuni pazienti può essere necessario un cambio dopo 60-48 ore per inadeguata copertura antalgica del terzo giorno. Il principio attivo viene rilasciato gradualmente e le concentrazioni plasmatiche efficaci per avere un'azione analgesica si hanno dopo circa 6-7 h, mentre concentrazioni relativamente costanti si raggiungono dopo 12-24 h. Dopo rimozione del cerotto il dimezzamento dei livelli sierici avviene in circa 17-19 h. Un'alterata eliminazione o insufficienti depositi di grasso e deterioramento muscolare (pazienti con epatopatie, cachettici, debilitati) possono dar luogo ad una farmacocinetica anomala con prolungamento dell'emivita. Ogni variazione di dosaggio può essere attuata dopo tre giorni, nel momento in cui si dovrà cambiare cerotto, e necessiterà di almeno altre 24 h per divenire

costante. Se si vuole intervenire in questo intervallo di tempo bisogna necessariamente adottare schemi che comportino l'utilizzo di altri oppiacei (vanificando in parte la scelta della via transdermica). L'uso di oppioidi transdermici ha mostrato una significativa riduzione del dolore in due studi, sul miglioramento sulla motilità fisica a 12-13 mesi; la valutazione sulla qualità di vita era limitata e non emergeva chiaramente la differenza tra oppioidi orali o transdermici.⁵⁷

Buprenorfina

La buprenorfina è un analgesico oppioide potente che, quando somministrato a dosi antalgiche, si comporta come agonista μ puro con altissima affinità per il recettore μ ed una lenta velocità di dissociazione. Eliminazione/metabolismo: renale-fecale. L'esposizione di cellule in coltura agli agonisti puri morfina e fentanil per un tempo prolungato porta ad una internalizzazione e scomparsa dalla superficie delle cellule dei recettori oppioidi μ . Al contrario buprenorfina non induce l'endocitosi dei recettori μ , ma sembra addirittura aumentarne il numero.⁵⁸ Si può quindi ipotizzare che la mancata internalizzazione dei recettori possa ridurre la probabilità di sviluppo della tolleranza. È stato dimostrato nell'animale da esperimento che, alle dosi terapeutiche analgesiche, la buprenorfina non lega mai il 100% dei recettori. Rimane sempre una rilevante quota disponibile di recettori sui quali un agonista puro, come ad esempio la morfina, può andare ad agire con effetto additivo sull'analgesia.⁵⁹ Inoltre la buprenorfina è uno dei pochi analgesici oppiacei che non interferisce in modo rilevante con la funzionalità del sistema immunitario.⁶⁰ Gli effetti collaterali legati a questo farmaco sono analoghi a quelli degli altri oppioidi eccezion fatta per l'effetto spastico sulla muscolatura dello sfintere di Oddi e per una minor azione depressiva respiratoria, evento molto raro. Si può ipotizzare che con questo farmaco sia ridotta la probabilità di sviluppo della tolleranza.

Pur essendo in commercio in forma iniettabile (fiale da 0.3 mg/mL) ed in compresse sublinguali (0.2 mg), la formulazione transdermica buprenorfina (*trans dermal system*, TDS - 35, 52,5 e 70 μ g/ora) è quella che garantisce un rilascio costante di principio attivo, previene l'insorgenza di picchi di assorbimento, ha buona tollerabilità, gli effetti collaterali sono in genere modesti e transitori.⁶¹ Dopo la prima applicazione, le concentrazioni plasmatiche aumentano gradualmente, raggiungendo la concentrazione minima efficace dopo 12-24 h. Livelli plasmatici costanti vengono mantenuti per tutto il periodo di applicazione del cerotto (72 h). Dopo la rimozione, si ha una graduale diminuzione dei livelli plasmatici per circa 30 h. Buprenorfina TDS ha un intervallo di somministrazione di tre giorni durante i quali l'analgesia è sempre efficace, senza picchi di concentrazione ematica a rischio di effetti collaterali o cadute a rischio di inefficacia analgesica. Studi sulla

buprenorfina TD a dosaggio relativamente basso (20 μ g/h) hanno dimostrato l'efficacia sul dolore, sul consumo di analgesici, e sulla qualità di vita, aumentando le ore di sonno libero da dolore, fino a 12 settimane in confronto al placebo.^{62,63} La somministrazione TDS, viene impiegata nel dolore di intensità da moderata a grave. La tollerabilità è risultata buona e gli effetti collaterali sono stati in genere modesti e transitori.

Effetti collaterali

Rappresentano una delle principali motivi di drop-out terapeutici con notevoli implicazioni in termini di costi sanitari e impatto negativo sulla qualità di vita.⁶⁴ Gli effetti collaterali comunemente riportati sono stipsi, nausea, dispepsia, prurito, cefalea, astenia, letargia, sonnolenza, e complicazioni urinarie.⁵⁷ Gli effetti seri (sedazione e depressione respiratoria) sono rari. Due sistematiche review hanno esaminato prevalentemente gli eventi avversi, generalmente ristretti a nausea, stipsi e sonnolenza.^{64,65} La stipsi era meno frequente nell'uso di tramadolo e fentanil, rispetto ad altri oppioidi;⁶⁴ la sonnolenza era più presente con l'uso di ossicodone.⁶⁵ La terapia è stata sospesa nell'11% di pazienti in terapia con oppioidi deboli e nel 35-39% con oppioidi forti.⁵⁷ È stato segnalato anche un aumentato rischio di fratture nel trattamento a lungo termine (Figura 1).⁶⁶ Da non trascurare l'aumento del rischio di infarto del miocardio per trattamenti prolungati e in funzione lineare della *morphine equivalent dose*.

La valutazione dei pazienti con sospetta overdose da oppioidi dovrebbe essere gestita in base ad elementi oggettivi, quali frequenza respiratoria, pulsio-ossimetria ed i segni vitali disponibili (Figura 2).

Inizio della terapia

Per titolazione di un farmaco oppioide si intende l'individuazione del dosaggio più efficace con i minori effetti collaterali possibili; quindi è la procedura che prevede un aumento progressivo della dose di oppioide, fino a ottenere un equilibrio favorevole tra analgesia ed effetti collaterali. Per iniziare un trattamento con oppioidi maggiori bisogna considerare la precedente terapia, ovvero se il paziente arriva da dosi piene di oppioidi minori, quindi arriva dal 2° scalino WHO, oppure è un paziente *naïve* per oppioidi.

- *Paziente naïve da oppioidi*: in prima giornata somministrare 5 mg di morfina a rapido rilascio per bocca ogni 4 ore; se il dolore non è controllato negli intervalli tra una assunzione e l'altra è possibile somministrare una dose rescue identica a quella somministrata con un intervallo minimo di 1 ora tra le somministrazioni. Il dosaggio in seconda giornata è la somma delle dosi standard e di quelle rescue assunte nella prima giornata. La nuova dose viene divisa in sei somministrazioni ogni 4 ore, la

<p style="text-align: center;">STIPSI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sempre presente • Non si sviluppa tolleranza • Farmacodipendente <p>CAUSA: Inibizione della muscolatura liscia e riduzione delle secrezioni biliari, pancreatiche ed intestinali</p> <p style="text-align: center;">TERAPIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Idratazione ▪ Lassativi: l'associazione lattulosio e senna è la più indicata ▪ Microclismi o enteroclistmi: vale la regola delle 72 ore ▪ Cambio via somministrazione dell'oppiaceo ▪ Rotazione dell'oppiaceo (Fentanyl) ▪ Utilizzo antagonisti degli oppiacei, per via orale, sperimentale 	<p style="text-align: center;">NAUSEA – VOMITO</p> <p>DA STIMOLAZIONE AREA POSTREMA (Recettori D2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequenza 30% • Dose dipendente • Sviluppo di tolleranza in 7 giorni <p>TERAPIA: Aloperidolo os 1.5-3 mg alla sera per 15 giorni</p> <p>DA STASI GASTRICA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frequenza 15%-20% ▪ Non si sviluppa tolleranza ▪ Dose dipendente <ul style="list-style-type: none"> ▪ TERAPIA: Metoprolamide o Domperidone
<p style="text-align: center;">PRURITO</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Frequenza 2 – 10% Morfina > Fentanyl ♦ E' più frequente dopo somministrazione intratecale <p style="text-align: center;">TERAPIA</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Antistaminici ♦ Steroidi ♦ Ranitidina ♦ Sostituzione oppioide ♦ Paroxetina ♦ Antagonisti oppioidi (Naloxone) Sperimentale <p style="text-align: center;">SUDORAZIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequenza 14%– 28% <p>TERAPIA: Anticolinergici</p>	<p style="text-align: center;">La depressione respiratoria da morfina: un mito da sfatare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gli oppiacei determinano una riduzione della frequenza respiratoria di 3 o 4 atti al minuto. • La depressione respiratoria è legata ad una riduzione della risposta dei centri del respiro alla CO₂ • Raramente, ai dosaggi normalmente utilizzati, il problema è clinicamente importante. • Può diventare un problema, clinicamente rilevante, per aumenti eccessivi di morfina, in particolare per via EV o SC, in seguito ad interazioni con altri farmaci ad azione depressiva sul centro del respiro, in seguito ad improvvisa abolizione del dolore dopo blocchi nervosi. <p><small>CEVEAS, morfina orale e altri oppioidi nel dolore oncologico, Pacchetto informativo sui farmaci n.9, 2004</small></p>

Figura 1. Principali effetti collaterali degli oppiacei e possibili provvedimenti.

<p>Se la frequenza respiratoria è superiore a 8 atti/minuto: "aspetta ed osserva", tenendo in considerazione altre possibili cause sottese al problema, la prossima dose di oppioidi, la riduzione della dose o la possibile sospensione dei farmaci in uso</p>	<p>Se la frequenza respiratoria è inferiore a 8 atti/minuto:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● il naloxone può essere opportuno: ● NALOXONE EV: 1 fiala 0.4 mg diluita in 10 cc fisiologica infondendo subito 0.5 ml (0.02 mg naloxone) e successi boli di 1 ml (0.04 mg) ogni 2 minuti fino alla normalizzazione del respiro. ● Ulteriori dosi EV possono essere necessarie dopo 30- 60 minuti ● Fare allertare precocemente il "team di riposta rapida" dell'Ospedale;
---	---

Figura 2. L'interessamento respiratorio da parte degli oppiacei: possibili soluzioni.

rivalutazione come descritto si ripete ogni 24 ore fino al raggiungimento di un adeguato controllo del sintomo. Nei pazienti con dolore controllato si effettua un cambio con preparazioni a rilascio controllato in due somministrazioni giornaliere.

- *Paziente in progressa terapia con oppioidi minori:* lo schema per la titolazione ad oppioidi maggiore prevede un dosaggio consigliato di morfina a pronto rilascio di 10 mg ogni 4 ore con tempi e modalità di incremento analoghi a quanto avviene nel paziente naïf e con la possibilità di accedere a dose rescue per la durata della titolazione. Appena il sintomo appare stabilizzato si può passare a morfina a lento rilascio. Nel cambio da tramadolo a morfina è comunque possibile iniziare con una formulazione a lento rilascio a dosaggio prudenziale di 10-20 mg ogni 12 ore con disponibilità di dosi *rescue*.

È possibile iniziare direttamente una titolazione con morfina a lento rilascio, tenendo presente come questo approccio comporta un inizio dell'azione antalgica dopo 1-2 ore ed un effetto massimo non prima di 4 ore, quindi risulta difficoltosa una titolazione rapida in pazienti con dolore severo.

Se il paziente è fragile, anziano, ha insufficienza epatica/renale, ha un passato di effetti avversi degli oppioidi, è consigliabile partire da basse dosi (la metà di quelle usuali) ed aumentare con prudenza.

Per il controllo di nausea e stipsi, anche a scopo profilattico è consigliabile prescrivere un anti emetico (metoclopramide).

La rotazione o *switch* degli oppioidi

Esiste un'ampia variabilità individuale nella risposta ai diversi oppioidi. Il bilancio tra effetti analgesici ed effetti collaterali varia da molecola a molecola nell'ambito dello stesso paziente e può essere più favorevole con farmaci diversi dalla morfina. Oggi si parla

sempre di più di *rotazione degli oppioidi quale 4° step della scala analgesica*.⁶⁷ Con questo termine si indica una situazione in cui un farmaco viene sostituito con un altro per affrontare situazioni cliniche nelle quali l'indice terapeutico non sia ottimale o per insufficiente analgesia, o per soddisfacente analgesia con eccesso di effetti collaterali o per l'instaurarsi di tolleranza (incremento di dosi in breve tempo senza alcun incremento di efficacia). Tale metodica comprende anche il cambiamento di una via di somministrazione a un'altra per migliorare i risultati e l'impiego dei rapporti di conversione tra i diversi dosaggi derivati dalle tabelle equianalgesiche^{68,69} (Tabella 2).

Il meccanismo farmacologico alla base di questo fenomeno è dovuto: i) diversa affinità che oppioidi differenti hanno per i vari recettori per gli oppioidi (μ , δ e κ); ii) la tolleranza crociata incompleta tra oppioidi diversi; iii) il diverso bersaglio genetico individuale; iv) la specifica farmacocinetica dei differenti oppioidi (in particolare del meccanismo di eliminazione del farmaco).

Si è visto che i pazienti che hanno una scarsa risposta analgesica o una scarsa tollerabilità ad un oppioide, frequentemente tollerano bene un altro oppioide, sebbene il meccanismo esatto che sottende questa variabilità non sia conosciuto. Sfortunatamente non è possibile prevedere quale oppioide darà un vantaggio clinico rispetto ad un altro. Le indicazioni alla rotazione sono l'insufficiente analgesia con eccessivi effetti collaterali o solo eccessivi effetti collaterali. Un beneficio della rotazione si ottiene in un numero variabile di pazienti, dal 40 all'80% dei casi. Non vi è evidenza a favore della rotazione tra specifiche molecole (o tra specifiche vie di somministrazioni), rispetto ad altre, e non è chiaro quale siano i tipi di dolore che ne traggano migliore beneficio.

Per utilizzare correttamente questa tecnica è fon-

Tabella 2. Oppioidi: dosi equianalgesiche e durata d'azione.

Oppioide	Dosi equianalgesica a 10 mg di morfina IM/SC		Durata d'azione (ore)
	IM/SC (mg)	OS (mg)	
Morfina	10	20-30* 60°	3-6
Codeina	-	200	2-4
Tramadolo	100	120	4-6
Buprenorfina	0.3	0.8 SL	6-9
Meperidina	75		2-4
Metadone	10	20	4-8
Idromorfone	1.5	7.5	2-4
Ossicodone	15	30	2-4
Fentanil	0.1	-	1-2 (IM/SC)

*Per dosi ripetute; °per dosi singole.

damentale conoscere i dosaggi equianalgesici dei differenti oppioidi. È prudente nel passaggio da un oppioide ad un altro ridurre il dosaggio equivalente totale di un 25% circa. Evitando infatti il fenomeno della tolleranza sviluppato verso la prima molecola, l'effetto analgesico del nuovo oppioide è spesso potenziato, almeno in fase iniziale. In alcuni casi è utile convertire l'oppioide assunto in quel momento dal paziente a morfina in infusione continua per via endovenosa e successivamente passare al dosaggio individuato del nuovo oppioide di scelta. In termini pratici, quando è possibile, è preferibile iniziare con dosi relativamente basse del nuovo oppioide e incrementare velocemente il dosaggio secondo necessità.⁷⁰

Raccomandazioni pratiche per la rotazione degli oppioidi

- In caso di dolore controllato e ridotti effetti collaterali, ma necessità di modificare la via di somministrazione;
- In caso di dolore controllato ma eccessivi effetti collaterali effettuare una rotazione a dosaggio equianalgesico ridotto;
- In caso di dolore non controllato e scarsi effetti collaterali: effettuare una rotazione con dosaggio equi-analgesico e successivo aumento di dose secondo necessità;
- In caso di dolore non controllato ed eccessivi effetti collaterali effettuare una rotazione a dosaggio ridotto e salire poi con il dosaggio facendo attenzione agli effetti collaterali;
- Effettuare un calcolo per lo più equianalgesico per dosaggi medio-bassi;
- Prevedere una modesta riduzione di dose per dosaggi elevati.

Possibili strategie terapeutiche integrative alla rotazione sono: i) adottare *misure generali*; ii) idratare; iii) ridurre dose; iv) ridurre numero associazioni farmacologiche; v) somministrare *farmaci adiuvanti*.

La *rotazione*, o *switching*, costituisce un'opzione proponibile particolarmente in situazioni di: i) tolleranza agli oppioidi per via parenterale (15%), con necessità di aumentare la dose e aumento degli effetti collaterali; ii) deterioramento cognitivo (delirium +/- sedazione +/- allucinazioni) a dosi usuali -> ipersensibilità idiosincrasica all'oppioide; iii) ipereccitabilità (mioclonie multifocali, movimenti involontari degli arti inferiori, iperalgesia, allodinia, delirio ed agitazione sino ad agonia) solo con alte dosi di oppioidi somministrati per via parenterale o spinale.

La Società Europea di Cure Palliative (EAPC) attribuisce allo *switch* degli oppioidi un basso grado di raccomandazione sulla base della tipologia degli studi clinici pubblicati (*case report*, studi retrospettivi) e della qualità degli stessi; alcune *review* recenti indicano tassi di successo dello *switch* compresi tra il 40 e l'80%. In

sostanza, lo *switch* è un metodo utile, ma non in tutti i casi e comunque non scevro da potenziali rischi.⁷¹

Conclusioni: particolari attenzioni vanno riservate al paziente anziano

L'anziano è il soggetto più esposto ad eventi avversi correlati a farmaci e alle loro interazioni, in riferimento alla poli-terapia e, in particolare, all'esposizione a farmaci oppioidi e alla sua intrinseca fragilità, derivante anche dalle modificazioni farmacocinetiche correlate all'invecchiamento. La gestione del dolore nell'anziano sarà esaustivamente trattata nel lavoro di Mauro Carbone e Luigi Magnani, cui si rimanda, particolarmente per gli effetti collaterali e le reazioni indesiderate. Essa costituisce una delle sfide più importanti per il medico internista nella gestione del dolore cronico.

Breakthrough pain

Il *breakthrough pain* (BTP), in italiano dolore episodico intenso (DEI), è stato definito come un aumento transitorio dell'intensità del dolore in un paziente con dolore di base ben controllato dalla terapia analgesica con oppioidi, somministrata in modo continuativo, ad orari fissi.⁷² Gli elementi clinici che caratterizzano il BTP sono rapida insorgenza, durata limitata, ripetitività nel corso del tempo, elevato impatto sulla qualità della vita. Si individuano due sottogruppi di situazioni: i) dolore provocato da fattori prevedibili o imprevedibili; ii) dolore spontaneo che si manifesta in assenza di uno specifico fattore scatenante; iii) dolore da effetto di fine dose.

Il dolore provocato origina sia da eventi scatenanti prevedibili (movimenti attivi e passivi, contatto, stazione eretta, procedura medica) sia non prevedibili o involontari (tosse, vomito, defecazione, distensione del tratto urinario o intestinale, flatulenza). La prevalenza del dolore incidente varia tra il 32 e il 90%.⁷³

In assenza, invece, di specifiche attività o fattori scatenanti, il dolore episodico intenso viene definito idiopatico (prevalenza 28-45%): si tratta di una forma di dolore spontaneo che rispetto a quello provocato presenterebbe maggiore durata e minore intensità.

Per dolore da fine dose (prevalenza: 2-29%) invece si intende un dolore che ha caratteristicamente un onset lento; esso si verifica all'esaurirsi dell'efficacia dell'ultima dose della terapia antalgica di base somministrata. In realtà, esso potrebbe anche essere considerato come un dolore di base solo parzialmente controllato o la conseguenza di un piano terapeutico mal impostato.¹⁸⁰ In altri casi, nonostante il piano terapeutico corretto, vi possono essere eventi inattesi di altra natura, come il vomito o il rigurgito dell'analgesico assunto per bocca, che possono scatenare una crisi dolorosa episodica dovuta alla mancata o limitata assunzione del farmaco.⁷⁴

Per il BTP sono indicati oppioidi a rapida insorgenza d'azione e breve emivita. Il farmaco più usato è la morfina a rapido rilascio per bocca, in gocce o fioloidi. In caso di BTP provocato, il farmaco può essere somministrato come profilassi del dolore. La dose da somministrare è alquanto variabile: solitamente nei pazienti con un ottimale controllo del dolore con il trattamento di base, appare adeguata una dose pari ad un sesto di quella assunta nelle 24 ore. La dose per il BTP può essere somministrata su richiesta del paziente, anche ogni ora, tuttavia nei pazienti ambulatoriali è consigliabile fare rispettare un intervallo di 4-6 ore tra le dosi extra. Una frequenza superiore a 3 episodi al giorno indica la necessità di modificare il dosaggio della terapia di base.

Oltre alla morfina, per le sue caratteristiche farmacologiche, viene usato il fentanil. La via di somministrazione più idonea è quella transmucosale, per la mucosa orale e nasale. L'azione di queste preparazioni è rapida: l'inizio dell'effetto antalgico si osserva in 5-15 min per le preparazioni per la mucosa orale, dopo 5 min per le formulazioni in spray nasale. Il dosaggio della dose *rescue* per le formulazioni a rapido rilascio transmucosali di fentanil deve essere titolata, partendo dal dosaggio di 50 o 100 µg; se inefficace la dose va raddoppiata ad ogni il successivo episodio di BTP.^{69,79,72-78} Anche l'ossicodone può essere utilizzato per il BTP in particolare nella formulazione a rapido rilascio in associazione al paracetamolo.

In pazienti trattati con oppioidi minori si utilizza

una dose aggiuntiva degli stessi: nei pazienti trattati con associazione codeina e paracetamolo si utilizza una ulteriore somministrazione dello stesso farmaco (ricordando il dosaggio massimo prudenziale di 3-4 g di paracetamolo die); in pazienti trattati con tramadolo a rilascio controllato si utilizza una somministrazione di tramadolo a rapido rilascio in gocce.

Il tapering degli oppioidi

Il tapering degli oppioidi, ovvero una graduale diminuzione della dose, costituisce uno dei provvedimenti previsti nella gestione di una sospensione sicura dei farmaci. Diverse possono essere le ragioni che stanno alla base di tale opzione: effetti indesiderati non sopportabili, dolore non alleviato dai farmaci, costi dei medicinali impiegati, eventi intercorrenti imprevedibili e, in generale tutte le motivazioni che stanno alla base degli sforzi quotidiani di bilanciare i vantaggi e gli effetti avversi degli analgesici⁷⁹ (Tabella 2; Figura 3).

Considerazioni conclusive sugli oppioidi

- Gli oppioidi forti sono un'opzione terapeutica nel controllo del dolore in pazienti con dolore lombare cronico e artrosi, e la cura va proseguita solo in presenza di regolare documentata efficacia;
- I pazienti a cui si prescrivono oppioidi dovrebbero essere informati della possibilità di insorgenza di effetti collaterali comuni come nausea e stipsi;
- Non esistono dati sull'efficacia degli oppioidi nel

Oppiacei a breve durata d'azione	Oppiacei a lunga durata d'azione
<ul style="list-style-type: none"> • Diminuire la dose del 10% ogni 3-7 giorni, o ... • Diminuire la dose del 20% -50% al giorno fino al raggiungimento della minima dose disponibile (ad esempio, 5 mg di ossicodone) • Quindi aumentare l'intervallo di dosaggio, eliminando una dose ogni 2-5 giorni. 	<p>Metadone</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminuire la dose del 20% -50% al giorno fino a 30 mg/die, indi ... • Riduzione di 5 mg/die ogni 3-5 giorni fino a 10 mg / die, poi ... • Riduzione di 2,5 mg/die ogni 3-5 giorni. <p>Morfina CR (a rilascio controllato)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ridurre la dose del 20% -50% al giorno fino a 45 mg / die, poi ... • Riduzione di 15 mg/die ogni 2-5 giorni. <p>Ossicodone CR (a rilascio controllato)</p> <ul style="list-style-type: none"> • diminuire del 20% -50% al giorno fino a 30 mg / giorno, indi ... • Riduzione di 10 mg/die ogni 2-5 giorni. <p>Fentanil</p> <p>In prima battuta ruotare ad un altro oppiaceo, come ad esempio morfina CR o metadone</p>

Figura 3. Il tapering degli oppiacei.

- trattamento del dolore cronico non oncologico a lungo termine;
- Tutti i pazienti in trattamento con oppioidi forti devono essere regolarmente valutati per quanto riguarda i miglioramenti sul dolore, effetti avversi, qualità di vita, alla luce di una possibile graduale riduzione del dosaggio a quello minimo efficace;
 - È necessario fare lo screening della depressione prima di mettere un paziente in terapia con oppioidi forti;
 - Può essere necessario usare più di un oppioide, valutando sia l'efficacia che gli effetti avversi dei vari farmaci;
 - La rotazione degli oppioidi dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di scarsa efficacia o di effetti negativi;
 - Bisogna ricercare la dose minima efficace per evitare gli effetti avversi o i rischi di overdose;
 - Considerare attentamente i possibili sintomi di abuso ed eventualmente eseguire esame delle urine, monitorare numero delle pillole e delle ricette mediche;
 - Sarà opportuno avvisare lo specialista di riferimento in caso di rapida escalation del dosaggio per inefficacia terapeutica o comunque per una dose giornaliera di morfina >180 mg/die o di equivalenti morfiniti;

- Bisogna valutare attentamente i possibili fattori di rischio di abuso di oppiacei preesistenti all'inizio della terapia.

Nella Tabella 3 sono riassunti gli schemi terapeutici degli oppiacei; nella Tabella 4 gli effetti collaterali, cause e strategie terapeutiche; nella Tabella 5⁸⁰ le possibili motivazioni che possono stare alla base dei cambiamenti d'impostazione della terapia iniziale del dolore, con le possibili strategie da implementare (Tabella 6).⁸¹

Parte III: farmaci adiuvanti

I farmaci detti *adiuvanti* sono composti che non hanno come prima indicazione il trattamento del dolore, ma che in alcune situazioni si comportano come analgesici veri e propri. In questo gruppo i più importanti sono i farmaci antiepilettici ed antidepressivi.

Rappresentano un'opzione di prima scelta nei pazienti con dolore neuropatico (Tabella 7).

Farmaci antiepilettici

La capacità di generare e trasmettere i potenziali d'azione (anche per quanto riguarda la trasmissione del dolore) si fonda sul fatto che in condizioni di ri-

Tabella 3. Schemi terapeutici degli oppioidi.

Farmaco	Durata azione ore	Emitiva ore	Dosaggi disponibili mg	Inizio effetto minuti o ore
Codeina	3-6	2-3	30	30 m
Tramadol IR	4-6	-	50-100 grr 10 g/100 mL	30 m
Tramadol CR	12	-	100-150-200	60-120 m
Ossicodone IR	3-6	2-3	5-10-20	40 m
Ossicodone CR	12	2-3	5-10-20-40-80	40 m
Idromorfone	24	12-15	4-8-16-32	60 m
Morfina IR	4-6	2-3	10-30 gtt 20 mg/mL	30 m
Morfina CR	12	2-3	10-30-60-100	30-120 m
Metadone	4-8	15-57	1 mg/mL - 5 mg/mL flaconcini pronti vari dosaggi	60 m
Buprenorfina sublinguale	6-8	2-5	0.2	30 m
Buprenorfina TD	72	25-36	35-52.5-70 µg/h	12-24 h
Fentanil TD	60-72	24-40	12-25-50-75-100 µg/h	6-12 h
Fentanil mucosa orale	1-2	-	100-200-400-800-1200-1600 µg	10 m
Fentanil spray per mucosa nasale	-	-	50-100-200-400 µg	5 m

Tabella 4. Effetti collaterali degli oppioidi: cause e strategie terapeutiche.

Effetto collaterale	Causa	Prevenzione	Strategia	Terapia
Nausea e vomito	Stimolazione trigger-zone a livello del pavimento del IV ventricolo; ritardato svuotamento gastrico; aumentata eccitabilità vestibolare	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Metoclopramide o domperidone per lo svuotamento gastrico come antiemetico metoclopramide +/- desametasone, aloperidolo, promazina, 5-HT3 antagonisti
Stipsi	Azione diretta su recettori dei plessi mioenterici con riduzione della peristalsi e delle secrezioni	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Dieta con fibre senna o lattulosio Naloxone orale
Xerostomia	Azione colinergica sulla secrezione salivare	Igiene orale		Spray buccali di soluzioni umettanti, pilocarpina, in commercio in Italia solo come colliri, stimolanti meccanici della secrezione salivare (Secriva)
Sedazione	Azione mediata dai recettori κ e σ	Idratazione, riduzione della dose di oppioidi, sospendere o ridurre ipnotici	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Farmaci adiuvanti: metilfenidato (non disponibile in Italia), caffeina
Disturbi cognitivi (confusione mentale, allucinazione, delirio)	In genere effetto iniziale più frequente nell'anziano, azione sul sistema limbico mediata dai recettori κ e σ	Idratazione, riduzione della dose di oppioidi, sospendere o ridurre ipnotici	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Aloperidolo, promazina, midazolam
Mioclonie, iperalgesia	Azione mediata dai recettori μ	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Per le mioclonie: baclofen, diazepam, clonazepam, midazolam, valproato
Prurito	Rilascio di istamina oppioide-mediato	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Antistaminici, 5-HT3 antagonisti
Depressione respiratoria	Azione diretta sui centri bulbari	Ridurre o sospendere l'oppioide e i farmaci ad azione sul sistema nervoso centrale	Ventilazione assistita se FR < 8min, paziente cianotico, coma	Diluire naloxone 400 μ g in 10 mL di fisiologica, somministrare 5 mL ev ogni 2 min fino a respirazione soddisfacente, se necessario praticare ulteriori boli per la breve emivita del naloxone

poso la membrana nervosa è *polarizzata*, con cariche positive all'esterno e negative all'interno.

Alla polarizzazione della membrana concorrono principalmente gli ioni sodio e gli ioni calcio (mantenuti all'esterno). Per il calcio esistono canali direttamente voltaggio-dipendenti (più abbondanti a livello presinaptico) e canali nell'ambito di recettori postsinaptici di trasmettitori eccitatori (per esempio il recettore NMDA); in condizioni normali il canale attraverso il recettore NMDA è bloccato da un *tappo* di ioni magnesio. Questi recettori NMDA sono attivati dal glutammato che, insieme alla sostanza P, giunge dalla stimolazione dolorosa in periferia.

Quando un potenziale d'azione proveniente dalla periferia raggiunge il terminale pre-sinaptico determina liberazione di sostanza P e glutammato nello spazio sinaptico. Si verificano una serie di eventi: i) apertura dei recettori AMPA ed ingresso di Na⁺ che depolarizza il neurone del corno dorsale; ii) tramite la rimozione del blocco operato dal Mg⁺, i recettori NMDA si attivano e lasciano entrare Ca²⁺ nel neurone che provoca: i) attivazione della proteinkinasi che lega fosforo P ai recettori AMPA: facilita il passaggio di Na; ii) l'espressione di alcuni geni e la produzione di proteine (CREB, IEG), le cui funzioni non sono ancora chiarite; iii) in casi estremi la morte cellulare per apoptosi o necrosi.

Meccanismo d'azione

I farmaci antiepilettici interagiscono con i canali di calcio e sodio, e con i recettori NMDA. La loro azione farmacologica consiste essenzialmente nella diminuzione della eccitabilità neuronale e trova così indica-

zione nelle patologie dolorose di natura neuropatica.

- Canali del sodio: *carbamazepina*, *valproato* e *lamotrigina* agiscono aumentando la durata del periodo refrattario di questi canali del sodio; consentono il passaggio di singoli potenziali d'azione e bloccano le scariche in alta frequenza.
- Canali del calcio: *gabapentin*, *topiramato* sono in grado di bloccare i canali del calcio con meccanismo frequenza-dipendente, cioè sono tanto più efficaci quanto più è elevata la frequenza di scarica.
- Recettore NMDA: sia la *carbamazepina* che il *valproato* agiscono, riducendo il flusso di calcio.
- Recettore AMPA: *topiramato*.
- Glutammato: *lamotrigina*; *gabapentin* riduce la disponibilità di glutammato presinaptico attivando l'enzima decarbossilasi specifico (GAD) che trasforma il glutammato in GABA.

Gabapentinoidi

Sono stati ampiamente studiati negli ultimi anni nella terapia delle neuropatie e nel dolore oncologico, partendo da studi controllati sulla loro efficacia nel dolore da neuropatia diabetica e nella neuropatia post-erpetica. Gli effetti collaterali (confusione, nausea, astenia) sono generalmente dose dipendente; la flessibilità del dosaggio li indicano come farmaci di prima scelta in numerose neuropatie.

Gabapentin

I dati riportati in letteratura indicano che la maggior parte dei pazienti risponde a dosaggi terapeutici compresi tra 900 e 3600 mg, dosaggi talvolta difficil-

Tabella 5. Motivazioni che stanno alla base del cambiamento della terapia antalgica.

Motivazione	Note
Mancanza di efficacia	<ul style="list-style-type: none"> - Peggioramento del dolore esistente - Sviluppo di tolleranza all'analgescico oppioide - Incapacità di tollerare le dosi efficaci - La dose necessaria per ottenere l'analgescia è superiore alla dose massima giornaliera di paracetamolo (4 g/die) in pazienti che utilizzano farmaci in combinazione (ad esempio, idrocodone/acetaminofene)
Comparsa di effetti collaterali intollerabili	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinali (ad esempio, stipsi, nausea, vomito) - A carico del SNC (ad esempio, sedazione, sonnolenza, disforia, allucinazioni, miocloni) - Cardiovascolari (ad esempio, ipotensione ortostatica per rilascio di istamina)
Cambiamenti dello stato del paziente	<ul style="list-style-type: none"> - Incapacità di deglutire - Stato vascolare periferico precario e/o scarso assorbimento dei farmaci transdermici - Necessità di oppioidi ad alto dosaggio non somministrabili per via orale, rettale o transdermica
Aspetti pratici	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilità dei farmaci <i>in loco</i> - Costo - Quantità di oppioidi necessaria - Via di somministrazione - Oppiofobia

Modificato da Gamaitoni et al., 2003.⁸⁰

Tabella 6. Strategie per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi.

Provvedimento	Note
Riduzione della dose	<ul style="list-style-type: none"> - Di circa 10-20% della dose precedente - Valutando il quadro clinico nell'ambito delle 24-48 ore - Considerare la modalità di rilascio del farmaco (IR/SR) - Particolare attenzione ai pazienti anziani, disidratati, con funzionalità epatica e/o renale ridotta
Idratazione del paziente	<ul style="list-style-type: none"> - Se il paziente è disidratato in oligo-anuria è necessario un'immediata reidratazione, iniziando per via endovenosa, ma proseguendo anche per ipodermoclisi nei giorni successivi fino alla certezza di un recupero delle capacità di assunzione dei liquidi per os
Sospensione di 1-2 somministrazioni	<ul style="list-style-type: none"> - Utile soprattutto quando si usa il metadone - Eventualmente aumentando l'intervallo di tempo tra le somministrazioni - Rivedendo il dosaggio complessivo giornaliero
Utilizzo di farmaci antagonisti degli oppioidi	<ul style="list-style-type: none"> - Utile in situazioni di sovradosaggio (errore posologico) o di accumulo acuto e grave con rischio di depressione respiratoria: <ul style="list-style-type: none"> - Grave bradipnea - Stato di coscienza obnubilato - Miosi - Iperidrosi - Cianosi
Eliminazione o riduzione di farmaci concomitanti che interagiscono con gli oppioidi	<ul style="list-style-type: none"> - Morfina+benzodiazepine: interazioni con lo stato cognitivo e riduzione dell'effetto analgesico - Medadone+carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina: crisi di astinenza - Tramadolo+carbamazepina: aumenta il metabolismo del tramadolo con necessità di aumentare le dosi
Somministrazione di farmaci sintomatici sugli effetti indesiderati	<ul style="list-style-type: none"> - Stipsi: incremento dell'idratazione e somministrazione di farmaci lassativi (lassativi osmotici e derivati della senna) - Nausea/vomito: utilizzo di antiemetici (metoclopramide, aloperidolo, scopolamina, ondansetron) - Depressione respiratoria: da trattare con naloxone ev - Delirium: idratazione, interventi sull'ambiente per eliminare possibili deprivazioni sensoriali, ridurre le dosi dell'oppiaceo, rotazione dell'oppiaceo, ridurre o sospendere farmaci attivi sul SNC, aloperidolo, clorpromazina, midazolam SC o IV
Cambiamento della via di somministrazione degli oppioidi	<ul style="list-style-type: none"> - Quando dati per os gli oppioidi possono indurre con maggiore frequenza effetti gastro-intestinali, poiché raggiungono direttamente ed in misura più considerevole i recettori - Il cambiamento della via di somministrazione, in particolare da orale a parenterale o transdermica, può ridurre la tossicità indotta dagli oppioidi anche per la dimostrata minore produzione di metaboliti attivi
Rotazione degli oppioidi o <i>switching</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Quando? <ul style="list-style-type: none"> - Dolore controllato, ma vi sono effetti collaterali intollerabili per il paziente - Il dolore non è adeguatamente controllato ed è impossibile aumentare la dose di oppioide a causa degli effetti collaterali - Il dolore non è adeguatamente controllato, nonostante il continuo incremento della dose di oppioide che comunque non produce effetti collaterali severi - Perché? <ul style="list-style-type: none"> - Migliorare il rapporto analgesia/tollerabilità in relazione all'esistenza di una tolleranza crociata incompleta tra i diversi oppioidi - Come? <ul style="list-style-type: none"> - Da un oppioide agonista ad un altro oppioide agonista - Si deve valutare la dose in corrispondenza della quale inserire il nuovo oppioide - Usare le Tabelle di equianalgesia*

IR, immediate release; SR, sustained release. *Vedi Tabella 2; [http://www.compassionandsupport.org/pdfs/professionals/pain/equi_table_\(EX\).pdf](http://www.compassionandsupport.org/pdfs/professionals/pain/equi_table_(EX).pdf); <https://www.med.unc.edu/aging/fellowship/current/curriculum/palliative-care/UNC%20Equianalgesic%20Card%20-Dec2009.pdf>; Modificato da Capasso, 2012.⁸¹

mente raggiungibili per la comparsa di effetti indesiderati: capogiri (21%), sonnolenza (16%), edema periferico (8%), e disturbi dell'andatura (9%).⁸²

Pregabalin

Il dosaggio iniziale è di 75 mg 2 volte/die, successivamente aumentato fino ad arrivare a 600 mg/die (dosaggio medio tra 400 e 600 mg/die). Alle dosi di 300 mg, 450 mg, and 600 mg al giorno è efficace in pazienti con vari tipi di dolore neuropatico; a dosaggi inferiori è generalmente inefficace.⁸³ I risultati maggiori (miglioramento del dolore $\geq 50\%$) si ottengono in pazienti con nevralgia postherpetica e con neuropatia diabetica dolorosa, in misura minore in quelli con dolore centrale neuropatico o con fibromialgia.⁸³ Eventi avversi: con 600 mg di pregabalin al giorno il trattamento è stato interrotto nel 18-28% dei pazienti; la sonnolenza si è verificata nel 15-25% dei pazienti, le vertigini nel 27-46%.⁸³ Eventi avversi legati allo stato cognitivo ed alla coordinazione sono comunemente riportati, anche se nessuno grave e sono dose correlati.⁸⁴ Una strategia di dosaggio più flessibile, sulla scorta della risposta clinica e sulla tolleranza, può ridurre le interruzioni, facilitare il raggiungimento di una dose maggiore e portare ad una più alta risoluzione del dolore.⁸⁵

Carbamazepina

Meccanismo d'azione

Questa molecola è strutturalmente simile agli antidepressivi triciclici, induce l'inattivazione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti riducendo le scariche ripetute ad alta frequenza dei potenziali d'azioni. L'inattivazione è voltaggio-dipendente. È inoltre in grado di modulare i canali del calcio e di aumentare la liberazione di serotonina ed potenziare la trasmissione dopaminergica.

Impiego clinico

La carbamazepina rimane il farmaco di riferimento per il trattamento delle nevralgie facciali, in particolare per le forme essenziali delle nevralgie trigeminale e glossofaringea; sembra essere efficace anche nel trattamento della neuropatia diabetica, così come nella nevralgia herpetica. Il dosaggio ottimale, solitamente compreso tra 600 e 900 mg, deve essere raggiunto gradualmente per evitare effetti indesiderati quali rash (nel 60% dei casi), sonnolenza o capogiri.⁸⁶

Altri antiepilettici

C'è poca evidenza sull'effetto del valproato di sodio sul trattamento del dolore cronico neuropatico;⁸⁷ lo stesso per quanto riguarda l'uso di lacosamide,⁸⁸ lamotrigina⁸⁹ e fenitoina.⁹⁰

Non ci sono evidenze che supportino l'uso del clo-

nazepam,⁹¹ levetiracetam⁹² ed il topiramato nel trattamento di pazienti con dolore neuropatico o nella fibromialgia.

Farmaci antidepressivi

Meccanismi d'azione

Sono attivi come antidolorifici poiché interferiscono con il *reuptake* a livello del sistema nervoso centrale delle monoamine (serotonina e di noradrenalina), due sistemi di neurotrasmettitori importanti per la modulazione inibitoria del dolore. I farmaci che potenziano la noradrenalina e la serotonina (*serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor*, SNRI) o prevalentemente meccanismi noradrenergici sono più efficaci dei soli inibitori della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) per il trattamento del dolore neuropatico. È noto che sono presenti vie discendenti che modulano la trasmissione nocicettiva, tra cui i sistemi inibitori endogeni serotoninergici che originano a livello del grigio periacqueduttale e, scendendo, raggiungono le corna dorsali. *Dal locus ceruleus* sorge la via inibitoria noradrenergica anch'essa diretta alle corna posteriori. Il *reuptake* delle monoamine comporta: i) attivazione delle vie discendenti di modulazione del dolore; ii) blocco dei canali del sodio nella sede di origine delle scariche ectopiche; iii) miglioramento del legame degli oppioidi ai recettori specifici, riducendo il fenomeno della tolleranza; iv) riduzione di ansia e depressione.

Tra gli antidepressivi vi sono i cosiddetti triciclici, gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI) e gli inibitori del *re-uptake* della noradrenalina (SNRI).

Antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici (TCA) comprendono le amine terziarie, che inibiscono il *reuptake* della serotonina e della noradrenalina, e le amine secondarie relativamente selettive per il *reuptake* della noradrenalina.

Antidepressivi triciclici a tipo amina terziaria: i) amitriptilina; ii) clomipramina; iii) doxepina (il farmaco non è in commercio in Italia); iv) imipramina; v) trimipramina.

Antidepressivi triciclici a tipo amina secondaria: i) desipramina; ii) nortriptilina; iii) protriptilina (il farmaco non è in commercio in Italia).

Le amine secondarie, come nortriptilina e desipramina, sembrano avere meno effetti sedativi e minore azione anticolinergica. Vi è la controindicazione all'impiego degli antidepressivi triciclici in pazienti con glaucoma, ipertrofia prostatica benigna, infarto miocardico. Alcuni effetti collaterali abbastanza fastidiosi ricorrono frequentemente a seguito di terapia con antidepressivi triciclici: secchezza delle fauci, confusione, stipsi, aumento ponderale, difficoltà alla

minzione, perdita di memoria, ipotensione ortostatica, alterazioni della conduzione cardiaca.

Numerosi autori considerano i triciclici come i farmaci di prima scelta nel trattamento delle neuropatie periferiche e centrali, a eccezione della nevralgia trigeminale. La loro azione inibitoria fa sì che questi farmaci trovino indicazione nel trattamento del dolore cronico a diversa eziologia, da soli o in sinergia con gli analgesici periferici e con quelli centrali (oppiacei), potenziandone l'azione e riducendone la richiesta in termini di dosaggio. Sono farmaci di prima scelta nel dolore neuropatico continuo a componente urente e disestesica e in quello lancinante; è dubbio l'effetto sul miglioramento dell'allodinia. La breve latenza d'azione, entro una settimana, ed il mancato effetto sull'umore fanno ipotizzare che l'effetto analgesico sia sganciato da quello antidepressivo. Può essere utile tentare un antidepressivo triciclico alternativo in caso di effetti collaterali con il primo.

I TCA migliorano alcuni aspetti della fibromialgia come gli scores del dolore, depressione, disturbi del sonno, qualità della vita.⁹³ Ancora in pazienti con fibromialgia, l'amitriptilina si è rivelata efficace nel ridurre dolore, fatigue, e disturbi del sonno; risultati non significativi su depressione e qualità di vita.⁹³ L'amitriptilina è più efficace del placebo sul dolore neuropatico in pazienti con postumi di traumatismi della colonna con o senza importante depressione.⁹⁴ Trials con amitriptilina (25-125 mg) non hanno evidenziato riduzione del do-

lore in pazienti con neuropatia HIV-correlata. In caso di end point combinato (neuropatia diabetica, nevralgia post-erpetica, dolore post-stroke e fibromialgia) non si sono ervidenziati risultati rispetto al placebo. La review sistematica concludeva che l'amitriptilina è efficace in una minoranza di pazienti.⁹⁵

Inibitori del re-uptake della serotonina e della norepinefrina

Venlafaxina

Venlafaxina ed il suo principale metabolita, l'O-desmetilvenlafaxina, agiscono sul sistema nervoso centrale come inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. Venlafaxina sembrerebbe inoltre dotata della proprietà di inibire debolmente la captazione della dopamina. Il farmaco ed il suo metabolita non presentano una affinità significativa per i recettori muscarinici, istaminergici o α 1-adrenergici. Come accade per la maggior parte degli antidepressivi, gli effetti collaterali più comuni sono a carico della sfera sessuale: calo del desiderio, eiaculazione ritardata o impossibilità di raggiungere l'orgasmo fino all'impotenza nell'uomo. Può portare ad aumento dei valori pressori soprattutto quando utilizzata a dosi superiori a 200 mg/die; aumento della frequenza dei battiti cardiaci e ad aritmie cardiache; prolungamento dell'intervallo QTc all'ECG. Altri effetti collaterali comuni sono: nausea, cefalea, stipsi, insonnia, vertigini,

Tabella 7. Dati desunti da foglietti di accompagnamento.

Farmaco	Dose iniziale	Dose abituale	Interazioni	Effetti collaterali
Amitriptilina	10-25 mg/die la sera, con aumenti di 10-25 mg alla settimana	50-75 mg/die (fino a 150 mg in letteratura)	Gli inibitori della MAO sono controindicati	Bocca asciutta, appetito aumentato, sonnolenza, tachicardia, confusione, costipazione, ritenzione urinaria
Nortriptilina	Come amitriptilina	Come amitriptilina	Come amitriptilina	Come amitriptilina
Carbamazepina	100 mg x 3/die, aumento graduale di 100 mg/dose e raggiungere i 200 mg x 3/die in una settimana	600-1200 (fino a 1600 mg in letteratura) antagonizza lamotrigina,	Gli inibitori della MAO sono controindicati; tramadolo, metadone	Sonnolenza, atassia, vomito, confusione, nistagmo, anemia aplastica
Pregabalin	75 mg x 2/die con aumenti di 150 mg in una settimana	300-600 mg/die		Sonnolenza, confusione, vertigini, atassia, dispepsia, affaticamento, perdita di memoria
Gabapentin	300 mg/sera x 3 sere, poi 300 x 2 x 3 giorni, poi 300 x 3 ed eventuali ulteriori gradualmente aumenti	1800-2100 mg/die (fino a 3600 in letteratura)	Gli antiacidi possono ridurre l'assorbimento	Sonnolenza, atassia, affaticamento, nistagmo, diplopia, tremori, dispepsia, perdita di memoria
Clonazepam		5-20 mg/die	Potenzia gli effetti centrali di antidepressivi, oppiacei e antiepilettici	Sonnolenza, confusione, perdita di memoria

apatia, perdita di memoria, sedazione e sonnolenza, sudorazione eccessiva, aumentato rischio emorragico.

Duloxetina

La duloxetina è un inibitore combinato della ricaptazione di serotonina e noradrenalina. Essa inibisce debolmente la ricaptazione della dopamina, non ha nessuna affinità significativa per i recettori istaminergici, dopaminergici, colinergici ed adrenergici.

Ci sono evidenze che supportano l'uso della duloxetina (60-120 mg) in pazienti con lombalgia cronica.^{96,97} Una metanalisi sul controllo del dolore della fibromialgia ha evidenziato che la terapia con duloxetina era significativamente più efficace del placebo;⁹⁸ duloxetina e milnacipran sono efficaci nel ridurre il dolore in misura $\geq 50\%$ nella fibromialgia rispetto al placebo; non venivano descritti miglioramenti sulla qualità della vita, riduzione della fatigue o nei disturbi del sonno.⁹⁹

La duloxetina a 60 mg al giorno è efficace nella neuropatia periferica dolorosa del diabete.¹⁰⁰ La concentrazione plasmatica di duloxetina mostra un'ampia variabilità da soggetto a soggetto; pertanto, alcuni pazienti che non rispondono ai 60 mg possono trarre beneficio con un dosaggio più alto. La risposta al farmaco deve essere valutata dopo 2 mesi di trattamento.

Miglioramenti clinici sono descritti in pazienti con dolore da artrosi del ginocchio.^{101,102}

Fra gli effetti indesiderati si ritrovano nausea e vomito, stipsi (ansia, cefalea, febbre, sonnolenza, stipsi, dolore addominale, allucinazioni, crisi convulsive, gastroenterite, vampate di calore, disturbi del desiderio sessuale, presenza di vescicole).

Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina

Gli SSRI si sono dimostrati meno efficaci degli antidepressivi triciclici nel trattamento del dolore neuropatico. La fluoxetina può essere presa in considerazione nel trattamento di pazienti con fibromialgia, ma gli effetti sono limitati sulla depressione e sulla qualità di vita, nulli sulla fatigue e sul sonno. Sulla paroxetina viene riportato un solo SRC.⁹³

Steroidi

Possiedono effetto analgesico indiretto, mediante azione antinfiammatoria e antiedemigena, e diretto mediante riduzione della ipereccitabilità delle fibre nervose lese. I corticosteroidi vengono pertanto utilizzati in presenza di dolore nocicettivo viscerale, osseo e neuropatico da compressione e/o invasione del tessuto nervoso, nell'ipertensione endocranica, nella compressione acuta del midollo spinale, nel linfedema sintomatico e nella distensione della capsula glissoniana. Il prednisone, il metil-prednisolone ed il desametasone sono gli steroidi più utilizzati. La prima scelta solitamente ricade sul desametasone.

Conclusioni

Avrò dolore? è la domanda che pongono comunemente i pazienti di fronte alla diagnosi di malattia. Il dolore è un sintomo insostituibile di un problema che insorge nel corpo umano, ed è in base a questo sintomo che possiamo fare gli accertamenti ed arrivare ad una diagnosi. Ma una volta che questa diagnosi è posta, il dolore non è necessariamente inscindibile dalla malattia e non è connesso allo stadio di malattia. Oggi, grazie alle migliori conoscenze delle diagnosi scatenati ed alle nuove e più efficaci opzioni terapeutiche, sono sempre più rari i casi in cui il dolore è intrattabile, qualunque sia lo stadio di malattia. Il dolore può e deve essere controllato facendo sempre ricorso all'equipe medica e paramedica che ha in cura il paziente; come abbiamo visto grazie alle ampie opzioni terapeutiche nonché, quando possibile, al sostegno psicologico ed alle terapie non convenzionali.

Bibliografia

1. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1996;25:9-21.
2. Del Favero A, Acciarini A, Dionisi S. L'impiego razionale dei farmaci antinfiammatori non steroidei. *Informazioni sui Farmaci* 2001;25:47-53.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians; 2008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48984/>
4. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota AIFA 66. Disponibile a: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-66>
5. Goodman Gilman A. Le basi farmacologiche della terapia. Milano: McGraw-Hill; 2012.
6. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Guida all'uso dei farmaci 5; 2008. Disponibile a: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/guida-all'uso-dei-farmaci-5>
7. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:S205-24.
8. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press; 1977. p 44.
9. Soll AH. Gastric, duodenal and stress ulcer. In: Sleisenger M, Fordtran J, eds. *Gastrointestinal disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. pp 580-679.
10. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997;112:1000-16.
11. Parfitt JR, Driman DK. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol* 2007;38: 527-36.
12. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflamma-

- tory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
13. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota AIFA 1. Disponibile a: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-1>
 14. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
 15. Cairns JA. The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risks. *Can J Cardiol* 2007;23:125.
 16. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2006;332:1302-8.
 17. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Guida all'uso dei farmaci 4; 2007. Disponibile a: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/guida-all'uso-dei-farmaci-4>
 18. Derry S, Moore RA, Rabbie R, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007400.
 19. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD007393.
 20. Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD004846.
 21. Plested M, Budhia S, Gabriel Z. Pregabalin, the lidocaine plaster and duloxetine in patients with refractory neuropathic pain: a systematic review. *BMC Neurol* 2010;10:116.
 22. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Phys* 2009;12:269-80.
 23. Chou R, Huffman LH. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:505-14.
 24. Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm Drug Res* 2014;71:11-23.
 25. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006;12:250.
 26. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004257.
 27. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults (NICE guideline CG59). London: NICE; 2008.
 28. Bretherick AD, Craig DGN, Masterton G, et al. Acute liver failure in Scotland between 1992 and 2009; incidence, aetiology and outcome. *Q J Med* 2011;104:945-6.
 29. Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern?. *Ann Rheum Dis* 2012;71:20-5.
 30. Bell RM, Malick JB. Enkephalins and endorphins: a major discovery. *JAMA* 1976;236:2887-8.
 31. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975;258:577-80.
 32. Knapp RJ, Malatynska E, Collins N, et al. Molecular biology and pharmacology of cloned opioid receptors. *FASEB J* 1995;9:516-25.
 33. Zollner C, Stein C. Opioids. *Handb Exp Pharmacol* 2007;177:31-63.
 34. Rotella DP. American Chemical Society- 231st National Meeting. G-protein-coupled receptor structure, modeling and ligand design. *IDrugs* 2006;9:329-30.
 35. Bernard SA, Bruera E. Drugs interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000;18:1780-99.
 36. Raffaelli W. Oppioidi: meccanismi d'azione ed effetti su altre funzioni biologiche. *Intern J Pain* 1994;4:135-46.
 37. Manning BH, Morgan MJ, Franklin KB. Morphine analgesia in the formalin test: evidence for forebrain and midbrain sites of action. *Neurosci* 1994;63:289-94.
 38. Yaksh TL. Pain after injury: some basic mechanisms. *J Fla Med Assoc* 1997;84:16-9.
 39. Jensen TS. Opioids in the brain: supraspinal mechanisms in pain control. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:123-32.
 40. Aimone LD, Yaksh TL. Opioid modulation of capsaicin-evoked release of substance P from rat spinal cord in vivo. *Peptides* 1989;10:1127-31.
 41. Zieglansberger W, Bayerl H. The mechanism of inhibition of neuronal activity by opiates in the spinal cord of cat. *Brain Res* 1976;115:111-28.
 42. Yaksh TL, Tyce GM. Microinjection of morphine into the periaqueductal gray evokes the release of serotonin from spinal cord. *Brain Res* 1979;171:176-81.
 43. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995;332:1685-90.
 44. Searle R, Hopkins PM. Pharmacogenomic variability and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009;103:14-25.
 45. Manchikanti L, Ailinani H, Koyyalagunta D, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Phys* 2011;14:91-121.
 46. Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, et al. Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD004959.
 47. Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein SM, et al. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J* 2011;20:40-50.
 48. Pergolizzi Jr JV, van de Laar M, Langford R, et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res* 2012; 5:327-46.
 49. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010;30:489-505.
 50. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010; 27:381-99.
 51. Haroutiunian S, McNicol ED, Lipman AG. Methadone for chronic non-cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008025.
 52. Sunshine A, Olson N, Colon A, et al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1996;36:595-603.

53. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-8.
54. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998;16:3222-9.
55. Ginsberg B, Sinatra RS, Adler LJ, et al. Conversion to oral controlled-release oxycodone from intravenous opioid analgesic in the postoperative setting. *Am Acad Pain Med* 2003;4:31-8.
56. Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain* 1999;15:179-83.
57. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD006605.
58. Budd K. Evidence based medicine in practice: buprenorphine: a review. Newmarket: Hayward Medical Communications; 2002. pp 1-24.
59. Leitmann R, Binnisk Unni A, eds. National pain survey. New York: Louis, Harris and Associates; 1994.
60. Zaki PA, Keith DE, Brine GA, et al. Ligand induced changes in surface opioid receptors number a relationship to G protein activation? *JPET* 2000;3:1127-34.
61. Evans HC, Easthope S. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003;63:1999-2010.
62. Steiner D, Munera C, Hale M, et al. Efficacy and safety of buprenorphine transdermal system (BTDS) for chronic moderate to severe low back pain: a randomized, double-blind study. *J Pain* 2011;12:1163-73.
63. Yarlus A, Miller K, Wen W, et al. A randomized, placebo-controlled study of the impact of the 7-day buprenorphine transdermal system on health-related quality of life in opioid-naïve patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *J Pain* 2013;14:14-23.
64. Annemans L. Pharmacoeconomic impact of adverse events of long-term opioid treatment for the management of persistent pain. *Clin Drug Investig* 2011;31:73-86.
65. Devulder J, Jacobs A, Richarz U, Wiggett H. Impact of opioid rescue medication for breakthrough pain on the efficacy and tolerability of long-acting opioids in patients with chronic non-malignant pain. *Br J Anaesth* 2009;103:576-85.
66. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007;30:171-84.
67. Valenti D, Franceschini C. Gruppo Questionario sulle competenze degli operatori. Progetto MACONDO, Valutazione e miglioramento dell'assistenza domiciliare al paziente oncologico, con particolare riferimento al riconoscimento e al controllo del dolore in una rete di assistenza integrata; Seminario, Reggio Emilia 2 aprile 2008. Disponibile a: <http://biblioteca.asmn.re.it/Sezione.jsp?idSezione=593&idSezioneRif=592>
68. Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med* 2012;13:562-70.
69. Webster LR, Fine PG. Overdose deaths demand a new paradigm for opioid rotation. *Pain Med* 2012;13:571-4.
70. Ndelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 2003; 21:87-91.
71. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med* 2011;25:494.
72. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain. *Am Cancer Soc* 2002;94:832-9.
73. Zeppetella G, O'Doherty C, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20:87-92.
74. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
75. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy Jr JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparison oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC®) and morphine sulphate immediate release. *Pain* 2001;91: 123-30.
76. Fine PG. Fentanyl in the treatment of cancer pain. *Semin Oncol* 1997;24:20-7.
77. Cleary JF. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of breakthrough pain. *Semin Oncol* 1997;24:13-9.
78. Lichtor JR, Svarino FB, Joshi GP, et al. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth Analg* 1999;89:732-8.
79. Kral LA. Safely discontinuing opioid analgesics. Available from: http://paincommunity.org/blog/wp-content/uploads/Safely_Tapering_Opioids.pdf
80. Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, et al. Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain* 2003; 19:286-97.
81. Capasso A. La terapia del dolore: dai fans agli oppioidi; 2012. Disponibile a: http://www.ao-siena.toscana.it/ospedale_senza_dolore/FORMAZIONE%20AREA%20MEDICA/Terapia_dolore.pdf
82. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD007938.
83. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007076.
84. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* 2011;52:826-36.
85. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, et al. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain* 2008;9:1006-17.
86. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD005451.
87. Gill D, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD009183.
88. Hearn L, Derry S, Moore RA. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD009318.
89. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for acute

- and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2:CD006044.
90. Birse F, Derry S, Moore RA. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD009485.
 91. Corrigan R, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD009486.
 92. Holbech JV, Otto M, Bach FW, et al. The anticonvulsant levetiracetam for the treatment of pain in polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Eur J Pain* 2011;15:608-14.
 93. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:198-209.
 94. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1547-60.
 95. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008242.
 96. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *Eur J Neurol* 2009;16:1041-8.
 97. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain* 2010;11:1282-90.
 98. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract* 2011;11:516-27.
 99. Hauser W, Urrutia G, Tort S, et al. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD010292.
 100. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007115.
 101. Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, et al. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2012;39:352-8.
 102. Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract* 2011;11:33-41.

Approccio alla strategia terapeutica del dolore nell'anziano

Mauro Carbone,¹ Luigi Magnani,¹ Fabio Guerriero²

¹UOC Medicina Interna, Ospedale Civile di Voghera, AO Provincia di Pavia; ²Istituto di Cura Santa Margherita, Azienda Servizi alla Persona, Pavia, Italia

Introduzione

Il dolore cronico è altamente rappresentato nella popolazione geriatrica; soprattutto nei pazienti che manifestano decadimento cognitivo risulta un sintomo sottovalutato, sottodiagnosticato e sottotrattato.¹

La strategia terapeutica del dolore nell'anziano ha caratteristiche peculiari, che rendono l'approccio significativamente differente rispetto ai dettami dell'algologia classica, studiata sperimentalmente nel giovane adulto e applicata correntemente al paziente internistico con dolore.

Algoneurofisiopatologia nell'aging

Nonostante la modulazione farmacologica dell'impulso dolorifico sia condizionata da numerose variabili che caratterizzano il processo fisiologico d'invecchiamento e dalle tipiche alterazioni fisiopatologiche del paziente geriatrico, è accertato che la *trasmissione* dell'impulso dolorifico nell'anziano non differisce in modo sostanziale da quella del giovane e dell'adulto, benché si sia osservata nell'invecchiamento una significativa demielinizzazione delle fibre A δ , che conducono parte degli stimoli nocicettivi (la maggior parte condotta lungo fibre C non mielinizzate). Infatti, studi neurofisiopatologici definiscono come il sistema somatosensoriale dell'anziano rimanga sostanzialmente preservato nella senescenza (anche nei processi patologici di atrofia corticale). Il sistema nocicettivo risulta discretamente conservato nell'invecchiamento, perché filogeneticamente tra i più antichi. I sistemi di ricezione e trasmissione del dolore (vie ascendenti) rimangono relativamente integri anche nella popolazione degli ultralongevi; così anche il sistema anti-nocicettivo (vie discendenti) pare subire

minime modificazioni età-dipendenti nell'individuo sano.² Il depauperamento neuronale (in regione corticale pre-frontale e all'ippocampo) che si accompagna al fisiologico invecchiamento influisce probabilmente sulla *modulazione* del dolore, più che sull'insieme dei processi di trasmissione/integrazione/percezione: indagini neuropsicologiche e neurofisiopatologiche, supportate da studi di risonanza magnetica funzionale, documentano che nell'anziano sano aumenta la soglia del dolore, si riduce la tolleranza al sintomo e rallenta il recupero dell'iperalgia post-traumatica. I dati sperimentali si riferiscono principalmente alle alterazioni della percezione e della modulazione dell'impulso nocicettivo che avvengono con l'invecchiamento in risposta a stimoli acuti di *dolore fisiologico*, mentre più contrastanti sono gli esiti degli studi algologici che si riferiscono al *dolore patologico cronico*.³

Key message

In sintesi un gruppo di lavoro sul dolore dell'*American Geriatric Society* conclude che *gli studi sperimentali delle alterazioni della sensibilità dolorifica e della tolleranza al dolore dovute all'invecchiamento hanno dato risultati contraddittori; nell'analisi finale le modificazioni età-correlate della percezione del dolore sono probabilmente clinicamente non significative*.⁴

Queste sintetiche osservazioni neurofisiopatologiche confutano l'ipotesi che l'anziano percepisca meno dolore (presbialgia) e che la terapia analgesica debba essere somministrata con parsimonia nella popolazione geriatrica. Quindi, allo stato attuale delle conoscenze scientifiche non esistono presupposti teorici a sostegno di pratiche (*malpractice*) di ageismo terapeutico in violazione dei principi di appropriatezza terapeutica e di uguaglianza (art. 3 della Costituzione Italiana; art. 21 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea; comma 3 art. 1 della legge 38/2010 *Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore*).

La terapia farmacologica del dolore nell'anziano

La terapia con analgesici è influenzata da molteplici variabili fisiopatologiche e cliniche che caratte-

Corrispondente: Mauro Carbone, Ospedale Civile di Voghera, via Volturmo 14, 27058 Voghera (PV), Italia.
E-mail: mauro_carbone@ospedali.pavia.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright M. Carbone et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:72-85

rizzano il paziente geriatrico: comorbilità, polifarmacoterapia, riduzione delle riserve funzionali, perdita dell'autosufficienza influenzano le scelte dell'internista in tutte decisioni terapeutiche inerenti al tipo di farmaco, al suo dosaggio e alla più idonea via di somministrazione. Inoltre, l'alta prevalenza di decadimento cognitivo rende particolarmente difficoltoso l'approccio algologico classico, inapplicabile nei pazienti affetti da demenza, sempre più spesso ricoverati nei reparti di medicina interna.

Caratteristiche del paziente geriatrico

A prescindere dal dato anagrafico convenzionalmente viene definito *geriatrico* un malato anziano (età >80 anni) che presenta: perdita di autosufficienza (ADL <5/6), pluripatologia (CIRS-G >3/14) e almeno 1 delle 5 sindromi geriatriche (le 5 "i" definite dalla Società Americana di Geriatria IAGS): i) sindrome ipocinetica (*Immobility*); ii) sindrome dementigena (*cognitive Impairment*); iii) incontinenza urinaria/fecale (*Incontinence*); iv) instabilità nella marcia con rischio di caduta (*Instability*); v) rischio di eventi avversi da farmaci (*Iatrogenic drug reactions*).

Quale approccio terapeutico scegliere?

La terapia del dolore può essere condotta secondo due principali modelli di riferimento: quello per meccanismi patogenetici (che privilegia la diagnosi algologica) e quello per intensità (che è rappresentato dalla scala OMS del dolore).

Nel paziente *anziano*, come nel giovane/adulto, prima di prescrivere la terapia farmacologica si raccomanda di ricercare quali siano i meccanismi fisiopatologici coinvolti nella patogenesi del dolore con un'attenta indagine algologica, che comprende l'esame clinico (visita medica generale, indagini preliminari, visita algologica: anamnesi, esame obiettivo, indagini strumentali e test clinici) e l'epicrisi (nella metodologia generale si considerano 5 tappe: i) mappare il dolore; ii) riconoscere la sede della lesione algogena; iii) definire l'eventuale cronicità del dolore; iv) formulare l'ipotesi patogenetica del dolore; v) definire la diagnosi nosologica del dolore). Questo approccio mostra i migliori risultati, ma necessita di competenze specialistiche (soprattutto nelle fasi della semeiotica algologica e dell'epicrisi algologica) e di una notevole collaborazione da parte del paziente, spesso non ottenibile nel tipico paziente ricoverato nei reparti di Medicina Interna.

Nel paziente *geriatrico* ricoverato nei reparti di Medicina Interna è raccomandabile utilizzare il secondo e più diffuso approccio terapeutico: la scala OMS del dolore, infatti, è facilmente applicabile a tutti

i pazienti collaboranti, capaci di misurare e comunicare il proprio dolore, e non necessita di competenze algologiche da parte del terapeuta.⁵

Per limitare la consistente possibilità di un insuccesso terapeutico (stimabile intorno al 20-30%) è opportuno che l'internista si ponga 3 quesiti fondamentali:⁶ i) ci troviamo di fronte a un dolore nocicettivo o neuropatico o misto? Dalla risposta a questa domanda scaturirà la necessità di associazione di adiuvanti per il controllo della componente neuropatica del dolore; ii) è ipotizzabile una componente infiammatoria nella lesione algogena? Dalla risposta a questa domanda deriverà la possibile associazione di farmaci antinfiammatori steroidei o non-steroidi; iii) viene raggiunto l'obiettivo terapeutico? La misurazione del dolore ha due scopi fondamentali: rilevare e monitorare il dolore durante la degenza. Tale pratica, ormai definita come obbligo di legge (articolo 7 della legge 38/2010), facilita la verifica del controllo del sintomo. Sempre più protocolli ospedalieri definiscono in VAS <4 l'*outcome* della terapia analgesica nei pazienti ricoverati.

Di grande importanza risulta l'impostazione della terapia alla dimissione in funzione del rinnovato quadro clinico del paziente anziano che esce dal reparto di medicina interna.

Quale farmaco scegliere?

Nella scelta dell'analgésico per il paziente *geriatrico* l'internista è supportato da una letteratura scientifica autorevole, ma non sempre inappuntabile per quanto concerne la qualità degli studi e la numerosità del campione.

È unanime il consenso sul fatto che il farmaco di prima scelta nella cura del dolore lieve e lieve/moderato nell'anziano sia il *paracetamolo*.

Sempre più evidenze scoraggiano l'impiego indiscriminato di *FANS* nella popolazione geriatrica.

Tra gli *oppiacei* il farmaco di riferimento nella pratica clinica del dolore oncologico e non oncologico moderato/severo è da sempre considerato la morfina. La recente disponibilità di valide alternative terapeutiche arricchisce l'armamentario terapeutico a disposizione dell'internista per la lotta al dolore. Uno studio comparativo incentrato sull'utilizzo di oppiacei nel paziente anziano mette in luce come nella popolazione geriatrica le conoscenze algologiche siano spesso dedotte da studi riferiti all'adulto e come non esistano in questa categoria differenze così spiccate da renderne preferibile uno in particolare nell'anziano fragile: nella seguente tabella la morfina viene paragonata a comuni analgesici della stessa categoria (terzo gradino OMS) e a tapetadolo in base a criteri di appropriatezza (*evidence based appropriateness* per efficacia, sicurezza e buona pratica clinica) (Tabella 1).⁷

Anche le linee guida delle più prestigiose società

scientifiche (*American Geriatric Society; British Geriatric Society*)^{8,9} non raccomandano l'impiego di un particolare farmaco per il controllo del dolore nell'anziano, ma, sottolineandone la particolare *fragilità farmacologica*, suggeriscono di prestare attenzione alla spiccata suscettibilità allo sviluppo degli eventi avversi ed effetti collaterali.

Lo studio MOBILIZE descrive come sul territorio solo un anziano su tre riceva provvedimenti terapeutici (farmacologici e non) coerenti con le indicazioni delle linee guida geriatriche sul controllo del dolore cronico.¹⁰

Linee guida

La Società Americana di Geriatria sintetizza 27 raccomandazioni nelle Linee Guida del 2009.

Non oppioidi

- i) Il paracetamolo dovrebbe essere considerato il farmaco di prima scelta nel controllo del dolore cronico, soprattutto quello muscolo-scheletrico,

sia nella fase iniziale che in quella di mantenimento, per la sua dimostrata efficacia e per il buon profilo di sicurezza e tollerabilità. Controindicazione assoluta: insufficienza epatica; controindicazioni relative: alcolismo, disfunzione epatica. Massima dose consentita: 4 g/24 ore;

- ii) FANS e COX-2 inibitori dovrebbero essere impiegati raramente con estrema cautela in pazienti selezionati, considerando attentamente il profilo rischio/beneficio individuale e quando altre terapie più sicure si siano dimostrate inefficaci. Controindicazioni assolute: ulcera peptica attiva, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco; controindicazioni relative: ipertensione arteriosa, infezione da *Helicobacter pylori*, anamnesi di ulcera peptica, concomitante uso di steroidi o SSRI;
- iii) gli anziani che assumono FANS dovrebbero avere copertura gastrica con inibitori di pompa protonica o misoprostolo in prevenzione di complicazioni gastriche;

Tabella 1. Confronto tra morfina (gold standard) e altri oppiacei deboli/forti in base a criteri di appropriatezza prescrittiva: Evidence Based Medicine nel trattamento del dolore cronico nella popolazione anziana secondo le Linee Guida Danesi.

Criteri	B	F	I	Me	M	O	T
Prove di efficacia nella popolazione geriatrica in comparazione con morfina	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Prove di efficacia nella popolazione generale in comparazione con morfina	0	0	0	0	0	0	ND
NTT (<i>number to treat</i>)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Durata della terapia	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Rilevanti eventi avversi	0	0	0	0	0	0	+
Interazioni farmacologiche	0	0	0	-	0	0	0
Controindicazioni	0	0	0	-	0	0	0
Emivita, accumulo	0	0	0	-	0	0	0
Eliminazione renale, insufficienza renale	+	+	+	+	0	+	+
Stretta finestra terapeutica	0	0	0	0	0	0	0
Effetti anticolinergici	0	0	0	0	0	0	0
Effetti sedativi	0	0	0	0	0	0	0
Ipotensione ortostatica	0	0	0	0	0	0	0
Interferenza con il controllo motorio	0	0	0	0	0	0	0
Reazioni cardiovascolari	0	0	0	-	0	0	0
Effetti su emostasi	0	0	0	0	0	0	0
Effetti cognitivi	0	0	0	0	0	0	0
Effetti su appetito	0	0	0	0	0	0	0
Registrazione	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Raccomandazione in linee guida danesi	NO	SI	SI	NO	SI	SI	NO
Posologia	0	0	0	0	0	0	0
Formulazione	0	0	0	0	0	0	0

B, buprenorfina; F, fentanil; I, idromorfone; Me, metadone; M, morfina; O, ossicodone; T, tapentadolo; +/-, positivo/negativo il confronto con la morfina; 0, neutro il confronto con la morfina; ND, dati non disponibili. Modificata da Van Ojik, 2012.⁷

- iv) gli anziani che assumono COX-2 inibitori in associazione ad acido acetilsalicilico dovrebbero assumere inibitori di pompa protonica o misoprostolo in prevenzione di complicazioni gastriche;
- v) non si dovrebbero associare FANS e COX-2 inibitori;
- vi) solo diclofenac, etoricoxib o ketoprofene possono essere associati ad acido acetilsalicilico in prevenzione cardiovascolare;
- vii) gli anziani che assumono FANS e COX-2 inibitori dovrebbero essere routinariamente rivalutati in considerazione di rischio di danno renale, cardiovascolare e gastrointestinale, e sorvegliati per l'insorgenza di ipertensione e reazioni avverse farmacologiche.

Oppioidi

- viii) Tutti i pazienti anziani che manifestano dolore moderato severo con relativo impatto sull'auto-sufficienza o sulla qualità della vita dovrebbero essere candidati ad assumere terapia con oppiacei secondo questo schema: dolore moderato → oppioidi deboli; dolore severo → oppioidi forti;
- ix) i pazienti che riferiscono dolore continuo o frequente dovrebbero essere trattati con oppiacei a dosi fisse e ad orari stabiliti (non terapia al bisogno) con lo scopo di raggiungere uno steady state della terapia analgesica;
- x) gli eventi avversi prevedibili da oppiacei dovrebbero essere ricercati e adeguatamente prevenuti;
- xi) si dovrebbe evitare la massima dose di paracetamolo anche considerando le associazioni fisse con oppiacei;
- xii) il dolore accessuale di tipo *breakthrough* dovrebbe essere trattato e, quando possibile prevenuto, con l'impiego di oppiacei a rapida azione (*short-acting*), da utilizzare nel contesto di una terapia cronica con oppiacei a lento rilascio (*long-acting*);
- xiii) l'uso del metadone dovrebbe essere riservato a medici esperti con adeguata esperienza nella titolazione e nella conduzione di terapia con questo oppiaceo;
- xiv) tutti i pazienti anziani che assumono oppiacei cronicamente dovrebbero essere periodicamente rivalutati in riferimento a: raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, insorgenza di eventi avversi o effetti collaterali, verifica della corretta autogestione della terapia.

Adiuvanti

- xv) Tutti i pazienti anziani con dolore neuropatico dovrebbero essere candidati alla terapia con adiuvanti;
- xvi) i pazienti anziani con fibromialgia dovrebbero essere candidati alla terapia con adiuvanti;

- xvii) i pazienti anziani con vari tipi di dolore cronico refrattario a farmaci ordinari dovrebbero essere candidati alla terapia con adiuvanti (cefalea, lombalgia, dolori ossei diffusi, dolore temporo-mandibolare...);
- xviii) gli antidepressivi triciclici dovrebbero essere evitati per l'alto rischio di effetti collaterali (ad esempio: effetti anticolinergici, disturbi della sfera cognitiva...);
- xix) benché questi farmaci siano efficaci anche in monoterapia, il loro effetto risulta esaltato quando sono utilizzati in associazione ad altri analgesici o a complementari provvedimenti non farmacologici;
- xx) la terapia con adiuvanti dovrebbe essere iniziata a basse dosi e aumentata lentamente in base alla risposta clinica e all'insorgenza di effetti collaterali nella consapevolezza che alcuni farmaci di questa categoria manifestano la loro efficacia in tempi lunghi (ad esempio: gabapentin in 2-3 settimane...);
- xxi) prima di giudicare un adiuvante inefficace, il farmaco dovrebbe essere utilizzato per un adeguato periodo di tempo.

Altri farmaci

- xxii) La terapia steroidea sistemica a lungo termine dovrebbe essere riservata ai pazienti con malattie reumatologiche (l'artrosi non è immunomediata) e con metastasi ossee;
- xxiii) tutti i pazienti anziani con dolore neuropatico localizzato dovrebbero essere candidati a ricevere lidocaina topica;
- xxiv) tutti i pazienti anziani con dolore non-neuropatico localizzato dovrebbero essere candidati a ricevere lidocaina topica;
- xxv) tutti i pazienti anziani con altri tipi di dolore non-neuropatico cronico localizzato dovrebbero essere candidati a ricevere FANS topici;
- xxvi) negli anziani altri farmaci topici (come la capsaicina o il mentolo) potrebbero essere considerati per dolore superficiale locale;
- xxvii) molti rimedi farmacologici impiegati nella cura del dolore nell'anziano dovrebbero essere usati con cautela e necessiterebbero di ulteriori conferme sperimentali (ad esempio: cannabinoidi, ketamina, glucosamina, condroitina, colecalciferolo, bifosfonati, calcitonina, tossina botulinica, α_2 agonisti adrenergici...).

Riflessione sui FANS

La forte raccomandazione delle Linee Guida al risparmio terapeutico dei FANS nell'anziano mette in guardia il clinico verso l'elevato rischio danno per la salute dei pazienti geriatrici. Questa allerta è giustifi-

cata, se è finalizzata a porre un freno all'uso indiscriminato dei FANS in automedicazione, soluzione abitualmente intrapresa da non pochi pazienti spesso in risposta all'incapacità del curante di correttamente individuare, inquadrare e trattare un sintomo tanto frequente negli anziani, quanto sottostimato e sottovalutato dai medici che li curano.¹¹ Tuttavia, l'oculata selezione dei pazienti e l'attenta analisi del profilo rischio/beneficio consentono l'impiego critico di questa importante categoria di farmaci per il controllo del dolore nocicettivo in cui la noxa patogena è rappresentata dalla lesione infiammatoria (in forma acuta: dolore post-traumatico o post-operatorio, artritico...; in forma cronica: reumatismi cronici primari, lesioni metastatiche, malattie infiammatorie croniche intestinali...). Quando la flogosi accende il dolore, l'impiego di antinfiammatori diviene irrinunciabile e rappresenta un approccio terapeutico razionale, poiché sono gli unici farmaci capaci di normalizzare la soglia di scarica dei nocicettori sensibilizzati dallo stimolo algogeno, sui quali anche gli oppiacei più potenti avrebbero da soli relativa efficacia.¹² In Medicina Interna la violazione delle raccomandazioni internazionali è solo apparente, in quanto si tratta di individui attentamente selezionati, ricoverati in ambiente protetto come quello ospedaliero, dove sono minimizzati i rischi di abuso e dove è abituale l'impiego di gastroprotettori (che riducono il rischio di sanguinamento gastrointestinale) e antiaggreganti/anticoagulanti (che riducono il rischio trombotico) e dove si esercita uno stretto controllo della funzione renale (in sorveglianza della nefropatia iatrogena). Infine, per minimiz-

zare i rischi correlati ai FANS esiste unanime consenso all'impiego delle minime dosi efficaci per il minor tempo possibile (Figura 1).^{13,14}

Le variabili da considerare

Le predette caratteristiche del paziente anziano (comorbilità e polifarmacoterapia, riduzione delle riserve funzionali, perdita dell'autosufficienza e alta prevalenza del decadimento cognitivo) influenzano la scelta dell'analgesico.

Comorbilità

La para-fisiologica disfunzione età-correlata di organi e apparati e l'alta prevalenza di malattie cronicodegenerative nelle decadi avanzate impongono di ponderare alcune scelte terapeutiche nella scelta dell'analgesico. In particolare, in riferimento alle principali insufficienze d'organo bisogna distinguere tra insufficienza renale, epatica e respiratoria.

Insufficienza renale

Per la nota interferenza con la clearance del farmaco e per l'alto rischio di accumulo di metaboliti attivi (in particolare morfina-3-glicuronide e morfina-6-glicuronide), si suggerisce di privilegiare gli oppiacei a metabolismo epatico con eliminazione biliofecale (buprenorfina e soprattutto fentanil). Nelle forme avanzate terminali di IRC lo stato uremico influenza pure le biotrasformazioni epatiche, per cui la cinetica

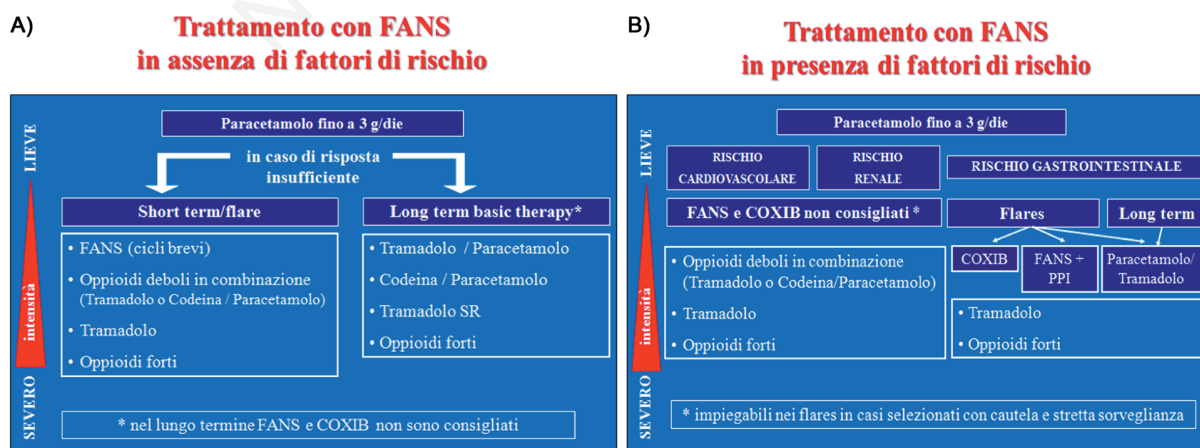


Figura 1. Algoritmi terapeutici per l'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) nel trattamento del dolore cronico muscoloscheletrico in assenza (A) o presenza (B) di fattori di rischio cardiovascolare, renale, gastroenterico. Modificata da Schmitzer, 2006.¹⁴

degli oppiacei diviene imprevedibile anche per farmaci elettivamente impiegati nel nefropatico, come il fentanil. I metaboliti di morfina, codeina e meperidina possono pericolosamente accumularsi nelle IRC in stadio 4 e 5, causando effetti avversi respiratori e neurotossicità; in questi pazienti andrebbero usati con molta cautela anche ossicodone e tramadolo.¹⁵

Nei pazienti dializzati sono preferibili oppiacei non dializzabili (buprenorfina e metadone) o scarsamente dializzabili (fentanil, tapentadolo e tramadolo) allo scopo di mantenere una concentrazione stabile del farmaco e quindi una costante analgesia.¹⁶

In concreto in un paziente con grave insufficienza renale cronica o in un paziente dializzato, anche in dipendenza di fattori come idrosolubilità, peso molecolare e legame proteico, è suggeribile in caso di dolore con intensità severa considerare nell'ordine i seguenti oppiacei: fentanil>buprenorfina>metadone>idromorfone>ossicodone>morfina e tramadolo da solo o in associazione a paracetamolo in caso dolore di intensità moderata.

Per una puntuale e completa disamina della questione degli analgesici nell'insufficienza renale si veda il capitolo dedicato da pag. 97 e seguenti.

Per minimizzare la probabilità di accumulo di questi analgesici o dei loro metaboliti attivi e per ridurre il rischio di reazioni avverse a farmaci è consigliabile nei pazienti anziani con insufficienza renale iniziare con bassi dosaggi (*start low*) e aumentare lentamente (*go slow*) la terapia con oppiacei (vedi: *Titolazione*).

Insufficienza epatica

La maggior parte degli oppiacei somministrati per via orale subisce ampiamente il metabolismo di primo passaggio epatico, che ne riduce la biodisponibilità. Nelle insufficienze epatiche il ridotto *first-pass effect* può determinare aumento dei livelli circolanti di oppiacei. La maggior parte degli oppiacei sono biotrasformati in reazioni metaboliche di fase 2 per ossidazione CYP-mediata e pertanto sono potenzialmente soggetti a significative interazioni farmacologiche; fanno eccezione morfina, idromorfone e tapentadolo, che vanno incontro a reazioni metaboliche di fase 1 (glicuronidazione). In caso di riduzione delle capacità sintetiche e cataboliche del fegato sono preferibili questi ultimi farmaci, poiché la semplice coniugazione, rispetto ai meccanismi che coinvolgono i citocromi, sono preservati fino nelle più avanzate epatopatie, in cui si manifestano gravi deficit enzimatici.¹⁷

Per una puntuale e completa disamina della questione degli analgesici nell'insufficienza epatica si veda il capitolo dedicato da pag. 97 e seguenti.

Per minimizzare la probabilità di accumulo di questi analgesici o dei loro metaboliti attivi e per ridurre il rischio di reazioni avverse a farmaci è consigliabile nei

pazienti anziani con insufficienza epatica iniziare con bassi dosaggi (*start low*) e aumentare lentamente (*go slow*) la terapia con oppiacei (vedi: *Titolazione*).

Insufficienza respiratoria

Secondo la letteratura scientifica la temuta depressione respiratoria risulta essere evento rarissimo nella pratica clinica, se vengono rispettati i criteri di gradualità e appropriatezza. Il rischio aumenta nei casi di: overdose, pazienti *naive* sottoposti a imprudente sovradosaggio, grave insufficienza respiratoria cronica, cerebropatie avanzate a patogenesi vascolare o degenerativa, concomitante utilizzo di altri farmaci depressori del centro respiratorio. Qualora si debbano utilizzare analgesici in una popolazione a rischio, sono necessarie alcune precauzioni:¹⁸ i) iniziare la terapia del dolore con farmaci non oppiacei, se possibile; ii) discontinuare eventuali altri farmaci psicolettici; iii) se necessario introdurre oppiacei, iniziare la terapia con una attenta titolazione per arrivare alla minima dose efficace (vedi: *Titolazione*); iv) avere pronta disponibilità dell'antidoto: naloxone (induzione con singola dose in bolo ripetibile ed eventuale mantenimento con 4-8 µg/kg/h per la relativa breve emivita: circa 30 min); altri antidoti hanno superato la fase sperimentale e iniziano ad essere utilizzati nella pratica anestesiológica: agonisti del recettore 5-HT (buspirone e mosapride), ampakine e minociclina (che non antagonizzano l'effetto analgesico); v) monitoraggio continuo dei parametri vitali con particolare attenzione alla saturazione di ossigeno (severa ipossiemia definita per SO₂ <85% per più di 6 min/h) e soprattutto all'insorgenza di bradipnea (severa: <8 apm); vi) sorveglianza continua e diretta del paziente nella fase di induzione, considerando che gli effetti corticali (confusione, sedazione, delirium...) degli oppiacei precedono sempre quelli troncoencefalici e ricordando che l'effetto può comparire entro 5 min dalla somministrazione endovenosa di morfina cloridrato, 20 min dalla somministrazione intramuscolare ed entro 1 ora dalla somministrazione di morfina solfato a rapido rilascio.¹⁹

Polifarmacoterapia

L'uso contemporaneo di più farmaci è spesso essenziale per il raggiungimento del risultato terapeutico desiderato o per il trattamento di patologie concomitanti. La polifarmacoterapia nell'anziano coinvolge milioni di individui nel nostro Paese e i rischi correlati alle interazioni farmacologiche rappresentano un consistente problema di sanità pubblica. La concomitante assunzione di più farmaci può condurre ad interazioni di diversa natura, spesso risultanti in una alterata azione dei farmaci stessi che può portare sia al fallimento terapeutico che alla comparsa di effetti collaterali. In particolare, nel caso di biotrasformazioni epatiche di fase 1 e

più precisamente nelle reazioni biochimiche che coinvolgono le isoforme del citocromo P450, si possono verificare i fenomeni di inibizione e induzione enzimatica: la prima eventualità si verifica quando due o più farmaci vengono metabolizzati dallo stesso enzima (competizione di legame per lo stesso sito enzimatico con conseguente diminuzione del grado di catabolismo del farmaco con minore affinità), la seconda eventualità è un processo regolatorio lento (poiché coinvolge la trascrizione genica e la trasduzione enzimatica), che può ridurre la concentrazione plasmatica di un farmaco e di conseguenza comprometterne l'efficacia in vari modi: riduzione degli effetti farmacologici in seguito ad un incremento del metabolismo del farmaco, diminuzione della tossicità attraverso una detossificazione più rapida, aumento della tossicità in seguito alla maggiore produzione di metaboliti attivi.²⁰

I farmaci oppiacei che vanno incontro a biotrasformazioni di fase 2 (tapentadolo, morfina e idromorfone) hanno minima possibilità di interazioni farmacologiche, mentre quelli coinvolti dal metabolismo di fase 1 hanno elevata probabilità di interazioni con necessità di aggiustamenti posologici. Il metabolismo di fase 1 degli oppiacei utilizza principalmente gli enzimi CYP3A4 (rappresenta il 30% di tutti i citocromi ed è responsabile di quasi la metà delle biotrasformazioni di farmaci nel corpo umano; non ci sono

polimorfismi noti) e CYP2D6 (rappresenta il 5% degli enzimi e catalizza l'ossidazione di almeno 30 farmaci; altamente polimorfo: metabolizzatori lenti o rapidi, notevoli differenze etniche) (Figura 2).²⁰

In sintesi, se impieghiamo oppiacei in pazienti che assumono farmaci inclusi nelle tabelle sopra riportate, potrebbero esserci interazioni prevedibili: i) inibizione enzimatica=aumento di concentrazione degli oppiacei; ii) induzione enzimatica=riduzione di concentrazione degli oppiacei.

La Società Americana di Geriatria ha pubblicato nel 2012 le liste di farmaci che andrebbero evitati nel trattamento dei pazienti anziani, perché inappropriati secondo i criteri di Beers. Nella categoria degli analgesici compaiono quasi tutti i FANS e solo due oppiacei maggiori in commercio in Italia (e non correntemente impiegati nella pratica clinica) (Tabella 2).^{21,22}

Riduzione delle riserve funzionali e alterazioni farmacocinetiche caratteristiche dell'anziano

Numerose modificazioni corporee che avvengono con l'invecchiamento influenzano la farmacocinetica degli oppiacei. Tra quelle elencate nella Tabella 3 assumono particolare rilievo: la riduzione dell'escrezione renale (50% in cinquant'anni) e le alterazioni della composizione corporea (aumento della massa grassa di

citocromo CYP2D6		citocromo CYP3A4	
INIBITORI	INDUTTORI	INIBITORI	INDUTTORI
SSRI e SNRI	Antibiotici	SSRI	Statine
Triciclici	Cortisonici	Estrogeni	Antiretrovirali
Antiarritmici		Antiretrovirali	Fenobarbitale
Antistaminici		Calcioantagonisti	Antiepilettici
COXIB		Chemioterapici	Caffeina
Antipsicotici		Antibiotici	
Antiretrovirali		Antipsicotici	
ESEMPLI: Paroxetina, Duloxetina, Amitriptilina, Bisoprololo, Amiodarone, Anfetamina, Metoclopramide, Clorfenamina, Celecoxib, Rifampicina, Desametasone... alterano la farmacocinetica di CODEINA, TRAMADOLO, OSSICODONE...		ESEMPLI: Carbamazepina, Mirtazapina, Fluoxetina, Zolpidem, Azitrimicina, Claritromicina, Itraconazolo, Fluconazolo, Amlodipina, Simvastatina, Inibitori proteasi, Irinotecan, Estradiolo... alterano la farmacocinetica di BUPRENORFINA, FENTANYL, METADONE...	

Figura 2. Interazioni farmacologiche con farmaci metabolizzati dai citocromi che prevalentemente biotrasformano gli oppiacei: gli inibitori enzimatici aumentano la concentrazione dei substrati, mentre gli induttori riducono la loro concentrazione. Modificata da Katzung, 2014.²⁰

circa il 25% in quarant'anni) e del contenuto idrico (riduzione di almeno il 10% del volume plasmatico negli ottantenni rispetto ai trentenni). Ne deriva che i farmaci idrosolubili presentano un minor volume di distribuzione, al contrario di quelli liposolubili (Tabella 3).²³

La riduzione delle riserve funzionali di organi e apparati e il diverso grado di salute proprio di ciascun

anziano rendono difficilmente standardizzabile il comportamento di un farmaco nell'invecchiamento. Per tale motivo è difficile fornire indicazioni universali e valgono raccomandazioni generiche come: prediligere i farmaci a breve emivita nella fase di titolazione, dilatare gli intervalli di somministrazione, rivalutare periodicamente il malato.²⁴

Tabella 2. Farmaci controindicati nella popolazione anziana secondo i criteri di Beers della Società Americana di Geriatria.

Farmaci analgesici	Comuni eventi avversi effetti collaterali frequenti	Qualità evidenza/ Forza raccomandazione
Meperidina	Neurotossicità	QE=alta FR=forte
Pentazocina	Effetti collaterali neuropsichiatrici (<i>delirium</i> , allucinazioni)	QE=bassa FR=forte
FANS per via orale ASA>325 mg/die, Diclofenac, Etodolac, Fenoprofene, Ibuprofene, Ketoprofene, Meloxicam, Nabumetone, Naprossene, Piroxicam, Sulindac, Meclofenamato	Gastrolesività Impiegare in cronico solo se alternative inefficaci e solo con gastroprotezione. Età >75 aa: alto rischio	QE=moderata FR=forte
Indometacina Ketorolac (anche ev/im)	Gastrolesività Tra tutti i FANS hanno i più pesanti effetti collaterali: impiegare solo in casi molto selezionati	QE=forte FR=forte
Miorilassanti Orfenadrina, metaxalone, ciclobenzaprina	Effetti anticolinergici, sedazione	QE=moderata FR=forte

Modificata da American Geriatrics Society, 2012.²²

Tabella 3. Comuni alterazioni fisiopatologiche e patologiche nell'anziano con potenziale influenza sulla farmacocinetica degli analgesici.

	Effetti fisiologici (<i>aging</i>)	Comuni effetti patologici
Gastrointestinale	Rallentamento del transito intestinale e dello svuotamento gastrico Aumento del pH Riduzione superficie assorbente	Frequente uso di inibitori di pompa Alterazioni anatomiche post-chirurgiche
Metabolismo epatico	Riduzione di metabolismo ossidativo, circolazione epatica, <i>first-pass effect</i> , sintesi epatiche (albumina)	Induzione e inibizione enzimatica da parte di altri farmaci Epatiti croniche e cirrosi Effetto massa di lesioni tumorali
Escrezione renale	Riduzione della filtrazione glomerulare, della portata vascolare renale	Nefroangiosclerosi Insufficienza renale cronica
Assorbimento cutaneo	Riduzione del <i>turn-over</i> cellulare e dell'effetto barriera dello strato corneo Riduzione delle funzioni immunitaria e termoregolatoria	Vasodilatazione per ipertermia Vasocostrizione per farmaci e ipoperfusione
Biodisponibilità	Aumento di massa grassa e riduzione di massa magra, contenuto idrico e volume plasmatico circolante	Ipoalbuminemia da discrasie e malnutrizione proteica
Cardiocircolatorio	Riduzione della gittata cardiaca e della <i>compliance</i> vascolare	Miocardioangiosclerosi Arteriosclerosi Stasi linfatica e venosa
Endocrino	Menopausa, andropausa e somatopausa	Disfunzioni tiroidee, alterata tolleranza ai carboidrati, ipogonadismo, osteoporosi
Sistema nervoso	Depauperamento neuronale, demielinizzazione, aumento della permeabilità della barriera emato-encefalica	Deterioramento cognitivo su base atrofica e vascolare Arteriosclerosi

Modificata da Corsonello, 2010.²³

Perdita dell'autosufficienza

Come nel paziente pediatrico anche nel paziente geriatrico assume rilevanza la presenza del *caregiver*. Quindi, la canonica e ideale simmetria del rapporto medico-paziente viene deformata dalla presenza di un terzo elemento, che occupa uno spazio inversamente proporzionale al grado di autosufficienza residua. Consapevole di questa nuova entità di cura e rispettoso dell'integrità e della dignità della persona anziana, l'internista è chiamato ad assumere con equilibrio il ruolo di *caregiver*, cercando di abbattere le barriere comunicative e di ridurre al minimo le dinamiche delegittimanti, che tendono a marginalizzare il paziente geriatrico e ad espropriarlo del proprio diritto di informazione. Nell'ambito della terapia farmacologica, quindi, il terapeuta dovrà in termini semplici e con linguaggio calibrato ottenere il consenso informato verbale verso la terapia prescritta, illustrando chiaramente i benefici attesi e i potenziali eventi avversi e/o affetti collaterali. Inoltre, il *caregiver* andrà educato alla corretta misurazione del dolore (applicando scale alternative alla VAS/NRS in caso di paziente non verbalizzante) e alla pronta somministrazione di *rescue dose* in caso di dolore episodico intenso (in particolare nell'eventualità di dolore incidente).

Quale dosaggio scegliere?

Nel trattamento del dolore cronico nel paziente anziano l'internista deve trovare con tempestività un utile compromesso tra gli obiettivi clinici di efficacia/sicurezza e un virtuoso connubio tra le istanze etiche di beneficiabilità (il beneficio derivante dal controllo del dolore) e non maleficibilità (l'assenza di maleficidio derivante dagli effetti collaterali dello stesso farmaco). Il clinico nel controllo del dolore impiega, infatti, farmaci dal caratteristico *doppio effetto*: positivo (il massimo effetto positivo è l'assenza di dolore) e negativo (il massimo effetto negativo è la morte per overdose). In questo caso la positività o la negatività degli effetti dipende dal dosaggio impiegato.

Tutti i farmaci di ogni gradino della scala OMS hanno un discreto intervallo terapeutico, ma per alcuni la dose tossica non è distante dalla dose terapeutica (ad esempio, paracetamolo per epatotossicità, FANS per gastrolesività e oppiacei per effetti neurodepressivi). Inoltre, si verifica per alcuni analgesici l'*effetto tetto* (superando il quale si determinano soltanto effetti collaterali in assenza di un aumento di potenza), che limita il loro impiego ad alto dosaggio (come nel caso di tramadolo, FANS e buprenorfina). In riferimento all'impiego di analgesici molti manuali di geriatria riportano il motto *start low e go slow* per indicare le cautele che il terapeuta è chiamato ad adottare per iniziare e condurre una terapia potenzialmente gravata da effetti collaterali anche gravi.²⁵ La strategia terapeutica che minimizza questi inconvenienti e che ha

dimostrato il migliore profilo rischio/beneficio è rappresentata dalla *titolazione (titration)*. Il progressivo incremento di dosaggio degli oppiacei ha la duplice finalità nell'anziano di: i) trovare *la dose giusta nel paziente giusto*; ii) prevenire gli eventi avversi da farmaco e gli effetti collaterali della terapia analgesica.

Nella pratica clinica la titolazione può avvenire sia per via orale che per via parenterale: nel paziente collaborante, capace di deglutire senza complicazioni, è suggeribile l'impiego di morfina solfato *immediate release* (IR) in gocce/scioppo/fialoidi al minimo dosaggio:²⁶ i) nel paziente *anziano robusto* il minimo dosaggio è quello dell'adulto: 5 mg morfina solfato=4 gocce=1/2 fialoide da 10 mg=2.5 mL di scioppo 2 mg/mL di morfina solfato (es: Oramorph®); ii) nel paziente geriatrico (*anziano fragile*) o in caso di farmacocinetica sfavorevole (ad esempio, comorbilità, soprattutto epatica e renale, o farmaci inibitori enzimatici) il minimo dosaggio è precauzionalmente metà di quello dell'adulto:²⁷ 2.5 mg di morfina solfato=2 gocce=1/4 fialoide da 10 mg=1.25 mL di scioppo 2 mg/mL di morfina solfato (es: Oramorph®).

Il *timing* della titolazione deve essere sempre tempestivo: in proposito il clinico agirà in forza di molteplici spinte: etica (per il bene altrui), deontologica (come dovere professionale), clinica (efficienza terapeutica=efficacia col minimo delle risorse farmacologiche per rapido raggiungimento dell'outcome) e medico-legale (secondo i dettami della legge 38/2010).

Per la breve emivita del farmaco (4 ore) sarà necessaria la somministrazione multipla nel corso della giornata: 6 volte al giorno (con possibilità di doppia dose serale con salto della dose notturna per evitare il risveglio nel pieno della notte).²⁸ La titolazione ha termine quando il paziente manifesta un buon controllo del dolore (VAS<4): questo risultato si misura affidabilmente nel paziente collaborante con la somministrazione di scale di valutazione del dolore. Nel controllo del dolore cronico questo approccio, volto alla ricerca in tempi brevi della *minima dose efficace* con lo scopo di minimizzare gli effetti collaterali nel lungo periodo, risulta praticamente inapplicabile nei pazienti non collaboranti, affetti da grave decadimento cognitivo (vedi capitolo dedicato alla misurazione del dolore nel paziente non collaborante).

Ad esempio:

Inizio titolazione

4 gtt × 6 (24 gtt/die) ⇒ VAS >4 alla prima rilevazione
 ⇒ ↑ dose 50%=6 gtt × 6 (36 gtt/die) ⇒ VAS >4 alla seconda rilevazione
 ⇒ ↑ dose 50%=9 gtt × 6 (54 gtt/die)
 ⇒ ↑ dose 50%=13.5 gtt (circa 14 gtt) × 6 (81 gtt/die)
 ⇒ VAS <4: trasformazione equianalgesica in oppiaceo *slow-release* (SR)

Termine titolazione

Al termine della titolazione si deve aggiungere la dose di morfina solfato che il paziente ha assunto nel corso della giornata per controllare eventuali episodi di dolore episodico intenso (*rescue-dose* o dose di salvataggio): in questo modo si ottiene la *dose analgesica quotidiana* di oppiacei.

Dopo aver identificato la dose analgesica quotidiana con l'impiego di farmaci *short-acting*, è utile e raccomandabile passare ad analgesici *long-acting*, suddividendo la dose quotidiana di farmaco IR in frazioni pari all'emivita del farmaco SR. La terapia del dolore persistente con analgesici a cessione controllata comporta alcuni vantaggi: copertura del dolore di base (quando non accessuale) e riduzione degli episodi di *breakthrough pain*, migliore tollerabilità e *compliance* da parte del paziente.

Infine, si prescriveranno e si lasceranno in autogestione al paziente o al *caregiver* dosi di salvataggio per dominare il dolore episodico: in genere una *rescue-dose* è pari a 1/6 della dose quotidiana (Figura 3).^{29,30}

La più semplice definizione di dolore episodico intenso (DEI=BTP=*breakthrough pain*) viene formu-

lata in ambito oncologico come *qualsiasi esacerbazione transitoria del dolore che insorga su un dolore di base: è un dolore grave a rapida insorgenza di durata media inferiore a 60 min.*³¹ La forma più comune di *DEI oncologico* è rappresentata dal dolore neoplastico spontaneo (es: nocicettivo ischemico o colico oppure neuropatico infiltrativo) o *incident* (es: metastasi ossee). Esiste sempre più consenso intorno all'affermazione che il BTP non-oncologico potrebbe essere simile a quello oncologico,³² risultando addirittura più frequente sia in comunità (almeno un episodio in 33% nei malati con dolore oncologico e 50% in quelli con dolore benigno)³³ che in ospedale (56%).³⁴ La forma più comune di *DEI non-oncologico* nell'anziano è il dolore muscoloscheletrico *incident* artrosico, esacerbato dalla riattivazione motoria (tipicamente al risveglio e dopo inattività). Oltre ai FANS, in questo caso sono utili le formulazioni di paracetamolo o tramadolo a rapido rilascio (*flashtab*), assunte almeno mezz'ora prima di iniziare l'attività. In diversi tipi di questo dolore la notevole componente infiammatoria (es: dolore procedurale,

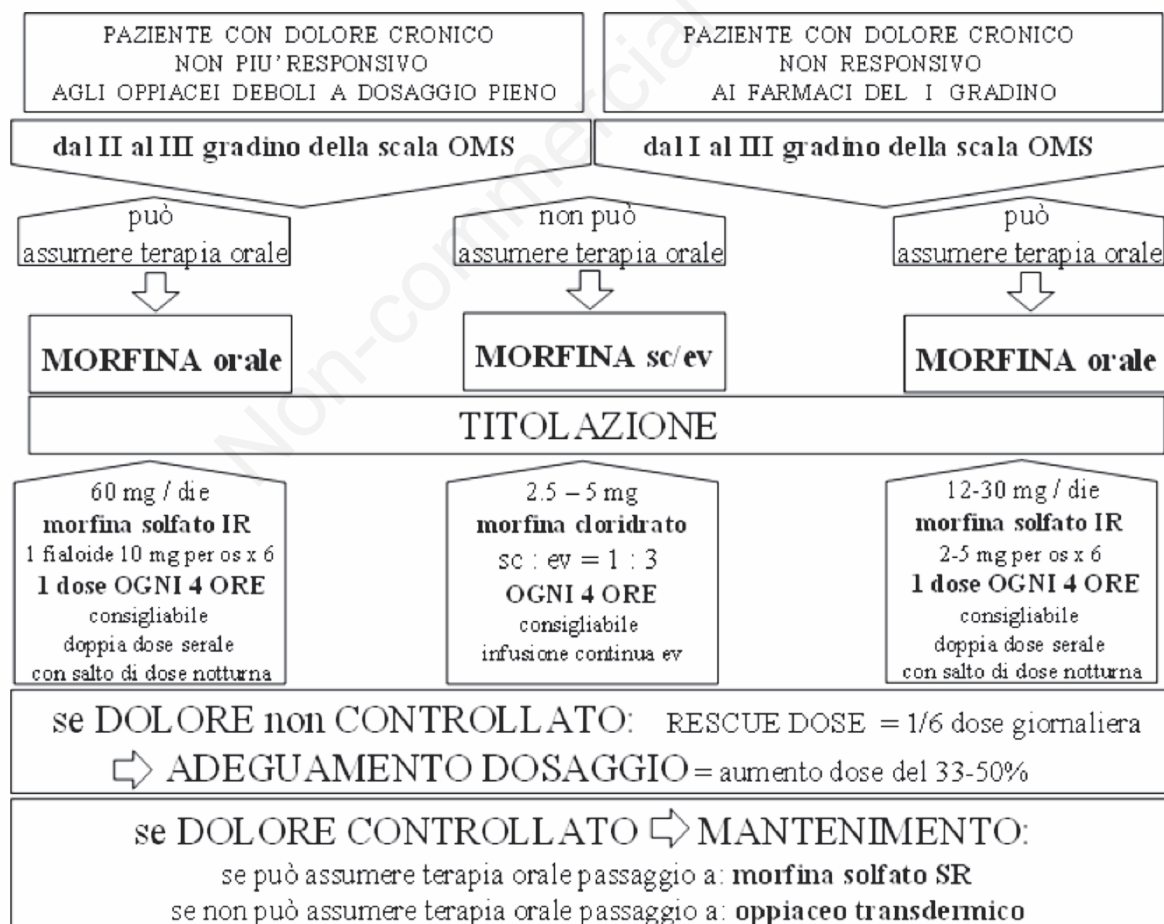


Figura 3. Schema prescrittivo per la titolazione della morfina orale in pazienti *naive* (a destra) o al secondo gradino della scala OMS (a sinistra); al centro: titolazione con morfina per via parenterale. Modificato da Corli, 2009.³⁰

dolori acuti miofasciali e carico su fratture) o neuropatica (es: nevralgia del trigemino, attacco emicranico, dolori acuti radicolari), rendono poco efficace l'impiego di oppiacei.³⁵ Le strategie non-farmacologiche possono essere utili nel controllo e nella prevenzione di questo tipo di dolore.²¹

Quale via di somministrazione scegliere?

Dopo aver scelto il farmaco analgesico e dopo aver raggiunto con la titolazione il dosaggio che consente un soddisfacente controllo del sintomo, nella terapia del dolore cronico il paziente geriatrico deve essere sempre valutato per individuare la più idonea via di somministrazione allo scopo di migliorare l'aderenza terapeutica. Nel rispetto del principio di equianalgesia la scelta della migliore formulazione nel paziente anziano dipende da alcune variabili.

Tipo di dolore

Nel caso del *dolore oncologico* Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)⁵ e *European Association for Palliative Care* (EAPC)³⁶ sono concordi nel definire quella orale come la via preferibile anche nel paziente oncologico anziano, estendendo le raccomandazioni valide per l'adulto. EAPC suggerisce di considerare l'alternativa della via parenterale in caso il paziente non sia in grado di assumere farmaci per os: in questa evenienza viene privilegiata la via sottocutanea, mentre quella endovenosa viene riservata a pazienti con sistemi endovenosi a permanenza, oppure a individui con edemi generalizzati o turbe della coagulazione. Viene anche considerata la possibilità di infusione continua della terapia parenterale con meccanismi di autosomministrazione o pompa elastomerica.

Nel caso del dolore episodico intenso oncologico la scelta della via di somministrazione è influenzata dalla finalità di un rapido controllo del sintomo. Benché il *gold standard* teoricamente rimanga il bolo endovenoso di morfina, ormai, esiste unanime consenso nell'impiego di oppiacei forti a rapido rilascio (ROO: *rapid onset opioids*). Si tratta di analgesici forti, a rapido inizio di azione, con adeguata (breve) durata e scarsa possibilità di accumulo, dotati di una cinetica che simula il profilo a *dente di sega* tipico del BTP. Il farmaco ideale dovrebbe avere riproducibilità negli effetti ed essere di facile autosomministrazione (via non parenterale), sicuro e gradito al paziente. Come nel caso degli oppiacei a lento rilascio, anche le formulazioni a base di fentanil andrebbero titolate, al fine di ottenere adeguata analgesia e ridurre al minimo le reazioni avverse (secondo le schede tecniche di tutti i ROO). Nella pratica clinica si assiste alla progressiva diffusione di queste formulazioni che sono sommini-

strabili per via transmucosale nasale (Instanyl[®], Pecfent[®]), transmucosale orale (con applicatore: Actiq[®], film orodispersibile: Breakyl[®]), orosolubile (Effentora[®]), sublinguale (Abstral[®]).³⁷

Nel trattamento del *dolore cronico non-oncologico* scarsissima applicazione trovano nel paziente geriatrico ricoverato nei reparti di Medicina Interna le formulazioni di oppiacei somministrate per via peridurale e intratecale, così come aneddotici sono i casi trattati con successo con neurostimolazione. Invece, nella popolazione anziana da almeno un decennio sussistono prove dell'efficacia e della sicurezza di oppiacei forti per via transcutanea.²¹ Tuttavia, quella orale rimane la più diffusa via di somministrazione, nonché quella raccomandata dalle attuali linee guida.^{9,38}

In questa categoria di pazienti non vi è ancora indicazione all'uso di fentanil nella formulazione IR, il cui utilizzo è da considerarsi per ora *off-label* e non raccomandabile per l'assenza di dati sperimentali e per l'elevato rischio di *addiction*.

Caratteristiche del paziente anziano

La non-autosufficienza, l'isolamento relazionale/familiare, la presenza di decadimento cognitivo e/o di deficit sensoriali inducono l'internista a prendere in considerazione vie di formulazioni alternative a quella orale, che, come sopra riportato, rappresenta la prima scelta nella selezione della via di somministrazione sia nel dolore oncologico che in quello non-oncologico. In particolare la via transdermica costituisce una valida alternativa che garantisce: costanti livelli di analgesia, più facile controllo della somministrazione e migliore *compliance* per semplificazione dello schema terapeutico.

Setting di cura

L'anziano intercetta servizi sanitari in diverse modalità di erogazione e ciascuna di queste manifesta criticità e potenzialità anche in relazione alla somministrazione della terapia farmacologica. In sintesi, possiamo distinguere due principali contesti di cura per l'anziano: i) *nosocomiale + residenziale* (RSA, casa-albergo/casa-famiglia) e *semi-residenziale* (*centro diurno integrato*): in questo setting, dove il personale paramedico eroga la cura e l'utente la riceve passivamente, la presenza di figure professionali dedicate rende attuabile sia il ricorso a vie parenterali sia la possibilità di agevole *switch* tra diverse vie di somministrazione; ii) *domiciliare*: in questo *setting* assume un ruolo attivo il *caregiver*, a cui sono demandati i compiti di sorveglianza (in caso di minima/lieve dipendenza) o di assistenza diretta (in caso di dipendenza moderata/severa o decadimento cognitivo), quando non sia possibile l'autogestione della terapia per mancanza di autosufficienza. L'internista intercetta

questo paziente in ambulatorio e la via di somministrazione preferibile in questo caso risulta essere quella orale con formulazioni *long-acting* o transdermiche, avendo cura di verificare la reale comprensione delle prescrizioni anche con il coinvolgimento del *caregiver* e con l'ausilio di schematizzazioni/semplificazioni scritte o promemoria.

Conclusioni

Cose da fare

I due algoritmi presentati in Figura 4¹² rappresentano la sintesi delle indicazioni e delle raccomandazioni di esperti in riferimento alle linee guida dell'*American Geriatric Society*.

Nel primo algoritmo vengono presentate scelte terapeutiche suggerite nei pazienti anziani che non hanno mai assunto terapia farmacologica per il controllo del dolore.

Nel secondo algoritmo si fa riferimento a pazienti anziani già trattati con analgesici con l'invito a: i) sorvegliare l'autogestione della terapia analgesica con

particolare attenzione all'aderenza terapeutica; ii) rivedere criticamente e periodicamente la strategia farmacologica in atto; iii) associare farmaci con diverso meccanismo di azione; iv) modulare i dosaggi in funzione dell'efficacia anzitutto, ma anche dell'insorgenza di eventi avversi; v) rendere disponibile adeguata *rescue-dose* per il controllo del dolore BTP (in particolare del dolore incidente).

Cose da non fare

- i) Non partire dal presupposto che il dolore necessariamente si accompagna all'invecchiamento e presumere che l'anziano abbia tolleranza del sintomo per adattamento o per alterazione della percezione;
- ii) non adottare acriticamente l'approccio per intensità e rinunciare a fare la diagnosi algologica: la localizzazione e la caratterizzazione della lesione algogena e la comprensione dei meccanismi patogenetici sono importanti per una corretta terapia e aumentano la probabilità di successo terapeutico;

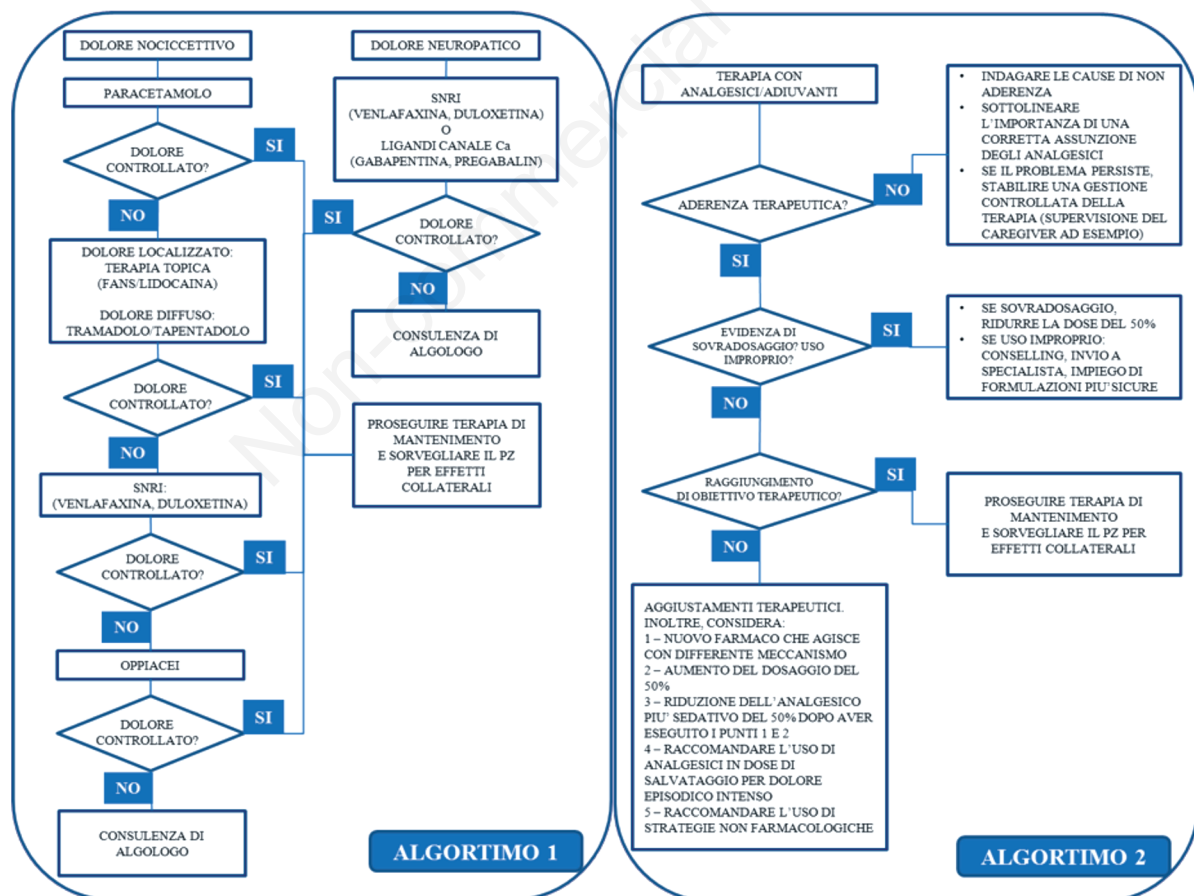


Figura 4. Algoritmi terapeutici secondo le Linee Guida della Società Americana di Geriatria per il trattamento farmacologico del dolore cronico negli anziani che hanno assunto (Algoritmo 2) o non hanno mai assunto prima (Algoritmo 1) analgesici. Modificata da Makris, 2014.¹²

- iii) non somministrare alte dosi di oppiacei nei pazienti *naïve*: iniziare con dosaggi bassi e proseguire con lento incremento delle dosi (*start low e go slow*), considerare anche la dilatazione dei tempi di somministrazione in pazienti selezionati;
- iv) non escludere a priori l'impiego di farmaci antinfiammatori (FANS), benché il loro uso sia scoraggiato dalle Linee Guida nel caso di dolore cronico in pazienti non selezionati e per lunghi periodi di tempo;
- v) non aspettare lo sviluppo di effetti collaterali prevedibili e prevenibili, in particolare per gli oppiacei: stipsi (prevenzione con dieta, attività fisica e lassativi), aumento del rischio di caduta (prevenzione con cautele nei passaggi posturali, ausili, accorgimenti ambientali...) e stato confusionale nel decadimento cognitivo (spesso è sufficiente informare il *caregiver*); per i FANS gastrolesività (prevenibile con gastroprotettori);
- vi) non sospendere farmaci oppiacei, quando gli effetti collaterali sono tollerabili e transitori (come il prurito e la sonnolenza) o prevenibili (come la nausea e la stipsi). Oltre alla prevenzione, per la stipsi considerare anche il trattamento con l'innovativa associazione ossicodone/naloxone;
- vii) non dimenticare che per i più comuni effetti collaterali degli oppiacei si manifesta tolleranza in pochi giorni;
- viii) non dimenticare che alcuni effetti collaterali sono molto spesso dovuti ad accumulo (esempi: mioclono, delirium, ritenzione urinaria, depressione respiratoria...);
- ix) non associare tendenzialmente farmaci analgesici dello stesso gradino della scala OMS;
- x) non prescrivere farmaci per lunghi periodi senza prevedere un *follow-up* (anche solo telefonico);
- xi) non illudere il paziente che si arriverà sempre al controllo totale del sintomo (soprattutto in caso di componente neuropatica);
- xii) non partire dal presupposto che la terapia vada sempre sottodosata, anche se l'*anziano fragile* spesso necessita di dosi inferiori di oppiacei rispetto all'*anziano robusto*;
- xiii) non prediligere la via topica (per i FANS) o transdermica (per oppiacei forti) per abitudine o comodità, dimenticando che la prima scelta in generale rimane la somministrazione orale;
- xiv) non discontinuare la terapia con oppiacei improvvisamente, mettendo il paziente a rischio di astinenza; il *tapering* degli oppiacei deve essere prescritto e comunicato con chiarezza;
- xv) non associare agli oppiacei forti, quando possibile, farmaci depressori del sistema nervoso centrale;
- xvi) non rinunciare a priori alla terapia con oppiacei anche nei pazienti con insufficienza renale o epatica o respiratoria: attuare un'attenta scelta del farmaco con una puntigliosa titolazione del farmaco e stretto monitoraggio del paziente;
- xvii) non dimenticare la possibilità di effettuare lo *switch* degli oppiacei con una riduzione di dose almeno del 25% rispetto all'equianalgescica per quasi tutti gli oppiacei forti;
- xviii) non trascurare i pazienti affetti da sindrome demetigena, per i quali non esistono indicazioni specifiche di terapia (essendo esclusi dai più importanti *trials* farmacologici). In loro il dolore da sintomo diviene segno (le scale di misurazione nei pazienti non verbalizzanti comprendono *item* rilevabili al letto del malato); inoltre, le osservazioni cliniche vanno integrate con le informazioni offerte dal *caregiver*;
- xix) non dimenticare di educare il paziente all'assunzione della *rescue-dose* di oppiacei per il controllo del dolore BTP;
- xx) non dimenticare di educare il *care-giver* alla somministrazione di *rescue-dose* di oppiacei per il controllo del dolore *incident* nei pazienti non collaboranti (esempi: medicazione di lesioni da pressione o mobilitazioni passive...);
- xxi) non interrompere la terapia analgesica nell'anziano in fase *end-stage* di malattia anche in presenza di effetti collaterali iatrogeni da oppiacei (anche la depressione respiratoria o la perdita di coscienza); in questa categoria di pazienti in fase terminale considerare la sedazione palliativa nel tentativo di controllare il dolore refrattario.

Bibliografia

1. Hadjistavropoulos T. Pain assessment in elderly adults with dementia. *Lancet Neurol* 2014;13:1216-27.
2. Farrel MJ. Age-related changes in structure and function in brain regions involved in pain processing. *Pain Med* 2012;13:S37-43.
3. Apkarian AV. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463-84.
4. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:S205-24.
5. Meuser T. Symptoms during pain treatment following WHO-guideline: a longitudinal follow-up study of symptoms prevalence, severity, etiology. *Pain* 2001;93:247-57.
6. Maltoni M. Dolore oncologico nel paziente anziano. In: Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM), ed. Linee guida - Terapia del dolore in oncologia. Milano: AIOM; 2013. pp 60-64.
7. Van Ojik AL. Treatment of chronic pain in older people. Evidence-based choice of strong-acting opioids. *Drugs Aging* 2012;29:615-25.
8. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older person. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1331-46.

9. British Geriatric Society. Guidance on the management of persistent pain in older people. *Age Aging* 2013; 42:1-57.
10. Carrie Stewart BS. Management of pain in older person: the MOBILIZE Boston study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:2081-6.
11. Ministero della Salute. Il dolore cronico in Medicina Generale; 2010. Disponibile a: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1257_allegato.pdf
12. Makris UE. Management of persistent pain in the older patient. A clinical review. *JAMA* 2014;312:825-36.
13. Hochberg MC. American College of Rheumatology 2012: Recommendation for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthrit Care Res* 2012;64: 465-74.
14. Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol* 2006; 25:22-9.
15. Niscola P. Analgesici oppioidi in pazienti con insufficienza renale cronica: principi d'impiego e raccomandazioni correnti. *G Ital Nefrol* 2011;28:269-77.
16. Kurella M. Analgesia in patients with ESRD: a review of available evidence. *Am J Kidney Dis* 2003;42:217-28.
17. Smith HS. Opioids: how to improve compliance and adherence. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613-24.
18. Dahan A. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2010; 112:226-38.
19. Jungquist C. Risk factors for opioid-induced excessive respiratory depression. *Pain Manag Nurs* 2011;12:180-7.
20. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, eds. *Farmacologia generale e clinica* (IX ed. italiana, a cura di P. Preziosi). Padova: Piccin Ed.; 2014.
21. Ceci M. Il management farmacologico del dolore cronico/persistente di tipo non oncologico nel paziente anziano complesso - SIGOT. *Geriatrics* 2013;25:55-65.
22. American Geriatrics Society. Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.
23. Corsonello A. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem* 2010;17:571-84.
24. Oliver HG. Opioids use in the elderly. *Eur J Pain* 2005; 9:137-40.
25. Beers MH, Berkow R, Bogin RM, et al., eds. *The Merck manual of geriatrics*, 6th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories; 2000.
26. Buntin-Mushock C. Age-dependent opioids escalation in chronic pain patient. *Anest Analg* 2005;100:1740-5.
27. Macintyre PE. Age is the best predictor of post-operative morphine requirements. *Pain* 1996;64:364-96.
28. Dale O. A double-blind, randomized, crossover comparison between single-dose and double-dose immediate-release oral morphine at bedtime in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:68-76.
29. Twycross R. *Oxford textbook of palliative care*. Oxford: Oxford University Press; 2009. Sezione 4.
30. Corli O. *Guida ragionata all'impiego dei farmaci oppioidi nel dolore da cancro*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 2009.
31. Hanks GW. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2009. Sezione 8.
32. Portenoy R. Prevalence and characteristic of BTP in opioid-treated patients with chronic non-cancer pain. *J Pain* 2006;7:583-91.
33. Portenoy R. BTP in community-dwelling patients with cancer e non-cancer pain. *J Opioid Manag* 2010;6:97-108.
34. Gatti A. BTP in patients referred to pain clinic. The Italian Pain Network retrospective study. *Adv Ther* 2012; 29:464-72.
35. Mankichanti L. BTP in chronic non-cancer patients: fact, fiction or abuse. *Pain Phis* 2011;14:103-7.
36. Caraceni A. Use of opioids analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendation from EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:58-6.
37. Zeppetella G. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Syst Rev* 2013;10:CD004311.
38. Hochberg MC. American College of Rheumatology 2012: Recommendation for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthrit Care Res* 2012;64:465-74.

Il dolore neuropatico in medicina interna

Francesco Bonetti,^{1,2} Marcello Cavicchi,^{1,2} Erio Scalabrini,³ Giuseppe Chesi,³ Giovanni Scanelli¹

¹Dipartimento Medico, Arcispedale Sant'Anna, AOU di Ferrara; ²Scuola di Formazione Specifica in Medicina Generale, Regione Emilia Romagna, Ferrara; ³UOC Medicina Interna, Ospedale C. Magati di Scandiano (RE), Italia

Introduzione

Il dolore neuropatico è stato recentemente definito dallo *Special Interest Group on Neuropathic Pain* (NeuPSIG) come un dolore insorgente per diretta conseguenza di una lesione o una patologia che interessi il sistema somatosensitivo;¹ nella stessa definizione sono insite la varietà sintomatologica e la diversità eziopatogenetica che caratterizzano l'insieme delle manifestazioni cliniche raggruppate in questo cluster fenotipico. Si tratta di una forma di dolore afinalistico definito *maladattivo*, in quanto, a differenza del dolore da lesione tissutale e di quello infiammatorio, non ha nessun ruolo positivo in termini di promozione della guarigione tramite ipomobilità della regione lesa o modificazioni comportamentali protettive. L'eziologia comprende il trauma e diverse forme di danno (tossico, metabolico, infettivo, ischemico, compressivo...), ma la qualità dei sintomi permette di differenziarlo da ogni altra forma di dolore non patologico, constando di sintomatologia positiva (dolore in termini di iperalgesia ed allodinia o manifestazioni disestesiche) e negativa (alterazioni sensoriali in senso deficitario). Il range di manifestazioni cliniche è estremamente ampio potendosi sviluppare una stessa modalità del dolore neuropatico come conseguenza di noxae differenti o diverse modalità secondarie ad un tipo di danno simile. Ad oggi tale incertezza di associazione clinico-eziologica rende queste due caratteristiche della patologia (tipologia del dolore e meccanismo eziopatogenetico) scarsamente adatte a sviluppare un'efficiente classificazione clinica. In attesa che una

miglior comprensione dei meccanismi alla base del sintomo portino ad una terapia più mirata e consapevole, si ricorre alla topografia del danno per raggruppare le manifestazioni di dolore neuropatico: si può differenziare il dolore da danno del sistema nervoso centrale (SNC) da quello a origine periferica, quest'ultimo può associarsi o meno ad una disfunzione autonoma. Si ottengono quindi le seguenti classi: i) *dolore neuropatico centrale*: insorge da disfunzioni del SNC: ne sono esempi tipici la sindrome dell'arto fantasma, il dolore post-ictale (talamico) e quello da trauma alla spina dorsale; ii) *dolore neuropatico periferico*: insorge da danno diretto di fibre del sistema nervoso periferico come nella nevralgia post-erpetica o nelle compressioni nervose distali; iii) *disautonomico simpatico-mediato*: insorge per modificazioni in genere persistenti del sistema nervoso autonomo possibilmente secondarie ad un iniziale danno periferico semplice (neurologico o meno); è il meccanismo implicato anche nella cosiddetta *sindrome dolorosa regionale complessa*, precedentemente nota come causalgia ed algodistrofia.

Caratteristica comune a tutte le manifestazioni cliniche che sfociano in una forma di dolore neuropatico è, comunque sia, il marcato impatto sulla qualità di vita del paziente,² sia in termini di qualità ed intensità sintomatologica che di scarsa risposta al trattamento. Le difficoltà oggettive ed emotive associate al dolore neuropatico lo rendono una problematica di spicco nel panorama della diagnosi e del trattamento del dolore, a fronte della relativa minor frequenza rispetto alle altre forme dello stesso sintomo. L'epidemiologia del dolore neuropatico è un argomento di difficile trattazione: ad oggi non è chiaro quale sia la reale prevalenza di questa manifestazione algica, anche a causa delle grosse differenze di prevalenza che si rilevano applicando diversi criteri diagnostici. Alcuni autori infatti riportano una prevalenza stimata dell'1-2% se individuato come dolore associato a diagnosi specifiche, contro il 6-8% se ricercato utilizzando come strumento diagnostico la sintomatologia classica.³ Si è inoltre osservato che in una popolazione territoriale il ricorso a strumenti clinici di individuazione del dolore neuropatico come i criteri di Berger o il *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (rispettivamente

Corrispondente: Giovanni Scanelli, Dipartimento Medico, AOU di Ferrara, Arcispedale sant'Anna, via Aldo Moro 8, 44124 Ferrara, Italia.
Tel.: +39.0532237692 - Fax: +39.0532236854.
E-mail: g.scanelli@ospfe.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Bonetti et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:86-96

3 e 8,8% di prevalenza rilevata) risulta in una stima lontana da quella che è la prevalenza basata sull'esame clinico (9,8%) o sul report soggettivo (12,4%).⁴

Meccanismi eziopatogenetici

La complessità fenotipica del dolore neuropatico è diretta conseguenza dell'elaborata struttura del sistema somatosensoriale e delle molteplici possibili forme di danno (alle volte concomitanti) che portano alla manifestazione clinica.

Il normale percorso del segnale dolorifico origina in periferia dallo stimolo dei nocicettori, terminazioni libere attivate da stimoli meccanici, chimici e termici sopra una determinata soglia (soglia del dolore). Possiamo dividere i nocicettori in due categorie: termomeccanocettori che rispondono a contatto con superfici acuminate e rapidi aumenti di temperatura (piccole fibre mieliniche A δ a rapida conduzione) e recettori polimodali che vengono attivati da stimoli termici e chimici (piccole fibre amieliniche C a lenta conduzione). Dal sito di stimolo il primo neurone della catena del dolore (situato nel ganglio spinale) trasmette il segnale al corno posteriore del midollo spinale omolaterale alla zona stimolata, dove si interfaccia con il secondo neurone attraverso una giunzione sinaptica (Figura 1). Il decorso dalla periferia, attraverso il primo neurone, fino al corno dorsale del midollo spinale è la sede del danno neuropatico periferico. Le fibre A δ trasmettono impulsi legati al dolore istantaneo con giunzioni glutamatergiche, mentre le

piccole fibre C sono responsabili del dolore persistente tramite giunzioni sinaptiche che presentano maggiore varietà di neurotrasmettitori (glutammato, sostanza P, colecistochinina ed altri neuropeptidi).⁵ Nel corno posteriore avviene l'integrazione del segnale nocicettivo afferente con gli stimoli discendenti dal SNC e con le afferenze dalle fibre A β che possono modulare la nocicezione (anche promuovendola in condizioni patologiche). L'alterata modulazione del dolore a livello del corno dorsale del midollo spinale può da sola evocare dolore (mancata inibizione).⁶ Dal corno dorsale risalgono due principali vie del dolore, la spino-talamica e la spino-reticolare; la prima trasmette il segnale direttamente al talamo che lo elabora e lo porta alla corteccia sensoriale, la seconda salendo contrae rapporti con alcune strutture del midollo allungato (come la sostanza reticolare) dando origine a feedback discendenti (Figura 1), questa seconda via sembra maggiormente implicata nelle manifestazioni esperienziali del dolore. Nel talamo dal terzo neurone della via dolorifica partono le proiezioni verso la corteccia dove un livello superiore di integrazione dà origine alle manifestazioni psico-comportamentali e ad ulteriori sistemi di modulazione discendenti.

Premesso che diverse patologie possono indurre dolore neuropatico con le stesse modalità di danno e che diverse tipologie di disfunzione possono esitare, a seconda della sede colpita, in un simile sintomo clinico, attualmente la ricerca tenta di individuare fenotipi clinici riconducibili ad un meccanismo prevalente per meglio personalizzare la terapia.

Nella genesi del dolore spontaneo è generalmente coinvolta un'attività neuronale ectopica patologica, mentre allodinia ed iperalgesia vedono principalmente implicate alterazioni nella modulazione del segnale nervoso; nonostante ciò, la differenza tra dolore spontaneo ed evocato (iperalgnesia e allodinia) non sempre è dovuta a differenti processi patogenetici: l'entità della disfunzione può fare la differenza. Le piccole fibre periferiche adibite alla nocicezione (fibre C amieliniche e A δ mieliniche) rispondono ad un danno tissutale con un'aumentata attività elettrica indotta dalla stimolazione locale. Il danno neuronale può abbassare in maniera marcata la soglia di evocazione di un potenziale d'azione, aumentando la probabilità di scarica delle fibre nocicettive (iperalgnesia) fino alla genesi di un'attività elettrica non stimolata quando il *rumore di fondo* diventa segnale⁷ (dolore spontaneo). Tra i meccanismi molecolari implicati nella riduzione del potenziale di riposo del neurone sembrano spiccare modifiche membranarie in termini di numero e funzionalità di canali ionici (canali del sodio, del calcio e del potassio voltaggio dipendenti e recettori-canale meno selettivi, appartenenti alla famiglia delle TRP o *transient receptor potential*).⁸⁻¹⁰ Le modificazioni in termini di risposta elettrica sembrano inoltre coinvolgere in parte le vie af-

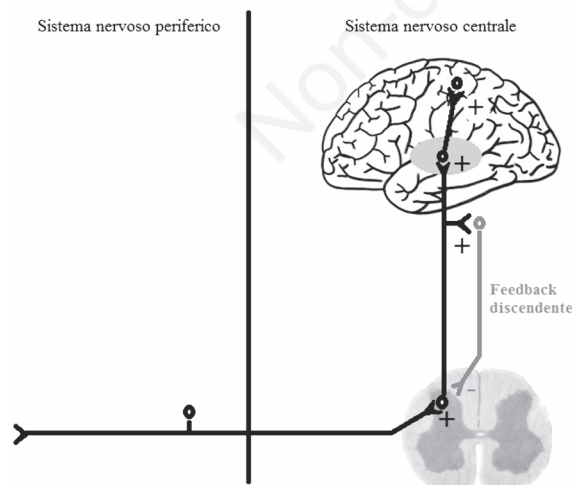


Figura 1. Lo schema semplificato rende conto delle molteplici possibili sedi di danno lungo la via del dolore che possono giustificare l'insorgenza di dolore neuropatico. Il coinvolgimento del 1° neurone dà adito ad una forma periferica, mentre dal 2° neurone fino alla corteccia si parla di dolore neuropatico centrale.

ferenti *sane* adiacenti a quella lesionata¹¹ verosimilmente attraverso sistemi di signalling non sinaptici conosciuti come trasmissione efastica.

In base ad osservazioni precliniche sono stati ipotizzati molteplici processi possibilmente coinvolti nella disfunzione dei sistemi periferici. Le fibre nervose sottoposte a stress cellulare possono incorrere nel cosiddetto *switch fenotipico*, caratterizzato da anomalie dell'espressione genetica, che spiegherebbero in parte le alterazioni dei canali di membrana sopra descritte, così come la produzione di neurotrasmettitori atipici per il tipo di fibra, risultanti nell'evocazione di dolore per stimoli normalmente percepiti come innocui. Sebbene in modelli animali alcune forme di modulazione genica possano essere indotte iatrogenicamente, non è ancora chiaro nel dettaglio quali siano i processi implicati nell'inizio delle alterazioni della trascrizione nell'uomo e se queste siano un valido target terapeutico.¹²

Un processo che merita una discussione a se stante è il dolore evocato dall'interazione disfunzionale tra sistema simpatico e sistema somatosensitivo: tale comunicazione patologica sembra essere alla base della cosiddetta *sindrome dolorosa regionale complessa*, in cui la sintomatologia algica è secondaria ad un'iperattivazione simpatica e si associa ad atrofia distrettuale, alterazioni sudo-motorie e vasomotorie. Le alterazioni postulate per questa manifestazione clinica sono l'iperpressione di recettori α -adrenergici delle fibre nervose periferiche¹³ ed un'invasione del sistema simpatico dei gangli delle radici dorsali¹⁴ tramite una vera e propria arborizzazione dendritica; tali alterazioni sembrano essere mediate dal rilascio locale di fattori neurotrofici e citochine pro-infiammatorie da parte dei neuroni lesi^{13,14} e dei tessuti che li circondano. A tal proposito sta emergendo anche un possibile ruolo della glia (considerata fino a poche decadi fa come mera struttura di supporto) e di eventuali cellule del sistema immunitario attivate, le quali, attraverso un deleterio cross-talk con il sistema nervoso, instaurerebbero circoli viziosi esitanti in forme detrimentalmente di neuroplasticità¹⁵ sia a livello dei gangli delle radici dorsali che nel SNC.

Paradossalmente lo stesso meccanismo coinvolto nella riparazione del danno neuronale a livello tissutale può essere la causa stessa dell'insorgenza del dolore. Si è osservato infatti che a seguito di un trauma a livello del midollo spinale si verifica un attivo rimodellamento sinaptico con ampliamento del patrimonio dendritico di tutti i tipi di fibre ($A\beta$, $A\delta$ e C).¹⁶ Questo meccanismo vicaria alcune delle funzioni perdute, giustificando, assieme ad una modesta attività replicativa locale, il parziale recupero a lungo termine che si può osservare nelle lesioni post-traumatiche del midollo spinale. Il contraltare di questi miglioramenti può essere un'iperalgia e una percepita espansione topografica del dolore a causa dell'aumento della densità sinaptica locale

e dell'estensione a zone adiacenti delle afferenze $A\delta$ e C o l'insorgenza di allodinia per la formazione di neosinapsi maladattive dirette al secondo neurone della via del dolore da parte delle fibre $A\beta$, con genesi di dolore per stimoli meccanici sotto-soglia.^{17,18}

A livello spinale la regolazione dei recettori ionotropici (NMDA ed AMPA) e metabotropici glutamatergici potrebbe giocare un ruolo nell'abbassamento della soglia dolorifica e nei fenomeni eccitotossici. Alcuni autori sostengono che l'attività dei recettori glutamatergici sia fondamentale per i fenomeni di neuroplasticità spinale e per quelli di sensibilizzazione centrale,¹⁹ sia fisiologica (come il fenomeno definito *wind-up*, ossia l'incremento progressivo di frequenza ed intensità delle scariche dei neuroni del corno dorsale in risposta a ripetute stimolazioni delle afferenze C amieliniche) che patologica.

Oltre ai fenomeni modulatori locali del midollo spinale l'integrazione della sensibilità dolorifica nel corno dorsale comprende anche numerosi meccanismi di regolazione discendenti. I principali mediatori dei feedback inibitori sul dolore sono il GABA e la glicina a livello spinale e monoamine (serotonina, noradrenalina, dopamina) ed oppioidi endogeni per le efferenze provenienti da livelli più alti. Dopo un danno neurologico si può assistere ad una riduzione della modulazione locale e discendente del dolore, forse anche per le anomale afferenze al SNC, che quindi comportano alterazioni secondarie dei normali sistemi di feedback inibitori. Se sbilanciato, il delicato equilibrio tra inibizione e facilitazione risulta un importante componente del dolore neuropatico. Considerate le implicazioni che umore, contesto e attenzione hanno sull'attività neurale superiore (e quindi sui meccanismi di modulazione discendenti del dolore), si può inferire come le manifestazioni elettrochimiche dello stato emotivo e psicosociale siano di rilievo anche per il controllo degli stati dolorosi cronici.²⁰

Clinica del dolore neuropatico e indirizzi diagnostici

Come già introdotto in questo capitolo, l'inquadramento del dolore neuropatico si scontra con una vasta gamma di espressioni cliniche: può infatti presentarsi come parossistico o persistente, essere spontaneo o evocato da uno stimolo e variare d'intensità da una sensazione urente terebrante a manifestazioni al limite della significatività clinica. Paradossalmente può accadere che la lesione neurologica del sistema somatosensoriale riduca la sensibilità dolorifica adattiva della sede interessata dalla disfunzione, limitando la sensazione lesione-indotta. Il paziente generalmente percepisce come predominante il sintomo positivo piuttosto che le alterazioni del segnale, alle volte sottili, indotte dal danno neuropatico; da qui l'importanza di un

esame clinico approfondito e di una raccolta anamnestica mirata (la coesistenza di segni di ipo- ed ipersensibilità è comune nelle forme di dolore neuropatico e costituisce un cardine della diagnosi differenziale, spesso difficoltosa, con una forma nocicettiva pura).⁷ La zona di alterazione positiva della percezione può essere adiacente o combinata alla zona di deficit (in caso ad esempio di diverse modalità); tali alterazioni positive possono manifestarsi in assenza di stimolo in termini di parestesia (persistente sensazione non dolorifica, ad esempio di formicolio) o di dolore spontaneo continuo o parossistico; oppure evocate, siano esse forme di iperalgesia (smodata risposta dolorifica ad uno stimolo comunque nocicettivo) o di allodinia (risposta dolorifica per stimoli al di sotto della soglia nocicettiva, come ad esempio stimoli termici o vibratorii). Per quanto riguarda le alterazioni in senso deficitario si può invece grossolanamente considerare che una lesione ad un nervo sensitivo o misto, che abbia un ramo di innervazione cutanea, porti tipicamente ad un deficit sensoriale nell'area di interesse: della percezione meccanica e/o vibratoria nel caso di un danno a fibre di grosso calibro o di quella termica e/o nocicettiva in caso di vie afferenti di piccolo calibro. Tutte queste modalità di deficit possono essere ottenute anche da un danno centrale delle rispettive vie afferenti. È da precisare però che, sebbene la clinica e l'anamnesi specifica siano risorse diagnostiche inderogabili, per documentare in maniera adeguata e precisa la natura e l'estensione del danno è comunque necessario ricorrere a studi elettrofisiologici ed eventualmente ad esami di immagine o alla biopsia del nervo. Esistono numerosi score per la diagnosi e l'inquadramento del dolore neuropatico. Tali strumenti ricalcano sostanzialmente gli elementi della valutazione clinica esperta con il limite intrinseco della rigidità imposta dalla standardizzazione e sono probabilmente una risorsa di maggior utilità ed applicabilità in ambiti non specialistici per aggiungere confidenza alla diagnosi del medico. Si è infatti osservato che l'utilizzo in ambito internistico di una scala validata come il *douleur neuropathique 4* (DN4), un semplice score di 4 item che integra la descrizione sintomatologica del paziente con dati mediati dalla valutazione clinica, identifica una componente neuropatica in più della metà dei pazienti affetti da dolore cronico (oncologico e non).²¹ In questo studio la presenza di componente neuropatica (identificata tramite DN4) si associava a più elevati valori di dolore misurato tramite *visual analogic scale* (VAS). Viene quindi da chiedersi se questa maggior intensità del dolore, ampiamente descritta in letteratura, sia da imputarsi solamente alle caratteristiche intrinseche del dolore neuropatico o se vi sia una componente di inappropriata terapia, magari dovuta proprio al mancato riconoscimento della natura del dolore in essere; da qui il potenziale

beneficio di un inquadramento standardizzato con score validati per l'individuazione neuropatica in termini di ottimizzazione della terapia.

Le patologie legate all'insorgenza di dolore neuropatico hanno purtroppo una elevata incidenza nella popolazione: ciò impone che tale problema venga affrontato in ogni *setting*, anche non specialistico. In particolare in ambito internistico spiccano le manifestazioni secondarie a diabete, neoplasie e trattamenti radio- o chemioterapici, ischemia cerebrale, malattie neurodegenerative/immunitarie (M. di Parkinson, sclerosi multipla), forme post-infettive e dolori neuropatici cronici puri o misti a componente neuropatica.

La neuropatia diabetica dolorosa

Tra i quadri clinici di dolore neuropatico non neoplastico più comuni in ambito internistico è sicuramente da menzionare la neuropatia diabetica dolorosa. Il diabete colpisce l'8,5% della popolazione mondiale con ingenti costi di gestione.²² La più comune complicanza neurologica del diabete è la polineuropatia sensitivo-motoria (10-54% dei pazienti) che può manifestarsi anche come neuropatia dolorosa fino ad un terzo dei casi.²³ Per motivi ancora non del tutto chiari il dolore neuropatico ha una prevalenza maggiore nei pazienti con diabete di tipo 2, che inoltre manifestano segni di neuropatia diabetica più precocemente rispetto ai pazienti di tipo 1 (fino all'8% alla diagnosi).²⁴ La neuropatia diabetica dolorosa è prevalentemente associata alla forma di neuropatia sensitivo-motoria simmetrica e viene descritta come un dolore urente, trafittivo o simile ad una scossa elettrica, spesso associato ad iperalgesia od allodinia.

L'eziologia del danno sembra essere mista (vascolare, metabolica, immunitaria) ed è verosimilmente diversa tra pazienti affetti da diabete tipo 1 e tipo 2, in quanto nei primi risponde meglio al controllo glicemico (si ipotizza per i diabetici di tipo 2 un ruolo della sindrome metabolica).²² A Toronto nel 2009 una consensus per definire con maggior dettaglio la neuropatia diabetica ha individuato i seguenti fenotipi:²⁵

- *Polineuropatia diabetica sensitivo-motoria*: ha un tipico andamento centripeto, è caratterizzata da interessamento distale *a calza* o *a guanto* senza avere una chiara distribuzione dermatomica; la lunghezza dell'assone sembra essere determinante nella tempistica di presentazione dei sintomi (sono interessati per primi i neuroni con assoni più lunghi) e si postula una combinazione di danno metabolico e vascolare: sia la progressione e lo scarso controllo del diabete che la presenza di fattori di rischio vascolari o manifestazioni di danno microvascolare si associano con la comparsa di questo fenotipo. Ha tipicamente un interessamento sia sensitivo che motorio.

- *Neuropatia delle piccole fibre*: è una manifestazione prettamente sensitiva simile alla *sindrome dei piedi urenti*, spesso presente nelle prime fasi della neuropatia con successiva evoluzione a polineuropatia diabetica sensitivo-motoria.
- *Radicolo-plessopatia lombosacrale diabetica*: si tratta di una forma asimmetrica a distribuzione lombosacrale, caratterizzata da asimmetria, debolezza muscolare prossimale dell'arto inferiore e scarsa risposta alla terapia. La sede lombosacrale è la più comune ma sono descritte anche analoghe forme cervicali e toraciche; si può associare a perdita di peso e miglior controllo glucidico (v. anche infra).
- *Mononeurite*: la forma più comune è la sindrome del tunnel carpale ma ogni nervo può essere interessato (con maggior frequenza i nervi distali degli arti).
- *Neuropatia diabetica indotta dal trattamento*: si associa all'inizio della terapia antidiabetica ed è caratterizzata da insorgenza acuta e disautonomie in un contesto di miglioramento del controllo glucidico.
- *Mononeurite multipla diabetica*: è un gruppo di condizioni in cui danni neuropatici di diversa natura (generalmente con distribuzione asimmetrica, indifferentemente sensitivi o motori, prossimali o distali) concomitano, spesso assieme a disfunzioni autonome; il reperto anatomopatologico di infiltrati pericellulari ne supporta l'eziologia vasculitica.

Gli outcome importanti nel trattamento della neuropatia diabetica dolorosa sono il controllo del dolore, il contenimento degli effetti collaterali dei farmaci analgesici e il miglioramento della qualità della vita.²³ La prevenzione della progressione del diabete resta il cardine dell'approccio a questa sindrome, in quanto il controllo sintomatologico a danno conclamato dà risultati spesso insoddisfacenti. Come già detto, mentre nel diabete tipo 1 un severo controllo glicemico ritarda l'insorgenza e la progressione della neuropatia, nel tipo 2 una meta-analisi Cochrane mostra risultati meno eclatanti,²⁶ ponendo l'attenzione sul bilancio rischio/beneficio imposto dalle possibili gravi ipoglicemie che fanno sempre da contraltare ad una terapia aggressiva. Tra le classi di farmaci sistemici hanno maggiori evidenze gli antiepilettici, gli antidepressivi e gli oppioidi. Pregabalin, duloxetina e tapentadolo sono gli unici farmaci approvati dalla US FDA per il trattamento della polineuropatia diabetica dolorosa. Il tapentadolo con la sua doppia azione di agonista sui recettori μ degli oppioidi e di inibitore della ricaptazione della norepinefrina si mostra particolarmente promettente.²³ Tra gli approcci topici la pomata di capsaicina ha mostrato alcuni risultati e potrebbe essere una valida soluzione per evitare la polifarmacia nel paziente complesso; purtroppo l'iniziale incremento del dolore che segue l'applicazione ne limita la compliance da parte dei pazienti, ma il problema può essere parzialmente risolto da un pretrattamento con anestetici locali.²⁷

La componente neuropatica del dolore neoplastico e secondario a trattamenti radio- e chemioterapici

La patologia neoplastica è spesso dominata nella realtà del paziente dall'angoscia legata alla prognosi infausta e alla presenza di dolore che, specie in fase avanzata di malattia, è spesso moderato-severo. Sebbene i trattamenti mirati al contenimento o all'eradicazione della neoplasia stiano facendo passi da giganti negli ultimi anni, il miglioramento della qualità della vita del paziente resta un cardine della terapia oncologica, e vede nel controllo del dolore uno dei suoi pilastri (posizione che diventa centrale nei percorsi palliativi). Uno dei fattori legati alla difficoltà dell'analgesia nel paziente neoplastico è anche l'elevata frequenza di dolore misto (nocicettivo e neuropatico) che complica l'approccio terapeutico e limita l'efficacia della monoterapia. In un recente studio epidemiologico spagnolo la prevalenza di componente neuropatica è stata stimata nel 33% circa dei pazienti neoplastici affetti da dolore.²⁸ Tra i meccanismi implicati in questo tipo di dolore sembrano emergere due grosse categorie: i) *primitivamente legati alla neoplasia*: i processi infiltrativi e compressivi della neoplasia a livello dei nervi periferici e del SNC sembrano essere responsabili di questo tipo di danno; non è chiaro se le modificazioni del microambiente secondarie a fenomeni flogistico-immunitari mediati dalla neoplasia possano contribuire al danno neurologico; ii) *secondari ai trattamenti*: la chemioterapia con taxani, platino-derivati ed alcaloidi della vinca è notoriamente correlata con neurotossicità (assonale e a livello dei gangli dorsali; sembra essere dipendente da dose, modalità e tempi di somministrazione),²⁹ ma anche gli esiti della chirurgia e persino della radioterapia³⁰ (comunemente usata anche come analgesico) possono essere implicati nello sviluppo di dolore neuropatico.

Emerge quindi la necessità di porre adeguata attenzione all'enucleazione della componente neuropatica del dolore oncologico per ottimizzarne il trattamento.

Il dolore neuropatico post-ictale

Sebbene il dolore post-ictale sia spesso una complicità scotomizzata nel paziente con esiti di ischemia cerebrale, in letteratura vengono riportate frequenze elevate di questa manifestazione (15-49% dei pazienti ictati entro due anni dall'evento).³¹ Anche in questo ambito esistono diversi sottotipi verosimilmente riconducibili a differenti meccanismi:

- *Dolore centrale post-ictale*: è mediato direttamente dalla lesione al SNC e dai fenomeni di eccito tossicità che seguono un insulto ischemico; l'eziologia non è ancora completamente nota ma

la disinibizione e la sensibilizzazione centrali e uno squilibrio nella trasmissione dei segnali afferenti sono stati proposti come cause di questa manifestazione clinica.³²

- *Cefalea*: ne soffre fino al 30% dei pazienti in fase acuta ed è stata riportata come dolore ad insorgenza tardiva in più del 10% dei pazienti secondo alcune casistiche.³¹
- *Dolore alla spalla nell'emiplegico e altri coinvolgimenti articolari*: la riduzione del range di movimento e l'atrofia muscolare conseguenti alla paresi predispongono la delicata ed instabile articolazione della spalla ad alterazioni degenerative risultanti in dolore; si sono osservate anomalie ecografiche e reperti di risonanza magnetica associabili a capsulite adesiva in relazione alla condizione di paresi della spalla; alcuni autori ipotizzano che alla base delle manifestazioni degenerative osservate vi siano ripetuti traumi a bassa energia mal tollerati da un sistema privato dei normali meccanismi di compenso.³³ Come spesso accade nelle forme di dolore cronico sono stati osservati segni di possibili manifestazioni neuropatiche ed è stato ipotizzato un ruolo di sensibilizzazione e disinibizione centrali.³⁴ Quando la paresi coinvolge aree diverse dall'arto superiore si possono osservare simili sintomi a carico di altre articolazioni.

Dolore neuropatico nelle malattie neurodegenerative

Le forme di dolore neuropatico associate alla malattia di Parkinson e alla sclerosi multipla hanno minor prevalenza rispetto ad altre manifestazioni algiche. Sebbene poco frequenti come numeri assoluti, le manifestazioni dolorose a genesi neuropatica sono un problema clinicamente rilevante e spesso di difficile trattamento in questi pazienti, con una discreta incidenza tra i malati. Per quanto riguarda la malattia di Parkinson si tratta di un dolore di origine centrale, usualmente urente, ad insorgenza spontanea con periodi di esacerbazione, spesso mal localizzabile ma più intenso sul lato maggiormente affetto dalla malattia di base.³⁵ L'eziopatogenesi specifica non è chiara ed è controverso se la terapia con L-dopa abbia un ruolo nel miglioramento del sintomo.^{35,36}

Nella sclerosi multipla il dolore neuropatico sembra essere dovuto a demielinizzazione, flogosi neuronale e danno assonale.³⁷ La verosimile eziologia prevalente è di dolore neuropatico centrale secondaria alle tipiche sedi di demielinizzazione autoimmune del SNC; sono tuttavia note anche forme periferiche.³⁸ Tra le forme più comuni ricordiamo la disestesia dolorosa (distale e simmetrica: si tratta verosimilmente di un dolore da deafferentazione secondario ad un danno della via

spino-talamo-corticale), il segno di Lhermitte (dolore parossistico al dorso evocato dalla flessione del collo, verosimilmente secondario ad impulsi ectopici ad alta frequenza dovuti a demielinizzazione dei neuroni afferenti alle corna dorsali del midollo spinale) e la nevralgia del trigemino (dolore trigeminale parossistico da danno infiammatorio demielinizzante).³⁹

Dolore neuropatico post-infettivo

La forma di gran lunga più comune di dolore neuropatico post-infettivo è il dolore post erpetico, definito come persistenza di dolore nei dermatomeri interessati dall'eruzione da *Herpes Zoster virus* (HZV) per almeno tre mesi dopo la guarigione clinica del rash.⁴⁰ La genesi del dolore sembra essere multifattoriale e molti meccanismi sono stati proposti come responsabili (deafferentazione, plasticità sinaptica maladattiva, attivazione del sistema gliale, attiva replicazione virale ganglionare).⁴⁰ Sebbene non sia chiara la patogenesi è stato osservato che dopo l'infezione da HZV si possono repertare necrosi, fibrosi e distruzione di tessuto nervoso dalle fibre afferenti fino al midollo spinale. Diversi studi hanno documentato atrofia delle corna posteriori del midollo spinale, fibrosi dei gangli dorsali e perdita di innervazione cutanea con degenerazione di assoni e pirenofori dei neuroni afferenti primari.⁴⁰ Tali alterazioni si associano a dolore, ipoestesia e pallestesia.

Un'altra situazione infettivologica emergente correlata al dolore neuropatico è l'infezione da HIV; a generare sintomatologia algica ci sono sia meccanismi legati alla patologia che al trattamento. La polineuropatia sensitiva distale HIV-relata e la neuropatia tossica da antiretrovirali sono caratterizzate principalmente da dolore. I reperti patologici mostrano degenerazione assonale retrograda dei lunghi assoni distali degli arti, perdita di fibre amieliniche e infiltrazione macrofagica dei nervi periferici e dei gangli spinali.⁴¹

Nevralgia trigeminale

La nevralgia del trigemino si manifesta come un improvviso dolore trafittivo ricorrente localizzato ai territori di competenza di una o più delle tre branche del quinto nervo cranico. Le cause sono state a lungo dibattute e ad oggi non c'è completo accordo sui meccanismi eziopatogenetici, che probabilmente possono essere molteplici e portare ad una simile sindrome clinica. Sono state ipotizzate eziologie vascolari, immunitarie, meccaniche e neurodegenerative. Alcuni autori hanno tentato di ricondurre le numerose e varieghe evidenze emerse negli anni ad un ragionevole percorso patogenetico: viene suggerito che la patologia sia iniziata da una progressiva distrofia delle branche perife-

riche del trigemino, evocata da sindromi compressive (neoformazioni, stenosi dei canali ossei o quadri analoghi) o da meccanismi allergo-immunologici (degranolazione dei mastociti con rilascio di istamina).⁴² La prolungata anomalia dell'afferenza trigeminale indurrebbe in un secondo momento fenomeni di dolore neuropatico centrale.⁴² Sebbene sia accattivante l'idea di identificare un unico meccanismo alla base di una sindrome così diffusa, è utile cautela nel supporre ipotesi eziopatogenetiche eccessivamente semplici, soprattutto considerando la varietà di meccanismi emergenti attualmente dimostrata o postulata per la genesi di altre forme di dolore neuropatico.

La sindrome dell'arto fantasma

L'amputazione di un arto spesso esita nella sensazione che l'arto sia ancora presente; questa sensazione può essere anche molto dettagliata riguardo posizione, movimento temperatura e localizzazione di parestesie. Il dolore dell'arto non più presente è descritto nel 50-80% dei casi. L'età all'amputazione e la presenza di pregresso dolore locale correlano positivamente con l'incidenza della sindrome dell'arto fantasma. Un modello proposto per delineare i percorsi patologici che portano a questo tipo di dolore ipotizza che il prolungato dolore pre-operatorio determini una riorganizzazione della corteccia somatosensoriale primaria che fa riferimento alla sede dolente; successivamente all'amputazione il dolore da arto fantasma sarebbe slatentizzato dalla concomitanza di perdita selettiva delle fibre C, di segnali ectopici provenienti dal neuroma del moncone, di iperattivazione simpatica e di rimaneggiamento strutturale a livello del ganglio dorsale e del corno posteriore del midollo spinale.⁴³

Dolore lombare cronico

Il dolore lombare cronico è un'entità clinica ad altissima prevalenza nel mondo occidentale: si stima che fino ad un terzo dei pazienti affetti da questa manifestazione clinica possa avere una componente neuropatica.⁴⁴ Ad oggi la radicolopatia lombare cronica è la forma più diffusa di dolore neuropatico. Tra i meccanismi postulati per la componente neuropatica di questo dolore sono da menzionare il danno di terminazioni nocicettive nel disco degenerato, la compressione radicolare e le alterazioni neurologiche mediate dalla flogosi locale originantesi dal disco in degenerazione anche in assenza di compressione della radice.⁴⁴

Il dolore neuropatico nell'anziano

I pazienti anziani sono a rischio aumentato di sviluppare dolore neuropatico, basti pensare alle nume-

rose patologie con aumentata incidenza nell'età avanzata che ne sono causa. L'incidenza di nevralgia post-terpetica, neuropatia diabetica dolorosa e sindrome dell'arto fantasma sono molto più frequenti in pazienti ultrasettantacinquenni che tra coloro di età inferiore ai sessant'anni.⁴⁵ La polifarmacia e le comorbidità di questi pazienti rendono assai complesso l'approccio terapeutico, che spesso è limitato da possibili interazioni farmacologiche deleterie o dalla possibilità di eventi avversi in grado di destabilizzare il delicato equilibrio del paziente fragile. Per la valutazione di questi pazienti occorrerebbe una personalizzazione dell'approccio con un'ottica multidimensionale;⁴⁶ purtroppo a rendere più complessa la valutazione rischio/beneficio della terapia contribuisce la scarsa generalizzabilità di una grande parte della letteratura sulla terapia del dolore neuropatico, ancora per certi versi acerba per le problematiche della terza età a causa della scarsa presenza di soggetti anziani polipatologici nei trials clinici.⁴⁷

Il dolore neuropatico indotto da farmaci

Come già descritto, alcune forme di dolore neuropatico sembrano essere farmaco indotte: la chemioterapia antineoplastica e la terapia antidiabetica ne sono un esempio. Anche la terapia ipolipemizzante (statine e fibrati) sembra essere associata ad una maggior frequenza di neuropatia periferica,⁴⁸ alle volte con manifestazioni algiche. Non è chiaro se tale meccanismo sia da implicare direttamente all'effetto ipolipemizzante (danno effetti simili sia statine che fibrati), che potrebbe risultare in una insufficiente disponibilità di colesterolo che è componente strutturale della guaina mielinica e della membrana cellulare (che nel neurone ha un importante ruolo funzionale). Per quanto riguarda le statine la situazione non è chiara in quanto studi *in vitro* e su modelli animali hanno mostrato un possibile ruolo di questa classe di farmaci nella terapia analgica del dolore neuropatico.^{49,50} Si ipotizza un ruolo duale che vede una componente neurotossica dose-dipendente bilanciata da effetti anti-infiammatori/pleiotropici quando il farmaco viene somministrato a basse dosi o in ambito di attivo danno neuronale flogistico.

Manifestazioni emotivo-psichiatriche associate al dolore neuropatico

La prevalenza di sintomatologia ansioso-depressiva è nettamente aumentata nei pazienti affetti da dolore neuropatico, con una prevalenza osservata fino al 30%.⁵¹ Studi preclinici mostrano come alterazioni del sistema delle monoamine e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene assieme ad un vero e proprio rimodella-

mento sinaptico multifocale a livello della corteccia e dei nuclei profondi possa giustificare tale associazione.⁵² Inoltre, forse proprio per il concomitante stato depressivo, si è osservata anche una maggior prevalenza di declino cognitivo nei pazienti affetti da dolore neuropatico.⁵³

Terapia farmacologica per il trattamento del dolore neuropatico in un *setting* non specialistico

Il dolore neuropatico è una problematica di frequente riscontro in molti *setting*, risulta quindi utopistico ed irrealistico pensare che ogni paziente che presenta questa sintomatologia possa essere valutato e seguito da uno specialista in terapia del dolore. Essendo la terapia del dolore un cardine dell'intervento medico, regolata in Italia da norme legislative deputate, la conoscenza dei basilari principi gestionali del dolore neuropatico dovrebbe essere bagaglio di ogni medico. Nella pratica clinica, tuttavia, spesso si riscontrano tuttora problematiche riguardanti diverse modalità terapeutiche: come iniziare il trattamento, che dosaggi utilizzare e in quale ordine si debbano introdurre i farmaci. Un ulteriore problema è che alcuni trattamenti comunemente utilizzati sono privi di indicazione (*off-label*) per il dolore neuropatico, fatto che può limitare il loro utilizzo. La misconoscenza di un adeguato approccio al dolore neuropatico può portare ad un inadeguato controllo della sintomatologia algica.⁵⁴

Le classi di farmaci più comunemente utilizzate includono: gli antidepressivi [antidepressivi triciclici (TCA), gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI)], i farmaci antiepilettici, gli oppioidi e trattamenti topici con capsaicina e lidocaina.

Gestione iniziale

Il dolore è un problema che spesso coinvolge molto il paziente, condizionandone in maniera rilevante la qualità della vita. Per questo, quando si decide di intraprendere una terapia del dolore, è utile non dimenticare che è il paziente ad essere al centro del nostro intervento, non il mero sintomo. Si richiede quindi al medico di fornire un'adeguata informazione sulle possibilità terapeutiche e di concordare con il paziente un piano di trattamento che tenga conto di eventuali preoccupazioni, aspettative e preferenze, almeno per quanto consentito dalle possibilità cliniche e logistiche. Una decisione cosciente, condivisa e adeguata al paziente garantisce una migliore adesione alla terapia.⁵⁴

Nella scelta del trattamento è buona pratica considerare: i) la gravità del dolore e il suo impatto sulla qualità della vita, in termini di attività quotidiane,

coinvolgimento nella vita sociale (*participation*) e presenza di disturbi del sonno; ii) l'eziologia del dolore e il suo andamento; iii) i benefici e i possibili effetti avversi della terapia, considerando la condizione biopsicosociale del paziente e le possibili interazioni farmacologiche; iv) la titolazione del dosaggio, fornendo alla persona informazioni e consigli personalizzati; v) eventuali strategie di coping per il dolore e per i possibili effetti avversi del trattamento; vi) trattamenti non farmacologici, per esempio, terapie di riabilitazione fisica e psicologica o approcci chirurgici.⁵⁴

Indicazione per la valutazione specialistica

Si può considerare di far valutare il paziente ad un servizio specialistico per il trattamento del dolore in qualsiasi momento, anche nelle presentazioni iniziali e nelle rivalutazioni periodiche se: i) il dolore è molto forte; ii) il dolore incide significativamente su stile di vita, attività quotidiane (compreso il sonno), vita sociale; iii) la condizione di salute di base è peggiorata.⁵⁴

Gestione nel *setting* non specialistico

È possibile continuare trattamenti esistenti se il dolore neuropatico è già gestito in modo efficace, tenendo però sempre conto della necessità di rivalutare periodicamente il paziente. L'introduzione di un nuovo trattamento implica la necessità di tener conto di eventuali sovrapposizioni con i vecchi trattamenti per evitare il deterioramento nel controllo del dolore.⁵⁴

Follow-up

Una rivalutazione clinica a breve termine è raccomandata sia per considerare la titolazione che l'efficacia e la tollerabilità del trattamento, permettendo gli aggiustamenti posologici necessari per ottenere il controllo del dolore. Quanto precocemente rivalutare il paziente con dolore neuropatico dipende dal giudizio clinico, considerando fattori quali: cause e gravità del dolore, trattamento prescritto e complessità del processo di titolazione. Durante il follow-up è buona norma informarsi sul dosaggio assunto e sui problemi causati dalla titolazione al dosaggio più alto, nonché sugli effetti indesiderati e sulla durata di essi dopo ogni incremento di dosaggio. È inoltre necessario stabilire l'efficacia del trattamento rivalutando il dolore, il suo impatto sulle attività del vivere quotidiano e sul tono dell'umore (depressione, ansia).⁵⁴

In caso di scarsa tolleranza alla terapia, è opportuno ridurre il dosaggio o scegliere un'altra opzione terapeutica. Nella rotazione da un farmaco ad un altro è raccomandato utilizzare in concomitanza anche il precedente per tenere sotto controllo il dolore, scalan-

dolo gradualmente per evitare sintomi da astinenza.⁵⁴

Se il farmaco è ben tollerato, è possibile titolarlo in dosi crescenti fino al raggiungimento del controllo del dolore o del dosaggio massimo tollerato (mantenuto per un adeguato periodo di tempo). Se il dolore non risultasse adeguatamente controllato al dosaggio massimo tollerato, è indicato utilizzare uno degli altri farmaci consigliati fino a trovare quello efficace.⁵⁴

Dopo l'avvio o la modifica di un trattamento, è opportuno effettuare un esame clinico per valutare titolazione del dosaggio, tollerabilità, effetti collaterali ed l'idoneità del trattamento scelto.⁵⁵ Ogni esame dovrebbe comprendere una valutazione di:⁵⁴ i) controllo del dolore; ii) impatto su stile di vita, attività quotidiane (compresi i disturbi del sonno) e vita sociale; iii) benessere fisico e psicologico; iv) effetti avversi; v) necessità di un trattamento continuativo.

Terapie farmacologiche

Farmaci di prima linea

Per il trattamento di tutto il dolore neuropatico ad eccezione della nevralgia del trigemino le indicazioni farmacologiche sono: i) scegliere tra *amitriptilina*, *duloxetina*, *gabapentin* o *pregabalin* come trattamento iniziale per il dolore neuropatico;⁵⁴ ii) se il trattamento iniziale dovesse rivelarsi inefficace o mal tollerato è possibile utilizzare uno dei restanti tre farmaci, considerando il passaggio ad un nuovo farmaco se non è efficace o non tollerato anche il secondo e terzo farmaco provato.⁵⁴

Farmaci di seconda linea e coadiuvanti

L'utilizzo di oppioidi per il dolore neuropatico può essere preso in considerazione qualora i trattamenti di prima linea non fossero stati efficaci;⁵⁶ nei trattamenti cronici è da prestare una più attenta valutazione delle condizioni cliniche del paziente e della tollerabilità dei

dosaggi. Sono stati effettuati studi che hanno mostrato una buona efficacia per i seguenti farmaci oppiacei: tramadolo in associazione a paracetamolo, buprenorfina, tapentadolo, ossicodone e morfina.

L'associazione di tramadolo con paracetamolo è stata identificata dall'*International Association for the Study of Pain* (IASP) come trattamento di prima linea nelle riacutizzazioni di dolore neuropatico periferico.

Le linee guida del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) considerano solo il tramadolo come farmaco oppioide, suggerendone l'eventuale utilizzo anche in prima linea qualora si presenti la necessità di un trattamento di salvataggio acuto in un *setting* non specialistico (Tabella 1).⁵⁴

Trattamento topico

La crema a base di capsaicina è una valida opzione terapeutica per le persone con dolore neuropatico localizzato che desiderano evitare, o che non tollerano, trattamenti per via orale.⁵⁴ È risultato efficace anche il trattamento del dolore neuropatico localizzato con *cerotto di lidocaina al 5%* in associazione ai farmaci di prima linea per permettere una riduzione del dosaggio o in monoterapia nei casi in cui i farmaci di prima linea non siano indicati⁵⁷⁻⁵⁹ come nel caso di pazienti anziani, politrattati con polipatologie in cui spesso i trattamenti sistemici di prima scelta comportano una scarsa tollerabilità.⁵⁹

Trattamenti che non dovrebbero essere usati al di fuori di un *setting* specialistico

Secondo alcuni autori è sconsigliato iniziare il trattamento del dolore neuropatico in contesti non specialistici con i seguenti farmaci, a meno che non ci sia stata la valutazione dello specialista che ha dato il consenso per farlo:⁵⁵ patch di capsaicina, estratto di cannabis sativa, lacosamide, lamotrigina, levetiracetam, morfina, oxcarbazepina, topiramato, tramadolo (uso a lungo termine) e venlafaxina.

Tabella 1. Suggerimenti terapeutici.

Farmaci	Linea*
Anticonvulsivanti (gabapentin e pregabalin)	1
Antidepressivi triciclici (amitriptilina, imipramina e nortriptilina)	1°
Antidepressivi SNRI	1°
Oppioidi (tramadolo)	2
Trattamenti topici (lidocaina e capsaicina)	3

*1=farmaci di prima scelta: non viene indicata una preferenza per la scelta del primo farmaco tra le tre categorie, suggeriamo di mirare la terapia ad un inquadramento globale del paziente per minimizzare gli effetti collaterali e ottimizzare gli effetti non strettamente analgesici dei farmaci; 2=farmaci di seconda linea: il tramadolo può essere utilizzato per gestire le fasi di dolore acuto; 3=farmaci di terza linea: il trattamento topico con lidocaina o capsaicina è particolarmente indicato per il dolore neuropatico localizzato; °nella poli-neuropatia diabetica non raccomandata l'associazione tra duloxetina e antidepressivi triciclici. SNRI, inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina. *Adattato da National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.*⁵⁴

Nevralgia del trigemino

A differenza delle altre tipologie di dolore neuropatico per la nevralgia del trigemino esiste l'indicazione a trattare con una molecola specifica, la *carbamazepina* viene infatti suggerita come trattamento iniziale.⁵⁴ Se il trattamento iniziale con carbamazepina dovesse risultare inefficace, non tollerato o controindicato, si consiglia la consulenza di uno specialista o l'invio rapido ad un servizio per la terapia dolore.⁵⁴

Bibliografia

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 2008;70:1630-50.
2. Poole HM, Murphy P, Nurmikko TJ. Development and preliminary validation of the NePIQoL: a quality-of-life measure for neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:233-45.
3. Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:191-8.
4. Yawn BP, Wollan PC, Weingarten TN, et al. The prevalence of neuropathic pain: clinical evaluation compared with screening tools in a community population. *Pain Med* 2009;10:586-93.
5. Fong A, Schug SA. Pathophysiology of pain: a practical primer. *Plast Reconstr Surg* 2014;134:8S-14S.
6. Bardoni R, Takazawa T, Tong CK, et al. Pre- and post-synaptic inhibitory control in the spinal cord dorsal horn. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1279:90-6.
7. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet* 2010;9:807-19.
8. Lai J, Hunter JC, Porreca F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:291-7.
9. Lachance M, Longtin A, Morris CE, Yu N, Joós B. Stimulation-induced ectopicity and propagation windows in model damaged axons. *J Comput Neurosci* 2014 [Epub ahead of print].
10. Bahia PK, Suzuki R, Benton DC, et al. A functional role for small conductance calcium-activated potassium channels in sensory pathways including nociceptive processes. *J Neurosci* 2005;25:3489-98.
11. Wu G, Ringkamp M, Hartke TV, et al. Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. *J Neurosci* 2001;21:RC140.
12. Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006;109:57-77.
13. Drummond PD. Neuronal changes resulting in up-regulation of alpha-1 adrenoceptors after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res* 2014;9:1337-40.
14. Ramer MS, Thompson SW, McMahon SB. Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain* 1999;Suppl 6:S111-20.
15. Mika J, Zychowska M, Popiolek-Barczyk K, et al. Importance of glial activation in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2013;716:106-19.
16. Brown A, Weaver LC. The dark side of neuroplasticity. *Exp Neurol* 2012;235:133-41.
17. Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by Abeta afferents. *J Neurosci* 2000;20:1538-49.
18. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000;16:S12-20.
19. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 2014 [Epub ahead of print].
20. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 2008;59:195-206.
21. Chesi G, Scanelli G, Gilioli F, et al. Prevalence of neuropathic component of pain in a cohort of patients admitted to an internal medicine department for chronic pain. *Ital J Med* 2015 [in press].
22. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas; 2013. Available from: www.idf.org/diabetesatlas Accessed: 29/10/2014.
23. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ* 2014 [Epub ahead of print].
24. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
25. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
26. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543.
27. Webster LR, Peppin JF, Murphy FT, et al. Tolerability of NGX-4010, a capsaicin 8% patch, in conjunction with three topical anesthetic formulations for the treatment of neuropathic pain. *J Pain Res* 2012;5:7-13.
28. García de Paredes ML, del Moral González F, Martínez del Prado P, Martí Ciriquán JL, Enrech Francés S, et al. First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the On study. *Ann Oncol* 2011;22:924-30.
29. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *Oncologist* 2010;15:3-8.
30. Mañas A, Monroy JL, Ramos AA, et al. Prevalence of neuropathic pain in radiotherapy oncology units. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:511-20.
31. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, et al. Pain following stroke: a prospective study. *Eur J Pain* 2012;16:1128-36.
32. Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central post-stroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg* 2009;108:1645-57.
33. Isaksson M, Johansson L, Olofsson I, Eurenus E. Shoulder pain and concomitant hand oedema among stroke patients with pronounced arm paresis. *Eur J Physiother* 2013;15:208-214.

34. Roosink M, Renzenbrink GJ, Buitenweg JR, et al. Somatosensory symptoms and signs and conditioned pain modulation in chronic post-stroke shoulder pain. *J Pain* 2011;12:476-85.
35. Moreno CB, Hernández-Beltrán N, Munévar D, Gutiérrez-Alvarez AM. Central neuropathic pain in Parkinson's disease. *Neurologia* 2012;27:500-3.
36. Dieb W, Ouachikh O, Durif F, Hafidi A. Lesion of the dopaminergic nigrostriatal pathway induces trigeminal dynamic mechanical allodynia. *Brain Behav* 2014;4:368-80.
37. Khan N, Smith MT. Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacology* 2014;22:1-22.
38. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013;154:632-42.
39. Broła W, Mitosek-Szewczyk K, Opara J. Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2014;48:272-9.
40. Tontodonati M, Ursini T, Polilli E, et al. Post-herpetic neuralgia. *Int J Gen Med* 2012;5:861-71.
41. Hao S. The molecular and pharmacological mechanisms of HIV-related neuropathic pain. *Curr Neuropharmacol* 2013;11:499-512.
42. Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:185-90.
43. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol* 2002;1:182-9.
44. Sabalys G, Juodzbaly G, Wang HL. Aetiology and pathogenesis of trigeminal neuralgia: a comprehensive review. *J Oral Maxillofac Res* 2013;3:e2.
45. Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain* 2006;122:156-62.
46. Sofaer-Bennett B, Walker J, Moore A, et al. The social consequences for older people of neuropathic pain: a qualitative study. *Pain Med* 2007;8:263-70.
47. Schmader KE, Baron R, Haanpää ML, et al. Treatment considerations for elderly and frail patients with neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S26-32.
48. Corrao G, Zambon A, Bertù L, et al. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:1047-51.
49. Bhalla S, Singh N, Jaggi AS. Statins: do they aggravate or ameliorate neuropathic pain? *J Pain* 2014 [Epub ahead of print].
50. Shi XQ, Lim TK, Lee S, et al. Statins alleviate experimental nerve injury-induced neuropathic pain. *Pain* 2011;152:1033-43.
51. Radat F, Margot-Duclot A, Attal N. Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicentre cohort study. *Eur J Pain* 2013;17:1547-57.
52. Yalcin I, Barthas F, Barrot M. Emotional consequences of neuropathic pain: Insight from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;47C:154-64.
53. Povedano M, Gascón J, Gálvez R, et al. Cognitive function impairment in patients with neuropathic pain under standard conditions of care. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:78-89.
54. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: NICE; 2010.
55. Progetto ASCO: Area Dolore - Cure Palliative [Numero 86. Luglio 2014]. Il trattamento farmacologico del dolore neuropatico. Disponibile a: <http://www.progettoasco.it/numero-86-luglio-2014-trattamento-farmacologico-dolore-neuropatico/#.VGNZU8nYpAY> Visitato: 12/11/2014.
56. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-e88.
57. Marchesini M, Ghio P, Mattozzi I, et al. Dolore neuropatico localizzato e trattamento topico con lidocaina cerotto 5%: una nuova entità nosologica e un nuovo farmaco da conoscere per migliorare la nostra efficacia terapeutica. *ISSUU - Fighting pain* 2014;1:5-22.
58. Casale R, Polati E, Schweiger V, et al. Dolore neuropatico localizzato: revisione della letteratura sull'utilizzo di Lidocaina cerotto 5% come first line treatment e nostra esperienza come add-on therapy. *Minerva Medica* 2014;105:177-95.
59. Casale R. Il dolore neuropatico localizzato. *Geriatrics* 2014;24:55-6.

Gestione del dolore nei pazienti internistici affetti da epatopatia ed insufficienza renale

Maurizio Rondena,¹ Daniele Borioni,² Paolo Leandri,³ Roberto Nardi²

¹Dipartimento Area Medica, AO Legnano (MI); ²Medicina Interna, Bologna; ³Ospedale Maggiore, Bologna, Italia

Introduzione

La presenza di disfunzioni degli organi emuntori, con le conseguenti alterazioni farmacocinetiche, rappresenta un'ulteriore sfida per il trattamento efficace del dolore cronico, particolarmente nei pazienti anziani, nei quali si verificano modificazioni nell'eliminazione dei farmaci, nel volume di distribuzione, aumento relativo del grasso corporeo rispetto alla massa magra, riduzione dei livelli di albumina e nei legami del farmaco.¹ Possono insorgere con maggiore facilità effetti collaterali o reazioni indesiderate e l'indice terapeutico degli analgesici, particolarmente degli oppioidi, può ridursi.² Nella Tabella 1 sono riportate le modalità di eliminazione dei diversi analgesici di più comune impiego.³

La gestione del dolore nel paziente con epatopatia avanzata

La gestione del dolore nei pazienti con cirrosi costituisce un problema clinico difficile, anche perché non sono disponibili studi *evidence-based*.⁴ Il problema è reso ulteriormente complesso in base al fatto che diversi fattori condizionano la biodisponibilità e la cinetica dei farmaci impiegati per il dolore, ad esempio: rapporto di estrazione dei farmaci, effetto di primo passaggio, metabolismo enzimatico, metabolismo di fase I e II (vedi *Glossario*), modalità di trasporto proteico plasmatico, eccetera. Nei cirrotici è preferibile sempre un approccio conservativo, consi-

derando la più elevata biodisponibilità degli oppioidi somministrati per via orale con un elevato rapporto di estrazione. Questi agenti, spiccatamente metabolizzati dal fegato, possono scavalcare il metabolismo di primo passaggio a causa dello shunt porto-sistemico. Inoltre è importante il percorso metabolico del farmaco prescritto, se di fase I (CYP450) o di fase II (cioè glucuronidazione), dato che nel trattamento con oppioidi di questa popolazione di pazienti le reazioni CYP-mediate sono alterate maggiormente in presenza di insufficienza epatica, rispetto a quelle di fase II, meno colpite:⁵ i) CYP3A4 (fase I): fentanil, ossicodone, tramadolo; ii) CYP2D6 (fase I): codeina, idrocodone; iii) glucuronidazione (fase II): idromorfone, ossimorfone, morfina.

Nei pazienti con malattie epatiche molto avanzate gli eventi avversi da analgesici sono frequenti, con aumentata morbilità e mortalità, potenzialmente fatali e spesso evitabili. Le complicanze più frequenti comprendono l'encefalopatia epatica, la sindrome epato-renale, i sanguinamenti gastrointestinali. In generale, l'acetaminofene a dosaggio ridotto (inferiore a 2-3 g/die) può essere una scelta relativamente sicura (Figura 1). Nei pazienti con cirrosi epatica gli anti-infiammatori non steroidei non dovrebbero essere impiegati, per il rischio di insufficienza renale; gli oppiacei dovrebbero essere evitati o usati con parsimonia, a basso dosaggio e con somministrazioni diradate, per evitare l'encefalopatia.³

Danno epatico da farmaci e paracetamolo

Dal 3 al 10% di tutte le reazioni avverse da farmaci coinvolgono il fegato, e circa il 20-30% dei casi di insufficienza epatica acuta, associata ad un'elevata mortalità, sembrano essere correlati all'uso di farmaci. Alcuni dati indicano che circa la metà delle insufficienze epatiche acute sono dovute a farmaci (32% da paracetamolo, 18% da altri farmaci per fenomeni di idiosincrasia).

Come le altre reazioni avverse anche quelle a carico del fegato possono essere suddivise in reazioni (tipo A) prevedibili, dose dipendenti, ad alta incidenza e reazioni (tipo B) non prevedibili, dose-indipendenti, a bassa incidenza (0,01-1%). Le reazioni di tipo A de-

Corrispondente: Roberto Nardi, via C. Pavese 16/2, 40141 Bologna, Italia.
Tel.: +39.335.8291342.
E-mail: nardidoc48@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright M. Rondena et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:97-109

rivano soprattutto da una necrosi epatocellulare, causata direttamente dal farmaco o, nella maggioranza dei casi, dai suoi metaboliti. Le reazioni epatiche di tipo B possono essere immuno-mediate o idiosincrasiche, queste ultime generalmente legate alla formazione di metaboliti tossici in individui con metabolismo alterato su base genetica. Le reazioni di tipo B possono

presentarsi con diversi quadri clinici: necrosi acuta epatocellulare, epatite acuta, steatosi, colestasi con o senza epatite, epatite cronica attiva, fibrosi e cirrosi, colestasi cronica, epatiti granulomatose, sindrome di Budd-Chiari, tumori epatici.⁶ Il paracetamolo è un analgesico antipiretico ampiamente utilizzato in Medicina Interna.

Tabella 1. Farmaci utilizzati per il dolore e vie di eliminazione.

Farmaco	Principale via di eliminazione	Note aggiuntive
Acetaminofene (paracetamolo)	Renale: 85% Renale	
Aspirina	Renale/altre	Renale: 5,6%-35,6% Lacrime: ASA ritrovabile nelle lacrime
Codeina	Renale/altre	Renale: 90% Fecale: 10%
Fentanil	Renale/altre	Renale: 75% come metaboliti Fecale: 9% principalmente come metaboliti
Idrocodone	Renale	Renale: 26%
Idromorfone	Renale	Renale: 1,3%-13,2% Immodificato 22% Coniugato 51%
Meperidina	Renale/altre	Renale: 0,5-5,2% immodificato e 0,6%-21% come metaboliti attivi Saliva: alte concentrazioni nella saliva più che nel sangue, dopo somministrazione intramuscolare
Metadone	Biliare/renale/altre	Biliare: rilevabile nella bile Renale: 21% immodificato Fecale: metaboliti e metaboliti coniugati
Morfina	Renale/altre	Renale: 90% Fecale: 7%-10%
Ossicodone	Renale	
Tramadolo	Renale	Renale: 60% come metaboliti
FANS		
Celecoxib	Renale/altre	Renale: 27% Fecale: 57%
Diclofenac	Biliare/renale	Biliare: 35% Renale: 65% come metaboliti coniugati
Fenoprofene	Renale/altre	Renale: 90% Fecale: in minima percentuale
Etodolac	Renale/altre	Renale: 72% Fecale: 16%
Ibuprofene	Renale	Renale: eliminati metaboliti inattivi
Indometacina	Biliare/renale/altre	Biliare: in parte per ricircolo enteroepatico Renale: 60% Fecale: 33%
Ketoprofene	Biliare/renale	Biliare: fino al 40% per ricircolo enteroepatico (aumenta in caso di insufficienza renale) Renale: 80%
Ketorolac	Renale/altre	Renale: 92% Fecale: 5,9%-6,3%
Meloxicam	Biliare/renale/altre	Biliare: escrezione più importante Renale: 19% Fecale: 1,6%
Naprossene	Renale	Renale: 95%
Sulindac	Renale/altre	Renale: 50% Fecale: 25%

FANS, farmaci anti-infiammatori non steroidei.

Il paracetamolo è metabolizzato dal fegato tramite glucuronidazione e solfatazione; in piccola percentuale (<10%) è trasformato dal CYP2E1 in *N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine, prodotto epatotossico intermedio che è coniugato con glutazione. Questo metabolita si lega con legame covalente alle macromolecole epatocitarie che portano all'impoverimento dei sistemi enzimatici e a danni metabolici e strutturali del fegato (necrosi epatica potenzialmente letale); in seguito possono comparire anche necrosi tubulare renale e coma ipoglicemico. Vale la pena ricordare che una funzione epatica già indebolita [per dimagrimento, malnutrizione, epatite da virus C, da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), abuso di alcool, contemporanea assunzione di farmaci induttori del citocromo P450 (rifampicina, barbiturici, carbamazepina)] può portare molto più facilmente ad insufficienza epatica anche quando il composto è usato in dosi terapeutiche.

Grazie all'elevato rapporto beneficio/rischio il paracetamolo è il farmaco di prima scelta nel trattamento del dolore lieve-moderato. Le sue azioni si esplicano a diversi livelli: i) inibizione della sintesi di prostaglandine nel sistema nervoso centrale (cui si deve soprattutto l'attività antipiretica); ii) interazione con il sistema serotoninergico che presiede alla modulazione del dolore; iii) interazione con il sistema dei cannabinoidi in particolare a livello dei recettori di tipo 1 (CB1); iv) interazione con il sistema oppioide endo-

geno a livello spinale e sovrasspinale. Esso viene metabolizzato principalmente a livello epatico con formazione di metaboliti inattivi (una modesta attività glucuronidasi e di sulfoconiugazione può aversi già a livello della parete intestinale), mediante glucuronconiugazione (per un 60-80%), solfatazione (20-30%), cisteina-mercapto-coniugazione (4%), mentre una quota del 4% resta immodificata. Una frazione di paracetamolo viene idrossilata con formazione di *N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimina, un metabolita altamente reattivo che reagisce con i gruppi sulfidrilici del glutazione, formando un complesso non tossico, fino all'eliminazione urinaria. In caso di sovradosaggio acuto, livelli eccessivi di questo metabolita riducono gli accumuli epatici di glutazione con possibilità di necrosi epatocellulare. La dose raccomandata di paracetamolo è di 4 g (o 75 mg/kg) in 24 ore per un paziente adulto. Una condizione di tossicità è estremamente improbabile se il paracetamolo è stato assunto in posologia inferiore a 75 mg/kg entro un periodo di 24 ore. Il paracetamolo viene considerato sicuro se assunto in tali dosi terapeutiche ed è l'agente consigliato per alleviare il dolore nei pazienti con malattia di fegato, praticando un monitoraggio regolare dei test di funzionalità epatica, degli effetti avversi e per cogliere tempestivamente un eventuale peggioramento della malattia. Tuttavia, se un paziente ha la malattia epatica alcolica e/o assume dosi eccessive di paracetamolo, vi

Approccio farmacologico nel trattamento del dolore in pazienti con cirrosi che non hanno insufficienza renale, alcolismo attivo, o abuso di sostanze attive

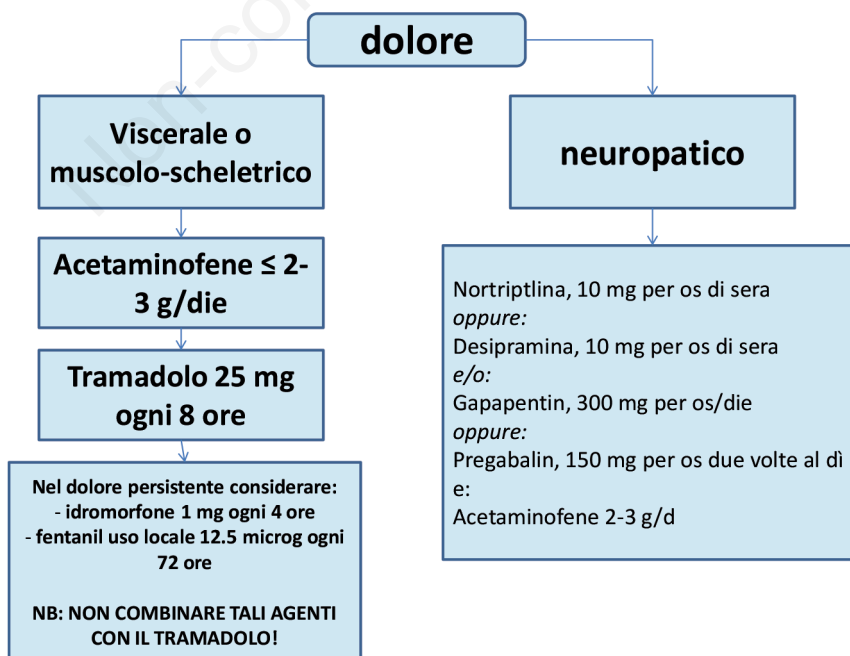


Figura 1. Trattamento del dolore in pazienti con cirrosi epatica, in assenza di insufficienza renale, alcolismo attivo o abuso di sostanze. Modificata da Chaddock e Watt, 2010.³

è un rischio di epatotossicità per accumulo del suo metabolita tossico. L'epatotossicità da paracetamolo è la più comune causa di insufficienza epatica acuta. La definizione di epatotossicità dopo overdose di paracetamolo richiede il rilievo di valori di transaminasi [aspartato-aminotransferasi (AST), alanina-aminotransferasi (ALT)] almeno di 1000 UI/L. Una situazione di sovradosaggio acuto *standard* da acetaminofene è definita come l'assunzione di oltre 4 g (o di 75 mg/kg) in un periodo inferiore ad un'ora. Un sovradosaggio sovra-terapeutico ripetuto corrisponde a un'assunzione di paracetamolo per un totale di oltre 75 mg/kg entro un periodo di 24 ore. Esistono però situazioni in cui l'assunzione giornaliera anche solamente superiore di poco a quella raccomandata *pro die* è ripetutamente superata in piccole quantità. Questo tipo di overdose (*staggered overdose* o overdose sfalsata) si differenzia dalla overdose classica in cui una persona assume troppe pillole in una volta sola. L'overdose *sfalsata* da paracetamolo comporta frequentemente un ritardo diagnostico (oltre le 24 ore), con pericolosa dilazione dei provvedimenti terapeutici in ospedale (dalla somministrazione di N-acetil cisteina fino al trapianto di fegato!) con elevato rischio di encefalopatia, necessità di emodialisi renale o di ventilazione meccanica, tassi di mortalità da insufficienza multiorgano più elevati.⁷ L'epatotossicità da paracetamolo è più elevata in caso di disidratazione, negli etilisti, nei pazienti già epatopatici, nella malnutrizione e nel digiuno, nell'anoressia nervosa, nei pazienti che assumono altri farmaci quali isoniazide, carbamazepina, fenitoina, barbiturici.

FANS e fegato

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono tra i farmaci più prescritti in tutto il mondo. Considerando che l'epatotossicità è una rara complicanza della maggior parte dei FANS (con un'incidenza da 1 a 10 casi per 100.000 persone esposte), l'alto livello di utilizzo implica comunque una possibile, pur se infrequente, comparsa di malattie epatiche.⁸ A causa delle loro diverse strutture chimiche, i meccanismi e le manifestazioni clinico-patologiche di epatotossicità variano ampiamente. I FANS sono stati associati a epatotossicità idiosincrasica nei pazienti suscettibili. I meccanismi molecolari alla base di questa tossicità non sono ancora completamente chiariti, anche se evidenze sperimentali suggeriscono un'aumentata concentrazione dei farmaci nel comparto epatobiliare, possibile formazione di metaboliti reattivi che in modo covalente modificano le proteine e producono stress ossidativo e danno mitocondriale. Fattori genetici e/o acquisiti possono in alcuni pazienti sia aumentare la tossicità epatica sia ostacolare i meccanismi protettivi e disintossicanti. Un esempio è la nimesulide, un ini-

bitore selettivo della ciclo-ossigenasi-2 ampiamente utilizzato nel trattamento di condizioni infiammatorie e di dolore, recentemente associato a rari ma gravi e imprevedibili reazioni avverse nel fegato (aumento delle attività delle aminotransferasi sieriche, necrosi epatocellulare, e/o colestasi intraepatica).⁹ Nel gennaio 2010, a causa di problematiche sulla sicurezza gastrointestinale ed epatica, la Commissione Europea aveva richiesto al Comitato per i prodotti medicinali per uso umano dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), una valutazione completa dei benefici e dei rischi dei medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide. Il Comitato ha, quindi, riesaminato tutti i dati disponibili e ha concluso che il profilo beneficio/rischio di nimesulide *non è più favorevole nell'uso cronico del trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa* e che pertanto l'uso deve essere *limitato esclusivamente alle sole condizioni acute*: trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria.^{10,11} Le persone affette da malattie epatiche dovrebbero evitare l'uso di FANS in generale e in particolare i seguenti agenti: ibuprofene, aspirina, diclofenac, nimesulide e sulindac. In corso di insufficienza epatica cronica, la *clearance* di naprossene è ridotta, per cui la dose dovrebbe essere ridotta del 50%. Nel 1998 Riley *et al.* in pazienti con epatite cronica e cirrosi hanno osservato che l'uso di ibuprofene ha causato aumento degli enzimi epatici (AST e ALT) più di 5 volte, con rientro delle transaminasi ai valori basali dopo la sospensione della terapia stessa.¹²⁻¹⁴ Segnalazioni *post-marketing* di casi di epatotossicità indotta da farmaci sono stati riportati nel primo mese, ma possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento con FANS. L'epatotossicità si manifesta con necrosi epatica, ittero, epatite fulminante con o senza ittero e insufficienza epatica. Alcuni di questi casi segnalati hanno richiesto anche un trapianto di fegato. Sulla base di tali considerazioni, i medici dovrebbero misurare le transaminasi periodicamente nei pazienti in trattamento a lungo termine della terapia con FANS. I tempi ottimali per fare la prima e la successiva misurazione delle transaminasi non sono noti. Sulla base dei dati degli studi clinici le transaminasi dovrebbero essere monitorate entro 4-8 settimane dopo l'inizio del trattamento con FANS, anche per uso locale.¹⁵

Epatopatie da FANS

Nel 5,4% dei soggetti trattati con acido acetilsalicilico e nel 2,9% di quelli trattati con altri FANS si registra un aumento transitorio delle transaminasi. Il disturbo è più frequente con diclofenac, sulindac e nimesulide, ma si può avere anche con inibitori selettivi della COX-2. In particolare, la nimesulide ha un rischio epatotossico maggiore degli altri FANS e per questo non può essere utilizzata per il trattamento cro-

nico della osteoartrosi e delle altre patologie infiammatorie croniche. Occorre quindi valutare se il soggetto ha segni o sintomi di disfunzione epatica (nausea, anoressia, ittero, epatomegalia) e se sono alterati i test di funzionalità epatica. Il trattamento con i FANS deve essere interrotto se si osservano segni di insufficienza epatica o vengono riscontrate alterazioni persistenti dei test di funzionalità epatica. Generalmente le epatopatie da FANS sono dose-dipendenti, ma in alcuni casi si possono verificare anche indipendentemente dalla dose assunta.

Impiego dei farmaci oppioidi in presenza di insufficienza epatica

L'impiego di farmaci oppioidi nei pazienti con insufficienza epatica o renale è condizionata dal metabolismo dei medicamenti impiegati (Figura 2).^{16,17}

In particolare, nell'utilizzo di tali farmaci in presenza di epatopatie, va richiamato il fatto che oppiacei e sostanze oppioidi endogene possono essere coinvolte nell'encefalopatia epatica e che gli oppioidi, rallentando la motilità del tratto intestinale, possono favorire

un'encefalopatia portosistemica. La farmacologia degli oppioidi esogeni è alterata dalle malattie del fegato, con necessità, se non di evitarne l'impiego in alcuni casi, di riduzione del dosaggio o di un prolungamento degli intervalli di dose a seconda della gravità della malattia.¹⁸⁻²¹ In funzione delle caratteristiche dei diversi farmaci si evincono le raccomandazioni riportate nella Tabella 2.²²

Epatopatie e oppioidi

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti con patologie epatiche in quanto possono precipitare un'encefalopatia. Sono principalmente metabolizzati attraverso il CYP450 (CYP2D6 e CYP3A4) e glucuronati, vie compromesse nelle malattie epatiche. Il metabolismo della morfina è significativamente alterato nelle gravi epatopatie con conseguente ridotta *clearance* plasmatica e prolungata emivita. Lo stesso vale per l'idromorfone. Codeina ed ossicodone producono un effetto analgesico incostante per la variabile trasformazione nei metaboliti attivi; per la ridotta *clearance* i farmaci possono accumularsi e portare a depressione respiratoria. Per l'emivita già

Oppiaceo	età	genere	etnia	insuff.epatica	insuff.renale
Morfina	La <i>clearance</i> può essere ridotta nei pazienti anziani	Nessun effetto	Pazienti cinesi hanno <i>clearance</i> più elevata	Raccomandato aggiustamento posologico	Raccomandato aggiustamento posologico
Codeina	Cautela raccomandata nei pazienti anziani	Nessun effetto	Varianti alleliche CYP2D6 possono alterare il metabolismo, più comuni in popolazioni di origine asiatica e africana	Raccomandato aggiustamento posologico	Raccomandato aggiustamento posologico
Idrocodone	Cautela raccomandata nei pazienti anziani	Nessun effetto noto	Varianti alleliche CYP2D6 possono alterare il metabolismo, più comuni in popolazioni di origine asiatica e africana	Comunemente usato in associazione con paracetamolo, raccomandato monitoraggio funzione epatica in corso di terapia in pz con insufficienza epatica	Comunemente usato in associazione a paracetamolo, raccomandato monitoraggio funzione renale in corso di terapia nei pazienti con insufficienza renale grave
Ossicodone	Concentrazioni nominalmente più alte nei pazienti anziani	Concentrazioni circa 25% superiori nelle donne	Nessun effetto	Raccomandato aggiustamento posologico	Raccomandato aggiustamento posologico
Metadone	Possono essere necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani	Nessun effetto	Nessun effetto	Raccomandato aggiustamento posologico in pz con insufficienza epatica grave	Raccomandato aggiustamento posologico in pz con insufficienza renale grave
Tramadolo	Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica non sono stati studiati	Nessun effetto significativo	Nessun effetto	Farmacocinetica notevolmente alterata in caso di insufficienza epatica grave	Farmacocinetica notevolmente alterata solo in pz con insufficienza renale grave
Fentanyl	La <i>clearance</i> può essere ridotta nei pazienti anziani	Nessun effetto	Nessun effetto	Possono non essere necessari aggiustamenti posologici in pz con insufficienza epatica	Possono non essere necessari aggiustamenti posologici in pz con insufficienza renale
Idromorfone	Nessun effetto	C _{max} 25% maggiore nelle F rispetto ai M con AUC ₀₋₂₄ paragonabili	Nessun effetto	Raccomandato aggiustamento posologico	Raccomandato aggiustamento posologico
Ossimorfone	Concentrazioni allo steady-state circa 40% superiori in pazienti ≥ 65aa	Concentrazioni uguali in F e M (correggendo per peso corporeo)	Nessun effetto	Controindicato in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave	Raccomandato aggiustamento posologico

Figura 2. Impiego degli oppioidi in funzione delle caratteristiche del paziente. Modificata da Progetto ASCO, 2011.¹⁶

Tabella 2. Oppioidi ed epatopatie: raccomandazioni.

Oppiacei	Raccomandazione	Commento
Morfina	A causa del suo elevato rapporto di estrazione, va usata con cautela nelle epatopatie. Nei pazienti con malattia epatica iniziale dovrebbero essere usate dosi più basse, ma a intervalli di somministrazione normali. Quando la malattia progredisce con insufficienza epatica avanzata, possono essere necessari intervalli più lunghi.	La morfina viene metabolizzata dalla glucuronidazione a due principali metaboliti, morfina-3-glucuronide (M3G) e morfina-6-glucuronide (M6G). M6G ha un effetto analgesico più potente della morfina, mentre M3G non ha effetto analgesico, ma contribuisce ad effetti collaterali neurotossici come stato di confusione mentale. L'accumulo di morfina nelle malattie epatiche può derivare da clearance plasmatica diminuita e/o da aumentata emivita di eliminazione del farmaco.
Idromorfone/ idrocodone	L'idromorfone, a causa del suo rapporto di estrazione intermedio, va usato con cautela nelle epatopatie. Nei pazienti con malattia epatica grave, le dosi iniziali di ciascun farmaco devono essere ridotte al 50% del normale. A volte può essere necessario prolungare gli intervalli tra le dosi.	L'idromorfone è glucuronidato a metaboliti che non hanno proprietà analgesiche, ma potenzialmente neurotossici. L'idrocodone è un profarmaco metabolizzato dal CYP2D6 ad idromorfone e altri metaboliti. E' disponibile solo in combinazione con non oppioidi come il paracetamolo, il che ne limita l'impiego nei pazienti epatopatici.
Ossicodone	Il dosaggio iniziale di ossicodone nei pazienti con insufficienza epatica grave deve essere ridotto al 30%-50% della dose iniziale raccomandata.	L'ossicodone viene metabolizzato in due diversi metaboliti dal CYP2D6 e 3A4., nessuno dei quali ad azione analgesica. In caso di insufficienza epatica avanzata, la concentrazione massima di ossicodone aumenta del 40%, e l'emivita dell'ossicodone a rilascio immediato aumenta di 4,6-24,4 ore (media 14 ore; la sua emivita è normalmente di ~ 3,5 ore).
Codeina	La codeina, metabolizzata a morfina nel fegato presenta un effetto tetto con livelli sierici imprevedibili.	Entrambi questi farmaci dovrebbero essere evitati del tutto in pazienti con insufficienza epatica. La codeina è un profarmaco che viene convertito dal fegato in morfina dal CYP2D6. Nei pazienti con disfunzione epatica, il controllo del dolore può essere compromesso se la codeina non viene metabolizzata.
Ossimorfone	Controindicato nell'insufficienza epatica moderata-severa.	
Meperidina	Non è raccomandata negli epatopatici, un suo metabolita tossico, normeperidina, può accumularsi.	La meperidina è metabolizzata dal CYP3A4 a normeperidina, anche per idrolisi. Nella malattia epatica, la clearance meperidina è ridotta e la sua emivita è prolungata. Un importante effetto collaterale di meperidina e normeperidina che può verificarsi anche a dosi basse nei pazienti con insufficienza epatica è dato dalle convulsioni.
Metadone	Dosi regolari possono essere utilizzate nelle epatopatie non avanzate. Usare comunque il farmaco con cautela, per la maggior disponibilità di farmaco libero nelle epatopatie.	Il metadone viene metabolizzato dal CYP3A4, 2D6 e 1A2. Nei pazienti con malattia epatica grave (inclusi i pazienti con cirrosi alcolica cronica), l'emivita di eliminazione è prolungata, con clearance ridotta in presenza di severa epatopatia, ma non nelle forme lievi-moderate.
Fentanil	Alcuni esperti indicano il fentanil come oppiaceo da preferire in caso di insufficienza epatica, ma tale osservazione pare del tutto empirica ed è sempre consigliabile una stretta sorveglianza del paziente.	Il Fentanil è metabolizzato per il 99% dal fegato, mediante il CYP3A4, con rapida ridistribuzione al muscolo e tessuto adiposo dopo la somministrazione. La farmacocinetica di fentanil per via endovenosa sembra immutata in presenza di insufficienza epatica, tuttavia la sua emivita risulta più lunga.
Tramadolo	Valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente.	Nei pazienti con insufficienza epatica l'eliminazione di tramadolo è ritardata.
Tapentadolo	Evitare l'uso di questo agente nelle epatopatie croniche e nella cirrosi.	
Buprenorfina	In pazienti con disfunzioni epatiche e renali il farmaco va usato con prudenza. Se si continua il trattamento farmacologico, si deve monitorare attentamente la funzionalità epatica.	Un ridotto metabolismo epatico della buprenorfina può determinare maggiori effetti collaterali. In pazienti che hanno fatto uso di buprenorfina, specie a dosaggi elevati, sono stati segnalati casi di alterazione della funzionalità epatica, di necrosi epatica ed epatite con ittero. Se si sospetta che buprenorfina possa essere la causa della necrosi epatica o dell'ittero, si deve sospendere la sua somministrazione, con la rapidità consentita dalle condizioni del paziente.

Modificata da Oliverio et al., 2007.²²

più lunga, dovrebbero essere evitati le formulazioni *long acting*. I preparati con abbinamento di ossicodone e naloxone possono ridurre il rischio di stipsi e di conseguenza l'encefalopatia nei pazienti con cirrosi. Il fentanil può essere meglio tollerato dai pazienti cirrotici in quanto la sua emivita non è alterata. Il metadone nei pazienti epatopatici ha indici di farmacocinetica simili ai soggetti sani e quindi le dosi di mantenimento non devono essere modificate. Sia fentanil che metadone sono strettamente legati alle proteine e pertanto sono necessarie dosi più basse nei pazienti con ipoalbuminemia. Il tramadolo non dovrebbe presentare problemi nei pazienti con epatopatia per la sua prevalente escrezione renale. La buprenorfina è metabolizzata principalmente dal fegato attraverso il CYP450 al metabolita attivo norbuprenorfina ed escreto attraverso la glucuronidazione nella bile.

Analgesici adiuvanti ed epatopatie

Gli antidepressivi triciclici, come l'amitriptilina e la nortriptilina (metabolita attivo dell'amitriptilina), possono presentare un rischio aumentato di tossicità nei pazienti cirrotici; il loro uso in tali pazienti appare sicuro nelle terapie di breve termine. È opportuno iniziare con una somministrazione a dosi basse, aumentando gradualmente il dosaggio e somministrando contemporaneamente lassativi per prevenire l'encefalopatia indotta dalla stipsi. Tra gli anticonvulsivanti, la carbamazepina è metabolizzata principalmente dal fegato via CYP3A445, ma è stata associata all'insufficienza epatica acuta (sindrome di Dress) e pertanto sembra meno consigliabile di altri farmaci. Antiepilettici di seconda generazione (gabapentin e pregabalin) non passano attraverso il metabolismo epatico o a legame proteico importante e sono eliminati intatti dal fegato.⁴

La gestione del dolore nel paziente con insufficienza renale

L'escrezione renale dei farmaci dipende sostanzialmente da tre meccanismi: la filtrazione glomerulare, la secrezione tubulare e il riassorbimento tubulare. La valutazione della velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) (Appendice) è impiegata per prevedere la capacità di escrezione renale dei farmaci, data l'impossibilità di stimare la secrezione e il riassorbimento tubulare. Lo 0,5-1% dei pazienti con fattori di rischio per patologie renali (ad esempio, insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica, ipertensione, sepsi, diabete, insufficienza renale cronica, utilizzatori di diuretici o di farmaci nefrotossici quali aminoglicosidi o mezzi di contrasto) sviluppano insufficienza renale acuta reversibile. I pazienti anziani sono a maggiore rischio per la possibile ridotta funzionalità

renale causata dall'età (il 50% degli ultraottantenni ha un 50% di riduzione della funzionalità renale).

FANS e rene

A livello renale le prostaglandine PGI₂ e PGE₂ esplicano un effetto vasodilatatore protettivo; aumentano infatti il flusso ematico renale, stimolano diuresi, natriuresi e kaliuresi. Le prostaglandine inibiscono il riassorbimento d'acqua indotto dall'ormone antidiuretico e stimolano la secrezione di renina dalla corticale renale per effetto diretto sulle cellule granulari iuxtaglomerulari. I FANS, inibendo la produzione di prostaglandine, possono provocare nefropatia e insufficienza renale soprattutto in soggetti a rischio che assumono FANS per un lungo periodo di tempo o che sono contemporaneamente in terapia con farmaci nefrotossici o che agiscono a livello renale (per esempio i diuretici). Le reazioni avverse da farmaci (*adverse drug reactions*) che coinvolgono il rene possono essere sia di tipo A (dose-dipendenti, prevedibili, legate al meccanismo di azione del farmaco) sia di tipo B (dose-indipendenti, non prevedibili, non correlate con il meccanismo di azione del farmaco). Nel primo caso è in causa l'inibizione della biosintesi di PGE₂ e PGI₂ implicate nel mantenimento del flusso ematico renale. Tra i FANS nefrotossici vi era la fenacetina, da tempo ritirata dal commercio, causa della cosiddetta *nefropatia da analgesici*, caratterizzata da nefrite cronica e necrosi papillare renale. I FANS possono causare anche una *nefrite interstiziale di tipo allergico*, manifestazione rara, ma grave che si osserva dopo trattamenti prolungati. Essa è caratterizzata da insufficienza renale acuta con proteinuria. Il fenoprofene è il FANS maggiormente responsabile di questo tipo di danno renale. I FANS, sia inibitori di COX 1 sia di COX 2, attraverso l'inibizione delle prostaglandine e della bradichinina, producono vasocostrizione delle arteriole renali afferenti, riducendo la capacità del rene di regolare (aumentare) il flusso sanguigno glomerulare. Tale effetto risulta particolarmente pericoloso soprattutto nelle situazioni in cui la perfusione glomerulare dipende dall'effetto vasodilatatore delle prostaglandine (ipovolemia, disidratazione, insufficienza cardiaca, stenosi dell'arteria renale, nefropatie preesistenti). Alcune associazioni di farmaci hanno un effetto gravemente deleterio sulla funzione renale, ad esempio, fenacetina insieme a codeina, caffeina, acetaminofene, aspirina, ovvero la politerapia contemporanea con FANS, diuretici ed ACE-inibitori, definita come *triplice batosta (the triple whammy)*.²³

Paracetamolo e rene

Il paracetamolo inibisce oltre l'80% della COX-2 endoteliale e pertanto si può ipotizzare che tale mec-

canismo di azione sia responsabile delle reazioni avverse cardiovascolari nei pazienti che assumono questo farmaco regolarmente.²⁴ La costante inibizione della COX 2 è legata all'uso continuo di paracetamolo che per la sua breve emivita (circa 2 h) induce solo una inibizione di breve durata. I dati epidemiologici (2 indagini di coorte svolte tra i più giovani e donne più anziane - *Nurses Health Studies*) rivelano che la somministrazione di paracetamolo per lungo tempo interferisce con la pressione arteriosa. Nella prima, in pazienti che hanno fatto regolare uso di paracetamolo (oltre 500 mg/24 h), il rischio relativo (RR) di ipertensione era notevolmente superiore rispetto alle donne che non ha usato questo farmaco (RR 1,93 per le donne anziane; RR 1,99 per i più giovani); inoltre il rischio associato a paracetamolo era simile ai FANS tradizionali (RR 1,78 per donne anziane; RR 1,60 per i più giovani). La seconda indagine di coorte effettuata nello stesso gruppo di studio ha indicato che le donne che hanno utilizzato di frequente paracetamolo (=22 giorni al mese), presentavano un rischio di gravi eventi cardiovascolari (come infarto cardiaco o ictus cerebrale) comparabile all'assunzione di FANS tradizionali (RR 1,35 per il paracetamolo; RR 1,44 per i FANS). In ogni caso, secondo le linee guida dell'*American Heart Association* il paracetamolo è un farmaco di scelta in pazienti con concomitanti disturbi cardiovascolari. Il paracetamolo è compreso tra i farmaci che possono indurre piastrinopenia.²⁵

Insufficienza renale ed oppioidi

Si stima che il 37-50% dei pazienti in emodialisi deve affrontare un'esperienza di dolore cronico, nella maggioranza dei casi di tipo moderato-severo, spesso in relazione alle comorbidità associate, ad esempio nei diabetici con dolore neuropatico, oppure a dolori tipo reumatico e muscolo-scheletrico. In questi pazienti gli oppioidi possono essere spesso necessari per il controllo efficace del dolore.^{26,27} L'assorbimento, il meta-

bolismo e la clearance renale di analgesici oppioidi è complesso e richiede spesso un approccio cauto al loro impiego, con frequenti aggiustamenti del dosaggio ed oculata scelta dei farmaci da impiegare. L'eliminazione renale dei farmaci oppioidi e dei loro metaboliti avviene attraverso tre meccanismi: filtrazione glomerulare, secrezione tubulare e riassorbimento tubulare. Per i farmaci a eliminazione renale, una riduzione del GFR si accompagna a un'aumentata emivita e, quindi, ad un rischio di effetti collaterali potenzialmente più elevato. Le proprietà chimiche degli oppioidi (basi organiche deboli) possono essere modificati dal pH delle urine influenzando così il rapporto tra velocità di filtrazione glomerulare e l'eliminazione renale. La GFR è una misura della capacità di eliminazione degli analgesici oppioidi dal corpo, impiegato dai medici per somministrare questi farmaci con i necessari aggiustamenti posologici: ad esempio, la dose di morfina può essere iniziata al 75% della dose normale per i pazienti con un GFR di 20-50 mL/min²⁸ (Tabella 3).²⁹⁻³¹

Nell'uso dei farmaci vanno ricordati i seguenti aspetti fondamentali: i) essere consapevoli dei limiti degli strumenti indiretti di valutazione del GFR; ii) la necessità di un attento controllo dei pazienti per individuare i casi di disfunzione renale; iii) prendere in considerazione le diverse alternative terapeutiche e posologiche in presenza di insufficienza renale. Per prevenire la tossicità in pazienti con funzionalità renale ridotta deteriorata è importante considerare: i) la scelta dell'oppioide; ii) la riduzione della dose e/o l'aumento dell'intervallo tra le dosi; iii) il passaggio da formulazioni a rilascio prolungato a formulazioni orali a pronto rilascio; iv) il monitoraggio clinico frequente con una congruente revisione della terapia. Alcuni dettagli nell'impiego degli oppioidi in presenza di insufficienza renale sono riportati nelle Tabelle 4-7.^{32,33}

L'insufficienza renale severa e/o *end stage* (GFR <30 mL/min) non dovrebbe di per sé rappresentare un motivo di ritardo della terapia con oppioidi, se ritenuti necessari, particolarmente nei pazienti neoplastici (Tabella 8).³⁴

Tabella 3. Stadiazione dell'insufficienza renale in funzione del *glomerular filtration rate* (GFR).

Stadio	GFR	Funzione renale	Considerazioni
1	>90 mL/min	Normale	
2	60-89 mL/min	Insufficienza renale lieve in assenza di altre cause di danno renale	La presenza di un'insufficienza renale con un GFR compreso tra 30-89 mL/min non dovrebbe essere un motivo di per sé sufficiente per ritardare l'impiego di un oppioide per quelli con dolore da cancro quando necessario
3a	45-59 mL/min	Insufficienza renale moderata	
3b	30-45 mL/min	Insufficienza renale moderata	
4	15-29 mL/min	Insufficienza renale severa	
5	<15 mL/min	<i>End-stage renal failure</i>	

Modificata da National Kidney Foundation, 2002;³⁰ Royal College of Physicians, 2006;³¹ Levey et al., 2011.³²

Tabella 4. Oppioidi e insufficienza renale: raccomandazioni.

Oppioidi	Raccomandazione	Commento
Codeina	In pazienti con insufficienza renale moderata o severa, la clearance della codeina e dei suoi metaboliti appare notevolmente ridotta e il loro accumulo può portare a effetti collaterali importanti. Inoltre, pazienti con metabolismo rapido operato dal CYP2D6 possono andare incontro a un accumulo della codeina-6-glucoronide in caso di alterata funzione renale. Sono pertanto necessari adeguati aggiustamenti posologici in caso di patologie renali, mentre, in pazienti sottoposti a emodialisi, il suo impiego dovrebbe essere evitato a causa del suo elevato volume di distribuzione e del peso molecolare che lo rendono largamente non dializzabile e in grado, quindi, di accumularsi a livelli tossici. La riduzione del dosaggio di codeina del 50-75% è raccomandata in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 mL/min (0.83 mL/s).	La codeina è trasformata tramite il CYP2D6 in vari metaboliti; circa l'80% della dose è coniugato con l'acido glucuronico a formare la codeina-6-glucoronide (C6G), il 5% viene O-demetilato a morfina e, quindi, glucoronato in posizione 3- e 6- ed eliminato a livello renale; dal 3% al 16% viene escreto nelle urine come composto invariato (norcodeina) e come morfina libera o coniugata. L'effetto analgesico è legato alla codeina-6-glucoronide, mentre gli altri derivati esercitano solo un debole effetto agonista sui recettori oppioidi mu.
Tramadolo	Nei pazienti anziani o con alterazioni della funzionalità renale, l'eliminazione del tramadolo e dei suoi metaboliti è prolungata; in particolare in caso di insufficienza renale, i tempi di eliminazione sono raddoppiati. Sono riportati effetti collaterali severi quali allucinazioni, crisi convulsive e depressione respiratoria quando il farmaco è somministrato in pazienti con alterata funzione renale. Nei pazienti con un eGFR minore del 30%, una riduzione delle dosi e un prolungamento degli intervalli di somministrazione sono quindi necessari, non superando il dosaggio di 50 mg ogni 12 ore ed evitando le formulazioni a lento rilascio. Nei pazienti in emodialisi, è stata riportata una rimozione del tramadolo pari al 7% della dose dopo 4 ore di applicazione della procedura, per cui il farmaco può essere regolarmente somministrato nei giorni della sessione dialitica, con le stesse raccomandazioni riportate precedentemente.	Il tramadolo è un analgesico atipico strutturalmente correlato alla codeina e alla morfina.
Morfina	La morfina può accumularsi nei pazienti con insufficienza renale, determinando sedazione e grave neurotossicità; la morfina e i suoi metaboliti sono dializzabili. Sulla base delle evidenze disponibili, la morfina è da ritenersi non raccomandata in pazienti con IRC in stadio 5. In assenza di Linee Guida per l'adattamento della posologia, negli altri stadi di IRC si raccomanda di somministrare il dosaggio minimo efficace, iniziando la titolazione a basse dosi. Per l'uso a lungo termine sono, tuttavia, da preferire farmaci alternativi privi di potenziale accumulo (idromorfone, ossicodone, fentanil, buprenorfina).	
Ossicodone	In presenza di disfunzione renale, il farmaco tende ad accumularsi e il suo utilizzo va valutato con attenzione per la possibile insorgenza di effetti collaterali; il suo uso andrebbe comunque evitato in pazienti con eGFR <60 mL/min (in contrasto con quanto precedente detto con la morfina). In pazienti sottoposti a emodialisi sono state riportate complicanze gravi quali letargia, ipotensione e depressione respiratoria a seguito della somministrazione di dosi multiple di ossicodone; al fine di superare tali effetti avversi sono necessarie diverse somministrazioni di naloxone anche in infusione continua prolungata.	L'ossicodone presenta minori effetti collaterali rispetto alla morfina.
Idromorfone	In presenza di insufficienza renale, il farmaco non si accumula e pertanto può essere utilizzato con una certa sicurezza nei pazienti con insufficienza renale anche in trattamento dialitico con rischi di accumulo e di effetti neurotossici minimi.	L'idromorfone è metabolizzato nel fegato e circa il 60% viene eliminato per effetto del primo passaggio.
Metadone	Il farmaco non è dializzabile e non tende ad accumularsi in pazienti con disfunzione renale, rappresentando potenzialmente uno dei farmaci di scelta in questa tipologia di pazienti.	Il metadone è un oppioide sintetico 5-10 volte più potente della morfina. È metabolizzato a livello epatico (citocromo p 450) e intestinale con la formazione di un metabolita inattivo escreto per la maggior parte con le feci.
Fentanil	L'insufficienza renale ha una scarsa influenza sulle sue proprietà e il farmaco è ben gestibile in queste circostanze particolari. Non è dializzabile, poiché presenta un elevato peso molecolare, scarsa solubilità in acqua, elevato volume di distribuzione e un importante legame con le proteine. È ritenuto un agente utile e di impiego sicuro ed efficace nel paziente nefropatico anche in trattamento dialitico.	Il fentanil è metabolizzato a livello epatico in norfentanil e in piccola quantità in altri metaboliti non attivi; solo una piccola percentuale di fentanil viene escreta invariata con le urine; i metaboliti sono farmacologicamente inattivi.
Buprenorfina	La buprenorfina è eliminata tramite l'escrezione biliare e non è dializzabile, per cui un'adeguata analgesia con una concentrazione stabile del farmaco può essere mantenuta anche in soggetti in trattamento emodialitico. Tale farmaco presenta, quindi, un profilo di tollerabilità e di gestione significativamente favorevole e rappresenta sicuramente uno degli analgesici da preferire nei pazienti con disfunzioni renali.	La buprenorfina è metabolizzata a livello epatico tramite il citocromo P4503A4; i metaboliti che ne risultano (norbuprenorfina, buprenorfina-3-glucoronide, norbuprenorfina-3-glucoronide) vengono escreti per via renale e possono accumularsi nei casi di disfunzione renale. Tali metaboliti esercitano scarsi effetti e, quindi, il loro eventuale accumulo non comporta problemi significativi.

Tabella 5. Impiego dei farmaci analgesici-oppioidi in presenza di insufficienza renale.

Oppiaceo	Raccomandazione	Commento	Dializzabile?
Paracetamolo		Tra le possibili reazioni avverse indesiderate vi è la possibilità di necrosi tubulare acuta ed insufficienza renale anche a dosi terapeutiche	
Morfina	Impiegare con cautela e con dosi adeguate Non raccomandata per possibilità di accumulo	Rischio di accumulo di metaboliti con conseguenti eventi avversi	Sì
Idromorfone/ idrocodone	Impiegare con cautela e con dosi adeguate	Il metabolita 3-glucuronide si può accumulare e determinare effetti neurotossici	
Ossicodone	Impiegare con cautela, con attento monitoraggio e dosi adeguate	I metaboliti possono accumularsi e causare effetti tossici e depressivi il sistema nervoso centrale	
Codeina	Non raccomandata per un possibile accumulo		Sì
Metadone			No
Fentanil	Può costituire un utile supporto, ma è necessario un aggiustamento della dose		No
Meperidina	Non raccomandata per possibilità di accumulo	La meperidina viene metabolizzata nel fegato al metabolita normeperidina e poi escreta dai reni. In caso di insufficienza renale, la normeperidina si accumula e può causare ansia, tremori, mioclono e crisi generalizzate	
Tramadolo	Non raccomandato	Il tramadolo è metabolizzato nel fegato ed escreto dai reni Le dosi devono essere aggiustate in pazienti con insufficienza epatica o renale e negli anziani	Sì

Tabella 6. Aggiustamento della dose in base al *glomerular filtration rate* (GFR).

GFR mL/min	Morfina	Idromorfone	Ossicodone	Metadone	Fentanil
>50	100% della dose originale	50-100% della dose originale	100% della dose originale	100% della dose originale	100% della dose originale
10-50	50-75% della dose originale	50% della dose originale	50% della dose originale	100% della dose originale	50-75% della dose originale
<10	Non raccomandata	25% della dose originale	Non raccomandato	50-75% della dose originale	50% della dose originale

Modificata da Johnson, 2007.³³

Tabella 7. La scelta dei farmaci in funzione del grado di dolore e del filtrato glomerulare.

Grado di dolore	Filtrato glomerulare tra 50 e 10 mL/min	Filtrato glomerulare <10 mL/min o in dialisi
Lieve (NRS 1-3)	<ul style="list-style-type: none"> Paracetamolo 1 g quattro volte al di Eventualmente tramadolo 100 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Paracetamolo 1 g tre volte al di Eventualmente tramadolo 100 mg
Moderato (NRS 4-6)	<ul style="list-style-type: none"> Paracetamolo 1 g quattro volte al di + tramadolo 100 mg due volte al di Eventualmente buprenorfina 0,2 mg cp sublinguale o buprenorfina cerotto, a partire con una dose iniziale di 35 mcg, salvo che nei pazienti già in trattamento con altri oppioidi Associazione preconstituita di paracetamolo 325 mg + tramadolo 37,5 fino a quattro volte al di 	<ul style="list-style-type: none"> Paracetamolo 1 g tre volte al di + tramadolo 50 mg due volte al di Eventualmente buprenorfina 0,2 mg cp sublinguale o buprenorfina cerotto, a partire con una dose iniziale di 35 mcg, salvo che nei pazienti già in trattamento con altri oppioidi Associazione preconstituita di paracetamolo 325 mg + tramadolo 37,5 fino a due volte al di
Severo (NRS 7-10)	<ul style="list-style-type: none"> Buprenorfina fiale 0,3x2 volte al di + paracetamolo 1 g quattro volte al di Eventualmente terza dose di buprenorfina <p><i>Alternativamente alla terapia iniettiva:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Buprenorfina cerotto, a partire da una dose iniziale di 35 mcg, salvo che nei pazienti già in trattamento con altri oppioidi Fentanil cerotto, dose iniziale 25 mcg, tranne che nei pazienti già in trattamento con altri oppioidi; dosi medie ridotte del 25% rispetto a quelle normali; Metadone in posologia concordata con lo specialista algologo 	<ul style="list-style-type: none"> Buprenorfina fiale 0,3x2 volte al di + paracetamolo 1 g tre volte al di Eventualmente terza dose di buprenorfina <p><i>Alternativamente alla terapia iniettiva:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Buprenorfina cerotto, a partire da una dose iniziale di 35 mcg, salvo che nei pazienti già in trattamento con altri oppioidi Fentanil cerotto, dose iniziale 25 mcg, tranne che nei pazienti già in trattamento con altri oppioidi; dosi medie ridotte del 50% rispetto a quelle normali; Metadone in posologia ridotta del 25-50% rispetto a quelle usuali, concordata con lo specialista algologo

NRS, numerical rating scale. Modificata da Fondazione Italiana del Rene, 2010.³⁴

Tabella 8. Gestione del dolore nei pazienti con insufficienza renale severa o *end stage*.

Farmaco	Priorità	Dose e via di somministrazione	Note
Fentanil	Di prima linea	<p><i>Pazienti naive per oppioidi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 mg per via SC, iniezione equivalente alla dose di morfina 2 mg SC (alle dosi più basse) • 2,5-25 mg SC, a seconda dei casi, 100-300 mg/24 ore come infusione SC <p><i>In caso di conversione da altri oppioidi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Possono essere usate le tabelle di conversione, ma si consiglia una riduzione della dose del 20% 	<ul style="list-style-type: none"> • Se si utilizzano più di 2 mL per la dose al bisogno, l'iniezione di 25 mg per via SC può essere dolorosa • Se il volume di fentanil da iniettare è troppo grande è meglio convertire la terapia in alfentanil • La terapia per os/sublinguale o intranasale con fentanil può essere utilizzata, ma non è appropriata per la titolazione della dose • È necessario un attento monitoraggio della tossicità
Alfentanil*	Di seconda linea	<ul style="list-style-type: none"> • Usato per via sottocutanea • La sua potenza è di circa ¼ rispetto al fentanil (100 mg di alfentanil sono approssimativamente equivalenti a 25 mg di fentanil) • La sua breve durata d'azione può limitarne l'efficacia come terapia al bisogno 	A causa della breve durata dell'analgia con alfentanil, si consiglia di fentanil a meno che i volumi da infondere siano eccessivi
Tramadol	Da impiegare con cautela	50 mg ogni 12 ore	
Idromorfone	Da impiegare con cautela	<p><i>Pazienti naive per oppioidi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,5-1,3 mg ogni 6 ore e al bisogno • Se tollerato e necessario, aumentare alla somministrazione ogni 4 ore • Se sono richieste dosi più elevate considerare alfentanil come farmaco di riferimento, a seconda dei casi e in funzione dei possibili effetti collaterali 	L'intervallo di 0,5-1,3 mg viene indicato in funzione della diversità della disponibilità di diversa dosi tra i vari paesi

SC, sottocutanea. *Alfentanil=Fentalim® 0.5 mg. Indicazioni registrate in Italia: Fentalim® è indicato per l'impiego negli adulti: nell'induzione dell'anestesia generale come narcotico nell'anestesia generale e come adiuvante in quella loco regionale. Per la sua azione rapida e di breve durata, Fentalim è particolarmente indicato come analgesico narcotico per interventi di breve durata e per pazienti ambulatoriali, ma anche come adiuvante analgesico negli interventi di media e lunga durata, dal momento che le fasi dell'intervento a maggior contenuto algico possono essere facilmente superate da piccole dosi addizionali di Fentalim® o adattando la sua velocità di infusione. Fentalim® è indicato per l'impiego nei neonati, lattanti e bambini: come oppioide in associazione con un ipnotico per indurre anestesia. come analgesico narcotico in associazione con l'anestesia generale e per gli interventi. Remifentanil=Ultiva® 2 mg e 5 mg. Ultiva® è indicato, come agente analgesico, per l'uso durante l'induzione e/o il mantenimento dell'anestesia generale. Ultiva® è indicato per la produzione di analgesia in pazienti di età maggiore o uguale a 18 anni in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica. *Modificata da King et al., 2011.*³⁵

Bibliografia

- Davis MP, Srivastava M. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging* 2003;20:23-57.
- Cavalieri TA. Managing pain in geriatric patients. *J Am Osteopath Assoc* 2007;107:S10-6.
- Chandock N, Watt KDS. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85:451-8.
- Dwyer JP, Jayasekera C, Nicoll A. Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1356-60.
- Gelot S, Nakhla E. Opioid dosing in renal and hepatic impairment. *US Pharm* 2014;39:34-8.
- Leone R, Meneghelli I, Piazzetta V. Danno epatico da farmaci e farmacovigilanza. Disponibile a: <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/20020715.02/>
- Craig DGN, Bates CM, Davidson JS, et al. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol induced hepatotoxicity, *Br J Clin Pharmacol* 2011; 73/2:285-94.
- Theon NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liv Dis* 2003;7:401-13.
- Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002;25:633-48.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nimesulide ed epatotossicità. Bollettino di informazione sui farmaci. Agenzia italiana del farmaco 2007;14:112-6.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Restrizione delle indicazioni terapeutiche; 2012. Disponibile a: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_nimesulide.pdf
- Riley, TR, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: a case series. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1563-5.
- Riley TR, Smith JP. Preventative care in chronic liver disease. *J Gen Intern Med* 1999;14:699-704.
- Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:399-431.
- US Food and Drug Administration (FDA). Voltaren Gel (diclofenac sodium topical gel) 1% - Hepatic effects labeling changes; Last updated: 08/29/2013. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm193047.htm>
- Progetto ASCO. Area dolore - Cure palliative. [Numero 54 – articolo 2. Luglio 2011] il metabolismo degli oppiacei. Disponibile a: <http://www.progettoasco.it/numero-54-articolo-2-luglio-2011-il-metabolismo-degli-oppiacei-3/#.VHYz5MRd7Wc>

17. Smith HS. Opioids: How to improve compliance and adherence. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613-24.
18. Davis M. Cholestasis and endogenous opioids. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:825-50.
19. Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:17-40.
20. Volles D, McGory R. Perspectives in pain management. *Crit Care Clin* 1999;15/1:55-75.
21. Rhee C, Broadbent AM. Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. *J Palliat Med* 2007;10:677-85.
22. Oliverio C, Malone N, Rosielle DA. Opioid use in liver failure - Fast Facts #260 PDF; Center to Advance Palliative Care (CAPC). Available from: http://www.eperc.mcw.edu/EPERC/FastFactsIndex/ff_260.htm#260
23. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function - the 'triple whammy'. *Br J Clin Pharm* 2004;59/2:239-43.
24. Benista MT, Nowak IZ, Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm Drug Res* 2014;71:11-23.
25. Iaccarino P. Farmaci che inducono piastrinopenia. Un esempio: l'eparina. Disponibile a: <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/080131-04.asp>
26. Arnold RM, Verrico P, Davison SN. Opioid use in renal failure. *J Palliat Med* 2007;10:1403.
27. Davison SN. The prevalence and management of chronic pain in end-stage renal disease. *J Palliat Med* 2007;10:1277-87.
28. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:497-504.
29. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-246.
30. Joint Specialty Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association, and the Royal College of General Practitioners. Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral. London: Royal College of Physicians, 2006. Available from: https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/ckd_full_guide_navigable.pdf
31. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
32. Johnson SJ. Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction. *Pain Treatment Topics*; June 2007. Available from: <http://paincommunity.org/blog/wp-content/uploads/Opioids-Renal-Hepatic-Dysfunction.pdf>
33. Fondazione Italiana del Rene. Il dolore nei pazienti con malattia renale cronica; 2010. Disponibile a: http://www.fondazioneitalianadelrene.org/wp-content/uploads/2010/09/Dolore_MRC.pdf
34. King S, Forbes K, Hanks GW, et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:525-52.

APPENDICE

Alcune formule per *stimare* la *clearance* della creatinina sono disponibili, in base a sesso, età, dati antropometrici, creatinemia e altri dati. L'impiego pratico di queste formule può essere esposto a diverse incongruenze: ad esempio nei pazienti anziani ospedalizzati, la formula di Cockcroft-Gault (CG) sottostima leggermente la *clearance* della creatinina, mentre la *modification diet in renal disease formula* (MDRD) sembra fortemente sovravalutarla, con un giudizio complessivo che la CG sia in grado di fornirne una migliore previsione.¹ L'analisi delle formule CG, MDRD1 e 2 mostrano una sufficiente sovrapposibilità nella valutazione dell'insufficienza renale moderata e una concordanza equanime nella diagnosi di grave insufficienza renale, ma, a livello individuale, possono dare stime che differiscono sostanzialmente, che non possono essere utilizzate in maniera intercambiabile per misurare la funzione renale nelle persone anziane.² In alcuni casi le stime dei *glomerular filtration rate* (GFR) possono essere meno accurate, particolarmente in presenza di cachessia, malnutrizione, disprotidemia, edema o di insufficienza renale acuta.

Cockcroft-Gault-glomerular filtration rate=CG-GFR

$$(140 - \text{età in anni}) \times \text{peso in kg} / (72 \times \text{creatinemia sierica}), \times 0.85$$

nelle femmine.³

MDRD1-glomerular filtration rate=MDRD1-GFR

$$[170 \times (\text{creatinemia sierica})^{-0.999} \times (\text{età})^{-0.176} \times \text{azotemia-BUN}^{-0.170} \times \text{albuminemia}^{0.318}], \times 0.762$$

nelle femmine.⁴

Glomerular filtration rate=MDRD1-GFR

$$[186.3 \times (\text{creatinemia sierica})^{-1.154} \times (\text{età})^{-0.203} \times \text{azotemia-BUN}^{-0.170}], \times 0.742$$

nelle femmine.⁵

CKD-EPI=Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

$$\text{GFR}=141 \times \min(\text{Creat}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Creat}/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.993^{\text{Età}} \times C$$

C: maschio/bianco=1; femmina=1.018; nero=1.159;

k: maschi=0,9; femmine=0,7 ; α : maschi: -0,411; femmine: -0.329.⁶

Valori normali di glomerular filtration rate per età e sesso

Una volta calcolato il GFR di un singolo paziente e normalizzato per la superficie corporea standard, è necessario confrontarlo con i valori aggiustati per età e per sesso. Dopo i 20-30 anni, il valore normale del GFR cresce, in media nei maschi e nelle femmine, di 1 mL/min/1,73 mq per anno.⁷

Bibliografia

1. Pèquiquot R, Belmin JI, Chauvelier S, et al. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the modification diet in renal disease formula. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1638-43.
2. Pedone C, Corsonello A, Antonelli Incalzi R; for the GIFA Investigators. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age Ageing* 2006;35:121-6.
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease study group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
5. Levey AS, Greene T, Kusek JW, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A0828.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12 (Erratum in: *Ann Intern Med* 2011;155:408).
7. KDOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification, and stratification. Guideline 1. Table 25. New York, NY: National Kidney Foundation, Inc.; 2002. Disponibile a: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm

Le interazioni tra farmaci nella terapia del dolore cronico

Roberto Nardi,¹ Paolo Leandri,² Daniele Borioni,¹ Maurizio Rondena³

¹Medicina Interna, Bologna; ²Ospedale Maggiore, Bologna; ³Dipartimento Area Medica, AO Legnano (MI), Italia

Introduzione

L'attuale terapia farmacologica del dolore cronico propende verso una strategia multimodale di trattamento, basata sull'impiego di più farmaci, agenti con meccanismi differenti: a livello periferico sui nocicettori (antinfiammatori e steroidi), a livello della fibra nervosa (inibitori dei canali del sodio), a livello sinaptico come modulatori (paracetamolo, oppiacei) o come riduttori della instaurata sensibilizzazione spinale [α -2 β ligandi (quali gabapentin e pregabalin), alcuni antidepressivi, baclofene, ecc.]. Se, da un lato tale *multimodal analgesia* consente di ridurre le dosi di ogni singolo farmaco, diminuendo altresì le possibili reazioni avverse (ADR) ad esso correlate, l'assunzione contemporanea di più farmaci aumenta il rischio di effetti indesiderati legati alle possibili interazioni farmacologiche, particolarmente nei pazienti internistici, anziani, fragili, complessi, in politerapia cronica, molto più vulnerabili, anche per le alterazioni farmacocinetiche, rispetto agli effetti nocivi di tali interazioni, con possibili conseguenze a *cascata*, definite da Alcuni addirittura *disastrose*.¹

Interazioni tra farmaci: un problema importante nei malati complessi

Le interazioni tra farmaci sono una delle principali fonti di problemi clinici correlati alla politerapia.

Fra le possibili interazioni correlate all'impiego dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), ricordiamo quelle richiamate nella Tabella 1.

Corrispondente: Roberto Nardi, via C. Pavese 16/2, 40141 Bologna, Italia.
Tel.: +39.335.8291342.
E-mail: nardidoc48@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright R. Nardi et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:110-112

In alcuni casi le associazioni tra farmaci possono essere vantaggiose: ad esempio, combinare un FANS e un oppioide è una buona associazione, perché i due gruppi di farmaci hanno un meccanismo d'azione diverso, tale da consentire di diminuire la dose di ciascun farmaco, riducendo gli effetti collaterali di entrambi i farmaci (vedi, ad esempio, l'associazione tramadolo + paracetamolo). Le interazioni farmacodinamiche in genere si possono prevedere in base all'azione dei farmaci, con un effetto farmacologico finale che può essere di tipo additivo, sinergico o antagonista (Figura 1).

Va richiamata l'interazione fra oppioidi e alcool: l'etanolo incrementa l'effetto sedativo della morfina, per cui l'alterazione della vigilanza può rendere pericolosi la guida e l'uso di macchine.

Le interazioni farmacocinetiche sono di difficile previsione. Nell'uso degli oppioidi, il metabolismo da citocromo P450 rappresenta uno dei principali fattori di rischio di eventi correlati al farmaco per interazioni farmacocinetiche (Figura 2),² con evidenza di alcune *associazioni critiche*, spesso sottovalutate, ma da cui possono insorgere problemi importanti; ad esempio, la somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (come ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo o alcuni antibiotici macrolidi) può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di molti oppioidi (Figure 3 e 4; Tabelle 2 e 3). Associare farmaci metabolizzati dal citocromo P450, aumentando il rischio di ADR, può comportare peraltro impatti economici rilevanti.³⁻⁵

Conclusioni

Particolari attenzioni vanno riservate al paziente anziano. L'anziano è il soggetto più esposto ad eventi avversi correlati a farmaci e alle loro interazioni, in riferimento alla poli-terapia e, in particolare, all'esposizione a farmaci oppioidi e alla sua intrinseca fragilità, derivante anche dalle modificazioni farmacocinetiche correlate all'invecchiamento. La gestione del dolore nell'anziano è già stata esaustivamente trattata nel Capitolo di Mauro Carbone e Luigi Magnani,⁶ cui si rimanda, particolarmente per gli effetti collaterali e le reazioni indesiderate. Essa costituisce una delle sfide più importanti per il medico internista nella gestione del dolore cronico.

Tabella 1. Interazioni farmacologiche con i FANS.

Interazione con	Conseguenze
Antiaggreganti piastrinici	Aumentato rischio di sanguinamento con clopidogrel e ticlopidina
Anticoagulanti	Aumento dell'effetto anticoagulante
Metotrexato	Ridotta eliminazione
Corticosteroidi	Aumentato rischio di episodi emorragici a livello gastrointestinale e formazione di ulcere
Diuretici	Aumentato rischio di nefrotossicità
Glicosidi cardiaci	Aumento della digossinemia e esacerbazione dell'insufficienza cardiaca
ASA	Riduzione copertura antiaggregante

Tabella 2. Interazioni farmacologiche con gli oppioidi.

Farmaci coinvolti	Implicazioni conseguenti
Antidepressivi triciclici	Inibizione della glucuron-coniugazione con aumento dei livelli plasmatici degli oppioidi (inibizione rispettivamente non competitiva per la nortriptilina e, viceversa, competitiva, per l'amitriptilina e clomipramina)
Sedativi ipnotici	Potenziamento della depressione del sistema nervoso centrale e in particolare della depressione respiratoria
Tranquillanti antipsicotici	Aumentata sedazione Effetti variabili sulla depressione respiratori Potenziamento degli effetti cardiovascolari (azioni antimuscariniche ed α -bloccanti)
Inibitori delle MAO	Controindicazione assoluta all'uso di tutti gli analgesici stupefacenti per l'elevata incidenza di coma iperpiretico Aumentata incidenza di ipertensione
Metadone e morfina	Ridotto metabolismo degli antidepressivi triciclici, con maggior rischio di tossicità
Metoclopramide	Precoci picchi plasmatici con oppioidi a rilasciato controllato
Meperidina	Gli inibitori delle MAO facilitano l'iperpiressia maligna
Morfina	Interazioni farmacologiche con benzodiazepine, con alterazioni dello stato e riduzione dell'effetto antalgico
Eritromicina	Aumento dell'effetto degli oppioidi
Venlafaxina	Aumento dei livelli di metadone
Ranitidina	Aumenta la disponibilità della morfina e di M-6-G
Rifampicina Difenilidantoina Carbamazepina	Riduzione dei livelli di metadone
Difenilidantoina fenobarbital	Riduzione dei livelli di meperidina
CY2D6 inibitori	↑ livelli di tramadolo ↓ analgesia da idrocodone/codeina
CY2D6 substrati	↑ livelli tramadolo per competizione metabolica
CYP3A4 inibitori	↑ livelli di metadone
CYP3A4 induttori	↓ livelli di metadone
Metadone e morfina	↓ metabolismo di desipramina, con possibile aumentata tossicità

MAO, monoamminossidasi. Modificato da Trescot et al., 2008.⁴

- **Effetti (desiderabili) di tipo sinergico:**
 - paracetamolo + tramadolo
- **Potenziamento di reazioni avverse:**
 - FANS+corticosteroidi,
 - tioridazina+ amitriptilina,
 - tramadolo+ triciclici
- **Effetti antagonisti:**
 - morfina+ naloxone

nessun cambiamento nel livello plasmatico dei farmaci

l'effetto di un farmaco può essere ridotto o aumentato da parte di un altro farmaco

Interazioni farmacodinamiche

I farmaci interagiscono a livello di recettori o enzimi

Effetti:

> Additivo	2 + 2 = 4
> Sinergico	2 + 2 = 6
> Antagonista	2 + 2 = 0

Figura 1. Interazioni farmacodinamiche.

Correlati al Paziente

- Età, comorbilità
- Insufficienza renale/epatica
- Sensibilità agli oppioidi
- Predisposizione genetica

Correlati al farmaco

- Tipo farmaco
- Dosaggio
- Via di somministrazione
- Precedente esposizione al farmaco
- Interazione con altri farmaci

Polimorfismo del gene OPRM1, che codifica per il recettore μ (MOP)

Il più diffuso SNP del gene OPRM1: sostituzione di un nucleotide (A) → (G) nell'esone 1 in posizione 118 (OPRM1:c.118A>G) ovvero scambio di asparagina con aspartato nell'aminoacido numero 40 del recettore

Citocromo P450

Morfina: CYP3A4 e CYP2C8
Codeina: CYP2D6
Idrocodone: CYP2D6
Oxicodone: CYP2D6
Metadone: CYP3A4 e CYP2D6
Fentanyl: CYP3A4

Alterazione del legame con beta-endorfine al MOR:

- ✓ aumento della vulnerabilità all'abuso di oppioidi e alcool
- ✓ una ridotta potenza oppioide

Figura 2. Fattori di rischio per eventi avversi da oppioidi.

Tabella 3. Substrati oppioidi del citocromo P450.

	1A 2	2B 6	2C 19	2D 6	3A 4/5
Alfentanil					*
Buprenorfina					°
Codeina				°	*
Destrometorfano				*	
Diidrocodaina				°	*
Fentanil					*
Idrocodone				°	*
Metadone	°	*	°	°	*
Ossicodone				°	*
Sulfentanil					*
Tramadol		*		°	*

*Via metabolica principale; °via metabolica secondaria. Modificato da Rollason et al., 2008.⁵

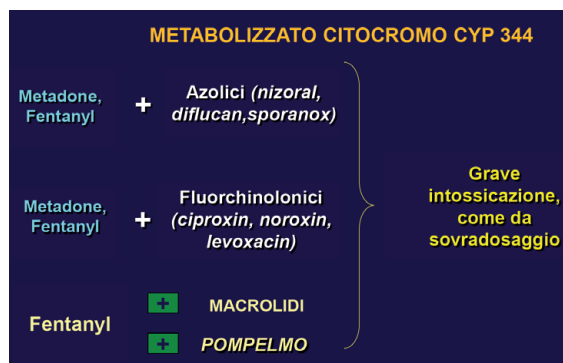


Figura 3. Associazioni critiche.

CYP2C9		
SUBSTRATI	INIBITORI	INDUTTORI
FANS fentona warfarin	fluconazolo ketonazolo metronidazolo itraconazolo ritanovir	rifampicina
Warfarin - fluconazolo: aumento tempo di protrombina (emorragie)		
Warfarin - fluvoxamina: aumento tempo di protrombina (emorragie)		
Fentona - fluconazolo: tossicità da fentona		

CYP1A2		
SUBSTRATI	INIBITORI	INDUTTORI
amitriptilina mapramina clomipramina clozapina propansololo warfarin teofilina	fluvoxamina cimetidina succo di pompelmo	omeprazolo fenobarbitale fentona rifampicina fumo di sigaretta cibi cotti alla brace broccoli
Fluvoxamina - antidepressivi triciclici: aumento effetti triciclici: tremore, secchezza delle fauci		
Fluvoxamina - teofilina: aumento effetti teofilina: tachicardia, aritmie, ansiosità, insonnia, nausea, delirio, convulsioni		
Fluvoxamina - clozapina: aumento effetti clozapina: sedazione eccessiva, ipotensione ortostatica, scialorrea		

CYP3A4		
SUBSTRATI	INIBITORI	INDUTTORI
mapramina amitriptilina venlafaxina Sertralina	fluvoxamina fluoxetina sertralina paroxetina venlafaxina	carbamazepina desametazone fenobarbitale fentona rifampicina
Benzodiazepine (alprazolam, triazolam, midazolam)		
ketonazolo astemizolo	ketonazolo itraconazolo fluconazolo	
inibitori delle proteasi		
verapamil, testosterone, teofilina e carbamazepina, desametasone, eritromicina, etimolestradiolo, ciclosporina, lovastatina	cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, inibitori proteasi	

CYP2C19	
SUBSTRATI	INIBITORI
clomipramina diazepam mapramina omeprazolo propansololo	fluoxetina sertralina omeprazolo ritanovir

CYP2E1		
SUBSTRATI	INIBITORI	INDUTTORI
paracetamolo etanolo isoniazide metanolo acidi grassi	disulfiram	etanolo isoniazide ketonazolo

Figura 4. Substrati, inibitori e induttori del sistema citocromo p450. Fonte dati: <http://www.farmacovigilanza.org>

Bibliografia

- Lora PA. Dossier: L’approccio terapeutico al dolore nel paziente fragile e multiproblematico. Riv Soc Ital Med Gen 2011;5:76-81.
- Sanna D. Farmacogenomica degli oppioidi. Polimorfismi recettoriali, metabolismo e trasportatori; 2009. Disponibile a: <http://www.biomedit.it/rivista/2009-10-02.asp>
- Summers K, Puenpatom NR, Ben-Joseph R, et al. Economic impact of potential drug-drug interactions in

- opioid analgesics. J Med Econ 2011;14:390-6.
- Trescot AM, Helm S, Hansen H, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of the American Society of the Interventional Pain Physicians’ (ASIPP) guidelines. Pain Phys 2008;11:S5-S62.
- Rollason V, Samer C, Piguat V, et al. Pharmacogenetics of analgesics: toward the individualization of prescription. Pharmacogenomics 2008;9/7:905-33.
- Carbone M, Magnani L. Approccio alla strategia terapeutica del dolore nell’anziano. Quad Ital J Med 2015;2:72-85.

Quando il farmaco non basta: cenni sulle terapie non farmacologiche ed interventistiche

Domenico Montemurro,¹ Paola Gnerre²

¹Medicina Interna, Ospedale San Bortolo, Vicenza; ²Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona, Italia

Introduzione

In questi ultimi anni le conoscenze sulla terapia del dolore sono rapidamente cresciute e questo ha permesso di mettere a punto particolari tecniche interventistiche definite *invasive* o propriamente dette non farmacologiche che possono essere considerate come il *quarto* gradino nella scala OMS per il controllo della sintomatologia dolorosa.¹ Tutte queste tecniche trovano indicazioni nel trattamento del dolore cronico lombare di varia natura conseguente ad una genesi post-traumatica, post-chirurgica e/o artrosica così come nella gestione del dolore in corso di entesopatie, di malattie reumatologiche come la sindrome di Raynaud, di patologie neoplastiche distrettuali e di dolore conseguente ad arteriopatie obliteranti, arto fantasma e ulcere trofiche di natura vascolare e/o diabetica.² Tali tecniche vengono distinte in *minori* e *magiori* (Tabella 1).

Tecniche minori

Le infiltrazioni locali intra-articolari o peri-articolari, blocchi perinervosi delle faccette articolari, l'iniezione peridurale con o senza il posizionamento del catetere peridurale e il blocco del sistema nervoso autonomo a livello post-gangliare sono considerate le tecniche interventistiche *minori*.³ Tali procedure non devono essere necessariamente applicate solo dopo aver esaurito le strategie farmacologiche, perché pos-

sono perfettamente integrarsi ed essere complementari con i farmaci. Con le infiltrazioni locali, l'iniezione o il catetere epidurale si somministrano *single shot* farmaci nelle sedi di origine della patologia o lungo le vie nervose afferenti sensitive o efferenti simpatiche. Mediante i blocchi nervosi si interrompe la conduzione di un nervo periferico attraverso l'iniezione di un anestetico locale in prossimità dei tronchi. Tutte queste tecniche interrompono la nocicezione con buon controllo della sintomatologia dolorosa.^{4,5}

Infiltrazione intra-articolare o peri-articolare

L'infiltrazione intra-articolare o peri-articolare consiste nella somministrazione di anestetico locale e/o di un cortisonico e/o di acido ialuronico direttamente nello spazio articolare sede della sintomatologia dolorosa. Questa tecnica è indicata sia nei processi infiammatori acuti e subacuti (con dolore e limitazione funzionale) specie quando ha fallito il trattamento farmacologico e/o fisioterapico sia in patologie degenerative delle articolazioni in fase algica. Le più frequenti patologie di utilizzo sono quindi le patologie osteo-degenerative, le entesopatie e le malattie reumatologiche.³

Infiltrazione peridurale

L'infiltrazione peridurale consiste nella somministrazione direttamente nello spazio peridurale di un farmaco antiinfiammatorio, tipicamente un cortisonico, associato ad un anestetico locale. Il cortisone ha lo scopo di ridurre l'irritazione del nervo mentre l'anestetico locale di bloccare le vie di conduzione nervosa nell'area in cui è applicato. L'infiltrazione peridurale non può essere considerata una *cura* per i sintomi associati a compressione nervosa ma uno strumento terapeutico per alleviare il dolore per un periodo variabile da settimane a mesi. In casi limitati può interrompere il circolo infiammatorio e garantire una analgesia permanente (Figura 1).⁶

Posizionamento di catetere peridurale

Questa tecnica si basa sul posizionamento percutaneo di un catetere nello spazio peridurale sacrale, lombare, toracico o cervicale al fine di somministrare

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova 30, 17100 Savona, Italia.
Tel.: +30.019.8404082.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright D. Montemurro e P. Gnerre, 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:113-117

Tabella 1. Sommario delle terapie interventistiche.

Minori	Maggiori
Infiltrazioni locali intra-articolari o peri-articolari Iniezione peridurale con o senza il posizionamento del catetere peridurale Blocco del sistema nervoso autonomo a livello post-gangliare Blocco delle faccette articolari	<i>Tecniche neurolesive:</i> Termolesione dell'innervazione delle faccette articolari Termolesione dell'innervazione delle articolazioni sacro-iliache Termorizotomia retrogasseriana trigeminale percutanea Neurotomie viscerali Trattamenti intradiscali
	<i>Tecniche di neuro modulazione:</i> Stimolazione del midollo spinale Stimolazione nervosa periferica Neuromodulazione spinale farmacologica
	<i>Peridurolisi endoscopica/endoscopia chirurgica del rachide:</i> Cifoplastica

in modo continuo o intermittente farmaci anti-dolorifici variamente associati ad anestetici locali e steroidi. È indicato per il trattamento del dolore di tipo distrettuale (es. radicolopatia del rachide, ernia paraforaminale/metastasi) e del dolore conseguente a neuropatia erpetica-diabetica, a crolli vertebrali in attesa di stabilizzazione, ad arteriopatia necrotizzante e a dolore da cancro distrettuale. L'obiettivo è il mantenimento di una condizione di controllo del dolore per un periodo prolungato (settimane o mesi). Possibili complicanze con questa tecnica includono la dislocazione del catetere, la possibile gestione non sterile dell'impianto (soprattutto a livello domiciliare), la comparsa di fibrosi da irritazione conseguente alla presenza del catetere e/o dei farmaci con dolore alla somministrazione e/o alterato assorbimento del farmaco stesso. Questa procedura richiede inoltre l'accettazione e la collaborazione da parte del paziente e dei suoi caregiver. L'infusione del farmaco può avvenire attraverso l'ausilio di un elastomero o di una pompa infusionale. Gli elastomeri sono semplici, resistenti e a basso costo ma hanno un flusso fisso e impreciso e sono ingombranti mentre le pompe sono precise e programmabili ma hanno alti costi iniziali e sono fragili e complesse da utilizzare.⁷

Blocco del sistema nervoso autonomo a livello post gangliare

L'azione analgesica di questa procedura si esplica attraverso la somministrazione di farmaci quali la lidocaina, i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), gli steroidi e soprattutto la guanetidina che bloccano il sistema nervoso simpatico tissutale in prossimità della lesione. Le principali indicazioni sono rappresentate dalle sindromi algiche come la distrofia simpatico riflessa, l'algodistrofia, le sindromi regionali complesse e le arteriopatie organiche e funzionali degli arti come ad esempio la sindrome di Raynaud (Figure 2 e 3).³

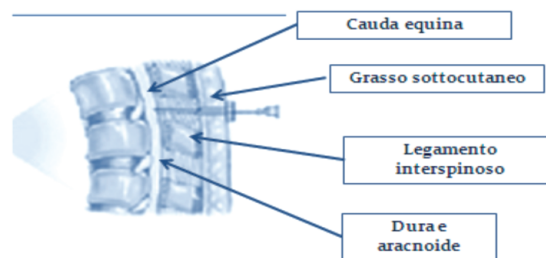


Figura 1. Infiltrazione epidurale.

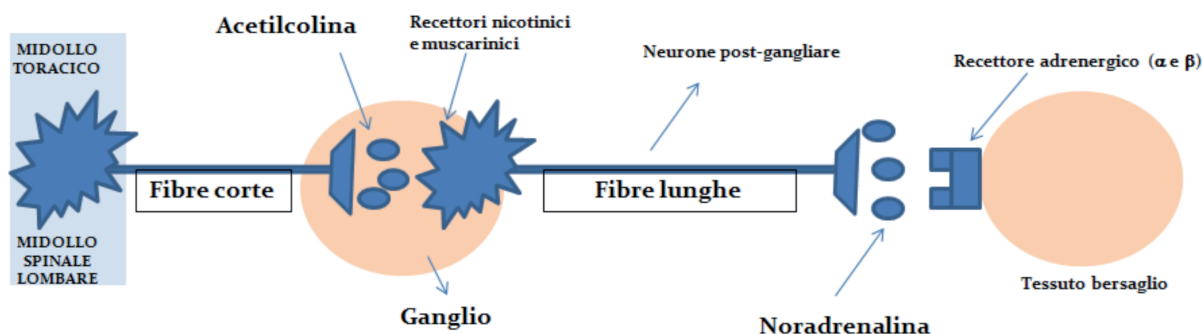


Figura 2. Sistema simpatico.

Tecniche maggiori

Le tecniche interventistiche *maggiori* includono le tecniche neurolesive e le tecniche di neuro modulazione.

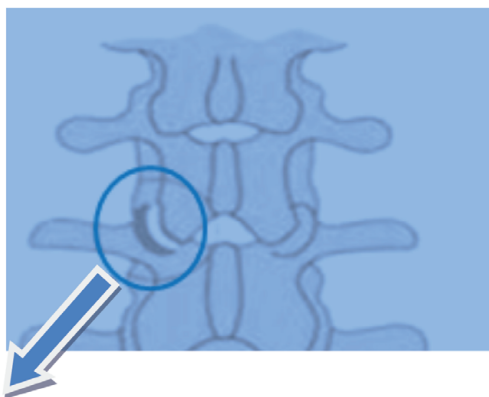
Da sottolineare come queste procedure ad eccezione dei trattamenti intradiscali sono da impiegare solo dopo aver utilizzato appropriatamente le terapie farmacologiche per via orale, rettale, sottocutanea ed endovenosa e le tecniche invasive a minore aggressività.³

Tecniche neurolesive

Obiettivo delle tecniche neurolesive è la lesione delle fibre nocicettive con risparmio delle fibre afferenti per il tatto e la propriocezione e delle fibre nervose efferenti motorie e simpatiche. Le tecniche neurolesive includono la termolesione percutanea a radiofrequenza delle faccette articolari, delle articolazioni sacro-iliache, la termorizotomia retrogasseriana trigeminale percutanea neurotomie viscerali e i trattamenti intradiscali.³

Termolesione dell'innervazione delle faccette articolari

La termolesione dell'innervazione delle faccette articolari detta anche neuro-ablazione o neurolisi termica consiste nella denervazione dei nervi delle faccette articolari e in particolare della branca mediale del ramo posteriore del nervo spinale mediante radiofrequenza. Il dolore che origina dalle faccette articolari è generalmente un dolore lombare sordo o acuto, continuo o conseguente ai movimenti che può irradiarsi alle cosce e ai glutei. È generalmente peggiorato dall'estensione della colonna e peggiora con i primi movimenti del mattino. Questa tecnica è pertanto indicata nel dolore in patologie di natura osteo-degenerativa-reumatica non responsive al trattamento farmacologico o in caso di trattamento farmacologico efficace ma non tollerato a causa di effetti collaterali.



Faccette articolari

Figura 3. Blocco delle faccette articolari.

La procedura consiste nell'introduzione, in anestesia locale o generale sotto controllo fluoroscopico radiologico, di sonde in prossimità delle strutture nervose (gangli o rami terminali) che innervano il distretto patologico che genera dolore. La sonda permette di trasmettere corrente a radiofrequenza modulata per intensità che genera una termoablazione/denervazione. La certezza diagnostica dell'origine del dolore si ottiene con la risoluzione della sintomatologia dolorosa dopo infiltrazione con anestetico locale e cortisonico delle faccette articolari interessate. In caso di ricomparsa della sintomatologia dolorosa c'è quindi indicazione all'esecuzione della termolesione. La denervazione delle faccette non è irreversibile in quanto dopo circa 6-12 mesi le fibre della branca mediale lesionata possono riattivarsi.

Termolesione dell'innervazione delle articolazioni sacro-iliache

L'articolazione sacro-iliaca è causa di dolore lombare nel 15% dei pazienti con lombalgia. La certezza diagnostica anche in questo caso si ottiene attraverso la risoluzione del dolore dopo infiltrazioni mirate nell'articolazione stessa con anestetico locale. I pazienti che dopo infiltrazione non ottengono una completa risoluzione della sintomatologia dolorosa sono candidati all'esecuzione della termolesione dell'innervazione dell'articolazione sempre utilizzando un ago di radiofrequenza. Recentemente l'introduzione di una nuova tecnica che con un singolo punto di accesso cutaneo permette di ottenere la termolesione di tutti i piccoli rami nervosi dell'articolazione ha dato ulteriore impulso a questa tecnica. Anche in questo caso la denervazione delle articolazioni sacro-iliache non è irreversibile. Generalmente le fibre nervose si riattivano dopo circa un anno. Pertanto in caso di ricomparsa della sintomatologia dolorosa la procedura può essere ripetuta.

Termorizotomia retrogasseriana trigeminale percutanea

Questa metodica è indicata per il trattamento della nevralgia del trigemino non responsiva a trattamento farmacologico adeguato o quando la terapia farmacologica induce effetti collaterali non tollerabili. La tecnica consiste nell'esecuzione di una termorizotomia del nervo trigemino attraverso un ago di radiofrequenza posto nel ganglio di Gasser afferente di tutte le terminazioni nervose del volto.

Neurotomie viscerali

La neurotomia viscerale si basa sul blocco dell'attività del sistema nervoso autonomo deputato alla conduzione del dolore dei visceri dell'addome superiore. Tale intervento si attua attraverso l'iniezione nel tripode celiaco di una soluzione di anestetico locale e alcool con il fine di lesionare i gangli celiaci

e/o i nervi splanchnici. Tale tecnica trova indicazione per il dolore di patologie neoplastiche interessanti i visceri dell'addome superiore e in corso di angina abdominis.³

Trattamenti intradiscali

I trattamenti intradiscali si dividono in due principali categorie: la decompressione radicolare per via intradiscale (decompressione meccanica e nucleoplastica) e la termolesione dell'innervazione del disco (anuloplastica).³

Decompressione radicolare per via intradiscale

Questa tecnica esplica il suo effetto analgesico riducendo la compressione che il disco erniato o protruso esercita sul nervo. È un'opzione per i pazienti che soffrono di dolore radicolare lombo-sacrale dovuto a ernie del disco contenute, che non si risolve con i trattamenti conservativi. Lo scopo è quello di ridurre le dimensioni della protrusione discale, in modo da evitare la compressione sulla radice del nervo e di conseguenza di ridurre il dolore radicolare. Questo obiettivo può essere raggiunto attraverso un sistema meccanico (*decompressione meccanica*) o chimico o termico (*nucleoplastica*).

Decompressione meccanica

È un metodo per la rimozione meccanica di parte del nucleo polposo del disco intervertebrale. Utilizza una particolare sonda che asporta frammenti del nucleo polposo con l'obiettivo di determinare una riduzione della pressione all'interno del disco e della pressione che il disco esercita sulle strutture circostanti.

Nucleoplastica

La nucleoplastica (o coblazione) riduce la pressione intradiscale dissolvendo il nucleo polposo attraverso l'uso di radiofrequenze. Trova indicazione nel trattamento della sciatalgia refrattaria a trattamento conservativo in assenza di deficit motori dolore conseguente a ernia del disco localizzata a livello cervicale e lombare.

Anuloplastica

La anuloplastica o termolesione dell'innervazione del disco è una procedura percutanea che utilizza una speciale sonda che somministra energia termica nella parte posteriore del disco tra nucleo polposo e anulus cioè direttamente dove sono localizzate le fibre nocicettive. In questo modo si ottiene l'effetto analgesico sia riducendo la funzionalità dei nervi che conducono il dolore che origina all'interno del disco sia riparando la fissurazione dell'anulus che sono alla base della patologia discale di cui il dolore discogenico è il principale sintomo.³

Tecniche di neuro modulazione

Le tecniche di neuro modulazione sono un insieme di tecniche che modificano la trasmissione degli impulsi nervosi indotte, a scopo terapeutico, a livello del sistema nervoso centrale (SNC) (encefalo, midollo spinale) o del sistema nervoso periferico (nervi encefalici e nervi spinali) mediante stimolazione elettrica (*neuromodulazione elettrica*) o somministrazione intratecale di farmaci (*neuromodulazione chimica*). Entrambe le tipologie prevedono l'uso di sistemi impiantabili: elettrodi e generatori di impulsi (neuromodulazione elettrica) o sistemi di infusione (neuromodulazione chimica). Trovano indicazione per il trattamento del dolore in corso di vasculopatie periferiche, della cefalea, dell'angina pectoris ma anche in patologie spastiche e nei pazienti epilettici. Queste tecniche hanno vissuto negli ultimi anni periodi di enfasi e altri di oblio. Oggi state notevolmente ridimensionate e le indicazioni sono abbastanza ridotte per cui possono essere considerate solo dopo aver al meglio utilizzato le terapie farmacologiche e le tecniche invasive a minor aggressività.³

Stimolazione del midollo spinale

La SCS è attuata mediante il posizionamento di elettrocateri (uno o due) sul midollo spinale, collegati a un piccolo generatore di impulsi e una batteria non ricaricabile/ricaricabile totalmente impiantabile. È indicata per il controllo del dolore in vasculopatie in fase avanzata (Burger, Raynaud), neuropatie periferiche post-erpetiche, diabetiche, post-attiniche, patologie del rachide quali stenosi spinale

Stimolazione nervosa periferica

In questa tecnica l'elettrodo viene posizionato direttamente attorno o sul nervo periferico oppure al di sotto, nel sottocutaneo del distretto patologico. L'intervento può essere attuato mediante procedura percutanea o con esposizione del ramo nervoso e posizionamento dell'elettrodo *in situ*.

È indicata per il trattamento del dolore in esiti di interventi per intrappolamento di nervi quali il mediano e il surale.

Neuromodulazione spinale farmacologica

Tale tecnica viene utilizzata nei pazienti con spasticità a eziogenesi cerebrale (sclerosi multipla) o spinale (mielolesi) non responsive alla somministrazione orale di miorilassanti. Si utilizza un farmaco il baclofene, che esplica un effetto miorilassante attraverso un'azione centrale sui recettori gamma spinali.

Periduroli endoscopica/endoscopia chirurgica del rachide

Questa tecnica consiste nell'introduzione di una

Tabella 2. Trattamenti intradiscali.**Decompressione radicolare per via intradiscale**

Decompressione meccanica	Anuloplastica
Nucleoplastica	

Tabella 3. Possibili effetti collaterali delle terapie interventistiche.

Depressione respiratoria
Ipotensione arteriosa
Deficit motori fino alla paraplegia
Ematoma epidurale
Contaminazione del liquor
Emorragia
Iperglicemia
Ipertensione arteriosa
Disturbi gastrici
Altre sequele non prevedibili

videoguida in cui si inseriscono le fibre ottiche per la visione diretta delle strutture anatomiche e gli strumenti operativi per la rimozione o cura della patologia in essere (cicatrici-fibrosi). Trova indicazioni per il trattamento della claudicatio neurogena, causato da esiti di interventi sul rachide oppure da una stenosi del rachide secondaria a discopatie multisegmentarie in osteopatia lieve e/o listesi. Richiede un tempo di circa 40 min, in anestesia locale con sedazione, e permette la dimissione dopo 1 giorno. Ha esiti di guarigione nel 65% dei casi (Tabella 2).³

Cifoplastica

La cifoplastica è una procedura percutanea miniminvasiva per il trattamento di pazienti affetti da una o più fratture vertebrali. La procedura ha l'obiettivo di stabilizzare la frattura vertebrale e di tentare la correzione del danno indotto ripristinando l'altezza del corpo vertebrale. Trova indicazione nelle lesioni vertebrali traumatiche, osteoporotiche, neoplastiche. Attraverso l'inserimento di una cannula all'interno del corpo vertebrale fratturato si inserisce un palloncino che viene gonfiato allo scopo di risollevare il corpo vertebrale fratturato. Dopo aver rimosso il palloncino, si inietta un cemento (polimetilmetacrilato), che solidificandosi in pochi minuti, stabilizzando la frattura (Tabella 2).³

Note conclusive

i) Le tecniche interventistiche *minori* non devono essere necessariamente applicate solo dopo aver esaurito

le strategie farmacologiche, perché possono perfettamente integrarsi ed essere complementari con i farmaci; ii) le tecniche interventistiche *maggiore* ad eccezione dei trattamenti intradiscali sono da impiegare solo dopo aver utilizzato appropriatamente le terapie farmacologiche per via orale, rettale, sottocutanea ed endovenosa e le tecniche invasive a minore aggressività.

In Tabella 3 sono riassunti i principali effetti collaterali delle terapie interventistiche.

Bibliografia

1. Frank JW, Bair MJ, Becker WC, et al. Update in pain medicine for primary care providers: a narrative review, 2010-2012. *Pain Med* 2014;15:425-31.
2. Alford DP, Liebschutz J, Chen IA, et al. Update in pain medicine. *J Gen Intern Med* 2008;23:841-5.
3. Ministero della Salute. Legge 15 marzo 2010, n. 38. Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. GU n. 65, 19/03/2010.
4. Chou R, Huffman LH. Non pharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:492-504.
5. Boswell MV, Trescot AM, Datta S, et al. Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 2007;10:7-111.
6. Suter M. Interventional analgesia. *Rev Med Suisse* 2014;10:297-8 [in French].
7. Veizi E, Hayek S. Interventional therapies for chronic low back pain. *Neuromodulation* 2014;17:31-45.

La gestione del dolore nella fase di fine vita

Sara Alquati, Silvia Di Leo, Massimo Costantini

Unità di Cure Palliative, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italia

Introduzione

Nonostante siano disponibili interventi farmacologici di provata efficacia per gestire appropriatamente il dolore, questo sintomo rimane ancora oggi poco diagnosticato e non appropriatamente trattato, in particolare nei pazienti oncologici.¹ Un buona gestione del dolore è importante nell'intero ciclo di vita di una persona, ma diventa estremamente rilevante, anche da un punto di vista etico, in una fase terminale di malattia. Studi basati su interviste a pazienti con malattia avanzata, hanno evidenziato come un buon controllo del dolore sia uno degli elementi che gli stessi pazienti giudicano costitutivi di una buona fine della vita.² Morire con dolore ha un impatto non solo sul paziente, ma anche sui suoi familiari, che rischiano di conservare per sempre un brutto ricordo di come il proprio caro ha passato le sue ultime ore.

Questo articolo è focalizzato sul dolore alla fine della vita e sulle sue terapie. Ovviamente non esiste una terapia del dolore specifica per la fine della vita, ma esistono una serie di peculiarità che i professionisti devono avere presente per affrontare al meglio questa problematica nell'attività clinica quotidiana.

Riconoscere il fine vita: la morte del paziente come possibilità

La inadeguata qualità delle cure di fine vita è ampiamente documentata in studi effettuati in molti paesi e in tutti i setting di cura, incluso l'ospedale. Questa inadeguatezza può comportare la continuazione di

procedure diagnostiche, esami clinici e trattamenti invasivi, a discapito di un ottimale controllo dei sintomi di natura fisica e psicologica, nonché delle problematiche di natura relazionale e spirituale, influenzando negativamente la qualità della vita sia dei pazienti che dei famigliari.^{3,4}

Riconoscere quando un paziente è alla fine della vita è cruciale per medici e infermieri che devono essere in grado di mettere in atto una serie di interventi terapeutici, assistenziali, relazionali e comunicativi, comunemente definiti *cure di fine vita*, che si pongono come obiettivo prioritario il garantire la miglior qualità di vita possibile al paziente e ai suoi famigliari.³ Garantire un buon controllo del dolore rientra a pieno titolo in questi obiettivi. Non esiste, e non esisterà mai, il test diagnostico che permetta di formulare con certezza la diagnosi di *fine vita*. Nonostante questo, in molti pazienti la sindrome della morte imminente è facilmente identificabile.³ Per riconoscerla, prima di tutto, è importante prenderla in considerazione come possibilità.³ Ad esempio, un irreversibile deterioramento funzionale nei malati oncologici può essere considerato un importante indicatore prognostico in tutti i gruppi di età.⁵ Questo indicatore potrebbe essere utilizzato dai medici per rivalutare il potenziale beneficio di trattamenti aggressivi (ad esempio una chemioterapia), avviare una sensibile ed efficace comunicazione con il paziente e i suoi familiari sulla situazione clinica e prognostica, sulle preferenze e sulle priorità del paziente e, quando possibile e appropriato, mettere in atto le procedure per l'invio ai servizi di cure palliative domiciliari. Un approccio che è stato proposto per aiutare il medico a riflettere sulla possibilità di una morte più o meno a breve termine è quello basato sulla cosiddetta *domanda sorprendente*.⁶ La domanda *...mi stupirei se questo paziente morisse entro...* può essere riferita a diversi orizzonti temporali (1 anno, 3-6 mesi, durante il ricovero).

Il riconoscimento della possibilità che il paziente stia percorrendo una *traiettoria di fine vita* richiede un cambio di approccio da parte del medico e degli altri membri dell'equipe, focalizzato sulla messa a punto di un piano terapeutico coerente con i mutati bisogni di cura del paziente. Il piano di cura andrebbe continuamente aggiornato attraverso un attento monitoraggio della sofferenza causata dai sintomi, allo scopo di

Corrispondente: Massimo Costantini, Unità di Cure Palliative, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, viale Umberto I 50, 42123 Reggio Emilia, Italia.
Tel.: +39.0522.295369 - Fax: +39.0522.295622.
E-mail: massimo.costantini@asmn.re.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright S. Alquati et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:118-122

fornire risposte tempestive ed appropriate. Tra gli interventi terapeutici ed assistenziali indirizzati ai pazienti alla fine della vita quelli finalizzati a garantire un appropriato controllo del dolore rivestono un'importanza prioritaria.

Multidimensionalità del dolore nelle fasi di fine vita

Il dolore è un sintomo molto comune in tutte le patologie e in tutte le fasi di malattia. Negli stadi più avanzati la sua prevalenza aumenta progressivamente e può essere presente in oltre il 70% dei malati, nella maggior parte dei casi, con una intensità giudicata severa dal paziente.⁷⁻¹⁵ In una revisione della letteratura, che ha valutato la prevalenza di sintomi in studi su pazienti con diverse patologie, il dolore era riportato come il sintomo prevalente nella maggior parte dei pazienti con malattia avanzata: nel 35-96% dei pazienti oncologici, nel 63-80% dei pazienti con AIDS, nel 41-77% dei pazienti con patologie cardiovascolari, nel 34-77% dei pazienti con bronco-pneumopatia cronico-ostruttiva e nel 47-50% dei pazienti con malattie renali croniche.¹⁶ In Italia, i risultati di una *survey* condotta su 1271 *caregiver* di pazienti deceduti per tumore finalizzata a valutare la qualità dell'assistenza ricevuta negli ultimi tre mesi di vita, mostrano come il dolore sia stato un sintomo presente nell'oltre l'80% dei pazienti oncologici.¹⁴ Lo stesso studio evidenzia come il 7% dei pazienti non ha ricevuto alcuna terapia antalgica e poco meno dei due terzi hanno ricevuto un trattamento con oppioidi per un dolore moderato-severo.¹⁴ Pochi studi hanno stimato la prevalenza del dolore alla fine della vita. Studi condotti nel setting ospedaliero dimostrano come il dolore non controllato sia presente nel 25-40% dei pazienti alla fine della vita anche pochi giorni prima di morire.^{4,15}

I dati di prevalenza del dolore nei diversi setting assistenziali non sono giustificati alla luce dell'efficacia dei trattamenti disponibili. Diversi studi dimostrano che, quando il dolore viene trattato in accordo con le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), si ottiene un risultato positivo in oltre il 90% dei pazienti.¹⁷⁻¹⁹

I medici generalmente classificano il dolore sulla base della sua posizione, irradiazione, caratteristiche, intensità, frequenza e presentazione sindromica. Questa visione classica, peraltro da mantenere, deve essere integrata con un approccio che tenga conto della natura multidimensionale del dolore.²⁰ Questo è particolarmente importante quando si considerano i pazienti alla fine della vita, dove il dolore non rappresenta semplicemente un'esperienza fisica, ma un'esperienza fortemente soggettiva che riguarda e condiziona tutte le dimensioni esistenziali. L'espressione del dolore influenza ed è influenzata dalla natura terminale della

malattia e si traduce in sofferenza emotiva e spirituale, declino funzionale, dipendenza dagli altri, problematiche comunicative all'interno della famiglia. Cecily Saunders è stata la prima a coniare il termine *dolore totale* per descrivere l'intreccio delle componenti fisiche, emotive, sociali, spirituali del dolore dei malati alla fine della vita.²⁰

Tutte le dimensioni della qualità di vita di una persona, singolarmente o in combinazione, concorrono a determinare e caratterizzare il modo in cui il dolore viene percepito e dovrebbero essere attentamente esplorate in tutti i malati nelle fasi avanzate di malattia. I pazienti alla fine della vita sperimentano spesso sintomi fisici (ad esempio astenia, anoressia, xerostomia, costipazione e confusione) e psico-emozionali (ad esempio angoscia, ansia e depressione) che contribuiscono al carico complessivo della loro sofferenza.^{7,14,19,21,22} Ciascuno di questi sintomi deve necessariamente essere preso in considerazione ed affrontato attraverso risposte terapeutiche mirate contestualmente ad un appropriato approccio al dolore fisico.

Il medico inoltre, così come tutti gli operatori dell'equipe di cura, deve essere consapevole che l'esperienza del dolore e la sua segnalazione da parte del paziente sono influenzati dalle esperienze di vita pregresse, dal livello socio-culturale, dalle aspettative e dalle credenze sul dolore e sul suo controllo, dall'eventuale compromissione delle funzioni cognitive.

La valutazione del dolore alla fine della vita

In generale, una efficace gestione del dolore inizia da una appropriata e puntuale valutazione che comprende la documentazione delle sue caratteristiche, la determinazione del meccanismo fisiopatologico, l'identificazione dei fattori modulanti e di altri sintomi concomitanti, la chiarificazione di un obiettivo personalizzato relativo alle possibilità di controllo del dolore ed una rivalutazione nel tempo.

Ai pazienti deve essere chiesta l'intensità del dolore, la qualità, la posizione e le caratteristiche temporali, come ad esempio l'insorgenza, la durata, la variazione diurna, i fattori che aggravano od alleviano il sintomo. Per misurare l'intensità del dolore si utilizzano generalmente scale di autovalutazione, scelte in base al livello di coscienza del paziente ed alla sua capacità di verbalizzare. Le scale di tipo numerico o verbali sono quelle più frequentemente utilizzate, per la loro semplicità ed attendibilità.³ Il decadimento cognitivo di pazienti con malattia in fase molto avanzata o con localizzazioni cerebrali di malattia, situazioni assimilabili agli stati confusionali, rendono tuttavia difficile la valutazione del dolore con questo tipo di strumenti. Nei pazienti con malattia avanzata, il delirio è spesso presente e la sua prevalenza aumenta nei giorni precedenti il decesso.^{19,23} In questi casi, la va-

lutazione del dolore rimane indispensabile e vanno utilizzate scale basate su un'analisi dei comportamenti e del linguaggio del corpo come la *Pain assessment in advanced dementia (PAINAD) scale*.^{24,25} La PAINAD prevede la valutazione da parte dell'operatore di cinque ambiti che esplorano differenti modalità di manifestazione del dolore: respiro, vocalizzazioni, espressioni del volto, linguaggio del corpo e necessità di consolazione del paziente.

Una appropriata valutazione del dolore va considerata come uno standard assistenziale. Questa valutazione deve essere realizzata con procedure condivise e verificabili e va ripetuta nel tempo secondo specifiche tempistiche, ad esempio una volta al giorno o tutte le volte che il paziente lamenta dolore. Nelle fasi di fine vita, quando è importante riconoscere immediatamente la comparsa di dolore, una valutazione ogni 4-8 ore da parte del personale infermieristico è raccomandata.

Il controllo del dolore nel contesto della rimodulazione dei trattamenti

Il corretto approccio farmacologico per il controllo del dolore, anche alla fine della vita, segue le linee guida dell'OMS imperniate sulla scala a tre gradini che utilizza il paracetamolo, farmaci antinfiammatori non steroidei, oppioidi per il dolore lieve-moderato come la codeina, oppioidi per il dolore moderato-severo come la morfina, l'ossicodone, l'idromorfone, il metadone, il fentanil. La strategia terapeutica viene integrata da farmaci adiuvanti per specifiche condizioni.^{17,18}

Alla fine della vita però, si possono presentare quadri clinici specifici che devono indurre comportamenti e scelte differenti, con la possibilità di dover modificare lo schema di terapia anche con molta frequenza ed elasticità.³ Ad esempio, in un paziente che non sta facendo oppioidi, può essere opportuno iniziare la terapia del dolore con morfina a basse dosi per via sottocutanea. Questo approccio garantisce una rapida risposta con un farmaco a breve durata di azione che può essere somministrato anche se il paziente non può deglutire.

La rimodulazione delle vie di somministrazione alla fine della vita, in particolare dei farmaci per il dolore, è essenziale. In generale, bisogna considerare che per questi pazienti può essere molto faticoso o addirittura impossibile assumere terapia per via orale. In ogni caso va ricordato che verrà un momento in cui il paziente non potrà più continuare ad assumere farmaci per via orale, ma che continuerà ad avere necessità di ricevere una terapia del dolore. Questa situazione va programmata per tempo per evitare che il paziente, che smette di assumere terapie per via orale, rimanga senza la terapia antalgica. Nelle fasi terminali di malattia i farmaci oppioidi assunti per via orale andreb-

bero riconvertiti a morfina, eventualmente lasciando, se presente, la terapia con cerotto di fentanil. La via sottocutanea è una ottima alternativa, con erogazione continua del farmaco (attraverso pompe elastomeriche) o con erogazione del farmaco al bisogno (con boli). In generale, bisogna anche tenere in considerazione che molte terapie farmacologiche per preesistenti disordini metabolici, o dell'apparato cardiovascolare o respiratorio perdono qualunque significato in un orizzonte temporale ridotto.³

In alcuni pazienti, esaurite tutte le terapie per controllare il dolore, il sintomo può risultare insopportabile. In questi casi, in accordo con il paziente, si può prendere in considerazione la *sedazione palliativa*, ovvero la *riduzione intenzionale della vigilanza con mezzi farmacologici, fino alla perdita di coscienza, allo scopo di ridurre o abolire la percezione di un sintomo, altrimenti intollerabile per il paziente, nonostante siano stati messi in opera i mezzi più adeguati per il controllo del sintomo, che risulta, quindi, refrattario*.²⁶ Il sintomo refrattario è *...un sintomo che non è controllato in modo adeguato, malgrado sforzi tesi a identificare un trattamento che sia tollerabile, efficace, praticato da un esperto e che non comprometta lo stato di coscienza*. Questo concetto prevede che, nel definire un sintomo refrattario, il clinico debba assicurarsi che ogni ulteriore intervento terapeutico non possa recare sollievo, o sia gravato da effetti collaterali intollerabili per il malato, oppure sia inadatto a controllare il sintomo in un tempo tollerabile per il malato.²⁷ Per queste ragioni un sintomo refrattario deve essere distinto dal sintomo difficile che risponde, entro un tempo tollerabile per il malato, ad un trattamento palliativo. Il concetto di refrattarietà è meglio definibile per i sintomi fisici che per i sintomi non fisici. La definizione di refrattarietà implica una capacità di valutazione clinica specifica, da effettuarsi, quando possibile, con l'aiuto di una equipe specialistica di cure palliative.¹⁴

La possibilità della sedazione palliativa dovrebbe essere scelta come opzione terapeutica dopo che tutti gli altri interventi possibili sono stati provati, tenendo ben presente alcune caratteristiche di questo intervento: alleviamento di sintomi refrattari e intollerabili per il paziente, la proporzionalità della sedazione rispetto al controllo del sintomo, l'utilizzo di farmaci sedativi a dosaggio adeguato. Il risultato atteso è quindi il sollievo della sofferenza. La scelta della sedazione palliativa deve avvenire in presenza di indicazioni corrette, di un processo decisionale ineccepibile che preveda, tutte le volte che questo è possibile, una pianificazione dell'intervento concordata con il paziente prima che se ne manifesti l'urgenza.³ Va ricordato che la sedazione palliativa in questi casi è unanimemente considerata un intervento appropriato dal punto di vista clinico ed etico.³

La comunicazione con il paziente ed i suoi famigliari

Accompagnare professionalmente un paziente lungo la traiettoria di fine vita implica avviare e mantenere aperto un costante processo di riflessione sull'appropriatezza dei trattamenti in atto in rapporto agli obiettivi di cura per attivare di volta in volta strategie terapeutiche e assistenziali finalizzate a garantire al paziente una morte dignitosa, in linea con i suoi desideri e le sue preferenze. Mettere a punto e aggiornare un piano individualizzato di trattamento nella fasi di fine vita comporta facilitare, quando possibile, nel paziente la comprensione degli obiettivi globali delle misure messe in atto per controllare il dolore e gli altri sintomi che si possono presentare.¹⁴ Partendo dalle conoscenze, dalle aspettative e dalle speranze del paziente è possibile costruire insieme a lui obiettivi realistici e condivisi. I pazienti, quando è possibile, devono essere informati sull'insorgenza di sintomi specifici nel fine vita e rassicurati sulla possibilità che le loro sofferenze siano alleviate. Il dolore in particolare, rappresenta il problema più rilevante sotto il profilo emotivo, nella misura in cui può ingenerare paure ed angosce nel paziente e nei caregiver sentimenti di colpa ed impotenza.

Un processo decisionale di questo tipo viene realizzato in modo più efficace qualora il paziente e i suoi famigliari siano considerati come un unico *sogetto di cura*. Una volta che paziente e famigliari sono stati adeguatamente informati, saranno in una posizione migliore per affermare le loro preferenze in base ai loro valori personali ed obiettivi.³ Per poter garantire buone cure di fine vita, è necessario che sia il paziente che i membri della famiglia possano esprimere le loro preoccupazioni e che queste vengano ascoltate e discusse.

Nel fine vita spesso succede che le condizioni cliniche del paziente non consentano la sua partecipazione attiva alle scelte. In questo caso i famigliari rappresentano i principali referenti dell'equipe per avere informazioni relative alle preferenze del paziente e per le decisioni conseguenti. È opportuno che la comunicazione sulla diagnosi di terminalità e sulla necessità di rimodulare le terapie sia effettuata a partire da un'adeguata conoscenza e dalla considerazione prioritaria dei desideri e della volontà della persona malata.^{3,28}

Criticità in un'appropriata gestione del dolore

Le criticità e gli ostacoli ad un appropriato trattamento del dolore sono presenti in tutte le fasi di malattia. Una recente revisione della letteratura descrive le motivazioni di un inadeguata valutazione e terapia del dolore da parte dei medici. Nonostante le scale di valutazione del dolore siano semplici, facili da usare

ed affidabili, solo una percentuale compresa tra il 7 al 43% dei medici utilizza questi strumenti nella pratica assistenziale e raramente impiega questionari multidimensionali per valutare altre componenti. Una percentuale di medici compresa tra il 30 ed il 51%, inoltre, ritiene che i pazienti esagerino le loro valutazioni del dolore per attirare l'attenzione. Solo un piccolo numero riferisce di seguire nella pratica clinica le linee guida di gestione dell'OMS.²⁹

Un'altra motivazione alla base di una cattiva gestione del dolore è data dalla riluttanza dei medici a somministrare farmaci oppioidi. Spesso i medici iniziano ad usare gli oppioidi quando il paziente è in una fase di morte imminente. La paura della dipendenza da oppioidi potrebbe essere alla base della loro reticenza a somministrarli più precocemente. Lo scarso utilizzo degli oppioidi non può però da solo spiegare l'inadeguato controllo del dolore. Da numerosi studi emergono anche un frequente non appropriato uso dei farmaci, in particolare gli oppioidi, spesso dati a dosi ridotte e con tempi di somministrazione irrazionali e la mancata pianificazione nella documentazione clinica di una terapia al bisogno.²⁹ È ragionevole ipotizzare che il possesso di adeguate conoscenze influisca su un'efficace gestione del dolore.

Un altro potenziale ostacolo ad una corretta gestione del dolore è rappresentato dalla scarsa comunicazione da parte di medici e infermieri al paziente ed ai famigliari sull'utilizzo specifico degli oppioidi e i loro effetti collaterali. Questo può contribuire ad una sottovalutazione del dolore da parte dei pazienti che non vogliono assumere il farmaco per false credenze, come, ad esempio l'associazione dell'uso della morfina alla morte imminente. A fronte di questo, esistono evidenze che sostengono il ruolo dell'educazione nella gestione del paziente con dolore.³⁰ Tuttavia l'ampia variabilità tra gli interventi già testati rende difficile produrre una specifica raccomandazione per un programma efficace di educazione.

Conclusioni

Nella fase di fine vita, gli operatori hanno solo una possibilità di *fare la cosa giusta* e garantire eccellenti cure di fine vita ai pazienti e ai famigliari. La paura di morire con dolore è comune in tutti i pazienti, indipendentemente dalla diagnosi. Tutti gli studi dimostrano quanto questo sia importante.² Esistono linee guida che garantiscono, se correttamente applicate, un buon controllo del dolore anche alla fine della vita.³ Medici ed infermieri in tutti i setting, ma soprattutto in ambito ospedaliero dove la loro presenza è garantita 24 ore su 24, 7 giorni su 7, dovrebbero essere in grado di garantire ai pazienti e ai loro familiari che il loro ambito assistenziale è libero dal dolore e da ogni sofferenza evitabile.

Bibliografia

1. Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:4149-54.
2. Singer PA, Martin DK, Kelner M. Quality end-of-life care. Patients' perspectives. *JAMA* 1999;281:163-8.
3. Costantini M, Borreani C, Grubich S. Migliorare la qualità delle cure di fine vita. Un cambiamento possibile e necessario. Centro Studi Erickson; 2008.
4. Beccaro M, Caraceni A, Costantini M, on behalf of the ISDOC Study Group. End-of-life care in Italian hospitals: quality and satisfaction of care from the caregivers' point of view. Results from the Italian Survey of Dying Cancer Patients (ISDOC). *J Pain Symptom Manage* 2010;39:1003-15.
5. Costantini M, Beccaro M, Higginson IJ. Cancer trajectories at the end of life: is there an effect of age and gender?. *BMC Cancer* 2008;8:127.
6. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). End of life care and outcomes. Appendix A, publication N. 05-E004-2 (December 2004).
7. Conill C, Verger E, Henriquez I, et al. Symptom prevalence in the last week of life. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:328-31.
8. Mercadante S, Casuccio A, Fulfarò F. The course of symptom frequency and intensity in advanced cancer patients followed at home. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:104-12.
9. Komurcu S, Nelson K, Walsh D, et al. Common symptoms in advanced cancer. *Semin Oncol* 2000;27:24-33.
10. Dault RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982;50:1913-8.
11. Elliott SC, Miser AW, Dose AM, et al. Epidemiologic features of pain in paediatric cancer patients: a co-operative community-based study. *Clin J Pain* 1991;7:263-8.
12. Hearn J, Higginson IJ. Cancer pain epidemiology: a systematic review. In: Bruera E, Portenoy RK, eds. *Cancer pain. Assessment and management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. pp 19-37.
13. Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313:84-94.
14. Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M, et al. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol* 2009;20:729-35.
15. Shalini D, Bruera E. Assessment and management of pain in terminally ill. *Care Clin Office Pract* 2011;38:195-223.
16. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:58-68.
17. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-3.
18. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1640-6.
19. Yennurajalingam S, Braith F, Bruera E. Pain and terminal delirium research in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2005;21:93-119.
20. Saunders C. *The management of terminal malignant disease*. London: Edward Arnold; 1978.
21. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, et al. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:83-93.
22. Homs J, Walsh D, Rivera N, et al. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. *Support Care Cancer* 2006;14:444-53.
23. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000;160:786-94.
24. Warden V, Hurley AC, Volicer L, et al. Development and psychometric evaluation of the pain assessment in advanced dementia (PAINAD) Scale *J Med Dir Assoc* 2003;4:9-15.
25. Costardi D, Rozzini L, Costanzi C, et al. The Italian version of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:175-80.
26. Morita T, Tsuneto S, Shima Y. Definition of sedation for symptom relief: a systematic literature review and a proposal for operational criteria. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:447-53.
27. Cherney NI. Sedation in response to refractory existential distress: walking the fine line. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:404-6.
28. Rabow MW, Hauser JM, Adams J. Supporting family caregivers at the end of life. *JAMA* 2004;291:81-93.
29. Lockett T, Davidson PM, Green A, et al. Assessment and management of adult cancer pain: a systematic review and synthesis of recent qualitative studies aimed at developing insights for managing barriers and optimizing facilitators within a comprehensive framework of patient care. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:229-53.
30. Bender JL, Hohenadel J, Wong J, et al. What patients with cancer want to know about pain: a qualitative study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:177-87.

Le competenze del medico ospedaliero internista nella gestione del dolore

Franco Berti,¹ Roberto Nardi,² Giuseppe Civardi³

¹Medicina Interna III, AO San Camillo-Forlanini, Roma; ²Medicina Interna, Bologna; ³UOC Medicina Interna, Day Hospital Oncologico Ematologico, Presidio Ospedaliero della Val d'Arda, Fiorenzuola d'Arda (PC), Italia

Introduzione

Il dolore è uno dei problemi più riconosciuti della medicina moderna. Esiste tutt'ora un gap importante tra le aspettative ed esigenze dei cittadini e le reali competenze dei professionisti, probabilmente per un'ancora adeguata formazione di base. Per ottenere risultati espliciti è necessario declinare le competenze richieste in tema di gestione del dolore, con modalità di formazione e sistemi di valutazione moderni ed efficaci, utili anche per implementare audit clinico-organizzativi nella gestione del dolore.

La diagnosi e terapia del dolore

La valutazione ed il trattamento del dolore sono ormai considerati elementi imprescindibili di qualità delle Unità Operative Ospedaliere. Nonostante l'importanza data dalla Legge 38 del Marzo 2010, i dati del recente studio europeo APPEAL (*advancing the provision of pain education and learning*) dimostrano che oltre l'80% delle Scuole mediche europee non prevedono alcun corso didattico specifico sulla terapia del dolore, con la conseguenza che molti medici sono impreparati e che il dolore cronico è di fatto sottovalutato. Tale carenza di conoscenze fra i medici è un'evidente barriera a qualsiasi efficace trattamento del dolore.¹ Ciò pone in maniera urgente il tema della competenza del medico internista nella gestione del

dolore. La Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) già nel 2011 aveva proposto la sua visione sul tema delle competenze professionali del medico internista ospedaliero, considerando, tra l'altro, anche il problema del dolore.² In questo nostro contributo, vengono descritte specificamente le competenze degli Internisti ospedalieri nella gestione del dolore cronico, particolarmente nei pazienti anziani, sia al fine di eventuali valutazioni delle stesse, che allo scopo di delineare obiettivi formativi e progetti educazionali specifici. Il modello proposto è quello già presentato, secondo diverse *griglie* di competenze, differenziate per responsabilità in funzione dei ruoli degli Internisti (Tabella 1). Non abbiamo qui considerato specifiche procedure alternative alla terapia farmacologica anestesiológica e interventi di competenza algologica-interventistica, ascrivibili a *competenze distintive*, disponibili solamente in rari casi nei reparti internistici. Vanno invece considerate ed ulteriormente implementate le conoscenze per un'utilizzo sistematico delle tecniche loco-regionali *elementari* (infiltrazioni sottocutanee, sottofasciali, tronculari, plessiche con anestetici locali a lunga durata d'azione), allo scopo di ridurre e/o abolire il dolore post-traumatico e da procedure.³

Le competenze cliniche richieste all'internista

Di seguito sono schematicamente riportate le competenze cliniche richieste all'internista nella gestione del dolore, in funzione delle conoscenze, abilità ed attitudini, documentazione, organizzazione, miglioramento e ricerca, comunicazione, utili anche ai fini di possibili eventi formativi, secondo livelli differenziati di professionalità attesa.⁴⁻⁶ Sono anche riportati i possibili strumenti di valutazione delle competenze indicate, differenziando le competenze *puramente teoriche* da quelle ascrivibili al *fare* (Figura 1)⁷ (Tabella 1).

Nella valutazione della *clinical competence* uno strumento impiegato è quello del MINI-CEX (Figura 2).⁸

Corrispondente: Roberto Nardi, via C. Pavese 16/2, 40141 Bologna, Italia.
Tel.: +39.335.8291342.
E-mail: nardidoc48@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Berti et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:123-132

Tabella 1. Clinical competence in medicina interna per la valutazione del dolore.

Obiettivo formativo	Competenze di base	Professionalità ottimale	Professionalità eccellente	Competenze distintive	Strumenti di valutazione
Conoscere i meccanismi fisiopatologici e le vie del dolore	X				Colloquio, MCQ
Conoscere le diverse tipologie del dolore	X				Colloquio, MCQ
Conoscere la scala dell'OMS della terapia del dolore	X				Caso clinico simulato, MINI-CEX, MCQ, OSCE
Effettuare un'anamnesi dettagliata, con la descrizione del dolore, la sua probabile fonte e la sua severità	X				MINI-CEX, OSCE
Conoscere e utilizzare le scale del dolore in relazione alla tipologia di paziente	X				Caso clinico simulato, MINI-CEX, MCQ, OSCE
Effettuare la ricognizione farmacologica, con la raccolta di informazioni complete e accurate su farmaci e altri prodotti (anche non convenzionali) assunti dal paziente	X	X			MINI-CEX, OSCE
Saper effettuare la storia psico-sociale e riconoscere il contesto psico-dinamico del paziente nei confronti della malattia principale, identificando i fattori che contribuiscono al dolore e quelli che potrebbero avere un impatto sulla gestione	X	X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, MCQ, OSCE
Saper condurre un esame fisico per determinare la probabile fonte di dolore	X				Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Saper interpretare gli esami diagnostici per determinare l'origine del dolore, particolarmente quando si sospetta una malattia acuta alla base del dolore	X				Caso clinico simulato, MCQ, OSCE
Stabilire le priorità ed un piano di trattamento	X				Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Determinare la via appropriata, il dosaggio e la frequenza di agenti farmacologici, in base alle caratteristiche specifiche del paziente	X				Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Formulare un primo piano di gestione del dolore, in base alle migliori e più aggiornate evidenze scientifiche	X				Caso clinico simulato, MINI-CEX, MCQ, OSCE
Fornire al paziente le informazioni sui metodi analgesici: vie di somministrazione dei farmaci (orale, sublinguale, sottocutanea, IM, IV), analgesia inalatoria, analgesia controllata dal paziente, sulle tecniche epidurali e regionali; sui possibili effetti collaterali e le complicanze			X		Caso clinico simulato, MINI-CEX, MCQ, OSCE
Rivalutare la severità del dolore e determinare la necessità di una terapia crescente e/o terapie adiuvanti			X		Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE

Continua nella pagina seguente

Tabella 1. Segue dalla pagina precedente

Obiettivo formativo	Competenze di base	Professionalità ottimale	Professionalità eccellente	Competenze distintive	Strumenti di valutazione
Titolare gli oppiacei a breve e lunga azione secondo l'effetto desiderato		X			MCQ
Applicare le scale di conversione nella terapia con oppioidi in funzione delle esigenze clinic		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Gestire la terapia del dolore, in funzione del singolo caso		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Gestire il dolore anche nei casi più complessi o con dolore resistente			X		Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Gestire il <i>breakthrough pain</i>		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Diagnosticare e gestire il trattamento iniziale del dolore neuropatico		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Gestire la terapia del dolore nel periodo post-operatorio			X		Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Proporre le misure appropriate nei pazienti con dolore persistente/invariato nel periodo postoperatorio e con dolore acuto non chirurgico persistente/invariato nei reparti medici		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, MCQ, OSCE
Modulare la terapia con oppioidi		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Rivalutare la severità del dolore e determinare la necessità di una terapia crescente e/o terapie adiuvanti		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Prevedere, contrastare e gestire le reazioni avverse e gli effetti collaterali correlati alla terapia del dolore (depressione respiratoria e sedazione, nausea, vomito, stipsi, prurito, ecc.), compreso l'impiego degli antidoti, in particolare negli anziani	X				Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Conoscere e gestire le interazioni dei farmaci antidolorifici con i farmaci più comunemente usati dagli anziani	X				Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Effettuare tecniche algologiche invasive (iniezioni nei punti <i>trigger</i> , blocchi del simpatico - ganglio stellato, simpatico lombare, analgesia epidurale, neurolisi del plesso celiaco, neurolisi toracica epidurale, neurostimolazione del midollo spinale, ecc.)				X	DOPS, OSCE
Documentare le proprie competenze tecniche, mediante una <i>check list</i> delle competenze in un portfolio personale		X			MINI-CEX
Lavorare in team in un contesto di dimensione multi-professionale		X			MINI-CEX
Disporre di strumenti di valutazione e di comunicazione interprofessionale sulle necessità per la gestione del dolore nell'ambito dell'equipe multidisciplinare		X			MCQ

Continua nella pagina seguente

Tabella 1. Segue dalla pagina precedente

Obiettivo formativo	Competenze di base	Professionalità ottimale	Professionalità eccellente	Competenze distintive	Strumenti di valutazione
Facilitare la trasmissione delle informazioni necessarie per la gestione dei pazienti attraverso tutte le transizioni di cura		X			MINI-CEX
Promuovere l'imperativo etico e normativo di valutazione sistematica del dolore	X				MINI-CEX
Saper valutare quando il paziente ritiene che l'analgisia è adeguata		X			MINI-CEX, OSCE
Sapere quando chiamare gli specialisti del dolore per rapportarsi con gli stessi		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, MCQ, OSCE
Saper definire quando le esigenze oggettive del paziente si devono limitare alle sole cure palliative		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, MCQ, OSCE
Implementare, con la comunicazione adeguata anche alla famiglia, le cure di <i>fine vita</i> quando indicato e/o desiderato da parte del paziente		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Discutere con i pazienti e le famiglie gli obiettivi strategici nella gestione del dolore e lo stato funzionale, fissando obiettivi condivisi per il loro controllo		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Fornire le spiegazioni dei metodi analgesici adottati: orale, sublinguale, sottocutanea, IM, IV, con farmaci inalatori, mediante analgesia controllata dal paziente, tecniche di analgesia epidurale e regionale e dei relativi possibili effetti collaterali e complicazioni		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Coordinare le risorse disponibili per garantire ai propri pazienti l'adeguato follow-up assistenziale			X	X	Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Coordinare gli sforzi per facilitare il miglioramento della gestione del dolore in ospedale, con gli obiettivi di migliorare i risultati (soddisfazione dei pazienti, riduzione della durata di degenza e dei tassi di ri-ospedalizzazione)				X	Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Coordinare o partecipare agli sforzi (anche di tipo multidisciplinare) per misurare la qualità del controllo ospedaliero del dolore, attraverso audit specifici sulla gestione del dolore in ospedale		X			Caso clinico simulato, MINI-CEX, OSCE
Interpretare e valutare criticamente il valore della ricerca clinica pubblicata sulla gestione del dolore		X			MCQ
Gestire la ricerca clinica in tema di gestione del dolore			X		MCQ, Portfolio
Pianificare e preparare una presentazione sulle diverse problematiche di valutazione/gestione del dolore in una presentazione pubblica dal vivo			X		MCQ, Portfolio

Continua nella pagina seguente

Tabella 1. Segue dalla pagina precedente

Obiettivo formativo	Competenze di base	Professionalità ottimale	Professionalità eccellente	Competenze distintive	Strumenti di valutazione
Sviluppare moduli didattici, percorsi clinico-assistenziali finalizzati a facilitare l'effettiva gestione del dolore in ambito ospedaliero, con l'obiettivo di migliorare la soddisfazione dei pazienti, ridurre la durata di degenza e i tassi di ri-ospedalizzazione				X	MCQ, Portfolio

OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità; IM, intramuscolare; IV, intravenosa.

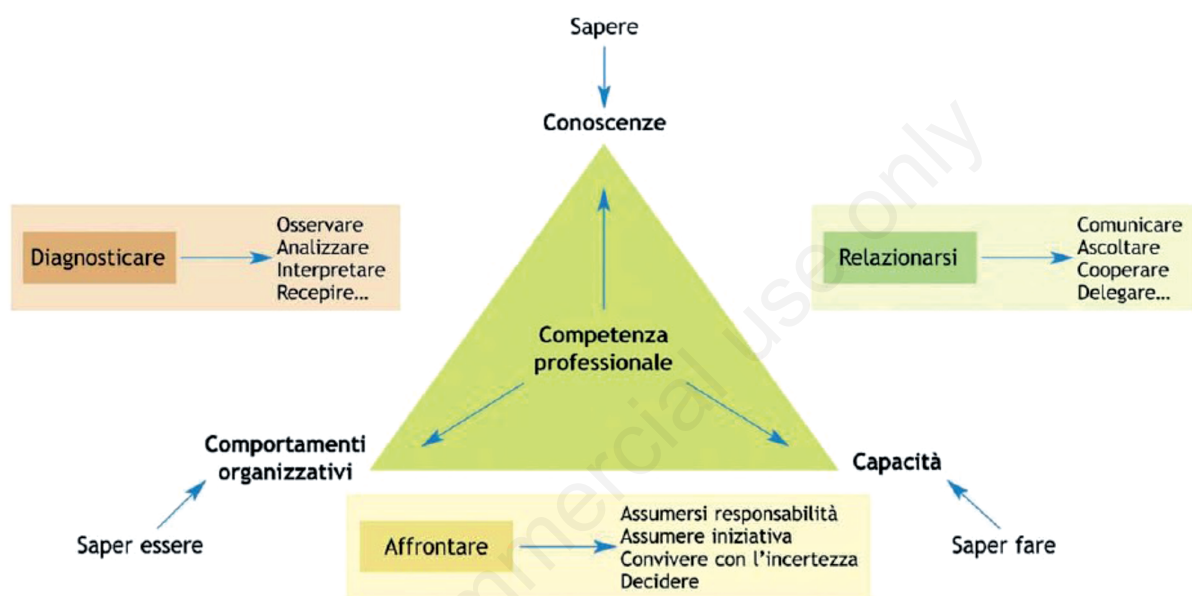


Figura 1. La piramide delle competenze: sapere, saper fare, saper essere. Modificata da Mathieu et al., 2011.⁷

Objective structured clinical examination for pain management

Uno degli strumenti più consolidati nella valutazione della competenza clinica è costituito dall'*objective structured clinical examination* (OCSE).⁹⁻¹⁶

Descrizione

L'OCSE (tradotto in italiano come *esame clinico strutturato obiettivo*) è costituito da un insieme di prove (stazioni) che l'esaminando deve superare in successione. In ogni stazione l'esaminando deve affrontare un compito prefissato, corrispondente ad una competenza clinica specifica, rispondendo ad un gruppo di domande per iscritto o oralmente o mettendo in atto direttamente dei comportamenti. Il numero delle stazioni è in funzione delle competenze che

si vogliono valutare: la letteratura indica un *range* che va da un minimo di 10 ad un massimo di 25 stazioni. Il tempo a disposizione dell'esaminando è solitamente prestabilito e limitato, max 10 mi per le prove più complesse, prendendo spunto dal fatto che nelle situazioni reali il tempo è sempre limitato. I criteri per valutare l'esecuzione di una specifica prova sono predefiniti: viene stabilita in anticipo qual è la prestazione attesa ottimale e sulla base di questa sono costruiti gli strumenti di valutazione, sotto forma, ad esempio, di liste di controllo e/o griglie di valutazione, in modo da garantirne l'obiettività. Questi strumenti sono compilati da esaminatori esterni o da pazienti simulati presenti nelle varie stazioni. Con questo metodo possono essere valutati in uno stesso esame più competenze cliniche, come ad esempio: abilità di base, procedure, capacità di soluzione di problemi clinici, *communication skills*, abilità di *counseling* o di edu-

SPECIALIZZAZIONE	MEDICINA INTERNA				ENTE DI APPARTENENZA	
NOME DEL VALUTATO					ENTE DI APPARTENENZA	
IL MEDICO VALUTATO È GIÀ STRUTTURATO DA PIU' DI CINQUE ANNI	SI		NO		PRECEDENTI VALUTAZIONI DI COMPETENZA CLINICA IN MEDICINA INTERNA ACCREDITATE	Specificare:
					si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
VALUTATORE					ENTE DI APPARTENENZA	
VALUTATORE dott/prof						
VALUTATORE dott/prof						
VALUTATORE dott/prof						
CONTESTO ASSISTENZIALE	REPARTO DI RICOVERO IN MEDICINA INTERNA					
DIAGNOSI PRINCIPALE DI AMMISSIONE						
DIAGNOSI SECONDARIE E PRINCIPALI COMORBILITÀ ESISTENTI	1. 2. 3.					
PROBLEMA PREVALENTE OGGETTO DI VALUTAZIONE	DOLORE					
CONTESTO: COMPLESSITÀ DEL CASO E PROFESSIONALITÀ	COMPETENZE DI BASE	OTTIMALE	ECCELLENTE	COMPETENZE DISTINTIVE		

VALUTATE SECONDO UNA SCALA DA 1 A 6 I SEGUENTI ITEMS DI PERFORMANCE CLINICA:	Al di sotto delle aspettative		Nei limiti della media	Secondo le aspettative	Al di sopra delle aspettative		Note
	1	2	3	4	5	6	
Capacità di valutazione anamnestica dei problemi del paziente							
Esame obiettivo							
Comunicazione con il Paziente							
Giudizio clinico complessivo e selezione delle priorità							
Professionalità espressa esplicita							
Capacità di organizzare l'assistenza in maniera efficace per i bisogni del paziente							
Capacità di garantire l'assistenza complessiva al paziente							

Elementi di eccellenza rilevati				Margini ulteriori di sviluppo consigliati			
Azioni consigliate							
Livello di preparazione descritto al miniCEX							
Nessuno	Scritto	Orale	Web/CD	Tempo dedicato alla valutazione		Tempo dedicato alla discussione e feedback	

Per niente completamente
 Soddisfazione del valuato sul risultato del miniCEX: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Soddisfazione del valutatore sul risultato del sul miniCEX: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

VALUTATORI	VALUTATO

DATA E SEDE _____

Figura 2. Mini clinical evaluation exercise (MINI-CEX) - Proposta di scheda di valutazione. Modificata da Intercollegiate Surgical Curriculum Program (ISCP).⁸

cazione e così via. Le competenze cliniche testate possono essere relative ad una singola area (emergenza, pediatria, ostetricia, ecc.) o ad un intero anno di corso o ad un intero percorso di studi (esame finale di licenza). I contenuti delle stazioni devono essere adeguati alle competenze che si intendono valutare e devono essere accuratamente scelti tra gli obiettivi che il corso ha fissato.

Metodologia

L'esame si può svolgere facendo passare in successione ciascuno degli esaminandi in 3 o più stanze, all'interno delle quali erano state predisposte 2 o 3 stazioni. Il primo esaminando, dopo aver eseguito le prove previste per ciascuna stazione, passa nella seconda stanza e così via. Al termine della prova deve allontanarsi dalla sede dell'esame senza incontrare gli altri studenti in attesa di effettuare l'esame (Tabella 2).

Quando il primo esaminando termina la prima prova, un secondo esaminando viene fatto entrare nella stanza per ridurre al minimo i tempi di attesa e di svolgimento dell'intero esame. Ad ogni stazione tutti gli esaminandi ricevono lo stesso tipo di informazioni at-

traverso la presentazione di un testo scritto che spiega chiaramente in che cosa consiste la prova. Tutto l'esame viene ripreso da una telecamera per valutare la performance dei tutor clinici e gli eventuali problemi connessi alla scelta dei temi e all'organizzazione.

Limiti oggettivi

La *practicability*, cioè la realizzazione pratica dell'esame clinico strutturato, è complessa. L'esame richiede molto tempo per la progettazione e preparazione (individuazione degli obiettivi, costruzione dei casi, delle liste di valutazione, organizzazione delle stazioni). Inoltre, in precedenti esperienze, la sua esecuzione ha richiesto la presenza di 7 tutor clinici come esaminatori ad ogni stazione, di 3 tutor clinici come pazienti simulati, di 3 supervisori con la funzione di coordinare i vari passaggi nelle stazioni e controllare il rispetto delle successioni e dei tempi. Ha richiesto inoltre 2 simulatori, 3 stanze per l'effettuazione delle prove e una stanza per ospitare gli studenti prima dell'esame. Il numero elevato di risorse umane e materiali è uno dei motivi, più volte riportati in letteratura, che ha portato ad un ridotto utilizzo di questo

Tabella 2. Percorso di valutazione con metodo *objective structured clinical examination* della gestione del dolore in ambito internistico.

Stanza/stazione	Prova	Valutazione del paziente: contenuto tematico	Tempo dedicato (min)
1. Conoscenze	1	Tipi e vie del dolore	5
	2	scale del dolore	5
	3	valutazione del dolore nel paziente anziano/demente	5
	4	Via di somministrazione adeguata dei farmaci	5
2. Abilità e attitudini	1	Anamnesi clinica e farmacologia dettagliata	10
	2	Valutazione psico-dinamica del paziente nel contesto della malattia principale	5
	3	Esame obiettivo completo finalizzato alla definizione eziologica del dolore	10
	4	Selezione e valutazione degli accertamenti diagnostici	5
	5	Proporre un primo piano di trattamento, in base alla valutazione del paziente e la selezione delle priorità	5
	6	Rivalutare il paziente in base alla risposta alla terapia attuata, decidere sulla necessità di una terapia crescente e/o di terapie adiuvanti	5
	7	Titolare gli oppiacei, in funzione delle caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche, durata d'azione e degli effetti desiderati, applicando le scale di conversione in funzione delle esigenze cliniche e di un principio di <i>equianalgesia</i>	5
3. Situazioni cliniche particolari	1	Gestire il dolore <i>resistente</i> /difficile	5
	2	Gestire il dolore neuropatico	5
	3	Gestire il dolore post-operatorio	5
	4	Gestire le reazioni avverse e gli effetti collaterali correlati alla terapia del dolore	5
	5	Conoscere e gestire le interazioni dei farmaci antidolorifici (particolarmente con i farmaci più comunemente usati dagli anziani)	5
4. Organizzazione	1	Sapere quando chiamare gli specialisti del dolore per rapportarsi con gli stessi	5
	2	discutere con i pazienti e le famiglie gli obiettivi strategici nella gestione del dolore, fissando obiettivi condivisi per il suo controllo	
	3	fornire le spiegazioni dei metodi analgesici adottati: orale, sublinguale, sottocutanea, IM, IV, con farmaci inalatori, mediante analgesia controllata dal paziente, tecniche di analgesia epidurale e regionale e dei relativi possibili effetti collaterali e complicazioni	5
Fine esame			105'

IM, intramuscolare; IV, intravenosa.

metodo nelle realtà formative. Particolarmente rilevante al fine formativo è il *debriefing* successivo alla prova, ove i docenti rivedono e discutono con i discenti i principali snodi critici analizzando a fondo le interpretazioni date durante la prova.

Osservazione diretta di pratiche procedurali

Descrizione

L'osservazione diretta di abilità procedurali (DOPS) è l'osservazione e la valutazione di una competenza procedurale eseguita da un professionista su un paziente reale (Figura 3).¹⁷ Le competenze procedurali sono note anche come competenze tecniche o pratiche. Le competenze procedurali valutate utilizzando DOPS vanno da procedure relativamente semplici e comuni, come il prelievo venoso, fino ad abilità chirurgiche avanzate. La valutazione da parte di un medico esperto viene effettuata utilizzando una lista di controllo con item predefiniti, una scala di valutazione globale, o una combinazione di entrambi. Per definire correttamente DOPS e distinguerlo da diverse altre valutazioni che portano stretta somiglianza con DOPS devono essere sottolineate alcune caratteristiche chiave di questo strumento di valutazione. In primo luogo, DOPS comporta la valutazione delle competenze procedurali piuttosto che altre abilità cliniche come raccogliere l'anamnesi dei pazienti o l'esecuzione di un Esame obiettivo. In secondo luogo, DOPS comporta la valutazione di uno specifico paziente, piuttosto che una valutazione basata sull'osservazione per un periodo di tempo, come nel caso di *supervisore* o valutazioni di *reparto*. In terzo luogo, DOPS comporta l'esecuzione di procedure su pazienti reali, piuttosto che cadaveri, simulazioni o modelli animali. Dal momento che gli studenti sono osservati esecuzione di procedure su pazienti in contesti reali, il DOPS si pone a livello *Does* della scala di valutazione delle competenze di Epstein.¹⁸ In alcuni programmi vengono utilizzati altri strumenti della valutazione delle competenze procedurali, quali i registri. I registri riportano il numero e i tipi di procedure eseguite per un periodo di tempo, comprese le registrazioni delle complicanze e delle valutazioni informali per le autorità di vigilanza. I registri sono criticati perché non valutano le prestazioni, ma piuttosto sono una misura grezza di competenza. Inoltre, c'è la questione di determinare quante procedure devono essere effettuate per dimostrare la competenza e questo può variare da procedura a procedura e da soggetto a soggetto.

Professional portfolio

Il *professional portfolio* ha l'ambizione di essere uno strumento che rappresenta il punto di raccolta di dichiarazioni atte a dimostrare la continua acquisi-

zione di abilità, conoscenze, attitudini, la comprensione degli obiettivi e i risultati ottenuti. In esso sono riportate le evidenze, solitamente scritte, riguardanti il processo di apprendimento, attestanti il raggiungimento degli obiettivi di sviluppo personale e professionale. Comprende non solamente il curriculum vitae, ma anche una griglia di autovalutazione e un piano di autoapprendimento per il perseguimento e/o mantenimento delle competenze professionali. In particolare il *portfolio valutativo (summative portfolio)*, usato per i *summative assessment*, ovvero per le valutazioni ai fini della validazione della propria esperienza professionale. Gli scopi del portfolio possono essere: documentare le competenze professionali, mettendo in luce la dimensione retrospettiva dello strumento; sostenere la progettualità professionale, mettendo in risalto la dimensione prospettica della transazione da una competenza iniziale a una avanzata. Il *professional portfolio*, quindi, non può configurarsi come una semplice raccolta statistica di informazioni, ma deve costituirsi come uno strumento di accompagnamento del professionista per esplicitare il proprio percorso formativo e valutarne la pertinenza e la rilevanza in rapporto al proprio lavoro al fine di trovare nel proprio dipartimento/unità operativa il *setting* privilegiato di sviluppo formativo e professionale. La costruzione del *professional portfolio* in contesti ad alto valore professionale come la sanità *obbliga* ogni medico a costruire la propria strategia di apprendimento e di sviluppo di carriera, riconosce e incoraggia l'apprendimento autonomo basato sulla riflessione, propone un modello di sviluppo continuo in linea con le aspettative aziendali, documenta la competenza specialistica acquisita, rileva quanto prodotto dall'esperienza personale e costituisce una memoria della storia professionale. Un *professional portfolio* dovrebbe attestare le seguenti evidenze: i) la corretta azione clinica (*good clinical care*); ii) il mantenimento della buona pratica clinica, compresa la casistica nell'ambito del *fare* della propria specialità (*maintaining good medical practice*); iii) la formazione in campo medico, il supporto e l'insegnamento a colleghi meno esperti, ai pazienti e ai loro familiari (*teaching and training, appraising and assessing*); iv) la capacità di relazione con i pazienti (*relationships with patients*); v) la capacità di lavorare in team (*working with colleagues and in teams*); vi) l'integrità morale (*probity*); vii) lo stato di salute personale dell'interessato (*health*).

Checklist

Le *checklist*, hanno già dimostrato di essere un potente strumento per la sicurezza in sala operatoria e pertanto sono state adottate e raccomandate dalla Organizzazione Mondiale della Sanità quale strumento guida per l'esecuzione dei controlli, a supporto delle

Nome del formatore/formatrice		
Ruolo	primario	collega di reparto
		collega di altro ospedale
Nome del medico valutato		
Intervento		
0 Aspirazione con ago-fine 0 Biopsia cutanea 0 ECG 0 Ergometria 0 Funzioni polmonari 0 Gasometria 0 Istruzione ai pazienti per _____	0 Minimal status 0 Catetere venoso centrale 0 Catetere venoso periferico 0 Catetere vescicole 0 Biopsia midollo ossea 0 Puntura articolare 0 Paracentesi 0 Toracentesi	0 Sistemi a Reservoir 0 Sondino nasogastrico 0 Test di Schellong 0 Ventilazione con ambu 0 Infiltrazione loco-regionale del _____ 0 Altro _____
1 = Importanti miglioramenti necessari 10 = Minimi miglioramenti necessari rispetto al livello di formazione NV = Non valutabile	Punti di forza	Punti da migliorare
Preparazione/controlli		
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NV		
Tecnica		
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NV		
Asepsi /sicurezza		
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NV		
Giudizio clinico		
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NV		
Organizzazione/efficienza		
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NV		
Attitudine professionale		
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NV		
Impressione generale		
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NV		
Complessità del problema clinico 0 debole 0 medio 0 elevato Grado di difficoltà		
Tempo richiesto (minuti) Durata osservazione 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 min. di più Durata feedback 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NV		
Firme	Data della valutazione	
_____	_____	

Figura 3. Osservazione diretta di pratiche procedurali Medicina Interna. Modificato da Wragg et al., 2003.¹⁷

équipe operatorie, con la finalità di favorire in modo sistematico l'aderenza all'implementazione degli standard di sicurezza raccomandati per prevenire la mortalità e le complicanze post-operatorie. In analogia con quest'utilizzo si ritiene che le *checklist* siano uno strumento utile anche in altre applicazioni quali la gestione del dolore in quanto lo strumento è utile sia per i cambiamenti di sistema, sia che dei comportamenti individuali, rafforzando gli standard per la sicurezza ed i processi di comunicazione, contrastandone i possibili fattori di fallimento.

Conclusioni

L'attenzione sul problema del dolore in Medicina Interna è ampiamente disattesa nonostante la Legge 38. La valutazione delle competenze rispetto a standard assistenziali preordinati, può essere utile per migliorare la qualità dell'assistenza ai pazienti internistici affetti da dolore cronico. L'adesione agli standard definiti può contribuire alla valutazione delle competenze professionali, anche ai fini della progressione di carriera del medico internista ospedaliero.

Bibliografia

- Mundipharma. A blueprint for pain education - Advancing the provision of pain education and learning (APPEAL study); 2013. Available from: <http://www.efic.org/userfiles/APPEALmediareport.pdf>
- Mazzone A, Nozzoli C, Berti F, et al. The Clinical competence in Internal Medicine. *Ital J Med* 2011;5(3 suppl 1):S1-28.
- Haslam L, Lansdown A, Lee J, van der Vyver M. Survey of current practices: peripheral nerve block utilization by ED physicians for treatment of pain in the hip fracture patient population. *Can Geriatr J* 2013;16:16-21.
- Society of Hospital Medicine. Pain management. *J Hosp Med* 2006;1:28-9.
- Bridgestock C. Key unit in pain management - A handbook for trainees. Pain Education Group West, Scotland School of Anaesthesia; 2011. Available from: <http://www.jet5.com/wossa/docs/Key%20Unit%20Handbook.pdf>
- StaffNet Updates (available through NHSGGC network only): <http://www.staffnet.ggc.scot.nhs.uk/Info%20Centre/For%20Staff/Pages/defaultab9a3786b60b4ecc89158379a2898740.aspx>
- Mathieu G, Greco A, Nardi R, et al. La clinical competence in Medicina Interna. *Ital J Med* 2011;5(1 suppl 2):S17-29.
- Intercollegiate Surgical Curriculum Programme (ISCP). Mini clinical evaluation exercise (MINI-CEX). Available from: <https://www.iscp.ac.uk/>
- Matarese M, De Marinis MG, Tartaglini D, Barbera G. Utilizzo dell'objective structured clinical examination per la valutazione degli studenti del corso di diploma per infermiere. *Nursing Oggi* 1999;1:42-9.
- Harden RM, Stevenson M, Downie WW, Wilson GM. Assessment of clinical competence using objective structured examination. *Br Med J* 1975;22:447-51.
- Van-Aswegen EJ, Basson AA. Clinical evaluation and the OSCE. *Curationis* 1994;17:32-7.
- O'Neill A, McCall JM. Objectively assessing nursing practices: a curricular development. *Nurse Educ Today* 1996;16:121-6.
- Koop AJ, Borbasi SA. Towards enhanced OSCE in Australian nurse education: a contribution from South Africa. *Curationis* 1994;17:40-3.
- Ross M, Carroll G, Knight J, et al. Using the OSCE to measure clinical skills performance in nursing. *J Adv Nurs* 1988;13:45-6.
- Roberts J, Norman G. Reliability and learning from the objective structured clinical examination. *Med Educ* 1990;24:219-23.
- Babbini M. La valutazione dei discenti. In: Ghetti V. (a cura di). *Introduzione alla pedagogia medica (II)*. Milano: Franco Angeli; 1993.
- Wragg A, Wade W, Fuller G, et al. Assessing the performance of specialist registrars. *Clin Med (London)* 2003;3:131-4.
- Epstein RM, Hundert EM. Defining and assessing professional competence. *JAMA* 2002;287:226-35.

Le core competencies dell'infermiere e dell'operatore socio-sanitario nella gestione del dolore cronico

Cristina Autelitano, Silvia Di Leo, Massimo Costantini

Unità di Cure Palliative, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italia

Introduzione

Il dolore, definito dall'*International Association for the Study of Pain (IASP)* come ...*un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno*,¹ è un'evenienza comune in ogni fase del ciclo di vita.

I quadri clinici caratterizzati da dolore cronico rappresentano una delle situazioni a maggior rischio di inadeguata gestione da parte dei curanti. Il dolore cronico, spesso accompagnato ad un'importante componente emozionale, influisce negativamente sulla performance fisica e sociale del paziente, con un forte impatto su tutte le dimensioni della sua qualità della vita.¹

Il paziente con una lunga esperienza di dolore può dimostrare atteggiamenti di sfiducia nei confronti dei curanti² e, d'altro canto, le difficoltà di questi ultimi nel garantire al paziente un buon controllo del dolore possono ingenerare sentimenti di frustrazione. Gli elementi di complessità connessi alla valutazione ed al trattamento del dolore cronico richiedono quindi un approccio globale e multidisciplinare, spesso basato su elevate competenze specialistiche.¹

In questo capitolo saranno presentate e discusse le *core competencies* dell'infermiere e dell'operatore socio-sanitario (OSS) necessarie ad una appropriata gestione del dolore cronico in pazienti affetti da patologie cronico-evolutive in fase avanzata e terminale. L'espressione *core competencies* fa riferimento alle competenze fondamentali e distintive, essenziali ed irrinunciabili che un professionista deve possedere per

poter rispondere in modo efficace, responsabile e sicuro alle domande della comunità. Esse sono identificate considerando il contesto organizzativo nel quale il professionista presta la propria attività lavorativa e si differenziano ed integrano al *core curriculum*, riconducibile al percorso formativo utile al raggiungimento di specifiche competenze professionali.³

Tipi di dolore ed epidemiologia

Agli infermieri è richiesta una buona conoscenza delle tipologie, delle cause e delle manifestazioni del dolore cronico. Questa conoscenza rappresenta una premessa imprescindibile per contribuire, in collaborazione con gli OSS e di concerto con tutti i membri dell'equipe di cura, alla messa a punto, all'attuazione ed alla documentazione di un piano assistenziale personalizzato e continuamente aggiornato.

Il dolore è comunemente classificato in base alle sue caratteristiche eziopatogenetiche e cliniche, alla durata ed alla responsività terapeutica.⁴

Il dolore acuto, associato a un danno tissutale, ad un'inflammatione o ad un processo patologico, ha la funzione di allertare l'individuo rispetto al malfunzionamento dell'organismo o di una sua parte, ed insorge generalmente in conseguenza di interventi chirurgici, traumi, patologie infettive intercorrenti. Indipendentemente dalla sua intensità, esso ha una durata relativamente breve (ore, giorni, talvolta settimane) e, in ogni caso, circoscritta ad un lasso di tempo di non più di tre mesi. Il dolore cronico si caratterizza invece per la persistenza dello stimolo dannoso e/o di fenomeni di auto-mantenimento della stimolazione nocicettiva, anche quando la causa iniziale del dolore stesso è venuta meno. Esso può quindi peggiorare ed intensificarsi con il passare del tempo, persistendo per lunghi periodi (mesi, anni) o per tutta la vita.⁴

Comunemente, e con un certo grado di arbitrarietà, classificato in oncologico e non oncologico, nei paesi sviluppati il dolore cronico colpisce circa il 20% della popolazione adulta. La sua prevalenza tende ad aumentare con l'età e si stima che, all'età di 70 anni, colpisca circa il 79% delle donne e il 53% degli uomini.⁴ Il dolore oncologico può essere cor-

Corrispondente: Massimo Costantini, Unità di Cure Palliative, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, viale Umberto I 50, 42123 Reggio Emilia, Italia.
Tel.: +39.0522.295369 - Fax: +39.0522.295622.
E-mail: massimo.costantini@asmn.re.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright C. Autelitano et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:133-137

relato alla neoplasia primaria o alle sue metastasi, può rappresentare la conseguenza di trattamenti specifici (chirurgia, chemioterapia, radioterapia), o di altri fattori (effetti collaterali delle terapie, infezioni).⁵ Si stima che una percentuale compresa tra il 53% al 90% dei malati oncologici in tutte le fasi di malattia sia affetta da dolore cronico.⁵

Da un punto di vista eziopatogenetico, il dolore può essere classificato in nocicettivo (per l'attivazione diretta dei recettori della nocicezione), neuropatico (diretta conseguenza di una lesione o malattia che colpisce il sistema somato-sensoriale), psichico (attivato da fattori psico-relazionali) e misto (presenza di alcune o tutte le componenti precedenti).¹ La classificazione del dolore su base eziopatogenetica è determinante per impostare interventi efficaci.¹

Barriere ad una appropriata gestione dolore

Sebbene negli ultimi decenni gli studi sul dolore e sulla sua appropriata gestione abbiano conosciuto un aumento esponenziale, questo sintomo risulta ancora frequentemente poco riconosciuto e sotto-trattato. Esistono motivazioni in parte riconducibili agli operatori sanitari, in parte ai pazienti e ai loro familiari.¹

Numerosi studi hanno evidenziato come i curanti spesso considerino il dolore come la conseguenza ineluttabile di determinate procedure o patologie.⁶ Diffusa è anche la convinzione che i pazienti manifestino il dolore attraverso segni osservabili (ad es. espressioni facciali, specifiche posture) o segni rilevabili (ad es. una elevata pressione sanguigna o una aumentata frequenza cardiaca).⁶ Sono molto noti gli studi che documentano il timore di medici ed infermieri ad usare farmaci oppioidi per paura degli effetti collaterali.⁶ La mancanza di tempo e una non adeguata comunicazione tra i professionisti del team di cura, così come l'incapacità di stabilire un rapporto e di entrare in empatia con il paziente, possono contribuire a rendere più difficile la gestione del paziente con dolore.¹

I pazienti, d'altro canto, possono interpretare il dolore come un segno di progressione della malattia ed evitare di riferirlo al personale di cura per il timore di essere sottoposti ad accertamenti e trattamenti specifici.⁶ La riluttanza dei pazienti a segnalare il dolore può essere motivata dalla reticenza ad assumere oppioidi per paura di rimanere dipendenti, dal timore di altri effetti collaterali (ad esempio la perdita di lucidità), o dalla convinzione che questa categoria di farmaci sia riservata ai pazienti alla fine della vita.⁶ Precedenti esperienze personali o familiari possono amplificare l'esperienza sensoriale ed emozionale del dolore.⁶

La valutazione del dolore

Gli infermieri e gli OSS trascorrono, rispetto ai medici, molto più tempo a contatto con il paziente. Di conseguenza, la loro capacità di rilevare, misurare e documentare in modo accurato e sistematico il dolore diventa fondamentale per un suo appropriato trattamento.⁷

Se l'infermiere, a cui è richiesta una conoscenza puntuale del progetto diagnostico-terapeutico del paziente, ha un ruolo chiave per la valutazione del dolore,^{1,8} la capacità richiesta all'OSS è quella di coadiuvare ed integrare l'attività di quest'ultimo osservando, riconoscendo e sapendo riferire il dolore esperito dal paziente, e identificando in che misura il sintomo ha un impatto sulla sua qualità di vita.³

La valutazione del dolore ha l'obiettivo di determinare le caratteristiche (ad es. intensità, qualità e durata) per poterne ipotizzare una causa. La valutazione successiva alla somministrazione della terapia antidolorifica è indispensabile per valutarne l'efficacia o per riconoscere precocemente eventuali effetti collaterali.¹

Per misurare l'intensità del dolore, l'infermiere e l'OSS devono essere in grado di adottare il metodo più adatto in considerazione dello stato cognitivo del paziente. Il dolore deve essere valutato di routine a monitoraggio dell'efficacia del piano di cura, e rivalutato ogniqualvolta si presenti un nuovo episodio, quando aumenta di intensità e quando non viene alleviato da una strategia precedentemente efficace.⁷ Una appropriata misurazione comporta l'utilizzo di strumenti che hanno dimostrato di essere validi e riproducibili. Gli strumenti maggiormente utilizzati nella pratica clinica per il paziente in grado di comprendere e di rispondere sono:⁹ i) la scala analogica visiva (*visual analogic scale*, VAS); ii) la scala di valutazione numerica (*numeric rating scale*, NRS); iii) la scala verbale (*verbal rating scale*).

Un metodo utile in casi specifici, soprattutto a domicilio, è il *Diario del dolore*, in cui al paziente viene chiesto di valutare quotidianamente il dolore, inclusi gli episodi di dolore acuto, l'uso di terapie al bisogno e ogni altro evento possa essere utile per comprendere l'efficacia della terapia prescritta.

Data l'obiettivo difficoltà di valutazione nei pazienti non comunicanti, nei quali il dolore si esprime soprattutto o esclusivamente attraverso vocalizzazioni, specifici atteggiamenti posturali, motori e mimici (agitazione, irrequietezza, lamenti, pianto, grida, affaccendamento, insonnia), è necessario utilizzare scale apposite centrate sull'osservazione. Uno strumento largamente utilizzato per questi pazienti è il *Pain assessment in advanced dementia* (PAINAD), focalizzato sulla valutazione della risposta globale (sensoriale ed emozionale) all'esperienza dolorosa.

L'approccio empatico rappresenta una premessa imprescindibile per condurre qualunque tipo di valu-

tazione. I soggetti con dolore persistente sono particolarmente *competenti* nel riportare e descrivere il proprio dolore; considerare il paziente parte attiva e partecipe del processo di valutazione e di cura rafforza il rapporto di fiducia con gli operatori sanitari e migliora la capacità di questi ultimi di rilevare i bisogni connessi a questo sintomo.²

Accanto all'osservazione del paziente ed all'uso di strumenti validati, è opportuno che l'infermiere e l'OSS siano in grado di esplorare la natura e le principali caratteristiche del dolore attraverso quesiti specifici rivolti al paziente:

Dove sente questo dolore? Il dolore si sposta in altre parti? Dove? Come descriverebbe con parole sue il dolore che prova? Quante volte prova dolore durante il giorno? Quando ha dolore, quanto dura? C'è qualcosa in particolare che le provoca (o le allevia) il dolore?

Le informazioni raccolte e riferite devono essere utilizzate in equipe per la messa a punto di un piano terapeutico personalizzato e costantemente aggiornato.²

Il trattamento del dolore

Come esplicitato all'interno del codice deontologico infermieristico e del documento italiano sulle *core competencies* dell'OSS in cure palliative,^{3,8} infermieri ed OSS sono chiamati ad attivarsi e a lavorare in sinergia rispetto all'obiettivo di prevenire ed alleviare il dolore, adoperandosi affinché vengano implementate tutte le misure necessarie, nel rispetto dei valori e delle preferenze del paziente. La scala analgesica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità fornisce un quadro di riferimento utile per la gestione del dolore. Essa, tuttavia, non sostituisce la necessità di un piano di trattamento personalizzato capace di integrare appropriati interventi farmacologici e non.¹⁰

La prescrizione della terapia farmacologica deve fare riferimento ad alcuni principi fondamentali: i) privilegiare la via orale valutando modalità di somministrazione diverse nelle condizioni in cui essa sia controindicata; ii) rispettare gli intervalli regolari di somministrazione senza attendere la richiesta del paziente; iii) cercare di prevenire l'insorgenza del dolore episodico intenso e, quando si manifesta, trattarlo tempestivamente; iv) personalizzare il trattamento analgesico sulla base della risposta alla terapia, tenendo conto delle volontà e dei desideri del paziente; v) effettuare un follow-up regolare durante gli intervalli di somministrazione; vi) monitorare la comparsa di effetti collaterali.

Gli effetti collaterali sono in larga parte prevedibili (ad es. la stipsi, quasi sempre associata all'uso di oppioidi) e quindi vanno prevenuti utilizzando appropriate strategie terapeutiche ed assistenziali. Quando compaiono, vanno tempestivamente individuati e trattati.¹¹

Gli infermieri sono tenuti ad avere conoscenze pun-

tuali ed aggiornate sulle caratteristiche dei farmaci per il controllo del dolore, e sui loro effetti collaterali.¹² Nonostante la prescrizione farmacologica sia una responsabilità medica, è compito dell'infermiere,⁸ in stretta collaborazione con l'OSS, occuparsi della somministrazione, della verifica dell'efficacia e del monitoraggio degli effetti collaterali. Il livello di competenza con cui queste azioni vengono realizzate può essere determinante nel determinare l'efficacia del trattamento.⁷

Per un appropriato processo decisionale, è indispensabile che i pazienti ricevano informazioni chiare sui farmaci utilizzati, inclusi ovviamente gli oppioidi. L'insorgenza, anche temporanea, di effetti collaterali non precedentemente menzionati, può provocare sfiducia verso gli operatori e verso eventuali altri trattamenti proposti.¹³

Un approccio globale e individualizzato al dolore include l'impiego di trattamenti non farmacologici, che infermieri ed OSS possono utilizzare come utile complemento delle terapie farmacologiche.

Misure di comfort, come istruzioni sul posizionamento e sulle posture da adottare quando si è seduti e in piedi, possono contribuire ad alleviare il dolore e a prevenirne le riacutizzazioni. Altri interventi comprendono l'utilizzo di tecniche cognitive e comportamentali focalizzate, rispettivamente, sulla discussione dei pensieri disfunzionali e delle aspettative relative al sintomo e sull'apprendimento di strategie utili ad affrontare il dolore. Queste tecniche psicologiche possono supportare il paziente nell'affrontare le preoccupazioni e gli altri stati d'animo spiacevoli connessi all'esperienza dolorosa, e possono favorire un senso di autocontrollo.¹¹

Alcuni recenti contributi scientifici, infine, documentano i benefici legati all'uso del massaggio come metodo per alleviare il dolore e promuovere il comfort dei pazienti, riconoscendo il valore del tocco terapeutico come mezzo di comunicazione e di cura.¹⁴ Da una revisione della letteratura su questo tema emerge come i pazienti oncologici sottoposti a massaggi trovino giovamento rispetto al dolore, all'ansia ed alla qualità del sonno, anche quando il massaggio viene effettuato da professionisti con una formazione di base e per quantità limitate di tempo.¹⁵

L'utilizzo di questi interventi non farmacologici, che si caratterizzano per la loro spiccata componente relazionale, richiedono all'infermiere ed all'OSS la capacità di instaurare e mantenere una comunicazione professionale focalizzata sull'ascolto attivo, sull'empatia e sul rispetto del bisogno di riservatezza di ogni individuo.

L'educazione del paziente e della famiglia

L'educazione del paziente e dei suoi famigliari sul significato del dolore, e sull'importanza di un ruolo attivo rispetto ad una migliore gestione di questo sintomo sono state al centro di diverse ricerche infermie-

ristiche.¹⁶ È ampiamente documentato come l'esperienza di assistenza ad un paziente con dolore influisca profondamente anche sul livello di benessere del *caregiver* e come, a propria volta, la capacità del *caregiver* di contribuire ad un'efficace controllo del dolore nel paziente abbia importanti ricadute sulla qualità della vita di quest'ultimo.¹⁷

Pazienti e famigliari possono essere riluttanti ad affrontare il tema del dolore con i curanti, perché concentrati sui trattamenti utili a curare la patologia di base piuttosto che sul controllo dei sintomi. Informazioni coerenti e costanti da parte degli infermieri e degli OSS possono legittimare il paziente ed i suoi famigliari rispetto alla possibilità ed all'importanza di prestare attenzione ad entrambi questi aspetti.¹⁸

Un rapporto di fiducia tra operatori, paziente e famigliari agevola l'acquisizione e la comprensione di informazioni rispetto alle possibili cause ed all'impatto del dolore. Comprendere la fisiologia del dolore può ridurre la paura associata e può favorire nel paziente un maggior senso di controllo su di esso. Insegnare ai pazienti e ai famigliari a valutare l'efficacia di un farmaco per il controllo del dolore utilizzando strumenti appositi, può contribuire ad una gestione continuativa ed efficace di questo sintomo.⁷ La condivisione del piano di cura, inoltre, facilita la compliance del paziente al trattamento e rafforza il suo livello di consapevolezza rispetto alle effettive possibilità di gestione del sintomo.

Etnia e gestione del dolore

Il termine etnia fa riferimento ad una comunità che si caratterizza per l'omogeneità della lingua utilizzata per comunicare, dell'estrazione sociale, della cultura, delle tradizioni, della storia. Anche la risposta individuale e la tolleranza al dolore, così come l'accettabilità delle terapie per il suo controllo sono, almeno in parte, il prodotto di modelli culturali.¹⁹ La mancanza di attenzione verso le specificità culturali dei pazienti può comportare incomprensioni, diffidenza verso gli operatori e problemi nella comunicazione sul dolore.¹

Agli infermieri ed agli OSS si richiede di possedere *competenza culturale*, espressione che fa riferimento alla consapevolezza del ruolo delle differenze culturali nella concezione della medicina, della malattia e della morte, ed al rispetto dell'unicità dei valori del paziente e della sua famiglia.²⁰ Una delle competenze dell'infermiere e dell'OSS consiste nel permettere al paziente di esprimere e spiegare compiutamente il dolore. Qualora il paziente ed i suoi famigliari parlino una lingua diversa da quella degli operatori, questi ultimi devono saper identificare le risorse appropriate (ad es. interpreti o mediatori culturali) per rendere possibile o facilitare una comunicazione efficace al riguardo. Qualora venga identificato come interprete un famigliare, la verifica

del livello di competenza linguistica e la sua disponibilità a rivestire il ruolo di tramite tra l'equipe ed il paziente rappresenta un provvedimento necessario, stante il rischio che una traduzione non corretta influisca negativamente sulla valutazione e sulla appropriata gestione del dolore. Le difficoltà comunicative, ciò nondimeno, si possono verificare anche quando il paziente e gli operatori parlano la stessa lingua: connotazioni differenti date agli stessi vocaboli possono influire sulla puntualità della valutazione e, conseguentemente, sull'appropriatezza del trattamento. La capacità degli infermieri e degli OSS di adattare la propria comunicazione al livello socio-culturale del paziente, e quella di verificare costantemente la comprensione delle domande poste e delle informazioni fornite rivestono un'importanza prioritaria, e rappresentano una competenza di fatto imprescindibile negli attuali contesti sociali di tipo multietnico in cui sempre più spesso si trovano ad operare.²⁰

È importante ricordare che alcuni gruppi etnici hanno particolari concezioni relative al dolore e alle terapie e possono esitare ad esternarlo.¹ Alcune persone credono che provare dolore consenta il raggiungimento di un livello più elevato nella vita ultraterrena, altre sono riluttanti ad assumere farmaci oppioidi a causa di tabù culturali o timori circa il loro uso. Sebbene tali credenze vadano rispettate, l'equipe di cura deve fornire informazioni che permettano al paziente di scegliere consapevolmente se accettare o meno il trattamento proposto per il controllo del sintomo.²⁰

Un piano terapeutico personalizzato per la gestione del dolore, dovrebbe includere il rispetto da parte degli operatori nei confronti di credenze relative all'utilizzo di pratiche di guarigione tradizionali. Alcune culture utilizzano misure non farmacologiche per ridurre il dolore come erbe medicinali, il tocco o terapie energetiche come l'agopuntura e lo yoga. Esprimere disapprovazione verso questi trattamenti o scoraggiare i pazienti rispetto al loro utilizzo può influire negativamente sulla qualità del rapporto con gli operatori e sull'eventualità di permettere al paziente la possibilità di un'integrazione di questi rimedi con terapie scientificamente provate.¹⁹

Conclusioni

Il dolore cronico costituisce una delle esperienze più comuni e frequenti da affrontare nell'esperienza professionale degli infermieri e degli OSS. Un programma di gestione del dolore coordinato e sinergico da parte di queste due figure professionali permette una puntuale valutazione del sintomo, e pone le basi per l'individuazione delle strategie (farmacologiche e non) più idonee al suo controllo. Infine, l'educazione del paziente e della sua famiglia, e la consapevolezza che fattori culturali e linguistici possano influire sulla valutazione e

sulla risposta del paziente al dolore e al suo trattamento, rappresentano aspetti rilevanti ed attuali.

Bibliografia

1. Fink R, Gates R. Pain assessment. In: Ferrel BR, Coyle N, eds. Oxford textbook of palliative nursing, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2010. pp 6, 137-160.
2. Laverty D. The assessment and management of patients with chronic pain. *Cancer Nurs Pract* 2009;8:17-20.
3. Bono L, Di Leo S, Beccaro M, et al. Le core-competencies dell'operatore socio-sanitario in cure palliative. Milano: Franco Angeli; 2013. pp 76-82.
4. Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, et al. The development of chronic pain: physiological change necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Curr Med Res Opin* 2013;29:9:1127-35.
5. Società Italiana di Cure Palliative (SICP). Cure palliative in Italia. Il Core Curriculum dell'infermiere in Cure Palliative; 2013. pp 13-14.
6. Chapman S. Cancer pain part 2: assessment and management. *Nurs Standard Art Sci Oncol* 2012;48:44-9.
7. Registered Nurses' Association of Ontario. Assessment e management of pain; Nursing Best Practice Guideline Canada: 2002. Traduzione di R. Baratti Centro Studi EBN - Direzione Servizio Infermieristico, Tecnico e Riabilitativo Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi - Italia.
8. IPASVI - Federazione Nazionale Collegi Infermieri. Il codice deontologico dell'infermiere. Disponibile a: <http://www.Ipasvi.it/norme-e-codici/deontologia/il-codice-deontologico.htm>
9. Collegio IPASVI di Ferrara. Controllo del dolore in pazienti con il cancro; sintesi delle raccomandazioni. Tratto da "Control of Pain in Patients with cancer - Summary of recommendations" e "Quick Reference Guide" Sign Publication No. 44 - giugno 2000 - banca dati scozzese di linee guida SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
10. Hussain J, Neoh BAK, Hurlow CA. Managing pain in advanced illness. *Clin Med* 2014;14:303-7.
11. Chapman S. Assessment and management of patients with cancer Pain. *Cancer Nurs Pract* 2011;10:28-36.
12. Karahan AY, Kucuksarac S, Soran N, et al. Nurse's knowledge of neuropathic pain. *Neurol Int* 2014;6:43-6.
13. Barrie J. Patient empowerment and choice in chronic pain management. *Nurs Standard Art Sci Oncol* 2011; 25:38-41.
14. Fund ME. Therapeutic massage therapy and health benefits. *Kansas Nurse* 2010;85:6-8.
15. Reaves G, McManis T. Massage therapy as integrative treatment in cancer patients. *Kansas Nurse* 2010;85:9-12.
16. Vallerand AH, Musto S, Polomano RC. Nursing's role in cancer pain management. *Curr Pain Headache* 2011; 15:250-62.
17. Meeker MA, Finnell D, Othman AK. Family caregivers and cancer pain management. *J Family Nurs* 2011; 17:29-60.
18. Martin MY, Pisu M, Kvale EA, Johns SA. Developing effective cancer pain education programs. *Curr Pain Headache* 2012;16:332-42.
19. Callister LC. Cultural influences on pain perceptions and behaviors. *Home Health Care Manage Pract* 2003; 15:207-11.
20. Narayan MC. Culture's effects on pain assessment and management. *Am J Nurs* 2010;110:38-47.

APPENDICE I

Farmaci anti-infiammatori non steroidei e farmaci adiuvanti, farmaci analgesici oppioidi

Giulia Balbi,¹ Maria Cristina Pasquini²

¹UO Medicina Generale 1, Ospedale S. Bortolo, Vicenza, ²UO Oncologia Medica, Ospedale Maggiore, Crema, Italia

Nota

In questa Appendice non è stata considerata la pentazocina che, pur se ancora in commercio per uso parenterale con indicazioni in scheda tecnica per il trattamento del dolore, non è compresa nell'allegato III bis del decreto del Presidente della Repubblica 309/90, riferito ai farmaci stupefacenti per la terapia del dolore che hanno agevolazioni sulla prescrizione ed utilizzo, ovvero quelli riconosciuti nella terapia del dolore. Va sottolineato come alcuni farmaci misti agonisti-antagonisti, come pentazocina e nalorfina,

possono produrre severi effetti psicomimetici, che non sono reversibili con naloxone (e ciò suggerisce che questi effetti indesiderati non sono mediati attraverso i classici recettori oppioidi). Inoltre, pentazocina e nalorfina possono precipitare astinenza in pazienti tolleranti agli oppioidi. A causa di ciò, l'uso clinico di questi farmaci misti agonisti-antagonisti è limitato.

Le Tabelle relative ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), farmaci adiuvanti e farmaci analgesici oppioidi sono disponibili in formato Excel al seguente indirizzo: <http://www.italjmed.org/index.php/ijm/article/view/itjm.q.2015.1/528>

Corrispondente: Giulia Balbi, Medicina Generale 1, sede di Vicenza, viale Rodolfi 37, 36100 Vicenza, Italia.
Tel.: +39.0444753567 - Fax: +39.0444757495.
E-mail: giulia.balbi@ulssvicenza.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright G. Balbi e M.C. Pasquini, 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:138

APPENDICE II

La normativa vigente in Italia in tema di gestione del dolore

Paola Zuccheri

UOC Farmacia Clinica H e continuità H/T, AUSL Bologna, Ospedale Maggiore, Bologna, Italia

Introduzione

I farmaci impiegati nella terapia del dolore appartengono a differenti classi terapeutiche. La normativa di riferimento in materia di medicinali è disciplinata dal decreto legislativo (D.Lgs.) 219/2006 e le modalità di prescrizione dai decreti legge (D.L.) 1/2012 e 95/2012, nonché dal Testo Unico del decreto del Presidente della Repubblica (D.P.R.) 309/90 e successive integrazioni per i farmaci stupefacenti. Nella pratica clinica legata al trattamento del dolore si possono evidenziare anche usi *off label* di farmaci legati non solo ad indicazioni non presenti in scheda tecnica ma anche a utilizzo di dosaggi, vie di somministrazione che si discostano da quanto autorizzato all'immissione in commercio del farmaco. L'uso *off label* è disciplinato dalle seguenti normative: L. 94/98, L. 648/96, decreto ministeriale (D.M.) 08/05/2003, L. 296/2006, L. 244/2007 e 79/2014. In particolari tipologie di dolore si sta consolidando l'uso terapeutico della *Cannabis*. In Italia è in commercio al momento un solo farmaco con indicazioni registrate nel trattamento in seconda linea del dolore in pazienti con sclerosi multipla. *Cannabis* e i suoi derivati sono iscritti nella *Tabella dei Medicinali* sezione B del D.P.R. 309/90 pertanto soggetti alla normativa legata ai farmaci stupefacenti. È possibile l'importazione dall'Olanda di materie prime contenenti *Cannabis* secondo quanto previsto dal D.M. 11 febbraio 1997 e preparazioni magistrali secondo il D.L. 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla L. 8 aprile 1998, n. 94.

Corrispondente: Paola Zuccheri, UOC Farmacia Clinica H e continuità H/T, AUSL Bologna, Ospedale Maggiore, Largo Nigrisoli 2, 40133 Bologna, Italia.
Tel.: +39.051.3172166 - Fax: +39.051.3172173.
E-mail: paola.zuccheri@ausl.bologna.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

© Copyright P. Zuccheri, 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:139-146

Classificazione e modalità di prescrizione dei medicinali per uso umano

I vincoli legislativi che disciplinano i medicinali per uso umano e le modalità di prescrizione derivano dal D.Lgs. 219/2006 e dai D.Lgs. 1/2012 (convertito in L. 7/8/2012 n. 135) e 95/2012 (convertito in L. 24/3/2012 n. 27). All'atto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) o successivamente a valutazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), il medicinale viene classificato in differenti tipologie per le quali sono individuati specifici requisiti di prescrizione:

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Sulla ricetta ripetibile (RR) è obbligatorio indicare la data, il timbro e la firma medico; la validità della ricetta è 6 mesi, ripetibile per 10 volte (tranne per i farmaci della *Tabella dei medicinali* Sez. E, D.P.R. 309/90, la cui validità è di 30 giorni, ripetibile per 3 volte). Se prescritta una quantità maggiore all'unità, la ricetta ha validità per le quantità indicate.

Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta

Per la ricetta non ripetibile (RNR) la prescrizione è valida 30 giorni. È necessario indicare il codice fiscale o il nome e cognome del paziente, il numero di confezioni, il dosaggio, la data, il timbro e firma del medico.

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale

La ricetta ministeriale a ricalco (RMR) è necessaria per tutti i medicinali della *Tabella dei medicinali* sez. A del D.P.R. 309/90, compresi quelli dell'Allegato III-bis del D.P.R. 309/90. Composta da tre copie ove l'originale è trattenuto dal farmacista, una copia per il paziente e una per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). È valida 30 giorni escluso quello di rilascio. Deve essere apposto il timbro del medico con nome, cognome, domicilio e recapito telefonico, data e firma del medico, il nome e cognome del paziente, la dose e la posologia, il numero di confezioni e dosaggio del farmaco. È prescrivibile un solo tipo di farmaco per i

medicinali di cui alla *Tabella dei medicinali sez. A* del D.P.R. 309/90, ovvero due farmaci differenti o lo stesso farmaco con dosaggio diverso, se i farmaci appartengono all'Allegato III-bis. La ricetta è valida per 30 giorni di terapia.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa

Le ricette centri ospedalieri o specialisti (RRL, RNRL) e quelle utilizzabili in ambiente ospedaliero (OSP, secondo determinazione 13.01.2010 con la quale sono state aggiornate le precedenti classi OSP1 OSP2) sono necessarie per i farmaci che richiedono diagnosi e controllo effettuati in ambienti ospedalieri o dallo specialista. Se il medicinale è a carico del SSN limitatamente alla presenza di piano terapeutico o nota AIFA, la prescrizione può essere affidata al medico di medicina generale (L. 448/98, art.70 c.3).

Medicinale non soggetto a prescrizione medica

I farmaci da banco (OTC, SOP) sono soggetti a differenti classi di rimborsabilità da parte del SSN, ovvero: la classe A, che comprende i farmaci essenziali e i farmaci per le malattie croniche erogati a totale carico SSN. Alcuni medicinali sono sottoposti a note limitative alla prescrizione (Note AIFA), cioè sono prescrivibili in fascia A in precise condizioni cliniche (in caso contrario sono in fascia C). I farmaci appartenenti alla classe C sono a totale carico del cittadino ad eccezione delle prescrizioni ai sensi della L. 203/2000, a favore dei pensionati di guerra titolari di pensione vitalizia e ai soggetti affetti da malattie rare, ai sensi del D.M. 18 maggio 2001 n. 279; la classe H è a carico SSN a condizione che i farmaci siano utilizzati in ambito ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile.

L'art. 11 del D.Lgs. 1/2012 ha stabilito che il medico, nel prescrivere un farmaco è tenuto ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario uguali. L'articolo 15, comma 11-bis del decreto-legge n. 95/2012, stabilisce che quando un paziente è curato per la prima volta per una patologia cronica o è curato per un nuovo episodio di patologia non cronica mediante l'impiego di un determinato principio attivo ed esistono sul mercato più medicinali equivalenti a base del principio attivo scelto dal medico, quest'ultimo debba effettuare la prescrizione indicando il principio attivo o il nome commerciale accompagnato dalla denominazione di quest'ultimo. Il medico può rendere vincolante la prescrizione di uno specifico medicinale, indicando la clausola di non sostituibilità con una sintetica motivazione sulla ricetta. L'eventuale differenza di prezzo tra il medicinale dispensato e quello a prezzo

più basso è a carico dell'assistito (ad eccezione degli invalidi di guerra titolari di pensione vitalizia).

Farmaci utilizzati nella terapia del dolore

La scala analgesica per il trattamento del dolore introdotta nel 1990 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) prevede un approccio a 3 livelli in base al dolore rilevato. Nel dolore lieve (1° livello) è suggerito il trattamento con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o paracetamolo±adiuvanti; nel dolore lieve-moderato (2° livello) oppioidi deboli±FANS o paracetamolo±adiuvanti; in quello grave o da moderato a grave (3° livello) oppioidi forti±FANS o paracetamolo±adiuvanti. Quindi riassumendo le categorie dei farmaci individuate sono: analgesici non oppioidi (paracetamolo e FANS); analgesici oppioidi deboli (codeina, tramadolo, ossicodone 5 mg) e oppioidi forti (morfina, metadone, fentanil, buprenorfina, ossicodone >5 mg, idromorfone; adiuvanti (corticosteroidi, antidepressivi, anticonvulsivanti, benzodiazepine, neurolettici ipnotici sedativi, miorilassanti ad azione centrale).^{1,2}

Si rimanda alle Tabelle 1-3³ per le principali caratteristiche dei farmaci utilizzati nella terapia del dolore e le relative modalità prescrittive.

Normativa relativa ai farmaci analgesici oppioidi - farmaci stupefacenti e sostanze psicotrope

L'attenzione al controllo del dolore nel corso degli ultimi anni è aumentata notevolmente evidenziata anche da provvedimenti normativi atti a promuovere l'impiego di farmaci analgesici oppioidi, il cui uso soprattutto in Italia, era notevolmente limitato. Il principale riferimento normativo che disciplina in materia di farmaci stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza è il Testo Unico D.P.R. 309/90, negli anni opportunamente integrato al fine di agevolare l'uso degli stupefacenti nel trattamento del dolore.

La L. 8 febbraio 2001, n.12 - *Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppioidi nella terapia del dolore* - ha introdotto modifiche sostanziali al D.P.R. 309/90. In particolare si evidenzia l'introduzione dell'Allegato III-bis, nel quale sono indicati i principi attivi utilizzati per il trattamento del dolore: buprenorfina, codeina, diidrocodeina, fentanil, idrocodone, idromorfone, metadone, morfina, ossicodone, ossimorfone, tapentadolo, oggetto di particolari agevolazioni, ovvero: i) possibilità di consegna dei farmaci anche da parte di operatori sanitari per quantità terapeutiche, accompagnata da dichiarazione sottoscritta dal medico prescrittore (medicina generale, di continuità assistenziale o ospedaliero) che ne prescrive

l'uso anche in assistenza domiciliare per pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa; ii) le ricette per i farmaci di cui all'Allegato III-bis sono compilate in duplice copia a ricalco per i farmaci *non* a carico del SSN, in triplice copia a ricalco per quelli dispensati da SSN, su specifico ricettario predisposto dal Ministero della Salute, completate da timbro personale del Medico; (*modificata in seguito dalla L. 38/2010 vedi oltre*); iii) la prescrizione può comprendere fino a due preparazioni o dosaggi per la cura di durata non superiore ai trenta giorni. La ricetta deve contenere il domicilio professionale e il numero telefonico del prescrittore da cui è rilasciata; iv) è prevista l'auto ricettazione da parte dei medici per approvvigionamento, detenzione e trasporto per uso professionale urgente. Copia dell'auto ricettazione deve essere conservata dal medico per due anni e il medico deve detenere apposito registro delle prestazioni effettuate; v) gli infermieri che effettuano assistenza domiciliare, i familiari dei pazienti (opportunitamente identificati dal medico o farmacista), sono autorizzati a trasportare quantità terapeutiche dei farmaci accompagnate da certificazione medica che ne indichi la posologia e l'uso a domicilio ad esclusione del trattamento domiciliare degli stati di tossicodipendenza da oppioidi.

Nell'ottica di una continua semplificazione per l'u-

tilizzo dei farmaci analgesici oppioidi nel trattamento del dolore, il D.M. 18 aprile 2007 ha ulteriormente modificato il D.P.R. 309/90 e in particolare: i) gli analgesici oppioidi possono essere prescritti per il trattamento del dolore severo *indipendentemente* dalla sua natura (conseguente a tumori, traumi, fratture ecc); ii) è possibile la prescrizione dei medicinali contenenti analgesici oppioidi in *associazione* con altri principi attivi non stupefacenti (es: codeina+paracetamolo) con ricetta *non* ripetibile o ricetta SSN.

Ulteriori semplificazioni sono state raggiunte con la L. 15 marzo 2010, n. 38 - *Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore*. In particolare: i) attivazione di reti nazionali e regionali per le cure palliative e per la terapia del dolore; ii) individuazione a livello regionale di figure professionali con specifiche competenze ed esperienza nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore anche per l'età pediatrica; iii) standard di accreditamento con definizione di requisiti minimi delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale; iv) obbligo di riportare la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica; v) la modifica dell'art. 14 del Testo Unico 309/90 introduce un ulteriore criterio per la formazione delle tabelle dando la possibilità di includere nella tabella II sezione D (ora *Tabella dei medicinali - sezione D*), alcuni composti utilizzati

Tabella 1. Principali farmaci analgesici non oppioidi.

Classe	Analgesici non oppioidi	Tossicità	Dose media die	Dose max /24 h	Tipo ricetta	Classe SSN	Note
Anilidi	Paracetamolo	Epatica	1,2 g	2-3 g	RR (cpr) OSP (fl)	C	Ridurre la dose max del 50-75% se insufficienza epatica o abuso di alcool
FANS	Ketoprofene	Media gastrolesività	150 mg	200 mg	RR os RNR IM OSP EV RR gtt/supposte	A66* A/H C	Maggiore rischio di gastrolesività nel paziente anziano Cautela/controindicazione nelle patologie allergiche Possono peggiorare la funzionalità renale
	Diclofenac	Bassa gastrolesività	150 mg	150 mg	RR os RR IM RR supposte	A66* A C	Maggiore rischio di gastrolesività nel paziente anziano Cautela/controindicazione nelle patologie allergiche Possono peggiorare la funzionalità renale
	Nimesulide	Epatotossicità elevata	100 mg	200 mg max 15 gg	RNR	A66*	Maggiore rischio epatotossico rispetto agli altri antiinfiammatori
	Ibuprofene	Media gastrolesività	1200 mg	1800 mg	RR os RR gtt/supposte	A66* C	Maggiore rischio di gastrolesività nel paziente anziano Cautela/controindicazione nelle patologie allergiche Possono peggiorare la funzionalità renale
	Naprossene	Alta gastrolesività	1000 mg	1000 mg	RR os RR supposte	A66* C	Maggiore rischio di gastrolesività nel paziente anziano Cautela/controindicazione nelle patologie allergiche Possono peggiorare la funzionalità renale

*Nota AIFA 66 (A66), a carico Servizio Sanitario Nazionale (SSN) limitatamente a: artropatia su base connettivica, osteoartriosi in fase algica o infiammatoria, dolore neoplastico, attacco acuto di gotta. RR, ricetta ripetibile; cpr, compresse; OSP, ambiente ospedaliero; fl, fiale; FANS, farmaci anti-infiammatori non steroidei; os, somministrazione orale; RNR, ricetta non ripetibile; IM, intramuscolare; EV, endovenosa; gtt, gocce. *Modificata da AGENAS, 2010.*³

nella terapia del dolore dell'Allegato III-bis, limitatamente alle forme farmaceutiche diverse da quella parenterale ad esclusione della buprenorfina non transdermica e il metadone. In particolare tali formulazioni sono uscite anche dagli obblighi di registro entrata uscita, essendo passate dalla sezione A della *Tabella dei medicinali* alla sezione D; vi) la prescri-

zione dei farmaci di cui all'Allegato III-bis nell'ambito SSN può essere fatta anche su ricettario SSN anziché sul ricettario RMR. Quindi il ricettario a ricalco rimane da utilizzare obbligatoriamente per i farmaci di cui alla *Tabella dei medicinali* sezione A, per impiego diverso dal trattamento del dolore; vii) il farmacista deve dispensare 30 giorni di trattamento fatto

Tabella 2. Principali farmaci analgesici oppioidi.

Classe	Analgesici oppioidi	Dose iniziale	Dose max /24 h	Titolazione	Tipo ricetta	Classe SSN	Note
Oppioidi minori	Tramadololo	25 mg (10 gtt) ogni 4-6 h	300 mg	Dopo 4-6 dosi	RNR	A	Meccanismo misto oppioide agonista e inibitore re-uptake della serotonina e noradrenalina Presenta effetto tetto
	Tramadololo+ paracetamololo	37,5 mg+ 325 mg 1-2 cpr ogni 6-8 h	8 cpr		RNR	C	Meccanismo: vedere tramadololo + azione centrale del paracetamololo
	Codeina+ paracetamololo	30 mg+ 500 mg	1 cpr ogni 4-6 h	Dopo 3-4 gg	RNR	A/C	7% della popolazione caucasica non risponde (deficit enzima CYPD6 che converte codeina in morfina)
Oppioidi maggiori	Ossicodone a rilascio controllato	5-10 mg x 2	20-40-80 ogni 12 h fino a dose efficace	Dopo 3-5 gg	RNR	A	Effetto immediato, non presenta effetto tetto
	Ossicodone pronto rilascio+ paracetamololo	5-10-20 mg +325 mg	1 cpr ogni 4-6 h		RNR	A	
	Morfina a rilascio ritardato	10 mg x 2	40-80-100 ogni 12 h fino a dose efficace	Dopo 3-5 gg	RNR	A	I metaboliti della morfina possono accumularsi nei pazienti con insufficienza renale o quando sono necessarie alte dosi Non presenta effetto tetto
	Fentanil	12.5-25-50-75 mcg/h in formulazione cerotto, 1 cerotto ogni 72 h	Fino a dose efficace		RNR	A	Il picco dell'effetto della prima dose si verifica dopo 18-24 ore e l'efficacia persiste per 72 +/- 12 ore Non presenta effetto tetto Si raccomanda l'uso dei cerotti solo quando non sia utilizzabile la forma orale Non usare come prima scelta, utilizzare sempre per pazienti già trattati con morfina, 60 mg di morfina solfato/die/os corrispondono a fentanil 25 microgrammi/h
	Buprenorfina	35-52,5-70 mcg/h in cerotto, 1 cerotto ogni 72 h	Fino a dose efficace		RNR	A	Il picco dell'effetto della prima dose si verifica dopo 18-24 ore e l'efficacia persiste per 72 +/- 12 ore Si raccomanda l'uso dei cerotti solo quando non sia utilizzabile la forma orale Non usare come farmaco di prima scelta, utilizzare sempre per pazienti già trattati con morfina
	Idromorfone	4 mg	8-16-32 mg ogni 24 h fino a dose efficace		RNR	A	
	Morfina a rilascio immediato	2,5-10 mg x 6		Dopo 1-2 dosi	RNR	A	Raccomandato per la titolazione iniziale e come dose <i>rescue</i> per il dolore improvviso Non presenta effetto tetto
	Fentanil transmucosale	200-400-800-1200 mcg			RNR	A	Raccomandato come dose <i>rescue</i> per il dolore improvviso Non presenta effetto tetto

SSN, Servizio Sanitario Nazionale; gtt, gocce; RNR, ricetta non ripetibile; cpr, compresse. *Modificata da AGENAS, 2010.*³

salvo il verificarsi di un'eccedenza nella quantità prescritta esclusivamente dovuta al numero di unità posologiche contenute nella confezione. Altrimenti nel caso in cui le ricette presentino una cura superiore ai

trenta giorni, il farmacista consegna un numero di confezioni sufficiente a coprire i trenta giorni di terapia, in relazione alla posologia prescritta, dandone comunicazione al medico prescrittore.

Tabella 3. Principali farmaci adiuvanti.

Classe	Adiuvanti	Dose media die	Dose max /24 h	Titolazione	Tipo ricetta	Classe SSN	Note
Cortico-steroidi	Desametasone	1,5 mg	40-60 mg		RR	A/C (os a seconda del dosaggio)	Usare la dose più bassa possibile per prevenire effetti collaterali da steroidi; anticipare la ritenzione idrica e iperglicemia
	Prednisone	10-20 mg	40-80 mg		RR	A	La sospensione della terapia deve essere graduale
Antidepressivi	Amitriptilina	10-50 mg	150-300 mg	Dopo 3-5 gg	RR	A/C (a seconda del dosaggio)	Significativo aumento di rischio di effetti collaterali di tipo colinergico Dopo l'avvio della terapia ridurre la dose ad un livello ottimale
	Clomipramina	Individualizzata (10-150 mg)	150 mg		RR	A	
Antiepilettici	Carbamazepina Anziani: 100 mg/2 die	200-400 mg	800 mg	Dopo 3-5 gg	RR	A	Controllare funzionalità epatica, emocromo, azotemia, creatinina, elettroliti Prima scelta nella nevralgia del trigemino
	Gabapentin	150-900 mg (a seconda della funzionalità renale)	300-3600 mg (a seconda della funzionalità renale)	Da 3 gg a 3 settimane	RR	A4*	Trattamento dolore neuropatico (nota AIFA 4)* nel paziente adulto Controllare sedazione, atassia, edema
Benzodiazepine	Lorazepam	1-2 mg	10 mg		RR	C	Stati di ansia
	Diazepam	10-30 mg	40 mg		RR	C	Controllo spasmi muscolari (centrale e periferici)
Neurolettici	Clorpromazina	Individualizzato per età del paziente, natura e gravità, risposta terapeutica e tollerabilità del farmaco			RR RNR (fl)	A	
	Levomepromazina	Iniziare con dosi basse			RR	A	
	Perfenazina	Individualizzato per età del paziente, natura e gravità, risposta terapeutica e tollerabilità del farmaco	64 mg		RR	C	
Miorilassanti ad azione centrale	Baclofen	5 mg	5-20 mg x2 o x 3 (200 mg)	Dopo 3-5 gg		A/C (os a seconda del dosaggio) H (fl IM/EV)	Controllare debolezza muscolare, funzione urinaria, evitare sospensione brusca (irritabilità SNC)
	Eperisone	100 mg-300 mg	300 mg		RR	C	Valutare possibile ipotensione se in trattamento con Ca-antagonisti

*Nota AIFA 4 (A4), la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è limitata ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto alle seguenti patologie documentate dal quadro clinico e/o strumentale: nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da *Herpes zoster*, neuropatia associata a malattia neoplastica, dolore post-ictus o da lesione midollare polineuropatie, multineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e della carbamazepina sia controindicato o risultati inefficaci gabapentin, pregabalin neuropatia diabetica duloxetina, gabapentin, pregabalin L'impiego di questi farmaci non è assoggettato a nota limitativa ed è a carico del SSN trattamento della depressione maggiore e disturbo d'ansia generalizzato per duloxetina e della epilessia per gabapentin e pregabalin. RR, ricetta ripetibile; os, somministrazione orale; fl, fiale; IM, intramuscolare; EV, endovenosa; RNR, ricetta non ripetibile; SNC, sistema nervoso centrale. Modificata da AGENAS, 2010.³

La L. 16 maggio 2014, n. 79 (conversione in legge del D.L. 20 marzo 2014, n. 36) in materia di stupefacenti ed impiego *off label* dei medicinali emanato dal Governo al fine di sanare la situazione di vuoto normativo determinatasi a seguito della sentenza della Corte costituzionale n. 32/2014, ha ripristinato la classificazione degli stupefacenti suddivisi in cinque tabelle. L'accertata incostituzionalità della L. 21 febbraio 2006, n. 49 (conversione in legge del D.L. 30 dicembre 2005, n. 272) con la suddetta sentenza della Corte costituzionale, riguarda in particolare la modifica dell'art. 73 del D.P.R. 309/90 dove, sostituendo i commi 1 e 4 si parificavano ai fini sanzionatori le sostanze stupefacenti di cui alle tabelle II e IV previste dal previgente art. 14 a quelle di cui alle tabelle I e II. In pratica la suddivisione in due tabelle (I e II di cui quest'ultima differenziata nelle sezioni A, B, C, D, E) introdotta con la L. 21/2/2006 n. 49, aveva incluso in particolare la *Cannabis* nella tabella I, con conseguente aumento delle sanzioni in caso di detenzione illegittima. Quindi la L. 79 16/5/2014 riporta la classificazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope nella situazione *ex ante*, dove appunto erano previste cinque tabelle in cui le prime quattro (I, II, III, IV) sono elencate le sostanze stupefacenti e psicotrope poste sotto controllo nazionale e internazionale collegate al sistema sanzionatorio per gli usi illeciti.

Nella V, rinominata *Tabella dei medicinali*, suddivisa in cinque sezioni A, B, C, D, E sono invece distribuiti i medicinali di corrente impiego terapeutico in relazione al loro potenziale di abuso. Si precisa che la modifica riguarda esclusivamente la denominazione della V tabella - *Tabella dei medicinali* al posto della precedente *Tabella II*, ma nulla cambia relativamente alle modalità di prescrizione dei farmaci e alle modifiche introdotte con i successivi decreti di integrazione del Testo Unico citati in precedenza. In modo sintetico le tabelle comprendono le seguenti classi di farmaci:

- *Tabella I*: Opioidi e derivati oppiacei (morfina, eroina, metadone ecc), foglie di coca e derivati, amfetamina e derivati amfetaminici (ecstasy e disinger drugs), allucinogeni (dietilammide dell'acido lisergico, mescalina, psilocina, fenciclidina, ketamina, ecc.);
- *Tabella II*: cannabis e i prodotti da essa ottenuti;
- *Tabella III*: barbiturici;
- *Tabella IV*: benzodiazepine;
- *Tabella dei medicinali*: sono inserite le sostanze che hanno attività farmacologica e pertanto usate in terapia e le relative preparazioni farmaceutiche. I medicinali sono suddivisi in sezioni A, B, C, D, E in base al decrescere del loro potenziale abuso. Per i farmaci iscritti nelle tabelle A, B e C è obbligatoria la registrazione della movimentazione di entrata e uscita su apposito registro speciale (art. 60 D.P.R. 309/90) da parte delle farmacie aperte al pubblico, farmacie ospedaliere (comma 1, 2). Le

unità operative delle strutture sanitarie pubbliche e private devono essere dotate di apposito registro di carico e scarico (comma 3). I medicinali di cui ai principi attivi elencati nell'Allegato III-bis del D.P.R. 309/90 contrassegnati da (***) che trovano collocazione nella sezione A, usufruiscono delle modalità semplificate nella terapia del dolore.

Modalità di prescrizione dei farmaci stupefacenti

Le modalità di prescrizione dei farmaci stupefacenti, ovvero di tutti i farmaci che appartengono ad una delle sezioni della *Tabella dei medicinali* del D.P.R. 309/90, sono riassunte in Tabella 4.⁴

Cannabis terapeutica

Le infiorescenze essiccate di *Cannabis sativa* contengono diverse sostanze attive e in particolare il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD). La *Cannabis terapeutica* deve rispondere a specifici requisiti standard di qualità e può aiutare in caso di dolore muscolare o crampi in pazienti con sclerosi multipla, nausea, perdita di appetito e peso legato a AIDS o cancro, nausea e vomito da chemioterapia, dolore cronico neuropatico, sindrome di Gilles de la Tourette e glaucoma resistente alla terapia convenzionale. Tutti i medicinali di origine vegetale a base di *Cannabis* sono riportati nella *Tabella dei medicinali* sez. B del D.P.R. 309/90. In Italia è attualmente in commercio un solo farmaco in spray per mucosa orale, contenente 27 mg THC e 25 mg di CBD ogni mL, autorizzato per alleviare i sintomi di pazienti adulti affetti da spasticità moderata-grave dovuta alla sclerosi multipla che non hanno manifestato risposta adeguata ad altri medicinali. Il farmaco è prescrivibile su RNRL, rilasciata da centri ospedalieri autorizzati, da specialista neurologo; è in classe di rimborsabilità H e la distribuzione ai pazienti deve prevedere movimentazione nel registro di carico e scarico dei farmaci stupefacenti, in punti di distribuzione delle Farmacie Ospedaliere.⁵ In attesa di provvedimenti normativi specifici legati all'uso della *Cannabis terapeutica*, molte Regioni in Italia hanno provveduto a regolamentarne i percorsi di utilizzo e di importazione.

Gli unici prodotti che possono essere impiegati per l'allestimento di preparazioni magistrali sono le sostanze vegetali esportate dall'*Office for Medicinal Cannabis* del Ministero della salute, del welfare e dello sport olandese. Tali prodotti, denominati Bedrocan[®], Bediol[®], Bedrobinol[®] e Bedica[®] sono regolarmente in commercio in Olanda secondo quanto previsto dalle convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti, con specifica autorizzazione dell'*International Narcotics Control Board* (INCB), ma sono sprovvisti di autoriz-

Tabella 4 . Modalità prescrittive farmaci stupefacenti D.P.R. 309/90 - *Tabella dei medicinali sezioni A, B, C, D, E.*

Sezione tabella	A (es. metadone, morfini, flunitrazepam)	B (es. delorazepam)	C (es. pentazocina, fenobarbitale)	D (es. diazepam fiale + allegato III bis riclassificato)	E (es. diazepam cpr)
Buono acquisto e registro entrata e uscita	Sì			No	
Tipo ricetta	<i>Allegato III-bis</i> RMR* o ricetta SSN ^c <i>Altri principi attivi</i> RMR*	RNR	RNR	RNR	RR ^s 3 volte in 30 giorni ^a
Quantità max prescrivibile	<i>Allegato III-bis</i> Uno o due tipi di medicinali diversi (preparati o dosaggi) [#] <i>Altri principi attivi</i> Un solo tipo di medicinale	Non prevista (eccetto fendimetrazina: max 30 giorni di terapia) Allegato III-bis, rimborsabile SSN una terapia max di 30 giorni per ricetta			
Validità	Massimo 30 giorni di terapia 30 giorni (escluso quello di emissione)				
Formalismi (oltre a data e firma medico)	- Nome, cognome paziente - Indirizzo, telefono medico, firma e data - Dosaggio e posologia ⁵ (non obbligatorio indicare a tutte lettere)	- Nome, cognome paziente (o codice fiscale ^{**}) - Data, firma medico e timbro - Non obbligatori indirizzo e posologia - Allegato III-bis con ricetta privata: identificazione dell'acquirente			
Adempimenti farmacista (farmacie convenzionate)	Data, prezzo e timbro Identificazione dell'acquirente/annotazione del documento di riconoscimento valido ^{oo}	Data, prezzo e timbro Allegato III-bis con ricetta privata: comunicazione riassuntiva mensile			
Conservazione	Due anni dall'ultima registrazione sul registro entrata e uscita	Due anni dall'ultima registrazione sul registro entrata e uscita	Sei mesi		

cpr, compresse; RMR, ricetta ministeriale a ricalco; SSN, Servizio Sanitario Nazionale; RNR, ricetta non ripetibile; RR, ricetta ripetibile.

^aD.M. 10/3/2006. Il ricettario prevede un originale e due copie. L'originale è per il farmacista, una copia è per SSN e una copia è per il paziente da conservare quale elemento giustificativo della detenzione, oppure per il medico in caso di auto ricettazione. È compilata in *duplice* copia in caso di farmaci *non* a carico SSN e in *triplice* per quelli a carico SSN. L'utilizzo della RMR per i farmaci della terapia del dolore permette il rimborso SSN su tutto il territorio nazionale, non possibile nel caso di prescrizione su ricetta SSN, vincolata nell'ambito della Regione ove a sede il proscrittore; ^bDecreto 17 marzo 2008 - per i farmaci di cui all'Allegato III-bis prescritti su ricetta SSN è obbligatoria l'indicazione della tipologia di esenzione *terapia del dolore severo*; ^cPossono essere prescritti fino a due medicinali diversi tra loro oppure uno stesso medicinale con due dosaggi diversi, per una cura di durata non superiore ai 30 giorni. Secondo quanto previsto dalla L. 405/2001, art. 9 e 9 *bis* introdotto dalla L. 90/2014, art. 26, è possibile indicare un numero di confezioni superiori a due in caso di patologie croniche con indicazione dell'apposita esenzione, occorrenti per la terapia di trenta giorni; ^dD.Lgs. 219/06 art. 88, Tabella 4 FU: La ripetibilità della vendita dei medicinali soggetti all'obbligo di ricetta medica è consentita, salvo diversa indicazione del medico, per un periodo non superiore a sei mesi a partire dalla data di compilazione della ricetta e comunque non più di dieci volte. L'indicazione da parte del medico di un numero di confezioni superiori all'unità esclude la ripetibilità della ricetta; ^eD.M. 7 agosto 2006: la validità della stessa rimane limitata a 30 giorni con ripetibilità della vendita per non più di tre volte; ^fLa posologia (tempo e modalità) deve essere precisamente indicata anche per consentire al farmacista delle farmacie aperte al pubblico di verificarne la congruenza. Decaduti i formalismi relativi alla scrittura *in tutte lettere*, si possono usare numeri e sigle purché inequivocabili; ^gNota Ministero della Salute del 11/7/06: L'indicazione del codice fiscale del paziente deve ritenersi obbligatoria nel caso in cui il paziente non voglia far comparire sulla ricetta il proprio nome; ^hÈ obbligo del farmacista verificare i formalismi della prescrizione ovvero dispensare tutte le confezioni necessarie in relazione alla terapia indicata fino ad un massimo di trenta giorni. Annoterà inoltre le generalità dell'acquirente maggiorenne e non infermo di mente, con gli estremi di un documento di riconoscimento valido.

Nota: l'approvvigionamento da parte del Medico di medicinali di cui alla *Tabella dei medicinali* A, B e C avviene in due modalità: i) *autorizzazione* (uso professionale urgente) per la quale deve essere utilizzata la RMR (tabella medicinali sez. A e B) e nello spazio destinato all'instestazione del paziente il medico indicherà il proprio e la dicitura *auto prescrizione*, seguita dalla prescrizione e poi il proprio timbro e firma. I medicinali *non* sono dispensabili SSN, ovvero sono a carico del Medico. Per i farmaci di cui alla sezione C deve essere utilizzata la ricetta intestata personale del professionista; ii) *richiesta in triplice copia* (per le normali necessità mediche) per la quale deve essere utilizzato o il ricettario della struttura con timbro e firma del proscrittore o ricettario privato del sanitario. Due copie verranno trattenute dal farmacista per giustificare il movimento di scarico nel registro e l'invio all'autorità sanitaria dove ha luogo l'attività professionale del medico. In entrambi i casi sopra esposti i medici non sono tenuti al rispetto dei limiti quantitativi previsti per le prescrizioni destinate ai pazienti. Non è prevista l'indicazione della posologia e formalismi compilativi. *Modificata da Fogliani, 2010.*⁴

zazione all'immissione in commercio ai sensi delle direttive comunitarie in materia di medicinali ad uso umano e quindi non possiedono indicazioni terapeutiche autorizzate. Le preparazioni magistrali sono quindi regolamentate dall'articolo 5 del D.L. 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla L. 8 aprile 1998, n. 94 e possono essere allestite dietro presentazione di prescrizione medica non ripetibile. L'importazione dall'Olanda dei succitati prodotti deve essere autorizzata da AIFA secondo quanto previsto dal D.M. 11 febbraio 1997 e successive integrazioni, mediante compilazione di apposita richiesta di importazione dei medicinali stupefacenti non registrati in Italia a cura del medico prescrittore, sotto sua diretta responsabilità. Fino a diversa indicazione nazionale/regionale le spese di spedizione, di contratto e relative alla richiesta di permesso, sono a totale carico del paziente.

Uso *off label* dei medicinali

Gli usi *off label* sono definiti come utilizzi di farmaci in situazioni non previste dalla scheda tecnica del prodotto, ovvero autorizzate al momento dell'acquisizione dell'AIC. Si definiscono *off label* gli usi in specifiche popolazioni di pazienti (es. pediatrici), per indicazione, dosaggio, frequenza di somministrazione, durata o via di somministrazione diversi rispetto a quelli autorizzati. L'ordinamento legislativo attuale vieta l'uso di farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate se non sono disponibili sperimentazioni almeno di fase II, ma prevede alcune eccezioni individuate da specifiche normative (94/98, L. 648/96, D.M. 08/05/2003, L. 296/2006, L. 244/2007 e 79/2014). In particolare il comma 4 dell'art. 1 della L. 648/96 prevede che qualora non esista valida alternativa terapeutica siano erogabili a totale carico SSN i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e quelli da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché inseriti in apposito elenco aggiornato dall'AIFA. Il medico che utilizza un farmaco di cui all'elenco della L. 648/96, deve farlo nel rispetto delle condizioni indicate, dichiarando l'assunzione di responsabilità e acquisendo il consenso informato dal paziente. La L. 94/98 (cosiddetta *Legge Di Bella*) dispone all'art. 3 comma 2 che *in singoli casi il medico può, sotto propria responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso informato, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già stata provata quella indicazione terapeutica o via di somministrazione, purché tale impiego sia noto e*

conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. In nessun caso il ricorso a tale modalità prescrittiva prevede il farmaco a carico del SSN. Il D.M. 8/05/2003 regola l'uso *compassionevole* dei farmaci prevedendo l'opportunità di adottare procedure che garantiscono al paziente l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali, qualora non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, di malattie rare o che pongano il paziente in pericolo di vita. Il medicinale può essere richiesto gratuitamente alla ditta produttrice a condizione che sia già oggetto nella medesima indicazione terapeutica, di studi clinici in corso o conclusi, di fase III o di fase II se sussistono condizioni critiche del paziente. I dati disponibili devono essere sufficienti alla formulazione di un parere sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale e devono essere valutati dal Comitato Etico di competenza con successiva notifica al Ministero della Salute. La L. 244/2007 sottolinea come qualsiasi forma di uso *off label* per essere lecita deve riferirsi almeno a studi clinici di fase II, ovvero che almeno ne sia dimostrata la sicurezza e l'efficacia. Infine la L. 74/2014, già citata nella parte relativa ai farmaci stupefacenti, offre la possibilità di autorizzare l'uso di un farmaco *off label* anche se esistono farmaci alternativi con specifica indicazione: la condizione è che sia nota l'efficacia del primo farmaco evidenziata da studi che ne provino l'efficacia per quella patologia anche se non rientra nelle indicazioni autorizzate. Tale legge comporta quindi due aspetti nuovi rispetto alla precedente normativa che disciplinava l'uso *off-label*: la possibilità di inserire un farmaco *off-label* per una determinata indicazione a carico del SSN anche in presenza di altra alternativa terapeutica fra i medicinali autorizzati e il riferimento ai parametri di economicità e di appropriatezza.

Nota

Il presente documento si intende aggiornato alla data di revisione del lavoro, Febbraio 2015.

Bibliografia

1. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:vii139-54.
2. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: WHO; 1986.
3. AGENAS. Dossier 194-2010: Linee di indirizzo per trattare il dolore in area medica; 2010.
4. Fogliani G. La normativa della ricetta medica, prescrizione di medicinali ad uso umano. *Sinfarma - Professione & Sviluppo*; maggio 2010.
5. Regione Emilia Romagna; Commissione regionale del farmaco. Estratto di cannabis sativa in spray per mucosa orale. Documento PTR n.184; luglio 2013.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare *solo online* annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*, coordinata dalla Dr.ssa Paola Gnerre.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica. La selezione è a cura dell'Editor-in-Chief, Prof. Roberto Nardi.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia e margini* 2,54 cm. *Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)]. Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Selvaggia Stefanelli, Marketing Manager
marketing@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via Belli 7 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

PUBBLICATO DA

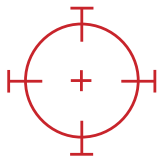
PAGEPress Publications
via G. Belli 7
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.1751762
F: +39.0382.1750481



www.pagepress.org
info@pagepress.org

Patrol

Tramadol cloridrato+Paracetamol



Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PATROL 37,5 mg / 325 mg, compresse rivestite con film
PATROL 37,5 mg / 325 mg, compresse effervescenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene: 37,5 mg di Tramadol cloridrato e 325 mg di Paracetamol.

Una compressa effervescente contiene: 37,5 mg di Tramadol cloridrato e 325 mg di Paracetamol

Eccipienti: giallo tramonto E110.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese effervescenti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PATROL è indicato per il trattamento sintomatico del dolore acuto da lieve a moderato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti (età superiore a 12 anni)

L'uso di PATROL deve essere riservato a quei pazienti in cui è richiesta l'associazione di tramadol e paracetamol per il trattamento del dolore.

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. In generale bisogna scegliere la dose minima efficace.

PATROL compresse rivestite con film: Il dosaggio iniziale raccomandato di PATROL è di 2 compresse. Se necessario, possono essere somministrate ulteriori dosi fino a 8 compresse al giorno (equivalenti a 300 mg di tramadol e 2600 mg di paracetamol).

PATROL compresse effervescenti: Il dosaggio iniziale raccomandato di PATROL è di 2 compresse. Se necessario, possono essere somministrate ulteriori dosi fino a 8 compresse al giorno (equivalenti a 300 mg di tramadol e 2600 mg di paracetamol).

L'intervallo fra le somministrazioni non deve essere inferiore a 6 ore.

PATROL non deve essere somministrato in nessun caso per un periodo di tempo superiore a quello strettamente necessario (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Se, data la natura e la gravità della malattia, è richiesto un trattamento analgesico ripetuto o a lungo termine con PATROL, deve essere effettuato un monitoraggio attento e regolare (con periodi di sospensione del trattamento quando possibile) in modo da valutare se è necessaria la continuazione della terapia.

Bambini

La sicurezza ed efficacia di PATROL non sono state valutate in bambini di età inferiore a 12 anni. Quindi, il trattamento non è raccomandato in questa fascia d'età. Pazienti anziani

Di solito non è necessario adattare la dose nei pazienti fino a 75 anni in assenza di insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta. Nei soggetti anziani oltre i 75 anni, l'eliminazione del farmaco può essere più lenta. Perciò, se necessario, l'intervallo di somministrazione deve essere aumentato secondo le esigenze del paziente.

Insufficienza renale/dialisi e compromissione epatica

Nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica l'eliminazione di tramadol è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione, tenendo conto delle necessità del paziente.

L'uso di PATROL non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale o epatica grave (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Dato che tramadol viene rimosso molto lentamente con l'emodialisi o con l'emofiltrazione, per mantenere l'analgesia, di solito non è necessaria una somministrazione post dialisi.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere con una sufficiente quantità di liquidi. Non devono essere rotte o masticate.

Le compresse effervescenti devono essere sciolte in un bicchiere di acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1 "Elenco degli eccipienti"); Intossicazione acuta da alcool, farmaci ipnotici, analgesici centrali, oppioidi o sostanze psicotrope; PATROL non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con inibitori delle monoamminossidasi o che li hanno assunti nelle ultime 2 settimane (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali o altre forme di interazione");

Insufficienza epatica grave; Epilessia non controllata dal trattamento (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"); Pazienti affetti da grave anemia emolitica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Negli adulti e nei ragazzi con età superiore a 12 anni non deve essere superato il dosaggio massimo di 8 compresse di PATROL al giorno. Per evitare problemi di sovradosaggio, si deve consigliare al paziente di non superare il dosaggio raccomandato e di non utilizzare contemporaneamente altri farmaci contenenti paracetamol (inclusi i prodotti da banco) o tramadol senza il parere di un medico.

In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 10 ml/min), l'uso di PATROL non è raccomandato.

In pazienti con grave insufficienza epatica, PATROL non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Il rischio di un sovradosaggio di paracetamol è maggiore in pazienti con epatopatia alcolica non cirrotica. In caso di insufficienza moderata, dovrebbe essere considerato attentamente il prolungamento dell'intervallo di somministrazione.

PATROL non è raccomandato in caso di grave insufficienza respiratoria.

Il tramadol non è adatto per il trattamento sostitutivo in pazienti con dipendenza agli oppioidi. Il tramadol, sebbene sia un agonista degli oppioidi, non è in grado di sopprimere i sintomi da sospensione da morfina. Sono state osservate convulsioni in pazienti predisposti o in trattamento con farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva, in particolare inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, antidepressivi triciclici, antipsicotici, analgesici centrali o anestetici locali. Pazienti epilettici in buon controllo farmacologico o pazienti predisposti a convulsioni devono essere trattati con PATROL solo se assolutamente necessario. Sono state riportate convulsioni in pazienti in trattamento con tramadol alle dosi consigliate. Il rischio può aumentare se si superano le dosi consigliate di tramadol.

Non è raccomandato l'uso concomitante di oppioidi agonisti-antagonisti (nalbupina, buprenorfina, pentazocina) (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Le compresse effervescenti contengono il colorante giallo tramonto E110 che può causare reazioni allergiche.

Precauzioni d'impiego

Si può sviluppare tolleranza e dipendenza fisica e/o psichica, anche a dosaggi terapeutici. La necessità clinica di un trattamento analgesico deve essere rivalutata ad intervalli regolari (vedere paragrafo 4.2). In pazienti dipendenti da oppiacei ed in pazienti con una storia pregressa di abuso o dipendenza da farmaci, il trattamento deve essere effettuato per brevi periodi e sotto controllo medico.

PATROL deve essere usato con cautela, in pazienti con trauma cranico, in pazienti con tendenza agli attacchi convulsivi, disturbi del tratto biliare, in stato di shock, in pazienti con alterazioni dello stato di coscienza per cause sconosciute, in pazienti con disturbi del centro del respiro o della funzione respiratoria, in pazienti con un aumento della pressione endocranica.

Sintomi di una reazione di astinenza, simili a quelli che avvengono durante la disintossicazione da oppiacei, possono presentarsi anche ai dosaggi terapeutici e con

trattamenti condotti per brevi periodi di tempo (vedere paragrafo 4.8). I sintomi di astinenza possono essere evitati riducendo gradualmente la dose al momento dell'interruzione della terapia, specialmente dopo lunghi periodi di trattamento

In alcuni pazienti il sovradosaggio di paracetamol può causare tossicità epatica.

Raramente sono stati riportati casi di dipendenza e di abuso (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

I sintomi da astinenza, simili a quelli indotti dagli oppioidi, sono: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Altri sintomi, osservati molto raramente dopo brusca sospensione del tramadol, includono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesie, tinnito e sintomi inusuali a carico del SNC.

È stato riportato, in uno studio, un aumento dei ricordi intraoperatori a seguito della somministrazione di tramadol durante un'anestesia generale con enflurano e ossido d'azoto. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni, deve essere evitato l'uso di tramadol in corso di anestesia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

È controindicato l'uso concomitante di:

Inibitori non selettivi delle monoamminossidasi

Rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremori, confusione e coma.

Inibitori selettivi delle monoamminossidasi A

Estrapolazione da inibitori non selettivi delle monoamminossidasi

Rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremori, confusione e coma.

Inibitori selettivi delle monoamminossidasi B

Sintomi di eccitazione centrale che evocano una sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremori, confusione e coma.

In caso di recente terapia con inibitori delle monoamminossidasi, devono trascorrere 2 settimane prima del trattamento con tramadol.

Non è raccomandato l'uso concomitante di:

Alcool

L'alcool aumenta l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi.

L'effetto sul livello di attenzione può rendere pericolosa la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

Evitare l'assunzione di bevande alcoliche e di medicinali contenenti alcool.

Carbamazepina ed altri induttori enzimatici

Rischio di riduzione dell'efficacia e di una minor durata d'azione, dovuta a diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di tramadol.

Oppioidi agonisti-antagonisti (buprenorfina, nalbupina, pentazocina)

Riduzione dell'effetto analgesico conseguente al blocco competitivo dei recettori, con rischio di comparsa di sindrome da astinenza.

Usi concomitanti che devono essere presi in considerazione:

Il tramadol può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, degli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia anticonvulsivante.

L'uso terapeutico di tramadol in associazione con farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), i MAO inibitori (vedere paragrafo 4.3), gli antidepressivi triciclici e la mirtazapina, può causare tossicità serotoninica. Segni di sindrome da serotonina possono essere:

- clono spontaneo
- clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi
- tremore ed iperreflessia
- ipertonia e temperatura corporea superiore a 38°C con clono inducibile od oculare.

La sospensione dei farmaci serotoninergici determina generalmente un rapido miglioramento. Il trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dei sintomi.

Altri derivati degli oppioidi (inclusi farmaci antitosse e trattamenti sostitutivi), benzodiazepine e barbiturici. Aumento del rischio di depressione respiratoria che può essere fatale in caso di sovradosaggio.

Altri farmaci sedativi del sistema nervoso centrale come i derivati degli oppioidi (inclusi farmaci antitosse e trattamenti sostitutivi), barbiturici, benzodiazepine, altri ansiolitici, ipnotici, antidepressivi sedativi, antistaminici sedativi, neurolettici, farmaci antipertensivi ad effetto centrale,

talidomide, baclofene.

Questi farmaci possono causare un aumento della depressione centrale. L'effetto sul livello di attenzione può rendere pericolosa la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

Per una corretta prassi clinica, si dovrebbe effettuare una periodica valutazione del tempo di protrombina qualora PATROL sia utilizzato contemporaneamente a farmaci warfarino simili, in quanto è stato riportato aumento dei valori di INR.

Altri farmaci noti come inibitori del CYP3A4, quali ke-toconazolo e eritromicina, potrebbero inibire il metabolismo di tramadol (N-dealchilazione) e probabilmente anche il metabolismo del metabolita attivo O-demetilato. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.

Farmaci che riducono la soglia convulsiva, come bupropione, antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina, antidepressivi triciclici e neurolettici. L'uso concomitante di tramadol con questi farmaci può aumentare il rischio di convulsioni.

La velocità di assorbimento di paracetamol può essere aumentata da metoclopramide e domperidone o ridotta da colestiramina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

PATROL è un'associazione fissa di principi attivi che includono il tramadol, pertanto non deve essere usato durante la gravidanza.

Dati riguardanti il paracetamol:

I risultati degli studi epidemiologici nell'uomo non hanno mostrato effetti teratogeni o fetotossici del paracetamol utilizzato alle dosi raccomandate.

Dati riguardanti il tramadol:

Il tramadol non deve essere usato in gravidanza in quanto non vi sono sufficienti dati per stabilire la sicurezza. Il tramadol somministrato prima o durante il parto non influenza la motilità uterina. Nei neonati può modificare la frequenza respiratoria in modo, generalmente, non clinicamente rilevante.

Allattamento

PATROL è un'associazione fissa di principi attivi che includono il tramadol, pertanto non deve essere usato durante l'allattamento.

Dati riguardanti il paracetamol:

Il paracetamol viene escreto nel latte materno ma non in quantità clinicamente rilevanti. I dati pubblicati disponibili non portano a controindicare l'utilizzo di medicinali contenenti paracetamol, come unico ingrediente, durante l'allattamento.

Dati riguardanti il tramadol:

Il tramadol ed i suoi metaboliti sono riscontrabili in piccole quantità nel latte materno. Il neonato può assorbire circa lo 0,1% della dose somministrata alla madre. Il tramadol non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il tramadol può causare sonnolenza e vertigini, che possono essere aggravate dall'alcool o da altri farmaci ad azione depressiva sul SNC. In tal caso il paziente non deve guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente durante gli studi clinici effettuati con l'associazione tramadol/paracetamol sono stati nausea, vertigini e sonnolenza, osservati in più del 10% di pazienti.

Disturbi cardiovascolari:

Non comuni (0,1 - 1%): ipertensione, palpitazioni, tachicardia, aritmia.

Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni (>10%): vertigini, sonnolenza. Comuni (1 - 10%): cefalea e tremori.

Non comuni (0,1 - 1%): contrazioni muscolari involontarie e parestesie, tinnito.

Rari (<0,1%): convulsioni, atassia, disturbi del linguaggio, sincope.

Disturbi psichiatrici:

Comuni (1-10%): confusione, alterazioni dell'umore (ansia, nervosismo, euforia), disturbi del sonno.

Non comuni (0,1 - 1%): depressione, allucinazioni, incubi, amnesia.

Rari (<0,1%): farmaco dipendenza.

Sorveglianza post marketing:

Molto raro (<1/10.000): abuso

Patologie dell'occhio:

Rari (<0,1%): visione confusa.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comuni (0,1 - 1%): dispnea.

Patologie gastrointestinali:

Molto comuni (>10%): nausea.

Comuni (1–10%): vomito, stipsi, secchezza delle fauci, diarrea, dolore addominale, dispepsia, flatulenza.

Non comuni (0,1 – 1%): distagia, melena.

Disturbi epato-biliari:

Non comuni (0,1 – 1%): aumento delle transaminasi epatiche.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Frequenza non nota: ipoglicemia.

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni (1 – 10%): sudorazione, prurito.

Non comuni (0,1 – 1%): reazioni cutanee (per esempio rash, orticaria).

Patologie renali ed urinarie:

Non comuni (0,1 – 1%): disturbi della minzione (disuria e ritenzione urinaria), albuminuria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comuni (0,1 – 1%): brividi, vampate di calore, dolore toracico.

Sebbene non osservati durante gli studi clinici, non si può escludere la comparsa dei seguenti effetti indesiderati relativi ai singoli componenti:

Tramadol

Ipotensione, bradicardia, collasso.

Seppur raramente è emersa dalla sorveglianza post-marketing (post marketing surveillance PMS) la possibilità di interazione farmacologica fra tramadol e warfarin, con modificazione dell'effetto di quest'ultimo farmaco, incluso l'aumento del tempo di protrombina. Casi rari (<0,1%): reazioni allergiche con sintomi respiratori (per esempio dispnea, broncospasmo, difficoltà respiratoria, edema angioneurotico) e anafilassi.

Casi rari (<0,1%): alterazione dell'appetito, debolezza muscolare e depressione respiratoria.

Dopo somministrazione di tramadol, potrebbero comparire effetti indesiderati di tipo psichico, con variabilità interindividuale per quanto riguarda intensità e natura (in relazione alla personalità e durata della terapia). Questi effetti comprendono alterazioni dell'umore (generalmente euforia, occasionalmente distoria), dell'attività (generalmente diminuzione, occasionalmente aumento) e delle capacità cognitive e sensoriali (per esempio del comportamento decisionale, disturbi della percezione). È stato osservato peggioramento dell'asma anche se non è stata dimostrata una relazione causale.

Potrebbero comparire sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.4. "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Paracetamolo

Gli effetti indesiderati sono rari ma possono comparire sintomi da ipersensibilità incluso rash cutaneo. Sono stati segnalati casi di discrasia ematica, compresa la trombocitopenia ed agranulocitosi, ma non sicuramente correlati al paracetamolo.

Sono stati riferiti numerosi casi che suggeriscono che il paracetamolo possa determinare ipoprotrrombina quando somministrato contemporaneamente a farmaci warfarin simili. In altri studi il tempo di protrombina non si è modificato.

4.9 Sovradosaggio

PATROL è un'associazione fissa di principi attivi. In caso di sovradosaggio, i sintomi potrebbero comprendere segni e sintomi di tossicità da tramadol, paracetamolo o di entrambi.

Sintomi da sovradosaggio di tramadol:

In linea di principio, l'intossicazione da tramadol può determinare sintomi simili a quelli degli altri farmaci analgesici centrali (oppioidi). In particolare: miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disturbi della coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

Sintomi da sovradosaggio di paracetamolo:

Il sovradosaggio può essere particolarmente pericoloso nei bambini. I sintomi da sovradosaggio di paracetamolo durante le prime 24 ore sono: pallore, nausea, vomito, anoressia, dolore addominale. Il danno epatico può manifestarsi dopo 12 - 48 ore dall'ingestione. Possono comparire alterazioni del metabolismo glucidico ed acidosi metabolica. In caso di avvelenamento grave, l'insufficienza epatica può progredire fino all'encefalopatia, coma e morte. Può svilupparsi insufficienza renale acuta con necrosi tubolare anche in assenza di grave danno epatico. Sono state osservate aritmia cardiaca e pancreatite.

Negli adulti sono possibili danni epatici dopo assunzione di 7,5 - 10 g o più di paracetamolo. Va considerato che eccessive quantità di metabolita tossico (di norma sufficientemente detossificato dal glutatione dopo assunzione di dosi normali di paracetamolo), si legano in modo irreversibile al tessuto epatico.

Trattamento d'emergenza:

Trasferimento immediato in unità specializzata.

Mantenimento delle funzioni respiratoria e circolatoria.

Prima di iniziare il trattamento è necessario effettuare il prima possibile un prelievo di sangue per dosare le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo e tramadol ed effettuare i test epatici.

I test epatici devono essere eseguiti all'inizio ed ogni 24 ore dall'avvenuto sovradosaggio. Si osserva solitamente un aumento degli enzimi epatici (ASAT, ALAT) che si normalizza dopo una o due settimane.

Favorire lo svuotamento gastrico mediante vomito (se il paziente è cosciente) con stimolanti o lavanda gastrica. Dovrebbero essere instaurate tutte le misure di supporto quali mantenere pervie le vie aeree e supportare la funzione cardiocircolatoria. Il Naloxone deve essere utilizzato per antagonizzare la depressione respiratoria; le convulsioni possono essere controllate con Diazepam. Il tramadol viene eliminato solo in piccola parte con l'emodialisi o l'emofiltrazione, quindi tali procedure non sono utili in caso di intossicazione acuta da PATROL.

L'intervento immediato è essenziale per il trattamento dei casi di sovradosaggio da paracetamolo. Nonostante la mancanza di significativi sintomi precoci, il paziente deve essere trasferito urgentemente in ospedale per immediati controlli medici. Adulti ed adolescenti che abbiano ingerito circa 7,5 g o più di paracetamolo nelle precedenti 4 ore o bambini che abbiano ingerito dosi pari o superiori a 150 mg/Kg di paracetamolo devono essere sottoposti a lavanda gastrica. Le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo devono essere dosate dopo 4 ore dall'avvenuto sovradosaggio per poter valutare il rischio di sviluppo di danni epatici (utilizzando il nomogramma per il sovradosaggio di paracetamolo). La somministrazione di metionina per via orale o di N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa può avere un effetto favorevole entro le 48 ore dall'avvenuto sovradosaggio. La somministrazione endovenosa di NAC è molto più efficace quando inizia entro 8 ore dall'avvenuto sovradosaggio.

Comunque NAC dovrebbe essere somministrato anche se sono trascorse più di 8 ore dall'assunzione di dosi eccessive e continuato durante tutta la terapia. Il trattamento con NAC deve essere iniziato immediatamente quando si sospetta un sovradosaggio. Devono essere disponibili le generali misure di supporto. Indipendentemente dalla quantità di paracetamolo assunta, l'aceticisteina, antidoto del paracetamolo, deve essere somministrata per via orale o endovenosa il più presto possibile. Se possibile entro 8 ore dal sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, altri oppioidi. Codice ATC: N02AX52.

Il tramadol è un analgesico oppioidico che agisce sul sistema nervoso centrale. Il tramadol è un agonista puro, non selettivo dei recettori oppioidi μ , e con affinità più elevata per i recettori μ . Altri meccanismi che contribuiscono al suo effetto analgesico sono l'inibizione del re-uptake della noradrenalina e l'aumento del rilascio della serotonina. Il tramadol ha un effetto anti-tosse. A differenza della morfina, il tramadol nell'ampio intervallo di dosi analgesici non deprime la funzione respiratoria. Analogamente, non risulta alterata la motilità gastrointestinale. Gli effetti cardiovascolari sono generalmente lievi. La potenza del tramadol è considerata pari a 1/10 - 1/6 rispetto a quella della morfina.

L'esatto meccanismo dell'azione analgesica del paracetamolo è sconosciuto e potrebbe comprendere effetti centrali e periferici.

PATROL si posiziona al II gradino della scala OMS per il dolore e deve essere somministrato secondo prescrizione medica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il tramadol è somministrato in forma racemica. Sia gli isomeri (-) e (+) del tramadol che il suo metabolita M1 sono rilevabili nel sangue. Sebbene il tramadol sia rapidamente assorbito, il suo assorbimento è più lento (e la sua emivita più lunga) rispetto al paracetamolo.

Dopo singola somministrazione orale dell'associazione tramadol/paracetamolo (37,5 mg/325 mg), i picchi di concentrazione plasmatica pari a 64,33/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] e 4,2 µg/ml (paracetamolo) sono raggiunti dopo 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] e 0,9 h (paracetamolo) rispettivamente. L'emivita media di eliminazione ($t_{1/2}$) è pari a 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] e 2,5 h (paracetamolo). Durante gli studi di farmacocinetica nei volontari sani non sono state osservate modificazioni significative dei parametri farmacocinetici, dopo somministrazione orale singola e ripetuta di PATROL rispetto ai parametri dei

principi attivi utilizzati singolarmente.

Absorbimento:

Il tramadol in forma racemica è assorbito rapidamente e quasi completamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità media assoluta di una dose singola di 100 mg è approssimativamente del 75%. Dopo somministrazioni ripetute, la biodisponibilità aumenta e raggiunge approssimativamente il 90%.

Dopo somministrazione di PATROL l'assorbimento orale del paracetamolo è rapido e pressoché completo ed avviene prevalentemente nell'intestino tenue. Le concentrazioni plasmatiche di picco del paracetamolo sono raggiunte in 1 ora e non sono modificate dalla somministrazione concomitante del tramadol.

La somministrazione di PATROL con il cibo non ha significativi effetti sulla concentrazione di picco plasmatico e sulla velocità di assorbimento sia di tramadol che di paracetamolo; conseguentemente PATROL può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Distribuzione:

Il tramadol ha un'alta affinità per i tessuti ($V_d = 203 \pm 40$ l). Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 20%.

Il paracetamolo appare ampiamente distribuito nella maggior parte dei tessuti ad eccezione di quello adiposo. Il suo volume di distribuzione apparente è di circa 0,9 l/Kg. Una porzione relativamente piccola (~20%) di paracetamolo si lega alle proteine plasmatiche.

Metabolismo:

Il tramadol è ampiamente metabolizzato dopo somministrazione orale. Circa il 30% della dose è secreta nelle urine immostrate mentre il 60% della dose è secreta sotto forma di metaboliti.

Il tramadol è trasformato nel metabolita M1 attraverso O-demetilazione (catalizzata dall'enzima CYP2D6), e nel metabolita M2 tramite N-demetilazione (catalizzata dall'enzima CYP3A). M1 viene ulteriormente metabolizzato attraverso N-demetilazione e coniugazione con acido glucuronico. L'emivita di eliminazione di M1 è di 7 ore. Il metabolita M1 ha attività analgesica ed è più potente della molecola madre. La concentrazione plasmatica di M1 è molto inferiore a quella del tramadol ed è improbabile che l'effetto clinico si modifichi dopo somministrazioni ripetute.

Il paracetamolo viene prevalentemente metabolizzato nel fegato attraverso le 2 principali vie di metabolizzazione epatica: glucuronazione e sulfonazione. La seconda via viene rapidamente saturata da dosi superiori a quelle terapeutiche. Una piccola frazione (meno del 4%) è metabolizzata dal citocromo P 450 in un intermedio attivo (N-acetilbenzoquinonimine) che, nelle normali condizioni d'uso, viene rapidamente detossificato dal glutatione ridotto ed escreto nelle urine coniugato alla cisterna e all'acido mercapturico. Comunque, in caso di massivo sovradosaggio, la quantità di questo metabolita aumenta.

Eliminazione:

Il tramadol ed i suoi metaboliti sono eliminati prevalentemente dal rene. L'emivita del paracetamolo è approssimativamente di 2-3 ore nell'adulto. L'emivita è più breve nei bambini e leggermente più lunga nei neonati e nei pazienti cirrotici. Il paracetamolo è eliminato principalmente a seguito della formazione, dose dipendente, di derivati glucuro- e sulfuro- coniugati. Una quantità inferiore al 9% di paracetamolo è escreta immostrate nelle urine. In caso di insufficienza renale, l'emivita di entrambi i componenti è prolungata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi preclinici con l'associazione fissa (tramadol e paracetamolo) per valutarne gli effetti carcinogenici o mutageni o i suoi effetti sulla fertilità. Nella prole di ratti trattati per via orale con l'associazione tramadol/paracetamolo non sono stati osservati effetti teratogeni attribuiti al farmaco stesso.

È stato dimostrato che l'associazione tramadol/paracetamolo è embriotossica e fetotossica nel ratto a dosi tossiche per la madre (50/434 mg/kg tramadol/paracetamolo), pari, cioè, a 8,3 volte la dose massima terapeutica nell'uomo. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni a questa dose. La tossicità per l'embrione ed il feto determina una diminuzione del peso del feto stesso e un aumento del numero di costole soprannumerarie. Dosi inferiori, che possono causare un effetto tossico meno grave nella madre (10/87 e 25/217 mg/kg tramadol / paracetamolo) non hanno causato effetti tossici nell'embrione o nel feto.

I risultati degli studi standard di mutagenesi non hanno rilevato un potenziale rischio genotossico del tramadol nell'uomo.

I risultati dei test di carcinogenesi non suggeriscono un potenziale rischio del tramadol nell'uomo.

Studi condotti sugli animali con dosi di tramadol estre-

mamente elevate, hanno rilevato effetti sullo sviluppo degli organi sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale associati a tossicità materna. La fertilità e lo sviluppo dei neonati non risultano modificati. Il tramadol attraversa la barriera placentare. Nessun effetto sulla fertilità è stato osservato, dopo somministrazione orale di tramadol con dosaggi fino a 50 mg /Kg nei ratti maschi e 75 mg /Kg nei ratti femmina.

Numerosi studi hanno dimostrato che paracetamolo non presenta rischi genotossici a dosi terapeutiche (non tossiche).

Studi a lungo termine in ratti e topi mostrano che non vi sono effetti cancerogeni rilevanti per i dosaggi non epatotossici di paracetamolo.

Studi sugli animali e la grande esperienza clinica dimostrano che non vi sono evidenze di tossicità a livello riproduttivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Nome degli eccipienti

PATROL compresse rivestite con film: Cellulosa polverizzata, amido pregelatinizzato, sodio carboximetilamido, amido di mais, magnesio stearato. Rivestimento: Opadry giallo YS-1-6382 G (ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol 400, ossido di ferro giallo (E172), polisorbato 80), cera carnauba. PATROL compresse effervescenti: sodio citrato anidro, acido citrico anidro, povidone K30, sodio bicarbonato, macrogol 6000, silice colloidale anidra, magnesio stearato, aroma arancia, acessulfame di potassio, saccarina sodica, giallo tramonto E110.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

PATROL compresse rivestite con film 3 anni.

PATROL compresse effervescenti in blister 2 anni. PATROL compresse effervescenti in tubo 2 anni; periodo di validità dopo prima apertura del tubo: 1 anno.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

PATROL compresse rivestite con film: nessuna speciale precauzione per la conservazione.

PATROL compresse effervescenti in blister: conservare a temperatura non superiore a 25°C.

PATROL compresse effervescenti in tubo: conservare a temperatura non superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

PATROL compresse rivestite con film Confezioni da 10, 16, 20, 30, 60 compresse.

Blister carta/PET/Alluminio - PVC.

PATROL compresse effervescenti Confezioni da 10, 20, 30, 40 compresse in blister di alluminio, rivestiti esternamente di polietilene tereftalato ed internamente di polietilene.

PATROL compresse effervescenti Confezioni da 10, 20, 30, 40 compresse in tubo di polipropilene con dissecante.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE

ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALFA WASSERFARMANN S.p.A.

Sede legale: Via E. Fermi, 1 - Alanno (PE).

Sede amministrativa: Via Ragazzi del '99, 5

BOLIGNA

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE

ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 compresse rivestite con film AIC n. 036996015

16 compresse rivestite con film AIC n. 036996027

20 compresse rivestite con film AIC n. 036996039

30 compresse rivestite con film AIC n. 036996041

60 compresse rivestite con film AIC n. 036996054

10 compresse effervescenti in blister AIC n. 036996066

20 compresse effervescenti in blister AIC n. 036996078

30 compresse effervescenti in blister AIC n. 036996080

40 compresse effervescenti in blister AIC n. 036996092

10 compresse effervescenti in tubo AIC n. 036996104

20 compresse effervescenti in tubo AIC n. 036996116

30 compresse effervescenti in tubo AIC n. 036996128

40 compresse effervescenti in tubo AIC n. 036996130

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/

RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 aprile 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

5 ottobre 2013

37,5 mg + 325 mg compresse rivestite con film, 20 compresse, Prezzo: euro 11,70

Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta.

Classe C

DICLOREUM 150 mg

Diclofenac

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DICLOREUM 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: diclofenac sodico 150 mg

Eccipienti con effetti noti: saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Malattie reumatiche a localizzazione articolare: artrite reumatoide, osteoartrite.

Malattie reumatiche a localizzazione extra-articolare: periartriti, borsiti, tendiniti, miositi, lombosciatalgie.

Flogosi ed edemi di origine post-traumatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Adulti 1 capsula da 150 mg per uso orale al giorno, dopo colazione.

Bambini e adolescenti DICLOREUM non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 14 anni.

Anziani Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione del dosaggio sopra indicato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, in genere verso gli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.

- Malattie epatiche pregresse.

- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto (vedere paragrafo 4.6).

- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

- Grave insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).

- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.

- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), DICLOREUM è controindicato anche in quei soggetti nei quali si sono verificati dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori, accessi asmatici, orticaria, riniti acute.

- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva.

- In caso di alterazioni dell'emopoiesi.

- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.

- DICLOREUM è altresì controindicato in età pediatrica (< 14 anni).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, inclusi gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato a causa della mancanza di qualsiasi evidenza che dimostri benefici sinergici e sulla base di potenziali effetti indesiderati additivi.

Nel trattamento dei pazienti sottopeso si raccomanda di somministrare il più basso dosaggio efficace.

Anziani: sul piano medico di base è richiesta cautela negli anziani. In particolare nei pazienti anziani fragili o in quelli con un basso peso corporeo, si raccomanda l'utilizzo della più bassa dose efficace.

Come con altri FANS, possono in rari casi verificarsi anche reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi senza una precedente esposizione al diclofenac.

Come altri FANS, DICLOREUM può mascherare i segni e i sintomi di infezioni a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

A causa dell'importanza delle prostaglandine per il mantenimento del flusso ematico renale, è richiesta particolare cautela o si impone l'esclusione dall'uso di DICLOREUM in caso di ipoperfusione renale, insufficienza renale, fenomeni tromboembolici nell'anamnesi, in pazienti in trattamento con diuretici e in quelli reduci da interventi chirurgici maggiori.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Saccarosio

Le capsule a rilascio prolungato di DICLOREUM contengono saccarosio e quindi non sono raccomandate in pazienti affetti da rari problemi

ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi.

Effetti gastrointestinali

Durante il trattamento con tutti i FANS, incluso diclofenac, sono state riportate e possono comparire, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto.

Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere diclofenac a pazienti con sintomi indicativi di disordini gastrointestinali o con una storia indicativa di ulcerazioni gastriche o intestinali, sanguinamento o perforazione (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di sanguinamento GI è più alto con dosi aumentate di FANS e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione. Gli anziani hanno una frequenza maggiore di reazioni avverse soprattutto sanguinamento gastrointestinale e perforazione che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre il rischio di tossicità GI in pazienti con una storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione, e negli anziani, il trattamento deve essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace (vedere anche paragrafo 4.2).

L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico ASA/aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

E' raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Anche in pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn deve essere esercitata una stretta sorveglianza e cautela, poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Effetti epatici

In caso di prescrizione di diclofenac a pazienti affetti da insufficienza epatica è necessaria stretta sorveglianza medica, in quanto la condizione può essere esacerbata.

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare i valori di uno o più enzimi epatici.

Durante trattamenti prolungati con diclofenac sono indicati come misura precauzionale regolari controlli della funzionalità epatica.

Se i parametri di funzionalità epatica risultano persistentemente alterati o peggiorati, se si sviluppano segni clinici o sintomi consistenti di epatopatia, o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, rash), il trattamento con diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac nei pazienti con porfiria epatica, in quanto potrebbe scatenare un attacco.

Effetti renali

Poiché in associazione alla terapia con FANS, incluso diclofenac, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema è richiesta particolare cautela in caso di insufficienza cardiaca o renale, storia di ipertensione, negli anziani, nei pazienti in trattamento concomitante con diuretici o con medicinali che possano influire significativamente sulla funzionalità renale e in quei pazienti con una sostanziale deplezione del volume extracellulare dovuta a qualsiasi causa (per es. prima o dopo interventi chirurgici maggiori) (vedere paragrafo 4.3).

In tali casi, quando si somministra diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni precedenti al trattamento.

Effetti cutanei

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio per queste reazioni: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. DICLOREUM deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congesti-

zia (classe NYHA I) poiché in associazione al trattamento con FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di diclofenac, specialmente ad alte dosi (150 mg/die) ed in trattamenti a lungo termine, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus).

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA I), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con diclofenac soltanto dopo attenta valutazione. I pazienti che presentano significativi fattori di rischio di eventi cardiovascolari (ad es., ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo) devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione.

Dato che i rischi cardiovascolari del diclofenac possono aumentare con la dose e la durata dell'esposizione, si devono usare la minima durata possibile e la minima dose giornaliera efficace. La risposta alla terapia e la necessità del miglioramento dei sintomi devono essere rivalutate periodicamente.

Effetti ematologici

Durante trattamenti prolungati con diclofenac, come con altri FANS, sono indicati controlli della crasi ematica.

Come altri FANS, diclofenac può inibire temporaneamente l'aggregazione piastrinica. Pazienti con difetti di emostasi devono essere attentamente monitorati.

Asma preesistente

In pazienti con asma, rinite allergica stagionale, rigonfiamento della mucosa nasale (p. es. polipi nasali), malattie polmonari ostruttive croniche o infezioni croniche del tratto respiratorio (specialmente se collegate a sintomi simili alla rinite allergica), sono più frequenti che in altri pazienti reazioni ai FANS quali esacerbazioni dell'asma (cosiddetta intolleranza agli analgesici/asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria. Si raccomanda pertanto speciale precauzione in tali pazienti (predisporre all'emergenza). Questo vale anche per i pazienti allergici ad altre sostanze, per es. con reazioni cutanee, prurito o orticaria.

Per l'interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, il farmaco può determinare in asmatici e soggetti predisposti crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Altri effetti

L'uso di diclofenac, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclo-ossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di DICLOREUM dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Le seguenti interazioni comprendono quelle osservate con diclofenac compresse gastroresistenti e/o altre forme farmaceutiche di diclofenac. Lito: se somministrato insieme a preparazioni contenenti litio, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Digossina: se somministrato insieme ad altre preparazioni contenenti digossina, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di digossina.

Diuretici ed agenti antipertensivi: come altri FANS, l'uso concomitante di diclofenac con diuretici o agenti antipertensivi (es.: betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)) può causare una diminuzione del loro effetto antipertensivo. Quindi, l'associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono DICLOREUM in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante ed in seguito periodicamente in particolare per i diuretici e gli ACE inibitori a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità.

Il trattamento concomitante con farmaci risparmiatori di potassio può essere associato ad un aumento dei livelli sierici di potassio, che devono quindi essere controllati frequentemente (vedere paragrafo 4.4). Altri FANS e corticosteroidi: l'uso concomitante di diclofenac ed altri antinfiammatori non steroidei sistemici può aumentare la frequenza di effetti indesiderati gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti e agenti antiaggreganti: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Sebbene dai dati delle sperimentazioni cliniche non vi sia alcuna indicazione di un'influenza di diclofenac sull'effetto anticoagulante, ci sono state isolate segnalazioni di un aumentato rischio di emorragia con l'uso concomitante di diclofenac e una terapia anticoagulante. Per questi pazienti si raccomanda un attento monitoraggio.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): la somministrazione contemporanea di FANS sistemici, incluso diclofenac, e SSRIs può aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Antidiabetici: gli studi clinici hanno dimostrato che il diclofenac può

essere assunto contemporaneamente ad antidiabetici orali senza modificare il loro effetto clinico. Tuttavia sono stati riportati casi isolati di effetto sia ipoglicemizzante, sia iperglicemizzante, con la necessità di modificare la posologia degli agenti antidiabetici somministrati durante il trattamento con diclofenac. Per questo motivo, in caso di terapia concomitante, si raccomanda come misura precauzionale il monitoraggio dei livelli ematici di glucosio.

Metotrexate: diclofenac può inibire la liberazione tubulare renale di metotrexate aumentando i livelli. È raccomandata cautela in caso di somministrazione di FANS, incluso diclofenac, 24 ore prima o dopo un trattamento con metotrexate poiché le concentrazioni ematiche di metotrexate e di conseguenza la tossicità di questa sostanza possono aumentare. Ciclosporina: per il suo effetto sulle prostaglandine renali, diclofenac, come altri FANS, può aumentare la nefrotossicità della ciclosporina. Pertanto, il diclofenac va somministrato a dosaggi inferiori a quelli che sarebbero utilizzati in pazienti non in terapia con ciclosporina.

Antibatterici chinolonici: sono stati segnalati casi isolati di convulsioni, probabilmente dovuti all'uso concomitante dei chinolonici e dei FANS. Fenitoina: quando si utilizza fenitoina insieme a diclofenac, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina a causa di un prevedibile incremento dell'esposizione alla fenitoina.

Colestipolo e colestiramina: questi agenti possono indurre un ritardo o una diminuzione nell'assorbimento di diclofenac. Quindi, si raccomanda di somministrare il diclofenac almeno un'ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina.

Potenti inibitori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a potenti inibitori del CYP2C9 (come sulfonilpirazone e voriconazolo); ciò potrebbe portare ad un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di picco e dell'esposizione al diclofenac, dovuti all'inibizione del metabolismo dello stesso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamniotico;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente, il diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Come altri FANS, il diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità, si raccomanda pertanto di non somministrare DICLOREUM durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di DICLOREUM può alterare la fertilità femminile e non è raccomandato in donne che desiderino concepire. Deve essere considerata la sospensione di diclofenac in donne che abbiano difficoltà di concepimento o che siano sottoposte ad accertamenti sull'infertilità (vedere anche paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti che manifestassero disturbi della visione, capogiri, vertigini, sonnolenza o altri disturbi del sistema nervoso centrale con l'uso di diclofenac, dovrebbero astenersi dal guidare un veicolo o dall'utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate per frequenza, per prima la più frequente, utilizzando la seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raro ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

I seguenti effetti includono quelli riportati con l'uso a breve o a lungo termine.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi

Disturbi del sistema immunitario

Raro: ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (compresi ipotensione e shock)

Molto raro: edema angioneurotico (incluso edema facciale)

Disturbi psichiatrici

Molto raro: disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri

Raro: sonnolenza

Molto raro: parestesia, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari, eccitazione

Patologie dell'occhio

Molto raro: disturbi della visione, visione offuscata, diplopia

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigini

Molto raro: tinnito, peggioramento dell'udito

Patologie cardiache

Molto raro: palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico

Patologie vascolari

Molto raro: ipertensione, vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: asma (compresa dispnea)

Molto raro: polmonite

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, anoressia

Raro: gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza emorragia e perforazione)

Molto raro: colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite

Patologie epatobiliari

Comune: aumento delle transaminasi

Raro: epatite, ittero, disturbi epatici

Molto raro: epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash

Raro: orticaria

Molto raro: eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazioni di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito

Patologie renali e urinarie

Molto raro: insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: edema

Molto raro: astenia

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/ die) e al trattamento a lungo termine (per controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni di impiego vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/risponsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non esiste un tipico quadro clinico risultante da un sovradosaggio di diclofenac. Il sovradosaggio può causare sintomi quali vomito, emorragia gastrointestinale, diarrea, capogiri, tinnito o convulsioni. Nel caso di avvelenamento significativo sono possibili insufficienza renale acuta e danni epatici.

Misure terapeutiche

Il trattamento dell'avvelenamento acuto da antinfiammatori non steroidei, incluso diclofenac, consiste essenzialmente in misure di supporto e trattamento sintomatico. In caso di complicazioni come ipotensione, insufficienza renale, convulsioni, disturbi gastrointestinali e depressione respiratoria dovrebbero essere adottate le misure di supporto e trattamento sintomatico.

Terapie specifiche, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusioni, non sono probabilmente di aiuto nell'eliminare gli antinfiammatori non steroidei, incluso diclofenac, a causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

Dopo l'ingestione di un sovradosaggio potenzialmente tossico si può considerare l'utilizzo di carbone attivo, mentre dopo l'ingestione di un sovradosaggio potenzialmente pericoloso per la vita si può considerare uno svuotamento gastrico (p. es. vomito, lavanda gastrica).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio ed antireumatico non

steroido, derivati dell'acido acetico e sostanze correlate - codice ATC: M01AB05.

Meccanismo d'azione

DICLOREUM contiene diclofenac sodico, molecola non steroidea con spiccate proprietà antireumatiche, antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche. L'inibizione della biosintesi delle prostaglandine, dimostrata sperimentalmente, viene considerata fondamentale per il suo meccanismo d'azione. Le prostaglandine giocano un ruolo importante nello scatenare infiammazione, dolore e febbre.

Effetti farmacodinamici

Nelle malattie reumatiche, le proprietà antinfiammatorie ed analgesiche di DICLOREUM fanno sì che la risposta clinica sia caratterizzata da un pronunciato miglioramento dei segni e dei sintomi, come il dolore a riposo, il dolore al movimento, la rigidità mattutina, il gonfiore delle articolazioni così come da un miglioramento della funzione.

In condizioni infiammatorie post-traumatiche e post-operatorie, DICLOREUM risolve rapidamente sia il dolore spontaneo sia il dolore al movimento, riduce il gonfiore infiammatorio e l'edema da ferita.

Nel corso di studi clinici DICLOREUM ha anche mostrato un marcato effetto analgesico nel dolore moderato o severo di origine non reumatica. Studi clinici hanno anche dimostrato che nella dismenorrea primaria DICLOREUM è in grado di alleviare il dolore.

La preparazione DICLOREUM in capsule a rilascio prolungato possiede particolari caratteristiche in quanto i granuli, in essa contenuti, sono idonei a ricoprire e proteggere il principio attivo onde evitare il contatto immediato e diretto con la mucosa gastrica e favorirne il lento rilascio. La formulazione capsule a rilascio prolungato consente pertanto la monosomministrazione di una dose giornaliera di diclofenac sodico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento completo per os.

Tempo di emivita: 5,023 h

Escrezione urinaria (media): 5,2% dopo le prime 24 ore

Legame sieroproteico: 99,7%

Picco plasmatico del prodotto dopo 240 minuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Inibitori della sintesi delle prostaglandine

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

Diclofenac

Nei test di tossicità sull'animale il prodotto dimostra, in relazione alle dosi farmacologicamente attive, un ampio margine di tollerabilità sia per trattamento acuto che protratto.

TOSSICITA' ACUTA

Forma di somministrazione orale

DL50 ratto 840 mg/kg

DL50 topo 862 mg/kg

Anche gli studi di tossicità cronica confermano la bassa tossicità di DICLOREUM.

Il farmaco somministrato alle dosi di 50 mg/kg per os non ha evidenziato alterazioni nei parametri ematochimici ed ematologici, né variazioni nello stato macro-microscopico dei principali organi.

I dati preclinici rivelano inoltre assenza di genotossicità o potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio e amido di mais), macrogolo 4000, paraffina solida, polimeri dell'acido metacrilico, talco, gelatina, indigotina (E132).

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità A confezione integra: 5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone da 20 capsule contenente 2 blister da 10 cps. cadauno

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALFA WASSERMANN S.p.A. Via E. Fermi, n. 1 - Alano (PE)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n° 024515114

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 23.01.1982

Data Rinnovo: 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

9 giugno 2014

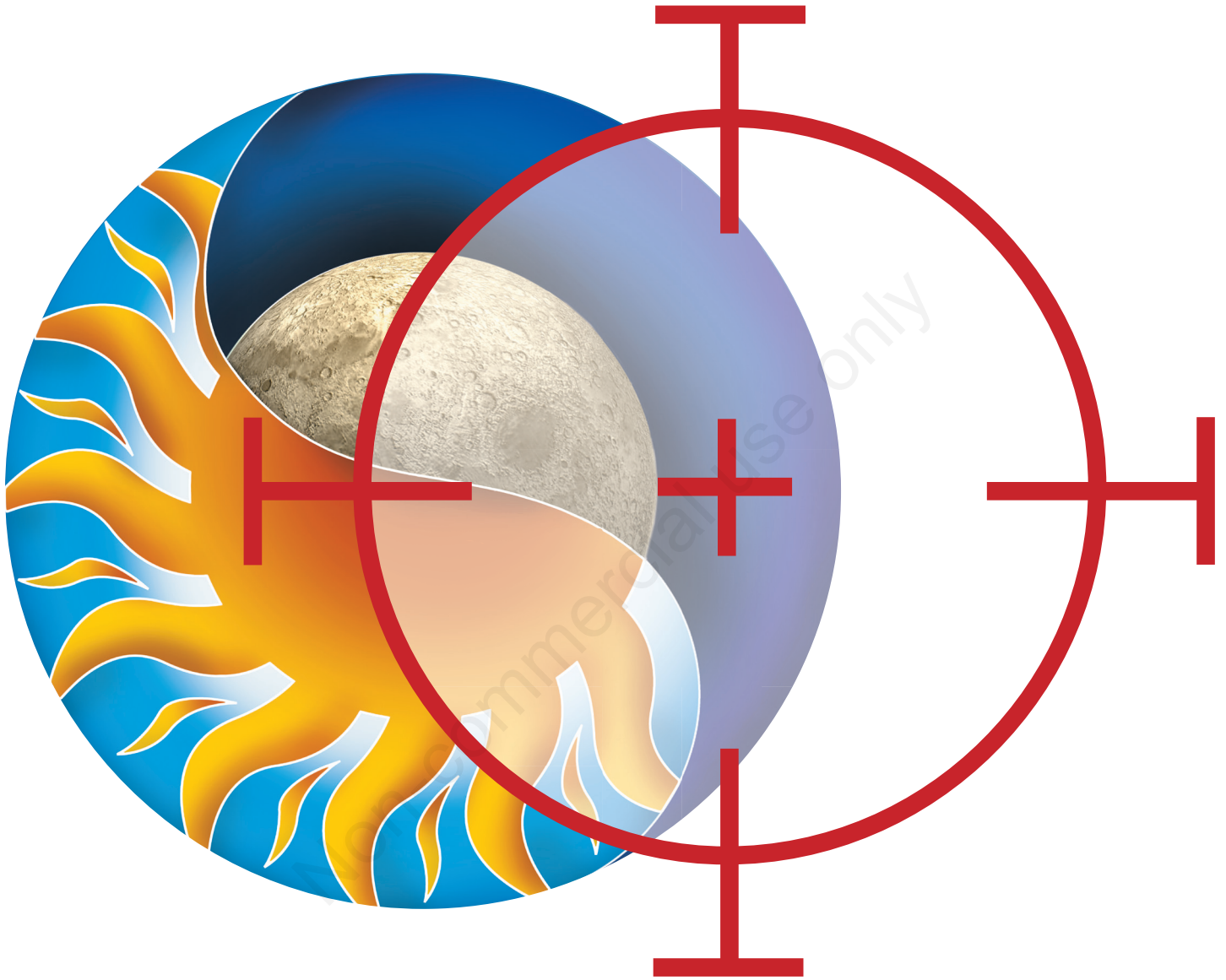
Medicinale soggetto a prescrizione medica

Capsule rigide a rilascio prolungato 20 cps. Prezzo euro 12,39

Classe A, Nota 66: la prescrizione a carico del S.S.N. è limitata dalle seguenti condizioni patologiche: artropatie su base connettiva; osteoartrite in fase algica o infiammatoria; dolore neoplastico; attacco acuto di gotta.

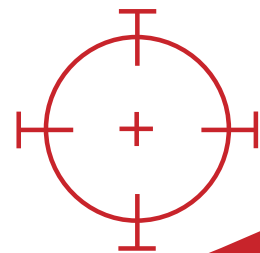
DICLOREUM 150 mg

Diclofenac



Patrol

Tramadolo cloridrato + Paracetamolo



ALFA WASSERMANN

ALFA WASSERMANN

PAGEPress - Scientific Publications
Via G. Belli, 7 - 27100 Pavia - Italy
Phone +39 0382 1751762 - Fax +39 0382 1750481
www.pagepress.org