

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DOLORE IN ORTOPEDIA

Pharmacological pain treatment in the orthopedic patient

R. VIGANÒ, A. FANELLI*, G. DANELLI*, S.E. DE MARTINIS**, D. GHISI*

S.C. Chirurgia Artire Reumatoide, A.O. Istituto Ortopedico Gaetano Pini - Milano; *U.O. Anestesia e Medicina Perioperatoria, Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona; ** Scuola di Specialità in Ortopedia, Università degli Studi di Milano

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Viganò
Istituto Ortopedico Gaetano Pini
piazza Ferrari 1, 20122 Milano
Tel. +39 02 58296369
E-mail: viganò2008@libero.it

Ricevuto il 1 agosto 2013
Accettato il 10 marzo 2014

Current guidelines for the treatment of pain associated with osteoarthritis, before the surgery and during the rehabilitation period include paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for mild-to-moderate pain. In cases of effective treatment, when there is not a higher risk for cardiovascular events, is suggested the administration of NSAIDs with a favourable gastro-intestinal profile. If the patient presents a cardiovascular risk, COX-2 selective inhibitors, as well as high doses of diclofenac and ibuprofen, are contraindicated. Opioid analgesics have more recently been regarded as the primary choice for moderate to severe pain and their effectiveness in the short term has been well documented. Tapentadol represents a new class of centrally acting analgesic. The tolerability and efficacy of the association naloxone-oxycodone and tapentadol have been demonstrated for the management of both nociceptive and neuropathic types of severe pain.

Key words: chronic pain, osteoarthritis, NSAID, opioids

INTRODUZIONE

Il dolore è un sintomo dominante nelle patologie ortopediche. Nella maggior parte dei casi si tratta di un dolore nocicettivo somatico, basato quindi sul meccanismo di ricezione, trasmissione ed elaborazione centrale di uno stimolo nocivo, acuto o cronico.

In Italia, il 25% circa della popolazione soffre di dolore cronico, di cui l'87% riconosce un'origine non oncologica. Le malattie muscolo-scheletriche sono la principale

RIASSUNTO

L'artrosi rappresenta una delle principali patologie nei soggetti sopra i 65 anni e può essere associata a dolore cronico.

Numerose sono le linee guida correnti per il trattamento del dolore associato all'artrosi nei pazienti in attesa, durante e dopo intervento chirurgico di sostituzione protesica e includono il paracetamolo e i FANS per il dolore medio-moderato. In caso di efficacia di trattamento, nei pazienti con basso rischio cardiovascolare è consigliata la somministrazione di FANS a basso rischio gastrointestinale. Nei pazienti con rischio cardiovascolare aumentato andrebbero evitati i COX-2 e alte dosi di diclofenac. Gli oppiacei sono universalmente riconosciuti come il trattamento standard per la gestione del dolore da moderato a severo e i loro effetti sono ben documentati. Il tapentadolo rappresenta una classe di analgesico ad azione centrale ed è stata dimostrata la sua efficacia e tollerabilità in associazione con ossicodone-naloxone per il trattamento del dolore nocicettivo e neuropatico.

Parole chiave: dolore cronico, artrosi, FANS, oppiacei

SUMMARY

Osteoarthritis is one of the most common disease in patients older than 65 years and it may be associated with chronic pain.

Osteoarthritis is one of the most common disease in patients older than 65 years and it may be associated with chronic pain. Numerous current guidelines for the treatment of pain associated with osteoarthritis, before the surgery and during the rehabilitation period include paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for mild-to-moderate pain. In cases of effective treatment, when there is not a higher risk for cardiovascular events, is suggested the administration of NSAIDs with a favourable gastro-intestinal profile. If the patient presents a cardiovascular risk, COX-2 selective inhibitors, as well as high doses of diclofenac and ibuprofen, are contraindicated. Opioid analgesics have more recently been regarded as the primary choice for moderate to severe pain and their effectiveness in the short term has been well documented. Tapentadol represents a new class of centrally acting analgesic. The tolerability and efficacy of the association naloxone-oxycodone and tapentadol have been demonstrated for the management of both nociceptive and neuropathic types of severe pain.

causa di dolore cronico non oncologico¹. L'artrosi è una condizione prevalentemente cronica caratterizzata da dolore e disabilità fisica², che colpisce prevalentemente mani, piedi, ginocchio, anca e colonna vertebrale³. L'organizzazione mondiale per la salute ha riportato come il 18% delle donne e il 10% degli uomini con un'età superiore a i 60 anni soffrano di artrosi sintomatica⁴. Frequentemente in questi pazienti il dolore ha significativi riflessi sulla sfera cognitiva, affettiva e soprattutto su quel-

la comportamentale con un profondo mutamento della qualità di vita.

Nel caso in cui la patologia osteo-articolare sia caratterizzata da dolore severo e/o da un significativo deficit funzionale, la chirurgia protesica è considerata il trattamento di riferimento. Il numero di protesi totali di anca e ginocchio nei paesi occidentali è cresciuto esponenzialmente nell'ultimo decennio⁵; in media, tra il 2000 e il 2009 la crescita è stata del 25% con un picco del 50% negli USA. Un adeguato trattamento del dolore in attesa, durante e dopo la procedura chirurgica, così come nel paziente in cui quest'ultima non sia indicata, è elemento essenziale per la ripresa funzionale. L'American College of Rheumatology Pain Management Task Force⁶ riporta come il dolore rappresenti l'indice di outcome più significativo nel paziente con patologia muscolo-scheletrica.

La riduzione della sintomatologia dolorosa può essere raggiunta utilizzando trattamenti farmacologici e non, basati sul tipo e la natura del dolore, la sua durata e l'eventuale risposta a trattamenti precedenti. I farmaci antidolorifici che agiscono sulla trasmissione e modulazione dello stimolo doloroso vengono comunemente classificati in tre gruppi: oppiacei, non-oppiacei e adiuvanti.

Numerose sono le linee guida pubblicate per il trattamento del dolore associato ad artrosi⁷⁻⁹, le quali prevedono essenzialmente l'utilizzo di paracetamolo e di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), i quali, in caso di dolore moderato-severo spesso si rivelano insufficienti se non all'interno di un approccio multimodale¹⁰. Obiettivo di questo articolo è fornire le informazioni essenziali sui farmaci attualmente utilizzabili nel trattamento del dolore correlato ad osteoartrosi, sviluppando un congruo atteggiamento prescrittivo, basato su una progressiva aggressività terapeutica.

FARMACI NON-OPPIACEI

Paracetamolo - Il paracetamolo, in monoterapia o in associazione con FANS, è considerato il farmaco di prima scelta nel trattamento del dolore lieve-moderato associato ad artrosi¹¹. Il paracetamolo è un analgesico non oppiaceo con proprietà antipiretiche. Pur presentando un effetto antalgico minore rispetto ai FANS e agli inibitori selettivi COX-2 ed un'azione antinfiammatoria trascurabile, il paracetamolo viene frequentemente utilizzato per la miglior tollerabilità dovuta all'assenza di impatto sull'omeostasi gastrica, cardio-vascolare, renale e sulla funzione piastrinica¹². Ciò potrebbe essere dovuto al suo meccanismo d'azione, il quale non è ancora del tutto chiarito¹³. Si pensa che, oltre ad un'azione sulla produzione di prostaglandine a livello centrale, il paracetamolo influisca sui meccanismi di modulazione dello stimolo doloroso agendo sulle vie serotoninere-

giche. Dopo somministrazione orale ed endovenosa, il picco di concentrazione plasmatica si ha rispettivamente a distanza di 60-90 minuti e 15-30 minuti. L'emivita del paracetamolo è di circa 2-4 ore. Il farmaco viene principalmente metabolizzato a livello epatico utilizzando due vie. La principale prevede la coniugazione con l'acido glucuronico o l'acido solforico, la seconda coinvolge il citocromo P450 con produzione di metaboliti intermedi tossici. Dato che la via di coniugazione con acido glucuronico è facilmente saturabile, in caso di sovradosaggio, è possibile l'accumulo di questi metaboliti con relativo danno epatico. Per questo motivo, il paracetamolo è sconsigliato nei pazienti con insufficienza epatica, deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi ed epatopatia da potus. Il danno epatico da paracetamolo è dose correlato; nei pazienti sani il danno epatico si evidenzia solo per dosi (10-12 gr o 150 mg/kg) ben superiori alla dose massima giornaliera di 4gr (1gr/6-8ore) consigliata. Nel 2008 la Food and Drug Administration (FDA) ha costituito un gruppo di lavoro per approfondire l'epato-tossicità correlata all'utilizzo di paracetamolo¹⁴. Il report di quest'analisi è stato successivamente valutato da tre diversi panel di esperti i quali hanno formulato le seguenti indicazioni per minimizzare il danno epatico:

1. riduzione della dose massima giornaliera a 3250mg;
2. eliminazione delle associazioni oppiacei/paracetamolo;
3. riduzione della singola somministrazione da 1gr a 650mg.

La FDA pur non applicando le osservazioni emerse dal panel di esperti ha ritenuto opportuno estendere il *warning* sull'epato-tossicità a tutte le formulazioni farmaceutiche contenenti paracetamolo non soggette a prescrizione medica e limitare il singolo dosaggio di paracetamolo nelle associazioni con altri farmaci a 325mg¹⁴. Il profilo farmacocinetico del paracetamolo varia significativamente con l'età e nel paziente "fragile" la dose massima giornaliera andrebbe individualizzata. Nel paziente anziano sano, in base ai dati attualmente disponibili, non è richiesta una riduzione della dose max giornaliera (4 gr), la quale è da ridurre a 2-3 gr in caso di paziente malnutrito, con patologia epatica pre-esistente, concomitante utilizzo di farmaci induttori enzimatici e in presenza di abuso di alcool.

Nel paziente con dolore lombare o artrosi sintomatica, se l'iniziale trattamento con paracetamolo determina una significativa riduzione della sintomatologia dolorosa è indicato il proseguimento della terapia a lungo termine sotto stretto controllo medico¹⁵. Nel caso in cui il trattamento antalgico con paracetamolo risultasse inefficace, dovrebbe essere considerato l'utilizzo in monoterapia di antinfiammatori non steroidei o la loro associazione con paracetamolo¹⁶.

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

I farmaci antinfiammatori non steroidei, data la loro azione antidolorifica ed antinfiammatoria, hanno un ruolo di rilievo nel trattamento del paziente ortopedico con dolore riconducibile ad una componente flogistica. I FANS esplicano la loro azione analgesica, antinfiammatoria ed antipiretica inibendo, in modo non selettivo, l'attività della ciclossigenasi (COX) coinvolta nella produzione dei prostanoidei a partire dall'acido arachidonico¹⁷. Normalmente, nell'organismo umano sono presenti tre isoforme enzimatiche di ciclossigenasi denominate COX-1, COX-2 e COX-3. La prima ha il compito di produrre le prostaglandine "protettive", le quali regolano l'aggregazione piastrinica, la produzione di muco da parte delle cellule a livello gastrico e la perfusione renale. La COX-2, inducibile, viene invece prodotta specialmente nel sito di infiammazione per la stimolazione offerta dalle citochine, mentre la COX-3 è una splice variant della COX-1¹⁸. I FANS inibiscono non selettivamente entrambe le ciclossigenasi. L'inibizione della COX-1 determina l'insorgenza dei classici effetti collaterali dei FANS a livello gastrico e renale, mentre l'inibizione delle COX-2 attenua la risposta dolorosa al danno tissutale riducendo la sensibilizzazione a livello del nocicettore periferico e del secondo neurone. Alcuni FANS inibiscono reversibilmente la ciclossigenasi, altri, come l'aspirina, hanno un effetto irreversibile o, come l'indometacina, tempo-dipendente.

Negli ultimi anni sono state sviluppate nuove molecole di antinfiammatori non steroidei con azione selettiva sull'isoenzima COX-2¹⁹. La selettività d'azione determina una riduzione degli effetti collaterali a livello gastrico, non eliminando però le possibili complicanze cardiovascolari, tanto da essere controindicati nei pazienti con patologia cardiaca ischemica. Infatti, l'inibizione della COX-2 porta alla ridotta produzione di prostaciline le quali, durante il danno endoteliale, controbilanciano l'attivazione piastrinica agendo da vasodilatatori. L'inibizione delle prostaciline determina un potenziale stato protrombotico con relativo aumento del rischio cardiovascolare²⁰. Il rischio cardiovascolare associato all'utilizzo dei FANS, pur avendo portato in passato al ritiro di molecole come rofecoxib e valdecoxib, viene spesso sottovalutato e ritenuto secondario al rischio gastrointestinale. Inoltre, recenti studi osservazionali e meta-analisi hanno evidenziato che un aumentato rischio cardiovascolare è associato anche all'utilizzo di FANS non selettivi come diclofenac e ibuprofene, soprattutto se prescritti ad alti dosaggi e per lunghi periodi²¹⁻²³. In particolare, il diclofenac, tra i FANS più somministrati dato l'ottimo profilo di sicurezza gastrointestinale e l'efficacia antalgica, è stato oggetto di una recente revisione condotta sull'argomento dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) che ha concluso che il diclofenac presenta un rischio cardiovascolare dose-

correlato, che aumenta cioè per le dosi elevate e diviene sovrapponibile a quello dei farmaci COX-2 selettivi^{24 25}.

I farmaci anti-infiammatori non steroidei sono ampiamente somministrati nella pratica clinica: vengono prescritti in diverse patologie sia a scopo antalgico, cioè per il trattamento del dolore acuto, sia anti-infiammatorio, data la loro comprovata efficacia. Numerose sono le molecole registrate in Italia appartenenti a questa classe farmaceutica, la maggior parte delle quali disponibili anche senza prescrizione medica. I FANS sono potenzialmente soggetti ad autoprescrizione e automedicazione da parte del paziente: tra i motivi di questo fenomeno si registrano l'ampia efficacia in numerose patologie e la loro pronta disponibilità. Tuttavia, l'autoprescrizione e l'automedicazione espongono spesso la popolazione trattata ad un potenziale aumento degli effetti collaterali. Un recente studio osservazionale olandese ha evidenziato che un paziente su otto di quelli a rischio di sviluppare un grave evento avverso da farmaco, prende antinfiammatori non steroidei (FANS) da banco, spesso per combattere dolori muscolo-scheletrici. Di questi pazienti ad alto rischio che prendono FANS, oltre uno terzo li ha presi per più di 7 giorni e il 3% ha superato la dose massima giornaliera raccomandata²⁶.

I FANS vengono rapidamente assorbiti dopo somministrazione orale, presentano un elevato legame proteico (dal 90 al 99%), vengono metabolizzati a livello epatico ed escreti per via renale. Tutti i farmaci appartenenti a questa categoria sono caratterizzati da un effetto tetto, per cui oltre ad una determinata dose l'effetto terapeutico non varia, ma aumentano gli effetti collaterali. I FANS sono in grado di trattare efficacemente il dolore osteoarticolare lieve e di ridurre il consumo di oppioidi nel dolore moderato-severo. I FANS comunemente utilizzati in Italia con tale indicazione sono: diclofenac, nimesulide e ketoprofene²⁷. Nel 73% dei casi i FANS vengono prescritti come antidolorifici o anti-infiammatori in pazienti con osteoartrosi sintomatica²⁸. Nel tentativo di minimizzare gli eventi avversi FANS-correlati, essi dovrebbero essere utilizzati al minor dosaggio efficace e per il minor tempo possibile. Se prescritti come antidolorifici, in assenza di beneficio antalgico, la somministrazione di FANS andrebbe interrotta dopo sette giorni e il trattamento proseguito con altre tipologie di farmaci. Al contrario l'azione antinfiammatoria può richiedere sino a tre settimane di trattamento con FANS. In caso di trattamento efficace, emerge sempre più la necessità che il clinico stratifichi il rischio cardiovascolare e gastrointestinale per il singolo paziente e per la singola molecola, sviluppando un congruo atteggiamento prescrittivo, soprattutto qualora il paziente sia esposto a terapia prolungata, nel tentativo di minimizzarne l'esposizione e di individuare precocemente l'insorgenza di eventi avversi²⁴.

FARMACI OPIACEI

Gli oppiacei esplicano la loro azione analgesica legandosi a recettori specifici, i quali vengono suddivisi in 5 classi (μ , κ , δ , σ , ϵ) e sottoclassi²⁹. Per quanto riguarda il trattamento del dolore osteo-articolare, sono di particolare interesse gli agonisti dei recettori. Ciascun recettore possiede proprietà differenti, tanto che l'effetto farmacologico dei diversi oppiacei dipende dal recettore coinvolto²⁹. I recettori per gli oppiacei sono principalmente localizzati a livello del corno dorsale del midollo spinale, sede dove i farmaci oppiacei svolgono la loro azione analgesica. L'azione dei farmaci oppiacei si svolge sia a livello pre-sinaptico, con la riduzione della liberazione di mediatori chimici eccitatori, sia a livello post-sinaptico, con iperpolarizzazione della membrana. Lo stimolo doloroso determina la liberazione a livello sinaptico della sostanza P, neurotrasmettitore specifico delle fibre nocicettive, il quale è coinvolto nel meccanismo di trasmissione dello stimolo doloroso tra neuroni. Se il recettore degli oppiacei a livello sinaptico è occupato da un'altra molecola, come un oppiaceo esogeno, la sostanza P non è in grado di trasmettere l'impulso doloroso, che risulta dunque bloccato. Le diverse proprietà degli analgesici oppiacei sono dovute alla loro differente affinità per le diverse classi di recettori per gli oppiacei. Maggiore è l'affinità per il recettore, maggiore sarà la durata d'azione, a prescindere dall'emivita plasmatica.

L'utilizzo degli oppiacei è indicato nel caso in cui la patologia osteo-articolare sia caratterizzata da un dolore moderato/severo scarsamente responsivo al trattamento con paracetamolo e/o FANS o nel caso in cui il paziente presentino controindicazioni all'utilizzo degli antinfiammatori non steroidei³⁰. Nonostante gli oppiacei siano indicati in numerose forme di dolore cronico non oncologico, il loro utilizzo risulta limitato dai dubbi relativi all'efficacia e la sicurezza a lungo termine, in particolare modo al rischio di tolleranza, dipendenza e di abuso³¹. L'approccio clinico per l'utilizzo degli oppiacei nel trattamento a lungo termine del paziente con dolore cronico non oncologico prevede un'iniziale titolazione del dosaggio sino al raggiungimento dell'adeguato effetto antalgico. Una volta raggiunta la dose terapeutica, il frequente monitoraggio del paziente gioca un ruolo fondamentale per garantire il mantenimento del benessere antalgico e minimizzare l'insorgenza degli effetti collaterali correlati agli oppiacei e per individuare i pazienti a rischio di dipendenza e di abuso³². La rivalutazione del paziente prevederà la valutazione del dolore e la sua riduzione in seguito alla terapia, le funzioni psico-sociali, l'insorgenza di eventi avversi, l'insorgenza di comportamenti aberranti e le funzioni psicologiche³³. La rivalutazione permette al medico di ottimizzare la terapia in relazione all'evoluzione della patologia osteo-articolare e all'insorgenza di

effetti collaterali. Infatti, uno dei problemi principali, nella gestione del paziente con dolore osteo-articolare che utilizza oppiacei, è la sospensione della pur efficace terapia per l'insorgenza di effetti collaterali, in particolar modo a livello gastro-intestinale.

In caso in cui ci sia una scarsa risposta alla terapia o di insorgenza di effetti collaterali, è possibile ottenere beneficio sostituendo un oppiaceo con un altro³³. Se un adeguato controllo antalgico con effetti collaterali non è raggiunto dopo un progressivo aumento dei dosaggi in 3-6 mesi il trattamento con oppiacei dovrebbe essere interrotto³².

Nel caso in cui il trattamento con oppiacei sia stato iniziato con l'obiettivo di migliorare la condizione antalgica in previsione di un intervento chirurgico andrà programmata al termine della fase riabilitativa una graduale riduzione dell'oppiaceo sino alla sua interruzione, soprattutto se la terapia è stata utilizzata per un ampio periodo. Nel caso in cui il paziente non presenti *addiction* un possibile schema di discontinuazione per minimizzare i sintomi d'astinenza prevede la graduale riduzione della dose originale del 20-50% per settimana³⁴.

Codeina

La codeina è un oppiaceo debole con una bassa affinità recettoriale e con una potenza di circa 60 volte inferiore rispetto alla morfina. Viene metabolizzata principalmente a codeina-6-glucuronide e, in percentuale minore, a morfina, metabolita a cui deve la propria attività analgesica. L'emivita della codeina varia da 2 a 4 ore, con effetto antalgico che permane da tre a sei ore. Presenta un elevato rapporto di potenza orale-parenterale paragonabile solo all'ossicodone e al metadone. Viene somministrata a dosi variabili da 15 a 60 mg per via orale e parenterale ogni 4 ore per una dose massima giornaliera di 240 mg. In caso di insufficienza renale, la dose di codeina deve essere ridotta del 25%. In Italia è disponibile in forma associata al paracetamolo per somministrazione orale^{10,35}.

Tramadolo

Il tramadolo è un oppiaceo atipico con azione analgesica centrale, una modesta affinità per i recettori degli oppiacei e debole affinità per i κ e δ . Il tramadolo ha un'azione analgesica dovuta non solo all'interazione con i recettori per gli oppiacei, ma anche all'inibizione della ricaptazione di serotonina e nor-epinefrina e all'aumento del rilascio neuronale di serotonina, che potenzia le vie discendenti inibitorie. A causa della scarsa affinità per i recettori μ , il tramadolo determina minor tolleranza, dipendenza, sedazione e depressione respiratoria. Invariata, rispetto alla morfina, l'incidenza di nausea e vomito. In relazione alla somministrazione di tramadolo è stata osservata un'aumentata incidenza di attacchi epilettici, per cui dovrebbe essere usato con cautela in pazienti in

terapia con altri farmaci che diminuiscono la soglia degli attacchi o in pazienti con rischio aumentato di attacchi epilettici. La durata media dell'effetto analgesico è di circa 6 ore dopo singola somministrazione. Nel tentativo di limitare l'insorgenza di nausea e vomito è consigliata un'attenta titolazione iniziale. La somministrazione di un dosaggio endovenoso variabile tra 50 e 150 mg per il trattamento del dolore moderato ha efficacia antalgica paragonabile a 5-15mg di morfina. Riduzione della dose massima giornaliera (400mg) è richiesta in pazienti con età superiore ai 75 anni o con epatopatia e/o disfunzione renale clinicamente significative^{10 36}.

Ossicodone

L'ossicodone è un agonista puro dei recettori degli oppiacei μ e κ con una potenza analgesica equivalente a quella della morfina. L'ossicodone presenta una bio-disponibilità due-tre volte superiore rispetto la morfina e sembra avere una minore incidenza di nausea e allucinazioni. Una singola dose di ossicodone subisce in parte una N-demetilazione e in parte una O-demetilazione. La prima via di metabolizzazione dà origine a norossicodone e ossimorfone, il quale, pur presentando attività analgesica, non è ritenuto condizionante l'azione farmacologica dell'ossicodone che è da attribuirsi alla molecola di ossicodone stessa. L'ossicodone e i suoi metaboliti vengono eliminati per via urinaria e fecale. La concentrazione plasmatica di ossicodone viene lievemente influenzata dall'età, risultando del 15% maggiore nell'anziano rispetto al soggetto giovane. L'ossicodone ha un'emivita di 2-3 ore con una durata d'azione variabile da 4 a 5 ore. In alcuni Paesi, è disponibile la formulazione orale sia a lento che immediato rilascio. Quest'ultima raggiunge il picco plasmatico 1.3 ore dopo la somministrazione orale, contro le 2.3 ore della formulazione a rilascio controllato. Il rapido onset dell'azione analgesica rende il farmaco adatto anche al trattamento del dolore acuto oltre che delle forme croniche. In Italia, la formulazione a rilascio immediato è disponibile in associazione con il paracetamolo.

Gli oppiacei sono caratterizzati da effetti collaterali variabili a seconda della molecola selezionata e della via di somministrazione. In particolare gli oppiacei condizionano il sistema gastro-intestinale con una serie di sintomi chiamati, nel loro insieme, disfunzioni intestinali indotte dagli oppiacei³⁷. Se la nausea e il vomito tendono a scomparire dopo la fase iniziale del trattamento, per l'instaurarsi del fenomeno della tolleranza, il vero problema, che spesso porta alla sospensione della terapia, è la stipsi. I lassativi tradizionali possono essere prescritti sia per la prevenzione che per il trattamento della stipsi, ma presentano frequentemente una scarsa efficacia e a loro volta effetti collaterali³⁸. Numerose sono le nuove strategie per minimizzare la stipsi da oppiacei, tra queste

la somministrazione del farmaco oppioide associato ad un suo agonista. La formulazione orale di ossicodone a rilascio prolungato e di naloxone nel rapporto di 2:1 si è dimostrata efficace nel trattamento di pazienti con dolore cronico moderato-severo, migliorandone la funzione intestinale³⁹. Il naloxone subisce un estensivo metabolismo di primo passaggio a livello epatico con la formazione di naloxone-3-glucuronide, mostrando una scarsa bio-disponibilità sistemica dopo somministrazione orale (< 2%). L'effetto analgesico dell'ossicodone non viene antagonizzato dal naloxone e non sono stati osservati sintomi di astinenza⁴⁰. Il naloxone si lega ai recettori degli oppiacei con un'affinità superiore rispetto agli agonisti degli stessi recettori⁴¹. La formulazione di naloxone a rilascio prolungato occupa continuamente i recettori degli oppiacei a livello intestinale, previene la saturazione del sistema enzimatico a livello epatico responsabile del metabolismo e riduce il rischio di antagonismo dell'effetto degli oppiacei a livello del sistema nervoso centrale⁴².

La dose iniziale dell'associazione ossicodone/naloxone in pazienti *opioid-naive* è di 5 mg/2.5 mg - 10 mg/5 mg ogni 12 ore. In caso di pazienti normalmente trattati con oppiacei deboli vengono comunemente impiegate dosi iniziali di 10 mg/5 mg - 20 mg/10 mg ogni 12 ore. La dose massima giornaliera dell'associazione ossicodone/naloxone attualmente raccomandata è di 80 mg/40 mg. Gli eventi avversi riconducibili al trattamento con l'associazione ossicodone/naloxone sono simili a quelli dovuti all'ossicodone a lento rilascio con una frequenza lievemente superiore di diarrea⁴³ e una riduzione significativa dell'incidenza di nausea, vomito, dolore addominale e dispepsia dovuta all'antagonismo a livello gastrointestinale del naloxone e alle sue proprietà procinetiche^{44 45}.

Tapentadolo

Il tapentadolo è un analgesico ad azione centrale, la cui efficacia clinica nel trattamento del dolore cronico è dovuta a un duplice sinergico meccanismo d'azione⁴⁶, caratterizzato da un'azione agonista nei confronti del recettore degli oppiacei μ e dall'inibizione della ricaptazione di noradrenalina. L'azione di tapentadolo sui recettori oppiacei μ a livello sinaptico determina un'inibizione della trasmissione degli impulsi nocicettivi attraverso il corno dorsale, fino al tratto spino-talamico⁴⁷, mentre a livello sovra-spinale influenza la modulazione del dolore alterandone la percezione emotiva e modulando la via discendente, provocando un aumento nella trasmissione di segnali inibitori. L'inibizione della ricaptazione della noradrenalina da parte di tapentadolo determina un aumento dei livelli della stessa noradrenalina, cui consegue un'inibizione della trasmissione del dolore tramite i neuroni di secondo ordine.

Tapentadolo non è un pro-farmaco, per cui non richiede un'attivazione metabolica per esercitare il suo effetto analgesico. Viene metabolizzato estensivamente, prevalentemente attraverso glicuronazione e non dà origine a metaboliti attivi. Il rischio di interazioni farmacologiche è estremamente basso dato lo scarso coinvolgimento del citocromo P450 nel metabolismo di tapentadolo ⁴⁸.

Afilalo et al. hanno valutato, in 1030 pazienti affetti da dolore cronico del ginocchio, l'efficacia e la tollerabilità di tapentadolo in confronto a placebo e ossicodone per una durata di 15 settimane (3 settimane di titolazione seguite da 12 di mantenimento) ⁴⁹. Nell'ambito di questo studio, il tapentadolo ha mostrato un'efficacia analgesica paragonabile a quella di ossicodone, con soddisfacente profilo di tollerabilità. Eventi avversi a carico del sistema gastro-intestinale sono stati infatti riportati dal 26% dei pazienti trattati con placebo, dal 43% dei pazienti che assumevano tapentadolo e dal 67% di coloro che assumevano ossicodone. L'insorgenza di eventi avversi in corso di trattamento ha portato alla sua sospensione nel 6.5% dei pazienti che assumevano placebo, nel 19% dei pazienti che assumevano tapentadolo e nel 43% dei pazienti che assumevano ossicodone. Nell'uso a lungo termine (1 anno), tapentadolo ha confermato i risultati di tollerabilità ottenuti negli studi registrativi ^{50 51}.

Il dosaggio di tapentadolo con cui iniziare la terapia va personalizzato; pazienti non in trattamento con analgesici oppiacei devono iniziare con dosaggi singoli di 50 mg ogni 12 ore, mentre per pazienti in terapia con analgesici oppiacei la scelta del dosaggio iniziale, deve tenere in considerazione la natura del precedente farmaco, la via di somministrazione e la dose media quotidiana. Dopo aver instaurato la terapia, la dose va titolata su base individuale, sotto la stretta supervisione del medico prescrittore. Esperienze ricavate da sperimentazioni cliniche hanno evidenziato che uno schema di titolazione con incrementi pari a 50 mg di tapentadolo due volte al giorno ogni 3 giorni sia appropriato per ottenere un controllo adeguato del dolore nella maggior parte dei pazienti. La dose giornaliera massima di tapentadolo raccomandata è di 500 mg.

CONCLUSIONI

In conclusione, il 30-40% degli adulti soffre nell'arco della propria vita di forme di dolore cronico non oncologico. In una percentuale significativa dei casi, il dolore risulta moderato-severo ed è associato ad una diminuzione dell'attività fisica e a un peggioramento della qualità della vita ^{52 53}. Le patologie muscolo-scheletriche, tra le quali l'artrosi, sono la causa principale di dolore cronico non oncologico. Numerose sono le linee guida disponibili per il trattamento del dolore associato ad artrosi, le quali vedono come farmaci di prima scelta il paracetamolo e i FANS. Questi ultimi, nel tentativo di minimizzare il rischio gastrointestinale e cardiologico ad essi associato, devono essere assunti al minor dosaggio possibile e per il minor tempo possibile. Inoltre, le diverse molecole presentano profili di sicurezza differenti, per cui la prescrizione di FANS dovrebbe essere basata sul rischio del singolo paziente. Nel caso in cui il paziente non presenti rischi cardiovascolari, la scelta dovrebbe ricadere sui FANS con il minor rischio gastrointestinale (COX-2 selettivi, diclofenac, nimesulide e ibuprofene); al contrario, in pazienti con elevato rischio cardiovascolare, andrebbero evitati i COX-2 e gli elevati dosaggi di diclofenac e ibuprofene ²⁴. Se il paziente utilizza cardioaspirina per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari, bassi dosaggi di naprossene non sembrano interferire con l'azione dell'aspirina, se somministrati 2 ore dopo l'assunzione di quest'ultima ⁵⁴. In questo caso per minimizzare il rischio gastrointestinale andrà associato un inibitore di pompa. L'utilizzo degli inibitori di pompa è inoltre indicato solo nel caso di elevato rischio gastrointestinale.

Se il dolore associato all'artrosi è moderato-severo o non è responsivo al trattamento con paracetamolo e/o FANS, gli oppiacei forti sono universalmente riconosciuti come il trattamento standard. Gli effetti collaterali a livello gastrointestinale associati agli oppiacei sono spesso causa dell'interruzione prematura della terapia. Lo sviluppo di nuove molecole come il tapentadolo, o la commercializzazione dell'associazione ossicodone-naloxone hanno migliorato il profilo di tollerabilità della terapia a lungo termine nel paziente con dolore osteoarticolare, mantenendo una soddisfacente efficacia analgesica.

BIBLIOGRAFIA

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. *Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment*. Eur J Pain 2006;10:287-333.
- Bonnet CS, Walsh DA. *Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation*. Rheumatology (Oxford) 2005;44:7-16.
- Sharma L, Kapoor D, Issa S. *Epidemiology of osteoarthritis: an update*. Curr Opin Rheumatol 2006;18:147-56.
- World Health organization. *Chronic rheumatic conditions*. Department of Chronic Disease and health promotion, 2011. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en>.
- OECD 2011, "Hip and knee replacement", in *Health at a Glance 2011: OECD Indicators*, OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-35-en.
- Borenstein D, Altman R, Bello A, et al. *Report of the American college of rheumatology pain management task force*. Arthritis Care Res 2010;62:590-9.
- American Academy of Orthopaedic Surgeons. *Treatment of osteoarthritis of the knee (non-arthroplasty)*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons 2008.

- ⁸ National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Osteoarthritis: National Clinical Guideline for Care and Management in Adults*. London: Royal College of Physicians; 2008. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG059FullGuideline.pdf>.
- ⁹ Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. *American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee*. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:465-74.
- ¹⁰ Berti M. *La terapia del dolore acuto post-operatorio contesto sensibile: dall'EBM alla pratica clinica*. GPAnet 2007.
- ¹¹ Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, et al. *Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative*. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1416-25.
- ¹² Day RO, Graham GG (2005) *Paracetamol should be first-line treatment in osteoarthritis*. *Med J Aust* 182:198-9.
- ¹³ Graham GG, Davies MJ, Day RO, et al. *The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings*. *Inflammopharmacology*. 2013;21:201-32.
- ¹⁴ The Acetaminophen Hepatotoxicity Working Group. [Accessed June 10, 2012.] *Recommendations for FDA Interventions to Decrease the Occurrence of Acetaminophen Hepatotoxicity*. 2008. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm161518.pdf>
- ¹⁵ Nikles JC, Yelland M, Del Mar C, et al. *The role of paracetamol in chronic pain: an evidence-based approach*. *Am J Ther* 2005;12:80-91.
- ¹⁶ Ong CK, Seymour RA, Lirk P, et al. *Combining paracetamol (acetaminophen) with non-steroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain*. *Anesth Analg* 2010;110:1170-9.
- ¹⁷ Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. *Analgesic-antipyretic agents: pharmacotherapy of gout*. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th Edition. New York, USA: McGraw-Hill 2006, pp. 673-715.
- ¹⁸ Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. *COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13926-31.
- ¹⁹ Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. *Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7563-8.
- ²⁰ Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, et al. *Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4:605-21.
- ²¹ Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. *Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis*. *BMJ* 2011;342:c7086.
- ²² Caughey GE, Roughead EE, Pratt N, et al. *Stroke risk and NSAIDs: an Australian population-based study*. *Med J Aust* 2011;195:525-9.
- ²³ Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials*. *Lancet* 2013;382:769-79.
- ²⁴ Fanelli A, Romualdi P, Viganò R, et al. *Non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk*. *Acta Biomedica* 2013;84:5-11.
- ²⁵ www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medical_products/Position_provided_by_CMDh/WC500144853.pdf.
- ²⁶ Koffeman A. *Use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs in the general population and in patients with a high risk of adverse drug events*. EULAR 2013; abstract OPO202-PC.
- ²⁷ OSMED data 2011.
- ²⁸ Piccoliori G, Pavone P, Turbil E, et al. *Italian Pain Research: dati preliminari di una ricerca osservazionale in medicina generale*. *SIMG* 2007;(3):6-11.
- ²⁹ Pasternak GW. *Pharmacological mechanism of opioid analgesics*. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:1-18.
- ³⁰ de Leon-Casasola OA. *Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing*. *Am J Med* 2013;126:S3-11.
- ³¹ 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 Physician* 2011;14:91-121.
- ³² Ballantyne JC, Mao J. *Opioid therapy for chronic pain*. *N Engl J Med* 2003;349:1943-53.
- ³³ Gourlay DL, Heit HA, Almahrezi A. *Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain*. *Pain Med* 2005;6:107-12.
- ³⁴ The Management of Opioid Therapy for Chronic Pain Working Group. *VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Opioid Therapy for Chronic Pain*. [VA/DoD Evidence Based Practice Guideline.] Washington, DC: US Department of Veterans Affairs, Department of Defense; May 2010.
- ³⁵ Vree TB, Van Dongen RTM, Koopma-Kimenai PM. *Codeine analgesia id sue to Codeine-6-Glucuronide, not morphine*. *Int J Clin Pract* 2000;56:395-8.
- ³⁶ Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, et al. *Mecanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol*. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1437-49.
- ³⁷ Brock C, Olesen SS, Olesen AE, et al. *Opioid-induced bowel dysfunction. Pathophysiology and management*. *Drugs* 2012;72:1847-65.
- ³⁸ Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. *The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations*. *Palliat Med* 2008;22:796-807.
- ³⁹ Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. *A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation*. *Eur J Pain* 2009;13:56-64.
- ⁴⁰ Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, et al. *Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain*. *Int J Clin Pract* 2008;62:1159-67.
- ⁴¹ Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. *Combined prolonged release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomized controlled trial*. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:531-43.
- ⁴² Clemens KE, Mikus G. *Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain*. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:297-310.
- ⁴³ Leppert W. *The management of patients with gastrointestinal symptoms in palliative medicine (in Polish)*. *Terapia* 2011;19:59-66.
- ⁴⁴ Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. *Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain*. *J Pain* 2008;9:1144-54.
- ⁴⁵ Smith K, Hopp M, Mundin G, et al. *Low absolute bioavailability of oral naloxone in healthy subjects*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:360-7.
- ⁴⁶ Schang JC, Devroede G. *Beneficial effects of naloxone in a patient with intestinal pseudoobstruction*. *Am J Gastroenterol* 1985;80:407-11.
- ⁴⁷ Tzschentke T, Christoph T, Kogel B, et al. *(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino 1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapenta-*

- dol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323:265-76.
- ⁴⁸ Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, et al. Absorption, metabolism, and excretion of ¹⁴C-labeled tapentadol HCl in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2007;32:163-9.
- ⁴⁹ Rang H, Dale M, Ritter J, et al. *Pharmacology*. 6th ed. London: Churchill Livingstone 2007.
- ⁵⁰ Afilalo M, Etropolski M, 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: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 3 Study. *Clin Drug Investig* 2010;30:489-505.
- ⁵¹ Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Practice* 2010;10:416-27.
- ⁵² Etropolski M, Van Hove I, Ashworth J, et al. Efficacy and tolerability of Tapentadol Extended Release (ER) in patients with moderate to severe osteoarthritis or low back pain following up to 2 years of treatment. Poster at the 64th Annual Meeting of the Postgraduate Assembly in Anesthesiology (PGA), December 10-14, 2010, New York.
- ⁵³ Johannes CB, Le TK, Zhou X, et al. The prevalence of chronic pain in United States adults: Results of an internet-based survey. *J Pain* 2010;11:1230-9.
- ⁵⁴ Tsang A, Von KM, Lee S, et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain* 2008;9:883-91.
- ⁵⁵ Anzellotti P, Capone ML, Jeyam A, et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum* 2011;63:850-9.