



Umberto Tarantino  
Monica Celi

Università degli Studi di Roma  
"Tor Vergata", Policlinico Tor Vergata,  
Dipartimento di Ortopedia  
e Traumatologia, Roma

**Indirizzo per la corrispondenza:**

**Umberto Tarantino**

Università degli Studi di Roma  
"Tor Vergata", Policlinico Tor Vergata,  
Dipartimento di Ortopedia  
e Traumatologia, Roma

**E-mail:** [umberto.tarantino@uniroma2.it](mailto:umberto.tarantino@uniroma2.it)

## Ruolo della codeina nella linea antalgica del dolore osteoarticolare

*The codeine's role in the antalgic line of osteoarticular pain*

### Riassunto

Il dolore continua ad essere la principale causa di richiesta di assistenza medica e di accesso al pronto soccorso. Attualmente secondo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità l'associazione combinata della codeina con il paracetamolo rappresenta una delle scelte più efficaci nei diversi tipi di dolore. Rimangono non del tutto chiari alcuni aspetti legati alla sicurezza in termini di effetti collaterali. Tuttavia l'effetto antalgico della combinazione delle due molecole dai dati di letteratura non risulta inferiore ai comuni antinfiammatori non steroidei. In particolare la totale assenza degli effetti gastrolesivi da parte degli oppioidi li rende maggiormente tollerati soprattutto in soggetti che sono sottoposti ad altre terapie farmacologiche concomitanti.

**Parole chiave:** dolore articolare, analgesici, oppiacei

### Summary

*Pain is the most common reason people see doctors in developed countries and a very common cause of access in Emergency Department (ED). The combination acetaminophen/codeine represents the standard medication in the second step of the WHO analgesic scale and codeine is one of the most commonly used opioid analgesic for a variety of pain conditions. However, many aspects related to safety and efficacy are still undefined. Acetaminophen/codeine combination is effective in the treatment of pain, through a synergistic action of the two molecules, and is not inferior to NSAIDs. Side effects of acetaminophen/codeine are usually minor, differently from NSAIDs, which may induce some potentially lifethreatening conditions.*

**Key words:** osteoarticular pain, analgesics, therapeutic management, opioid

### Introduzione

Nel 1979 la *International Association for the Study of Pain* (IASP) ha definito il "dolore" come "un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale"<sup>1</sup>. Questa definizione pone l'accento sulla natura soggettiva del dolore e sottolinea come alla componente somatica del dolore si accompagna sempre anche una carica emozionale. Storicamente, il dolore viene percepito dall'individuo come sensazione complessa che coinvolge la percezione e la trasduzione degli stimoli dolorosi ambientali, ma anche l'elaborazione di stimoli cognitivi ed emozionali da parte del Sistema Nervoso Centrale<sup>2</sup>. A livello clinico, il dolore è un sintomo trasversale e frequente: spesso segnale importante per la diagnosi iniziale di malattia, fattore sensibile nell'indicare evoluzioni positive o negative durante il decorso, spiacevole sensazione in corso di procedure diagnostiche e/o terapeutiche e riflesso di paura e ansia per tutto quello che la malattia implica. È fra tutti il sintomo che più aggre-

disce l'integrità fisica e psichica del paziente e più angoscia e preoccupa i suoi familiari, con un notevole impatto sulla qualità della vita<sup>3</sup>. La finalità biologica del dolore è insita nel fatto che un dolore breve e acuto, spesso per via riflessa, può causare l'allontanamento di chi lo subisce dalla fonte. La cronicizzazione del dolore è un fenomeno complesso e conduce chi lo subisce ad importanti sollecitazioni psico-fisiche. I meccanismi coinvolti nella percezione del dolore sono molteplici e possono essere periferici e centrali. Il dolore viene suddiviso in diverse tipologie, a seconda dei meccanismi biologici coinvolti, delle vie nervose interessate e dei mediatori cellulari che intervengono per mediarne la percezione in nocicettivo, neuropatico, misto, psicogeno e cronico. Fra le principali cause di dolore riconosciamo il dolore toracico, il dolore addominale, il dolore ascrivibile alla cefalea ed il dolore muscolo-scheletrico. Il dolore di solito si manifesta quando i nocicettori centrali sono stimolati in risposta a danni tissutali, a distensione dei visceri o ad altri fattori. In tali situazioni, la percezione dolorosa è la normale risposta fisiologica mediata dalla stimolazione di un sistema nervoso sano (Fig. 1). Il dolore può manifestarsi, però, anche quando le vie sensitive dolorifiche del sistema nervoso periferico o centrale sono danneggiate o inadeguatamente attivate.

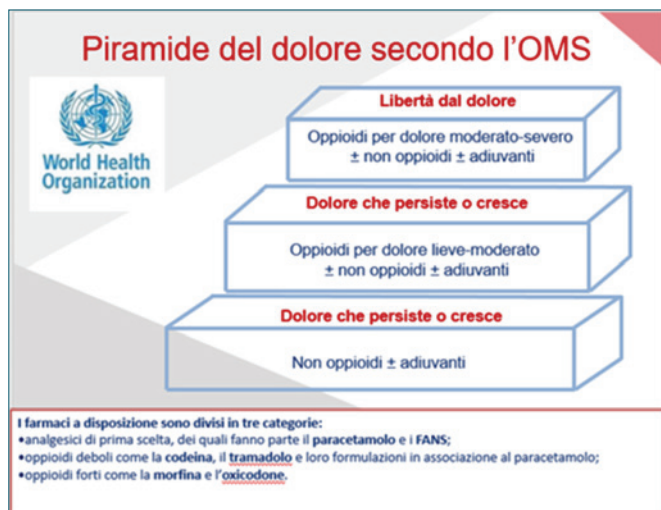
Il dolore muscolo-scheletrico affligge numerosi soggetti e rappresenta la causa più frequente di invalidità nei soggetti di età inferiore ai 45 anni. In particolare, il rachide costituisce la sede principalmente coinvolta in questo tipo di dolore. In questa regione è possibile riconoscere un dolore "locale" causato dallo stiramento diretto delle strutture sensibili al dolore con conseguente irritazione e compressione delle strutture nervose e un dolore "riferito", che può derivare da visceri pelvici o addominali. Il dolore radicolare

è tipicamente pungente e si irradia dal rachide alle gambe seguendo il territorio di distribuzione di una precisa radice nervosa<sup>4</sup>. Un'ampia quota del dolore muscolo-scheletrico è ascrivibile a situazioni derivanti da un trauma diretto o indiretto, fratture e condizioni patologiche degenerative come l'osteoartrosi, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante ed altre patologie ad interesse reumatologico. Le patologie osteoarticolari colpiscono il 10% circa della popolazione mondiale e possono essere distinte in forme infiammatorie di natura reumatica e forme degenerative. Entrambe sono associate alla comparsa di una sintomatologia dolorosa molto intensa, sia acuta che cronica<sup>5</sup>. Solitamente, le malattie infiammatorie sono caratterizzate da un'evoluzione cronica che, se non trattata, può portare all'instaurarsi di danni alle strutture articolari con grave disabilità e invalidità.

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 generale si usa il termine neurogeno per indicare un dolore iniziato e causato da una lesione primitiva, disfunzione o perturbazione transitoria del sistema nervoso periferico e centrale e quello di neuropatico per il dolore che si suppone sia sostenuto da un processo somatosensoriale aberrante nel sistema nervoso periferico o centrale<sup>6</sup>. 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. Nel dolore nocicettivo di tipo infiammatorio è indicata e motivata la scelta dell'utilizzo di FANS e Coxib; contrariamente, per il dolore nocicettivo di tipo meccanico-strutturale è necessario orientarsi verso farmaci antalgici agenti a livello sinaptico, in qualità di "modulatori della trasmissione dolorifica": paracetamolo e oppiacei, singolarmente o associati. In un recente passato si consigliava una scelta farmacologica empirica, ovvero "per tentativi", mentre oggi, grazie agli studi scientifici forniti, è necessario adoperare scelte ragionate, che devono tenere conto del tipo di dolore, dell'intensità misurabile attraverso la scala (Fig. 2) proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e infine delle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche degli antidolorifici. Non si può prescindere, inoltre, dalla disamina delle condizioni generali del paziente, in particolare dalla politerapia cui l'individuo è spesso sottoposto, le comorbilità, dei quali si deve tener conto nel prescrivere un'appropriata ed efficace terapia antalgica.

Elementi utili per differenziare il dolore articolare		
	Articolare infiammatorio	Articolare non infiammatorio
<b>Carattere del dolore</b>		
Localizzazione	mono o poliarticolare	mono o poliarticolare
Dolore a riposo	presente	assente
Picco di max intensità	dopo prolungata inattività	dopo uso prolungato
Rigidità mattutina	di lunga durata	di breve durata
<b>Sintomi associati</b>		
Blocco o instabilità	non comune	corpi liberi, lesioni meccaniche intraarticolari
Sintomi generali	frequenti	assenti
<b>Segni</b>		
Dolorabilità	marcata	lieve o assente
Segni di infiammazione	presenti	rari

Figura 1. Caratteristiche del dolore muscolo-scheletrico.



**Figura 2.** Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 1996: scala di valutazione del dolore in prima istanza di tipo oncologico e successivamente adottata anche come linea-guida per il trattamento del dolore muscoloscheletrico.

## Paracetamolo/codeina: azione sinergica delle due molecole sul dolore non infiammatorio

Il paracetamolo, in monoterapia o in associazione con FANS, è considerato il farmaco di prima scelta nel trattamento del dolore lieve-moderato associato a patologie osteoarticolari. 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 piastrinica. Ciò potrebbe essere dovuto al suo meccanismo d'azione, il quale non è ancora del tutto chiarito. 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 serotoninergiche<sup>7</sup>. Oltre a COX-2, sembra che esista una terza isoforma di cicloossigenasi espressa a livello cerebrale (COX-3) che potrebbe essere il bersaglio preferenziale del paracetamolo ed altri antipiretici. L'inibizione di questo enzima potrebbe dar conto di una parte degli effetti analgesici centrali mediati dalla stessa molecola. Inoltre avendo un pKa neutro e un basso legame alle proteine del plasma, si distribuisce molto più omogeneamente in tutto l'organismo e attraversa facilmente

la barriera ematoencefalica con rapido accesso al sistema nervoso centrale. Il mancato "sequestro" di questo farmaco in compartimenti al di fuori del SNC, così come il libero accesso in quest'ultimo, sono importanti aspetti farmacocinetici che, congiuntamente al particolare profilo farmacodinamico, diventano fondamentali per comprenderne il meccanismo d'azione antidolorifico a livello centrale. Così come per gli oppioidi, il bersaglio sono gli interneuroni GABAergici dell'area grigia periacqueduttale (PAG) e la stimolazione dei recettori  $\mu/\delta$  su tali interneuroni determinerebbe la sintesi di alcuni derivati dell'acido arachidonico con conseguente riduzione del tono GABAergico (funzione antinocicettiva). Quindi sembrerebbe che il paracetamolo svolga la sua azione antidolorifica centrale attraverso tre diverse azioni: riduzione nelle vie ascendenti della produzione delle prostaglandine responsabili della comparsa di alcuni segni specifici del dolore patologico; potenziamento delle vie antinocicettive endogene, con facilitazione dell'attività dei neuroni che dall'area PAG proiettano ad altri nuclei del sistema antinocicettivo endogeno; potenziamento indiretto endocannabinoide nel senso che il blocco delle COX renderebbe disponibile una più elevata quantità di acido arachidonico per alcuni enzimi preposti alla sintesi di arachidoniletanolamide e 2-arachidonilglicerolo (2-AG), noti per la loro intensa attività antidolorifica<sup>8</sup>. Il paracetamolo è un farmaco ad azione centrale con proprietà antidolorifica ed antipiretica, senza effetti sul tratto gastroenterico, con scarsa interferenza, dose dipendente e reversibile, sulla aggregazione piastrinica. Il dosaggio raccomandato è 1 g ogni 4-6 h (per os) oppure 1 gr ogni 6 h in bolo in 15 min (endovena). La somministrazione endovena si è dimostrata più efficace di quella per os in termini di onset. Il paracetamolo non richiede aggiustamenti posologici in pazienti affetti da epatopatia di grado lieve ed è preferito agli antinfiammatori per la sua scarsa azione sulle piastrine e sul tratto gastroenterico. Nel paziente epatopatico l'eliminazione può essere più lenta, ma anche ripetute dosi non danno luogo ad accumulo. In caso di alterazioni della funzionalità renale il profilo farmacologico del paracetamolo non viene alterato (livello di evidenza B). Il paracetamolo associato a codeina determina maggiore analgesia rispetto a quando somministrato singolarmente. I farmaci oppioidi sono farmaci analgesici che agiscono a livello centrale e vengono classificati in base alla loro potenza in deboli (utilizzati per il dolore moderato) e forti (indicati per il dolore severo). Nella categoria degli oppioidi deboli tra i più usati rientrano la codeina, l'ossicodone e il tramadolo. Questi farmaci vengono utilizzati in caso di dolore di intensità moderata di varia natura come ad esempio artrosi e lombalgie resistenti. 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<sup>9</sup>. Diverse società scientifiche nazionali e internazionali suggeriscono l'uso del paracetamolo specialmente in associazione con la codeina, un oppioide debole, quale terapia iniziale e a lungo termine nel trattamento del dolore persistente, soprattutto se di origine muscoloscheletrica. Il razionale clinico di questa associazione analgesica è che l'efficacia ottenuta è significativamente superiore, per un effetto sinergico, rispetto a quanto riscontrato con i due componenti usati singolarmente. Gli studi condotti con l'associazione paracetamolo-codeina mostrano chiaramente un miglioramento dell'attività analgesica, con una conseguente riduzione del *Number needed to treat* (NNT): da 5 (NNT medio riportato per paracetamolo) a 2, 33, 1, per l'associazione. Questo effetto sinergico inoltre non influisce sulla tollerabilità dei singoli componenti<sup>10</sup>. La combinazione di due agenti differenti è pertanto un'opzione di grande interesse nella pratica clinica, in grado di esercitare la propria azione su più componenti del dolore e di migliorare la tollerabilità delle singole molecole: il paracetamolo agisce sui meccanismi biochimici centrali e periferici del dolore, mentre la codeina agisce come agonista dei recettori mu degli oppioidi. In pratica, ciò comporta la garanzia di un'efficacia analgesica a dosi inferiori rispetto a quanto si ottiene con le singole monoterapie. Nella combinazione paracetamolo-codeina, i parametri farmacocinetici sono simili e dunque le due molecole esercitano la propria azione in maniera sincrona, con analoga durata, ottenendo il massimo effetto sinergico<sup>11</sup>. Gli effetti collaterali sono minimizzati, attraverso la riduzione del dosaggio dei principi attivi: nell'associazione paracetamolo-codeina l'optimum, considerato sulla base dei dati degli studi clinici, è rappresentato dal dosaggio pari a 500 + 30 mg. La sovrapposibilità dei tempi di picco e di emivita plasmatica e quindi la sincronia di comparsa e durata dell'effetto analgesico di entrambi i farmaci costituiscono la base teorica dell'impiego di tale associazione. Inoltre, non espone ad alcun pericolo di accumulo, anche in caso di somministrazioni ravvicinate e si conferma come la più confacente rispetto alle altre possibili associazioni del paracetamolo con altri oppioidi<sup>12</sup>.

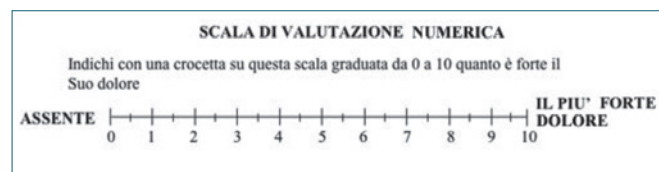
## Uso clinico per il trattamento della sintomatologia dolorosa in ortopedia

Per un'appropriata prescrizione della terapia è necessario caratterizzare il dolore nei suoi numerosi aspetti e, a tale proposito, è stato elaborato e perfezionato un metodo diagnostico. Questo consente di "tipizzare il dolore non oncologico"<sup>13</sup>. Il medico attraverso la visita ambulatoriale può definire la fonte del dolore (il cosiddetto "pain generator"), secondo il metodo per tipizzare il dolore non oncologico, valutando l'integrità della sensibilità periferica, la soglia algica, la regione colpita e le zone di allodinia. La non integrità delle fibre periferiche depone per un dolore neuropatico; contrariamente il dolore nocicettivo, definito da integrità delle fibre periferiche, deve essere esaminato in base alla soglia algica: il tipo infiammatorio è caratterizzato da un abbassamento della soglia algica, mentre una soglia normale può indicare l'assenza di processi flogistici. Nel dolore nocicettivo di tipo infiammatorio è indicata e motivata la scelta dell'utilizzo di FANS e Coxib; contrariamente, per il dolore nocicettivo di tipo meccanico-strutturale è necessario orientarsi verso farmaci antalgici agenti a livello sinaptico, in qualità di "modulatori della trasmissione dolorifica": paracetamolo e oppiacei, singolarmente o associati. Non si può prescindere, inoltre, dalla disamina delle condizioni generali del paziente, in particolare dalla politerapia cui l'individuo è spesso sottoposto, le comorbidità e la fragilità dell'adulto o anziano, dei quali si deve tener conto nel prescrivere un'appropriata ed efficace terapia antalgica e nel quale una terapia combinata risulta maggiormente gradita.

Inoltre, in campo ortopedico e di medicina generale, data la prevalenza e l'incidenza elevata di patologie come l'artrosi, l'osteoporosi e le fratture, si deve tenere conto di altri fattori specifici e non solo delle linee guida proposte. L'utilizzo crescente degli oppioidi negli anziani per il trattamento dei dolori osteoarticolari rappresenta un punto di attenzione, specialmente dopo l'uscita nel 2007 delle raccomandazioni dell'American Heart Association, che hanno identificato "l'uso a breve termine degli analgesici narcotici come il primo passaggio nella gestione del dolore"<sup>14</sup>. Le linee guida revisionate dall'American Geriatrics Society per la gestione del dolore persistente nell'anziano raccomandano di "prendere raramente in considerazione i FANS non selettivi e gli inibitori selettivi della COX-2 con cautela, in persone altamente selezionate; viceversa raccomandano di prendere in considerazione la terapia con oppioidi in tutte le persone con dolore da moderato a grave"<sup>15</sup>. Il paracetamolo si è dimostrato un valido alleato nel controllo del dolore senza flogosi in dimissione con una somministrazione di 1 grammo ogni 8 ore, capace

di prevenire il dolore e di evitare l'ansia anticipatoria che spesso esacerba la sintomatologia dolorosa. Laddove la sintomatologia algica in dimissione superi il grado lieve, questa deve essere affrontata con la scelta degli oppioidi deboli, quali la codeina, associati al paracetamolo per evitare la sofferenza prolungata del paziente ed aumentare l'efficienza della riabilitazione. Il dolore è una delle risposte più comuni al trauma dell'intervento chirurgico in campo ortopedico e non solo; se non trattato adeguatamente esso può incidere sulla morbilità peri operatoria, in termini di maggiore incidenza delle complicanze post operatorie, aumento del numero delle giornate di degenza e dei relativi costi<sup>16</sup>. Non esiste una definizione universalmente accettata di dolore postoperatorio; tuttavia, ci si imbatte in questa complicanza quando il paziente sottoposto ad un intervento chirurgico percepisce dolore e tale percezione è associata ad un maggiore uso di analgesici, alla restrizione delle attività della vita quotidiana con effetti significativi sulla qualità della vita e con una aumentata necessità di assistenza sanitaria. Il dolore postoperatorio poi può cronicizzare ed in questo caso si parla di "sindrome da dolore cronico postoperatorio" quando la sintomatologia segue una procedura chirurgica e dura più di due mesi dopo aver escluso altre possibili cause (neoplastiche, infettive). In ambito ortopedico, il dolore post-operatorio è frequentemente associato agli impianti protesici e rappresenta spesso un problema di difficile risoluzione. L'artroprotesi totale è l'intervento risolutivo per i gradi avanzati delle patologie croniche articolari, prime fra tutte l'osteoartrosi; i risultati della sostituzione protesica sono generalmente oltremodo soddisfacenti, sia per il paziente che per il chirurgo. Ciononostante, un certo numero di pazienti, di proporzioni significative nella protesica soprattutto di ginocchio, continuano a lamentare dolore nelle fasi immediatamente dopo la procedura chirurgica, o anche a distanza di tempo, pur in presenza di impianti tecnicamente accettabili. Questa complicanza, infatti, è frequente e determina la cronicizzazione del dolore in oltre il 20% dei pazienti protesizzati anche a distanza di anni<sup>17</sup>. Un'insufficiente analgesia nella fase perioperatoria sembra favorire la cronicizzazione del dolore anche dopo la dimissione, la cui persistenza condiziona così gli esiti funzionali a distanza. In letteratura la percentuale di soggetti che soffre di dolore moderato-severo nell'anno successivo alla frattura è consistente (dal 13% fino a oltre il 40%) e fino al 50% di questi riferisce una marcata disabilità nelle attività quotidiane a causa del dolore all'arto fratturato. L'uso routinario di misure di performance oggettive e riproducibili potrebbe consentire una valutazione attendibile degli outcome funzionali nei trial che studiano gli interventi di analgesia. Infatti, nonostante la rilevanza clinica per questa tipologia di paziente, questo dato non viene quasi mai

indagato<sup>18</sup>. I farmaci solitamente utilizzati nel trattamento del dolore post-operatorio sono il Paracetamolo, i FANS/COX-2 gli oppioidi deboli, gli oppioidi forti e gli anestetici locali associati o meno ad adiuvanti. Tali farmaci possono essere utilizzati singolarmente o in associazione tra loro, per sfruttarne i differenti meccanismi e siti d'azione (Fig. 3). Le linee guida internazionali raccomandano che la somministrazione dei farmaci debba avvenire in maniera adeguata e conforme alle leggi di farmacocinetica, farmacodinamica e farmaco genetica. Gli oppioidi deboli, quali codeina e tramadolo, possono essere utilizzati nel trattamento del dolore nocicettivo quando paracetamolo e FANS non riescono a lenire il dolore<sup>19</sup>. Ricordiamo che il dolore nocicettivo compare in seguito ad un evento lesivo (per esempio un trauma o un intervento chirurgico). Lo stimolo viene percepito a livello periferico e trasmesso al sistema nervoso centrale, dove viene memorizzato. L'intensità del dolore è correlata all'entità del danno subito e si risolve, in genere, al risolversi della causa. Gli oppioidi differiscono fondamentalmente dai FANS in quanto non presentano un "effetto tetto", così che è possibile aumentare l'effetto analgesico con l'aumento del dosaggio<sup>19</sup>. L'unico limite è rappresentato dall'insorgenza di effetti collaterali non dominabili nel caso degli oppiacei forti soprattutto. Dato che l'efficacia analgesica è variabile tra gli individui e non è correlata alla concentrazione del farmaco nel sangue, non esistono dosaggi standardizzati ma la dose deve essere studiata per ogni singolo paziente, specie quando la prescrizione deve avvenire per il trattamento di malattie croniche o di dolori prolungati e non in post operatorio. Uno dei vantaggi degli oppioidi è che possono essere somministrati in molti modi differenti: per via orale, sublinguale, rettale, per iniezione sottocutanea, intramuscolare, endovenosa o tramite l'applicazione di cerotti. La somministrazione orale è da preferire e di solito è efficace in quasi tutti i casi. In assenza di speciali formulazioni, la maggior parte degli oppioidi fornisce alcune ore di copertura con una singola dose, mentre le formulazioni a lento rilascio (dette anche a rilascio modificato o prolungato) possono



**Figura 3.** Scala Analogica Visiva (VAS, *Visual Analogic Scale*) prevede di chiedere al paziente di quantificare l'intensità del dolore percepito posizionando su apposito strumento l'indicatore di intensità del dolore oppure esprimendo un punteggio da 0 a 10, dove 0 = nessun dolore, 10 = dolore insopportabile.

alleviare il dolore per 8-24 ore. Anche se gli oppioidi possono essere somministrati da soli, spesso viene preferita la somministrazione associata di codeina con paracetamolo, in quanto la combinazione di due differenti farmaci ad azione centrale e periferica è stata specificatamente ideata per potenziare sia l'efficacia che la tollerabilità<sup>20</sup>.

## Conclusioni

In Europa circa 75 milioni di persone, ovvero il 19% della popolazione adulta, sono interessate dal problema del dolore cronico, in particolare le donne, tanto che ne soffre circa un terzo di tutte le donne europee. Nel nostro Paese, terzo paese europeo per frequenza di casi, dopo Norvegia e Belgio e primo per quanto riguarda la frequenza di dolore cronico severo, il problema colpisce più di 12 milioni di pazienti. Alcuni studi<sup>21 22</sup> confermano che, in Italia, un cittadino su quattro soffre di dolore cronico, con una durata media di 7 anni, che in ospedale vi è una sottostima (21%) del dolore, direttamente proporzionale all'intensità del dolore e che la prevalenza di sottotrattamento del dolore nel paziente oncologico è del 25%, con picchi del 55% in alcuni gruppi. Si tratta di un fenomeno dal forte impatto sociale: il dolore cronico è infatti una delle principali cause di consultazione medica. Dal punto di vista economico, negli ultimi anni è aumentata la spesa nazionale per prestazioni e farmaci riconducibili a patologie dolorose. Il costo totale del dolore cronico per i sistemi sanitari è di circa 300 miliardi di euro e rappresenta un carico notevole per l'economia e la società europea. Si stima che il 90% della spesa siano attribuibili a costi indiretti, quali la perdita di produttività e di reddito. Il dolore cronico influisce notevolmente anche sulla vita quotidiana. L'approccio al dolore nel soggetto anziano è complesso e articolato, e non può prescindere dalla valutazione complessiva del profilo di rischio beneficio del singolo paziente. L'impiego di associazioni precostituite con principi attivi che agiscono in modo complementare, come paracetamolo-codeina, rappresenta un'opportunità di trattamento di particolare interesse, permettendo di massimizzare l'efficacia analgesica, con il minimo dosaggio. L'associazione paracetamolo-codeina possiede una attività antalgica superiore a quella dei suoi componenti presi singolarmente, con un effetto nettamente più prolungato nel tempo. La loro azione è sinergica in quanto il paracetamolo agisce sui meccanismi biochimici centrali e periferici del dolore, mentre la codeina agisce come agonista dei recettori  $\mu$  degli oppioidi (oppioidi deboli). L'associazione paracetamolo-codeina garantisce un buon controllo del dolore in molteplici condizioni tipicamente presenti nell'anziano, che vanno dalla cefalea muscolotensiva alle patologie osteoarticolari e osteomuscolari. In aggiunta, la possibilità di disporre della formula-

zione in compresse divisibili permette al clinico di impostare la terapia per gradi, adattandola nel tempo e in funzione dello stato psico-fisico del paziente. In particolare, risulta il farmaco di scelta nei soggetti a rischio di patologie cardiovascolari nei quali non è permesso l'uso di antinfiammatori non steroidei<sup>20</sup>. In ultimo, ma non per importanza, la possibilità di semplificare lo schema di terapia, attraverso una riduzione nel numero di farmaci da assumere, aiuta a migliorare l'aderenza alla terapia, che, come ben noto, ha un peso determinante sull'efficacia della terapia stessa.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> *Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy.* Pain 1979;6:249.
- <sup>2</sup> Victoria NC, Murphy AZ. *The long-term impact of early life pain on adult responses to anxiety and stress: historical perspectives and empirical evidence.* Exp Neurol 2016;275 Pt 2:261-73.
- <sup>3</sup> Samwel HJ, Evers AW, Crul BJ, et al. *The role of helplessness, fear of pain, and passive pain-coping in chronic pain patients.* Clin J Pain 2006;22:245-51
- <sup>4</sup> Atlas SJ, Nardin RA. *Evaluation and treatment of low back pain: an evidence-based approach to clinical care.* Muscle Nerve 2003;27:265-84.
- <sup>5</sup> Clauw DJ. *Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s).* Best Pract Res Clin Rheumatol 2015;29:6-19.
- <sup>6</sup> Mannion RJ, Woolf CJ. *Pain mechanisms and management: a central perspective.* Clin J Pain 2000;16:S144-56.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. *Paracetamol: new vistas of an old drug.* CNS Drug Rev 2006;12:250-75.
- <sup>9</sup> Vree TB, Van Dongen RTM, Koopma Kimenai PM. *Codeine analgesia is due to Codeine-6-Glucuronide, not morphine.* Int J Clin Pract 2000;56:395-8.
- <sup>10</sup> Toms L, Dery S, Moore RA, et al. *Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults.* Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD001547.
- <sup>11</sup> Mattia C, Coluzzi F. *A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy.* Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19:507-16.
- <sup>12</sup> Moore A, Collins S, Carroll D, et al. *Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain.* Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001547.
- <sup>13</sup> Fanelli G, Ventriglia G (eds). *Il dolore cronico in medicina generale.* Ministero della Salute 2013.
- <sup>14</sup> Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. *Use of non-*

- steroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation* 2007;115:1634-42.
- <sup>15</sup> American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *Management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc* 2009;57:1-20.
- <sup>16</sup> Acute pain management guideline panel. *Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical Practice Guideline* 1992.
- <sup>17</sup> Baker PN, van der Meulen JH, Lewsey J, Gregg PJ; National Joint Registry for England and Wales. *The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales. J Bone Joint Surg Br* 2007;89:893-900.
- <sup>18</sup> Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola, et al. *Guidelines on the management of postoperative pain, management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain* 2016;17:131-57.
- <sup>19</sup> Chau DL, Walker V, Pai L, et al. *Opiates and elderly: use and side effects. Clin Interv Aging* 2008;3:273-8.
- <sup>20</sup> Franceschi F, Iacomini P, Marsiliani D, et al. *Safety and efficacy of the combination Acetaminophen-Codeine in the treatment of pain of different origin. Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2129-35.
- <sup>21</sup> Melotti RM, Samolsky Dekel BG, Carosi F, et al. *Categories of congruence between inpatient self-reported pain and nurses evaluation. Eur J Pain* 2009;13:992-1000.
- <sup>22</sup> Corli O, Apolone G, Pizzuto M, et al. *Illness awareness in terminal cancer patients: an Italian study. Palliat Med* 2009;23:354-9.

*Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.*