



La gestione del paziente con dolore in Medicina Generale

Pierangelo Lora Aprile

Responsabile Area Dolore SIMG

Introduzione

La recente Legge 38/2010, conosciuta come Legge sulle Reti per la Terapia del Dolore e per le Cure Palliative, approvata all'unanimità dalle due Camere del Parlamento, focalizza l'attenzione sulla necessità di un nuovo approccio al problema dolore. Nella definizione di "terapia del dolore", contenuta nella Legge, si fa riferimento per la prima volta ad un *"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"*. Una delle novità della Legge è quindi la raccomandazione che la terapia del dolore costituisca un "percorso" che tenga conto sì delle linee guida pubblicate, ma integri l'approccio clinico con quello gestionale assegnando precisi compiti ai professionisti di volta in volta coinvolti. La Commissione Dolore e Cure Palliative, alla quale SIMG ha partecipato attivamente, ha messo a punto un percorso diagnostico-terapeutico per la Medicina Generale in cui si distingue un percorso per il dolore la cui causa è nota e verosimilmente guaribile (in genere si tratta di dolore acuto) e un percorso per il dolore la cui causa è ignota oppure deriva da malattia inguaribile, sia essa maligna (quindi abbia esito infausto come il cancro), sia essa cronica (come le malattie infiammatorie croniche e/o degenerative del sistema osteo-muscolare).

Dolore acuto e dolore cronico

In genere il dolore si distingue, in modo del tutto convenzionale, in acuto e cronico. Si assume che il dolore diventi "cronico" quando esso persiste oltre la guarigione della malattia che lo ha causato e/o per un periodo maggiore di tre mesi. Questa suddivisione è alquanto artificiosa poiché spesso, anche in Medicina Generale, il dolore persiste perché non si è ancora trovata la causa. Tuttavia è pur vero che il dolore che persiste per molto tempo è causato per la maggior parte da patologie che

non sono suscettibili di trattamento causale (per esempio le malattie osteo-degenerative).

Nel setting della Medicina Generale una stima quantitativa del dolore cronico si rileva da alcuni dati pubblicati in letteratura.

Il dolore persistente nell'ambito delle cure primarie, secondo una indagine condotta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1998 su 5447 soggetti in 15 centri del mondo, risulta avere una prevalenza del 20%, nel 48% dei casi attribuibile a lombalgia¹.

In Italia, uno studio osservazionale pubblicato nel 2005, che ha coinvolto 89 medici di medicina generale (MMG), ha rilevato che un terzo circa dei contatti ambulatoriali che il medico ha durante la sua attività routinaria presenta dolore, classificato dai medici ricercatori nel 52,8% dei casi come "cronico"².

In una recente ricerca condotta in Medicina Generale, dalla SIMG (*Italian Pain Search*, 2006)³ sono stati selezionati i pazienti che hanno richiesto consulto al proprio medico a causa del loro dolore. Sono stati considerati solo i pazienti che riferivano un dolore con intensità maggiore di 3 alla scala NRS (scala numerica), escludendo coloro nei quali il dolore era causato da patologie flogistiche delle alte vie respiratorie, da infezioni intestinali o urinarie, e coloro che non erano in grado di descrivere i propri sintomi. Il dolore cronico, definito come dolore di intensità maggiore a 3 alla scala NRS, che persiste da più di tre mesi, era presente nel 3% del totale della popolazione assistita (pazienti assistibili), con proiezione su base annua e rappresentava circa il 27% dei primi accessi per dolore.

Si può ritenere quindi che la maggior parte dei pazienti che consultano il loro medico per un problema di dolore presentano un dolore "acuto". Altri pazienti consultano il loro medico per un problema di dolore persistente (inferiore comunque ai tre mesi). Infine una parte di pazienti, probabilmente intorno al 20%, consultano in via continuativa il loro medico per un problema di dolore che non è più legato alla causa che lo ha prodotto e che costituisce una "malattia" esso stesso e come tale deve essere trattato.

Il trattamento del dolore nel paziente con problemi cardiovascolari

Introduzione

La complessità delle patologie in ambito cardiovascolare, soprattutto della loro gravità e della loro contemporanea presenza, oltre naturalmente ai condizionamenti legati a fattori esterni come l'età del paziente e la comorbidità creano profili clinici di pazienti molto diversi tra loro.

Non è quindi possibile generalizzare nel dare indicazioni sulla scelta dei farmaci per il dolore poiché un paziente portatore di ipertensione arteriosa in buon compenso non ha gli stessi rischi terapeutici con farmaci per la terapia del dolore di un paziente con scompenso cardiaco.

Tuttavia vi sono alcune raccomandazioni generali che è utile tenere presente quando il dolore si manifesta in un soggetto cardio-vasculopatico.

Paziente cardio-vasculopatico in buon compenso con funzionalità renale normale

Nel dolore acuto nocicettivo, la cui causa è sempre l'infiammazione, i farmaci di elezione sono i FANS (antinfiammatori non steroidei) e il cortisone. Essi agiscono a livello periferico e riportano a valori normali la soglia dei nocicettori. La soglia dei recettori è abbassata infatti per la presenza di infiammazione e ciò rende "ipersensibili" i recettori stessi. I FANS e gli steroidi agiscono quindi sulla soglia recettoriale ed in ultima analisi essi fanno diminuire l'entità degli stimoli dolorosi in partenza dai nocicettori.

I FANS non dovrebbero essere mai utilizzati se non vi è un processo flogistico certo rilevabile attraverso l'esame obiettivo. Molto spesso i FANS vengono utilizzati in modo non appropriato in virtù del loro effetto antalgico "centrale", più o meno presente nei diversi FANS. L'effetto antalgico lo si può dedurre per la breve durata dell'efficacia antalgica, massima per 2-3 ore, al contrario dell'efficacia antalgica dovuta all'effetto antinfiammatorio, minima per 6-8 ore.

Purtroppo entrambe le categorie di farmaci esercitano sul glomerulo renale un effetto sodio ritentivo più o meno marcato, che si traduce in un aumento dei valori pressori. Nel nostro Paese è molto praticata l'autoprescrizione di farmaci. Fra i farmaci maggiormente "autoprescritti" dal paziente vi sono gli antinfiammatori non steroidei (FANS).

È buona norma durante la visita di un paziente che riferisce dolore ed è cardiopatico chiedere sempre se ha

utilizzato "farmaci per il dolore" e chiedere specificatamente il nome commerciale per verificare la presenza di auto assunzione di FANS. Questo può avere una duplice valenza. Permette di conoscere la risposta in termini di efficacia al FANS utilizzato, ma soprattutto permette di correggere un'abitudine che può rivelarsi molto dannosa. Se infatti, a priori, non vi sono diversità di efficacia tra i vari FANS, è vero che quel FANS risulta efficace in non più del 60% dei pazienti⁴.

Nel paziente iperteso con rialzo pressorio da FANS è in genere sufficiente aggiungere una medicazione diuretica per qualche giorno per riportare i valori pressori nella norma.

Non vi sono restrizioni per tutti gli altri farmaci antalgici e adiuvanti.

Paziente cardio-vasculopatico con funzione renale compromessa

La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto dovrebbe essere utilizzata per stimare il volume del filtrato glomerulare per mezzo della formula di Cockcroft-Gault oppure la formula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) che utilizza anche altre informazioni su età e sesso. Se il filtrato glomerulare stimato è minore di 60 ml/min (superficie corporea di 1,73 mq) è importante oltre a valutare la presenza di complicanze di origine renale della malattia vascolare (anemia, iperparatiroidismo, diminuzione della vitamina D) essere estremamente cauti nel scegliere i farmaci per la terapia del dolore. I FANS vanno assolutamente evitati, anche se per brevi periodi, per il loro effetto nefrotossico (peggioramento della funzione renale). In loro sostituzione, è possibile utilizzare gli steroidi (che non hanno necessità di aggiustamento della dose)⁵, al qualora si accerti l'origine flogistica del dolore.

Se il cortisone fosse controindicato o in caso di parziale efficacia antalgica oppure in presenza di dolore di tipo neuropatico o da ipersensibilizzazione spinale (presenza rilevabile di allodinia), i farmaci indicati sono i "modulatori" del segnale doloroso a livello delle corna posteriori del midollo: paracetamolo e oppiacei.

Il paracetamolo costituisce un farmaco con alto profilo di sicurezza se utilizzato nel pieno rispetto delle limitazioni d'uso ed a dosaggi antalgici. La dose antalgica del farmaco è considerata 1 g. Recentemente la *Food Drug Administration* (FDA) ha chiesto ai produttori di paracetamolo di ridurre la quantità unitaria di farmaco a 325 mg per contrastarne il possibile abuso e l'Agenzia Italiana del Farmaco sta valutando l'opportunità di introdurre tale limitazione anche in Italia. Pertanto anche il paracetamolo se utilizzato ad alti dosaggi (un grammo tre volte al giorno) e per più giorni può portare ad un



innalzamento dell'INR (*International Normalized Ratio*). In alternativa, se il dolore è lieve/moderato sono in commercio farmaci che associano il paracetamolo con oppiacei (tramadolo, codeina) mentre se è moderato/forte possono trovare impiego l'associazione paracetamolo ossicodone, oppure gli oppiacei.

Il sito d'azione di paracetamolo e oppiacei è la sinapsi spinale a livello delle corna posteriori del midollo. Il meccanismo d'azione è diverso, ma il risultato è simile: essi modulano il segnale in arrivo riducendone l'intensità, quindi diminuendo il dolore quale sia l'origine dello stimolo doloroso periferico.

Se la funzione renale è alterata è più opportuno utilizzare l'associazione paracetamolo-tramadolo (il dosaggio di associazione ha dimostrato un'azione sinergica tra le due molecole) o paracetamolo-ossicodone. L'associazione paracetamolo-codeina, oltre ad avere un dosaggio incongruo tra le due molecole (perché sia efficace la dose di codeina sarebbe necessaria una dose maggiore di 3 g di paracetamolo), il farmaco codeina necessita della presenza di un enzima demetilante (assente o deficitario nel 10-15% dei soggetti caucasici). Inoltre la demetilazione, trasformando la codeina in morfina, ha metaboliti che sono eliminati per via renale e nel caso di insufficienza si possono accumulare producendo un aumento degli effetti indesiderati (nausea, vomito).

Per questo stesso motivo, nel caso di dolore forte/molto forte (VAS > 80), è preferibile non utilizzare morfina, ma un altro oppiaceo del 3° gradino (ossicodone, buprenorfina, fentanyl, idromorfone).

Paziente con scompenso cardiaco

Oltre alle raccomandazioni del capitolo precedente sui FANS (che vanno assolutamente evitati) è opportuna ribadire che è gioco-forza scegliere i farmaci antalgici che modulano il segnale a livello spinale (paracetamolo e oppiacei).

È utile ricordare inoltre alcune limitazioni relativamente ai cosiddetti farmaci adiuvanti.

Oggi sappiamo che questi farmaci, che appartengono alle categorie dei farmaci antidepressivi (amitriptilina, venlafaxina, duloxetina), antiepilettici (carbamazepina, oxacarabamazepina), alfa2-delta-ligandi (pregabalin e gabapentin), baclofene, clonazepam agiscono con diversi meccanismi d'azione a vario livello del sistema nervoso somato-sensoriale.

La scelta di questi farmaci è condizionata dalla identificazione puntuale del coinvolgimento della fibra nervosa come sito di origine del dolore (dolore ectopico da lesione del nervo) oppure dal coinvolgimento della sinapsi spinale (coinvolgimento dei neuroni ad ampio spettro che sono responsabili del fenomeno della "ipersensibilizzazione spinale".

L'amitriptilina, registrato con indicazione solo per il dolore cefalgico, è ampiamente utilizzata per il dolore di origine neuropatica (dolore ectopico da lesione della fibra nervosa) e, per la sua azione sul sistema adrenergico, anche nei casi in cui vi sia dimostrata ipersensibilità dei neuroni spinali.

L'utilizzo dell'amitriptilina nel dolore neuropatico (come pure la carbamazepina), pur essendo ancora farmaci *off label*, godono di una particolare condizione che li rende rimborsabili dal SSN essendo inseriti nella Tabella che ne prevede il rimborso (determinazione AIFA del 9.12.2008).

Nel caso di un paziente con pregresso scompenso (a maggior ragione con scompenso in atto) è controindicato utilizzare questo farmaco per la sua azione cardiotossica. È prudente altresì essere molto cauti nell'utilizzare amitriptilina quando la frazione di eiezione è compromessa (FE < 50%).

Paziente cardio-vasculopatico in terapia antiaggregante

È molto frequente nella pratica clinica trovare pazienti che necessitano terapia per il controllo del dolore e che stanno assumendo antiaggreganti (ASA, ticlopidina, clopidogrel, ecc.).

Non vi sono problemi con i farmaci antalgici (paracetamolo e oppiacei), mentre l'utilizzo concomitante dei FANS non è consigliato per l'aumento del rischio emorragico. Alcuni FANS (ibuprofene) ⁶ hanno dimostrato una interazione con l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico.

Paziente cardio-vasculopatico in terapia anticoagulante orale

Centinaia sono i farmaci che potenzialmente possono interagire con la terapia anticoagulante orale con acenocumarolo e warfarin. Peraltro tale interazioni non presentano tutte lo stesso rischio per cui vi sono associazioni che determinano interazioni molto pericolose e sono ben documentate, altre invece la cui significatività è moderata (ovvero possono causare danni in determinate condizioni) e si trovano a riguardo documentazioni probabili e/o sospette.

Sono pertanto controindicati, perché potenzialmente molto pericolosi, i salicilati che potenziano l'effetto anticoagulante e aumentano il rischio di emorragie.

L'utilizzo dei FANS è ritenuto dalla maggior parte degli Autori potenzialmente pericoloso sia per l'aumentato rischio di sanguinamento gastrico legato al danno intrinseco alla categoria e alla riduzione dell'aggregazione piastrinica, sia per la loro interferenza con l'INR.

Per i Cox-2 selettivi l'interazione viene definita possibile,





ma anche se non vi sono dati definitivi attendibili è necessario tenere presente le controindicazioni dell'utilizzo di questi farmaci nei pazienti con danni del sistema cardiovascolare o nei pazienti che presentino fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, tabagismo, diabete mellito).

Il paracetamolo, ritenuto da molti sicuro e privo di interazioni, in realtà potenzierebbe l'effetto anticoagulante e sembra in modo dose-dipendente (sarebbe il principale responsabile del riscontro di INR > 6 secondo la task force della FCSA [Federazione dei Centri per la Sorveglianza degli Anticoagulati] e della SIMG che ha prodotto la guida alla terapia anticoagulante orale [TAO] per la Medicina Generale)⁷. Basse dosi per brevi periodi sarebbero abbastanza sicure, purtroppo questa condizione è soddisfatta solo quando si utilizza il paracetamolo come antipiretico (500 mg) non invece quando lo si utilizza a scopo antalgico (la dose analgesica deve essere 1 g e non meno di tre volte al giorno). La carbamazepina riduce l'effetto anticoagulante del warfarin, mentre l'amitriptilina al contrario ne potenzia l'effetto.

Il metamizolo non presenta in scheda tecnica alcuna interazione con la terapia anticoagulante.

I farmaci oppiacei interagiscono a diverso livello con l'assunzione di warfarin, in particolare il tramadolo, la morfina solfato e l'ossicodone, ma non sono segnalati livelli di pericolo in letteratura.

In conclusione quando è necessario l'utilizzo di un FANS scegliere ibuprofene oppure se le caratteristiche del dolore e del paziente lo consentono il metamizolo.

Quando è necessaria un'azione antalgica con farmaci modulatori spinali scegliere i farmaci oppiacei monitorando attentamente l'INR.

Paziente con dolore da angina pectoris refrattaria e ischemia agli arti inferiori

Le arteriopatie periferiche degli arti inferiori causano dolore in ragione dell'insufficiente vascolarizzazione e si manifestano con una sintomatologia dolorosa che può insorgere solo durante la deambulazione (claudicazione intermittente) oppure, nei casi più gravi, anche a riposo. Va da sé che sono prioritari nei trattamenti conservativi sia i provvedimenti non farmacologici, che consentono a volte miglioramenti significativi (stili di vita), sia l'utilizzo di farmaci che migliorano la perfusione dell'arto. Il fallimento della terapia conservativa pone indicazione alle soluzioni chirurgiche di rivascularizzazione.

Il controllo del dolore, in genere, non costituisce un problema rilevante nei primi stadi della malattia, per contro vi sono alcune situazioni, non rare, che richiedono terapia antalgica specifica.

Il dolore nell'arto ischemico può avere un'origine mista: recettoriale (quindi nocicettivo) e di fibra (quindi neuro-

patico). L'arteriopatia è "sistemica", è spesso presente comorbilità (diabete) per cui i farmaci antinfiammatori sono controindicati. La scelta appropriata è di preferire i farmaci modulatori della sinapsi spinale (paracetamolo e oppiacei). Il tipo di oppiaceo sarà scelto in ragione dell'intensità e dell'impatto che il dolore ha sulla Qualità di Vita del paziente.

Nelle arteriopatie periferiche Il stadio di Fontaine, non rivascularizzabili chirurgicamente, in attesa dell'intervento di elettrostimolazione midollare (vedi oltre), sono utili gli oppiacei SAO (*Short Acting Opioid*): tramadolo, codeina, ossicodone associati a paracetamolo, tramadolo in formulazione pronta (gocce), morfina solfato in soluzione pronta. In questo caso, essendo il dolore prevedibile, è sufficiente assumere l'oppiaceo in via profilattica 30-40 minuti prima della deambulazione che si preveda essere dolorosa. Non è raccomandabile questo regime terapeutico per i pazienti che possono essere rivascularizzati a cui invece va consigliato di camminare fermandosi prima dell'insorgenza del dolore (ginnastica vascolare).

Per i pazienti con arteriopatia più grave (ischemia cronica III stadio e IV stadio di Fontaine) la terapia medica antalgica non deve essere sostitutiva quando possibile di un intervento di rivascularizzazione oppure di elettrostimolazione.

Per la terapia antalgica di attesa in questi casi sono utili i farmaci oppiacei LAO (*Long Acting Opioid* del 2° e 3° gradino WHO), opportunamente titolati, al fine di raggiungere la miglior risposta antalgica contenendo al minimo gli effetti indesiderati.

L'elettrostimolazione (*Spinal Cord Stimulation, SCS*), introdotta nella pratica clinica da oltre trent'anni, è ad oggi la miglior risposta al dolore grave di natura ischemica che non può essere trattato con tecniche di rivascularizzazione.

La SCS nasce come applicazione clinica della teoria del "gate control" (Melzack e Wall, 1965), ma ad oggi i meccanismi fisiopatologici e biochimici responsabili del "pain-relief" sono ancora poco chiari. Per contro molti studi ne evidenziano gli effetti vasodilatatori attraverso meccanismi di inibizione dell'attività simpatica efferente e attivazione dell'attività antidromica delle afferenze sensitive al midollo spinale oltre agli effetti sull'attività del sistema nervoso cardiaco intrinseco⁹⁻¹⁰.

La SCS trova ad oggi le seguenti indicazioni: a. ischemia critica cronica (III stadio di Fontaine); b. arteriopatie periferiche IV stadio di Fontaine; c. arteriopatie periferiche II stadio di Fontaine non rivascularizzabili (*claudicatio serata*); d. angina pectoris refrattaria e sindrome X (angina detta anche "microvascolare" caratterizzata da episodi di ischemia miocardica in assenza di lesioni aterosclerotiche).

Bibliografia

- ¹ Gureje O, Von Korff M, Simon GE, et al. *Persistent pain and well-being – A World Health Organization study in primary care*. JAMA 1998;280:147-51.
- ² Koleva D, Krulichova I, Bertolini G, et al. *Pain in primary care: an Italian survey*. Eur J Public Health 2005;15:475-9.
- ³ Piccoliori G, Pecchioli S, Sessa E, et al. *Italian Pain reSearch: una ricerca osservazionale in Medicina Generale sulla gestione del dolore moderato-severo acuto e cronico*. Rivista SIMG 2009;(3):7-14.
- ⁴ Sito AIFA: <http://www.guidausofarmaci.it/>
- ⁵ Aronoff GR, Bennett WM, Berns J, et al. *Prescrivere farmaci nell'insufficienza renale - Linee Guida per il dosaggio dei farmaci negli adulti e bambini*. 5ª edn. Torino: Centro Scientifico Editore 2010.
- ⁶ Schuijt MP, Huntjens-Fleuren HWA, de Metz M, et al. *The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers*. Br J Pharmacol 2009;157:931-4.
- ⁷ Finazzi G, Palareti G, Filippi A, et al. *Guida alla terapia anticoagulante orale per medici di medicina generale*. FCSA-SIMG. Milano: Health Alliance 2000.
- ⁸ Mercadante S. *Il dolore*. Milano: Elsevier-Masson Editore 2008.
- ⁹ Augustinsson LE, Carlsson CA, Holm J, et al. *Epidural electric stimulation in severe limb ischemia*. Ann Surg 1985;202:104-10.
- ¹⁰ Foreman RD, Linderoth B, Ardell JR, et al. *Modulations of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris*. Cardiovasc Res 2000;47:367-75.

