

Associazione paracetamolo-codeina, un focus sul profilo farmacologico e l'uso clinico nel dolore non infiammatorio

Diego Fornasari¹, Pierangelo Lora Aprile²

¹ Farmacologo, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano;

² Medico di Medicina Generale, Desenzano del Garda, Brescia

Paracetamol-codeine combination, a focus on the pharmacological profile and clinical use in non-inflammatory pain

Summary. The last report of the Research Institute of the Italian Society of General Medicine and Primary Care (SIMG) shows that osteoarthritis affects almost 1 in 5 patients, with a net growing trend from 2005 to 2015. The prevalence increases with age both for men and women, and for both sexes the maximum peak of prevalence is reached among the over 85 years (55.9% for women and 44.2% for men). Thus, it is a disease affecting predominantly fragile patients with polymorbidity and polytherapy: in this kind of patients the appropriate choice of an analgesic drug for the treatment of pain which generally accompanies osteoarthritis acquires an even more complex meaning. The pathogenic mechanism of pain in arthrosis has, especially in early stages, an inflammatory nature, and a phlogistic component, albeit minimal, may be present in the joints even when condral degeneration is evident, however in a significant proportion of patients with hip or knee osteoarthritis the pain has a predominantly mechanical-structural mechanism. In other words, it is caused by high-intensity stimuli, such as own body weight, which does not cause any pain on undamaged joints, with nociceptive fibers "protected" by an intact joint cartilage and an appropriate volume of synovial fluid. In contrast, the burden of body weight on nociceptive fibers of subchondral bone exposed to the stimulus without the protection of the cartilage induces the appearance of typical load-induced pain. This kind of pain is not promoted by the lowering of nociceptor threshold, as happens in inflammatory pain, and responds little or nothing to NSAIDs. It is therefore of great importance for the physician to recognize the pathogenetic mechanism responsible for arthritic pain, because this could direct the therapeutic intervention and above all could avoid the use of inappropriate drugs in fragile patients. As we cannot act at peripheral level to counteract the genesis of pain, our pharmacological intervention should move upstream along the nociceptive pathway, i.e. in the spinal synapse, because at that level we have several effective drugs, including codeine and paracetamol. In the present article we will consider the pharmacological properties of these two molecules and the advantages deriving from their combined use in the treatment of osteo-arthrosic mechanical-structural pain.

Premessa

La famosa immagine delle mani di Keith Richards illustra chiaramente i danni della comune "artrosi", che in un chitarrista di lungo corso ha reso visibili i noduli delle articolazioni delle dita, sottoposte a un continuo stress. Non sappiamo quanto le deformazioni articolari della mano di Keith possano produrre dolore, né ci è dato sapere (quand'anche dolore ci fosse) quali rimedi lui ritenga efficaci. Sappiamo per certo invece che, nell'attività quotidiana di Medico di Famiglia, l'artrosi è una condizione molto frequente, soprattutto nelle articolazioni cosiddette "da carico" (rachide, anca e ginocchio).

L'artrosi è la più frequente patologia che può causare dolore non-infiammatorio.

Numerose sono le linee guida o le raccomandazioni elaborate dalle società scientifiche specialistiche, in particolare una revisione completa del 2012 ha aggiornato le linee guida americane per il trattamento

della mano, dell'anca e del ginocchio² e nel 2013 EULAR, che riunisce tutte le società di reumatologia, ha aggiornato quelle europee³.

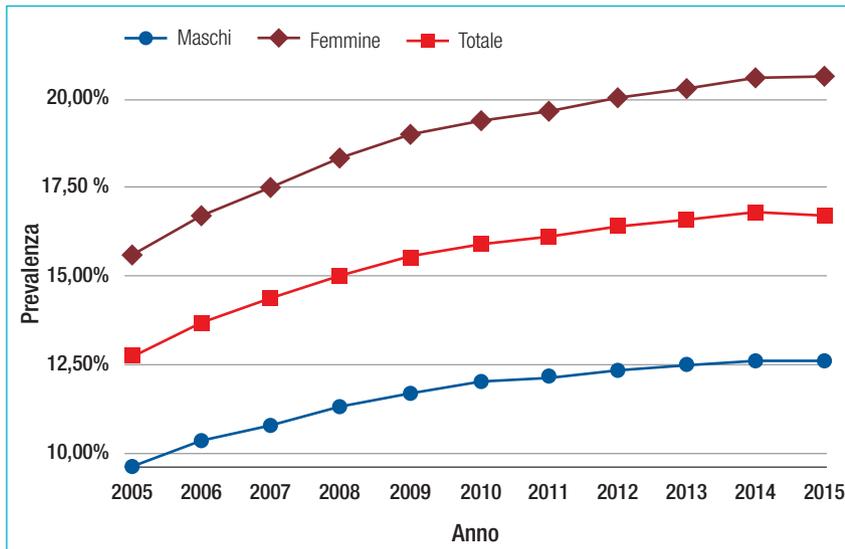
Nonostante la presenza di linee guida il comportamento dei medici di medicina generale (MMG) italiani nel controllo farmacologico del dolore non infiammatorio è molto variabile: si registra un utilizzo frequente di farmaci antinfiammatori (tradizionali, inibitori della Cox-2, steroidi) e misura minore di paracetamolo e di oppiacei (*Short e Long Acting Opioid*). Il fenomeno della variabilità di comportamento e la scarsa aderenza alle linee guida è ben noto e non riguarda solo la Medicina Generale e le ragioni sono altrettanto note. Tuttavia, nel caso della patologia artrosica, la scarsa aderenza alle raccomandazioni può avere motivazione ulteriore legata alla scarsa e non prevedibile efficacia dei farmaci proposti dai trial clinici, che non tengono conto di criteri di scelta razionali basati sul meccanismo patogenetico

del dolore, infiammatorio oppure meccanico. Inoltre, gli studi clinici, per quanto rigorosamente condotti, non tengono quasi mai conto dei veri soggetti destinatari nella cosiddetta "real-life": sempre di più molto anziani, con polipatologie associate, in politerapia, che vivono in condizioni socio-sanitarie di solitudine, senza la supervisione di un caregiver efficiente e senza l'aiuto di reti informali a supporto. È quindi opportuno chiarire, alla luce della più recenti acquisizioni in termini di neurofisiologia del dolore, quali siano i meccanismi patogenetici del dolore non infiammatorio e se la diagnosi clinica ("tipizzazione" del dolore) consenta la scelta razionale di una strategia terapeutica con farmaci appropriati.

Tutto ciò assume maggiore rilevanza alla luce della recente normativa (Legge Gelli) e soprattutto del DM 27 febbraio 2018 che istituisce il Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Tutti i medici italiani dovranno fare riferimento a una unica linea guida, rigo-

FIGURA 1.

Prevalenza "lifetime" di osteoartrosi: analisi per sesso e trend 2005-2015 (X Report Health Search, 2017 - https://report.healthsearch.it/X_Report_HS.pdf).



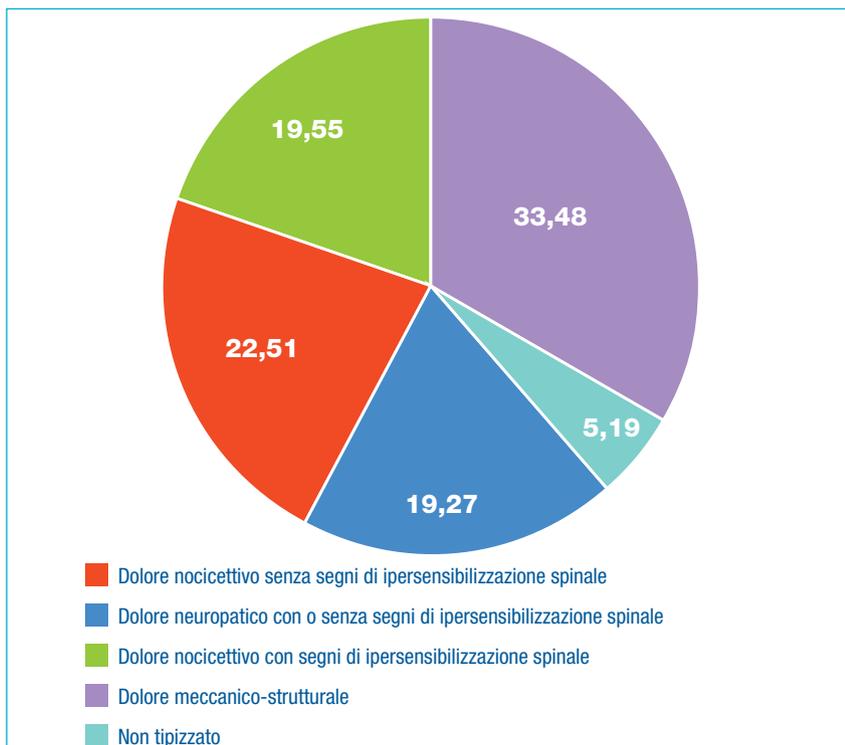
rosamente elaborata seguendo i criteri del Sistema GRADE dalle Società Scientifiche accreditate e interessate.

Questo articolo ha l'obiettivo di focalizzare l'attenzione sull'associazione paracetamo-

lo-codeina per il controllo del dolore non infiammatorio, frequentemente rilevabile nell'ambito della pratica clinica del medico nel soggetto con patologia osteo-artrosica del rachide, delle anche e delle ginocchia.

FIGURA 2.

Prevalenza delle tipologie del dolore secondo il Pain Generator (Progetto Teseo, 3820 pazienti).



Epidemiologia del dolore meccanico-strutturale da osteo-artrosi

Nell'ultimo report dell'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) (Health Search, 2017) ⁴ il problema osteoartrosi riguarda quasi 1 assistito su 5, con un trend in netta crescita dal 2005 (12,8%) al 2015 (16,7%) (Fig. 1). La regione con la più alta prevalenza nel 2014 è stata la Campania (27,4%). Valori nettamente più elevati nelle donne rispetto agli uomini (20,6% vs 12,6%). La prevalenza cresce al crescere dell'età sia per gli uomini sia per le donne e per entrambi i sessi il picco massimo di prevalenza si raggiunge tra gli ultra 85enni (55,9% per le donne e 44,2% per gli uomini).

I FANS hanno registrato una sensibile riduzione dal 2005 (54,6%) al 2015 (40,7%). Per contro, le altre classi terapeutiche riportano un incremento nello stesso periodo: i corticosteroidi variano da 12,1% nel 2005 a 16,7% nel 2015 e il paracetamolo da 6,6% nel 2005 a 15,6% nel 2015. Gli oppioidi, invece, presentano un andamento abbastanza stabile che si attesta attorno al 4-5%.

Non vi sono dati di letteratura sulla prevalenza del dolore meccanico-strutturale. Un dato orientativo sulla prevalenza del dolore meccanico-strutturale, che risulta circa un terzo di tutti i dolori osservati; la si può desumere da un percorso formativo di Audit in Medicina Generale che aveva come obiettivo la verifica della capacità del MMG di tipizzare il dolore (Progetto TESEO) ⁵ (Fig. 2). In tale audit il dolore infiammatorio ha una coerenza di trattamento di oltre l'80%, mentre nel dolore meccanico, dove non è coerente l'utilizzo dell'antinfiammatorio, è poco maggiore del 50%.

Si è conclusa recentemente una ricerca condotta da SIMG con l'obiettivo di valutare l'efficacia dei farmaci analgesici nei pazienti con osteoartrosi dell'anca e del ginocchio. Prima della scelta dei farmaci si è chiesto ai ricercatori di differenziare il tipo di dolore (infiammatorio/meccanico strutturale). I risultati, in corso di elaborazione, potranno fornire dati più precisi in merito a prevalenza e incidenza del dolore meccanico-strutturale.

TABELLA I.*Principali differenze cliniche tra dolore meccanico e infiammatorio (da Punzi L.).*

Caratteristiche	Infiammatorio	Meccanico
Rigidità mattutina	> 1 ora	< 30 m'
Astenia	Profonda	Minima
Effetti del movimento	Variabili	Peggiora i sintomi
Riposo	Può risvegliare i sintomi	Allevia i sintomi
Interessamento sistemico	Sì	No
Risposta agli steoidi	Sì	No

Diagnosi clinica di dolore meccanico-strutturale nel paziente con osteoartrosi

Se è vero che il meccanismo patogenetico del dolore nell'artrosi è, soprattutto nelle fasi precoci, di natura infiammatoria e che una componente flogistica, ancorché minima, può essere presente nelle articolazioni anche quando è evidente la degenerazione cartilaginea, è molto utile al clinico distinguere il dolore prevalentemente causato da stimoli di alta intensità (ad es. peso del soggetto) su nocicettori a soglia normale, dal dolore in cui stimoli sotto soglia provocano dolore spontaneo e continuo.

È ben nota la differenziazione tra dolore meccanico e infiammatorio nel campo in reumatologia: il dolore è definito di tipo "meccanico" in quanto viene risvegliato dal movimento ed è alleviato dal riposo, spesso fino a scomparire: una sintesi delle principali differenze tra artrosi e artrite sono riportate nella Tabella I⁵.

Tuttavia, nella pratica della Medicina Generale, non sono sufficienti gli elementi descritti per discriminare se il dolore è prevalentemente meccanico. Un possibile metodo di approccio al problema diagnostico al tipo di dolore, di semplice esecuzione, è stato proposto nel volume distribuito dal Ministero della Salute ai MMG⁶. Esso si basa essenzialmente sulla valutazione clinica che prevede il disegno dell'area del dolore, la ricerca della integrità del sistema somato-sensoriale e la ricerca dell'allodinia primaria e secondaria. In sintesi: nel caso in cui nel paziente con dolore al ginocchio o all'anca non si rilevi una chiara allodinia primaria, siano presenti gli indizi riportati nella Tabella I per il dolore meccanico e

sia documentata la presenza nell'imaging radiologico di una degenerazione grave della cartilagine, la diagnosi di dolore meccanico strutturale è altamente probabile. Nell'eventualità di una diagnosi di dolore meccanico-strutturale, l'uso di farmaci antinfiammatori non risulterebbe appropriata, poiché non vi sarebbe nessun significativo abbassamento della soglia algica su cui essi potrebbero agire. La stazione successiva a livello della quale è possibile intercettare gli stimoli algici è la sinapsi spinale. Nei prossimi paragrafi considereremo la codeina e il paracetamolo, due farmaci con prevalente azione a livello spinale, con meccanismi d'azione complementari, che in associazione possono sinergizzare. Le associazioni di codeina e paracetamolo trovano appropriatezza ed indicazione nel trattamento del dolore meccanico strutturale.

Farmacologia della codeina

Farmacodinamica

La codeina è un oppioide naturale con trascurabile affinità per i recettori μ oppioidi. La sua attività analgesica dipende quindi interamente dalla conversione in morfina mediante O-demetilazione da parte del CYP450 2D6. In un individuo portatore di due alleli codificanti per il 2D6, come la maggior parte dei caucasici (vedi sotto), la conversione in morfina corrisponde a circa il 10% della dose somministrata. Quindi, gli effetti farmacodinamici e le reazioni avverse della codeina, dopo metabolizzazione, sono ovviamente indistinguibili da quelle della morfina. In particolare, la morfina inibisce la trasmissione a livello della sinapsi spinale e potenzia l'azione delle vie discendenti

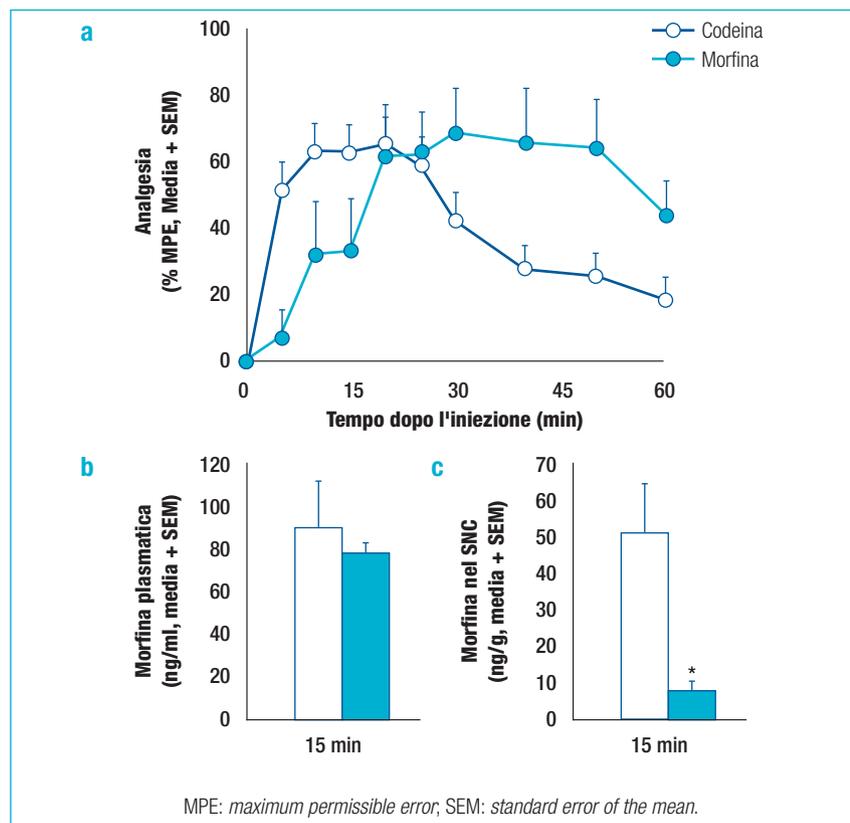
inibitorie, che insistono anch'esse a livello spinale.

Farmacocinetica

Codeina e morfina differiscono tra loro per gli aspetti farmacocinetici, con particolare riferimento alla distribuzione nel Sistema Nervoso Centrale (SNC). Tutti i farmaci che hanno un'azione sul SNC, per raggiungerlo, devono attraversare la barriera emato-encefalica. A differenza della gran parte dei distretti corporei che presentano capillari con fenestrature, cioè con spazi tra una cellula endoteliale e l'altra, i capillari del SNC non sono fenestrati e anzi presentano strutture subcellulari note come "tight junctions" che sigillano lo spazio tra una cellula endoteliale e l'altra. Pertanto qualsiasi sostanza che debba attraversare la barriera ematoencefalica, deve attraversare la cellula endoteliale. Le cellule endoteliali presentano sulla loro membrana plasmatica, in particolare la porzione che guarda il versante ematico, trasportatori di efflusso che possono limitare il passaggio di sostanze. Tra questi trasportatori spicca la P-glicoproteina, che riconosce come suoi substrati da respingere nel torrente circolatorio numerosi farmaci e tra questi alcuni oppioidi. A seconda dell'affinità che la P-glicoproteina possiede per i suoi substrati, vi sono farmaci che, ai dosaggi terapeutici, non attraversano la barriera, altri che sono solo ritardati nel loro passaggio e altri ancora che non essendo substrati della P-glicoproteina entrano rapidamente nel SNC. Nell'ambito degli oppioidi, la loperamide è un substrato a elevatissima affinità per la P-glicoproteina e ai dosaggi terapeutici non attraversa la barriera. Per questa assenza di effetti centrali, la loperamide è utilizzata clinicamente sfruttando uno degli effetti avversi periferici degli oppioidi: la stipsi. La loperamide è infatti il principio attivo di alcuni farmaci antidiarroici. La morfina è invece un substrato a più bassa affinità per la P-glicoproteina, che figurativamente significa che parte delle molecole di morfina "scappano" all'azione del trasportare, entrando nel SNC. In termini farmacocinetici, ciò si traduce in un rallentamento nel passaggio della morfina e in un ritardo della sua azione analgesica. Viceversa, la codeina non è un substrato della P-glicoproteina e raggiunge molto rapidamente il SNC dove

FIGURA 3.

a) Risposta analgesica a morfina e codeina. b) Concentrazione plasmatica di codeina e morfina. c) Concentrazione nel SNC di codeina e morfina (da McMillan e Tyndale, 2015, mod.)⁷.



svolge più rapidamente della morfina la sua azione analgesica (Fig. 3).

Questa osservazione sperimentale pone tuttavia alcune questioni rilevanti circa la sede del metabolismo della codeina. È noto, come detto, che la codeina debba la sua azione analgesica alla conversione in morfina da parte del CYP2D6, fenomeno che si è sempre ritenuto dovesse avvenire esclusivamente nel fegato, organo deputato alla metabolizzazione degli xenobiotici. Studi recenti hanno dimostrato che il CYP2D6 è espresso nel SNC, dove la sua espressione può essere indotta dalla nicotina⁷. È pertanto ipotizzabile che la codeina che sfugge al metabolismo epatico, che al primo passaggio potrebbe essere la maggior parte considerando che il CYP2D6 non è abbondantemente espresso a livello epatico come altri citocromi, raggiunga rapidamente il SNC dove viene attivata a morfina. Quindi la maggior parte dell'effetto analgesico dipenderebbe dalla codeina che è convertita a morfina a livello centrale piuttosto

che a livello epatico. Queste caratteristiche farmacocinetiche rendono la codeina un farmaco interessante per il trattamento del dolore acuto o ricorrente.

Farmacogenetica

Il CYP2D6 è codificato da un gene grandemente polimorfico, cioè che può presentare varianti diverse da individuo ad individuo, con attività metaboliche diverse. In particolare il locus del CYP2D6 presenta un particolare tipo di polimorfismo che prende il nome di *copy number variations*⁸. In virtù di tale polimorfismo, vi sono individui con 2 copie di CYP2D6, circa l'87% dei caucasici, individui con 0 copie di 2D6, circa il 10% dei caucasici, e individui che possono possedere da 3 a 13 copie perfettamente funzionanti del 2D6, circa il 3% dei caucasici. Sotto il profilo farmacologico e clinico il numero di copie di 2D6 presenti ha un enorme impatto sulla risposta alla codeina e ai numerosi farmaci metabolizzati dal 2D6 che rappresentano il 10-15% di quelli

attualmente in uso. Rimanendo nell'ambito della codeina, i portatori di 0 copie non presenteranno alcuna risposta terapeutica, mentre gli individui con 3 o più copie, presenteranno maggiori reazioni avverse, per numero e intensità. Tra queste, la depressione respiratoria che nel bambino al di sotto dei 12 anni può avere conseguenze mortali, motivo per cui in questa fascia di pazienti l'uso della codeina è stato proibito sia da EMA che da FDA. È evidente che il crescente numero di copie condiziona l'entità delle reazioni avverse.

Poiché tra i caucasici un elevato numero di copie è infrequente, si ritiene che i rischi di reazioni avverse gravi nell'adulto siano improbabili. È opportuno però ricordare, in epoca di migrazioni, che in Arabia Saudita, Eritrea e in tutto il Nord-Africa, il 25-30% della popolazione è portatrice di un elevato numero di copie di CYP2D6. In questi soggetti la codeina andrebbe utilizzata con cautela. In generale, è indicato in scheda tecnica che la codeina o meglio le sue combinazioni, andrebbero utilizzate per un periodo di 3 giorni, dopo i quali il paziente che non presenta alcun miglioramento dovrebbe essere rivalutato dal medico. Gli Autori suggeriscono che anche il paziente proveniente da aree geografiche a rischio di duplicazioni dovrebbe essere rivalutato a breve per verificare l'insorgenza di reazioni avverse.

Farmacologia del paracetamolo

Il paracetamolo è stato originariamente sintetizzato da Morse nel 1878 e usato per la prima volta in clinica nel 1887 da von Mering. In quel periodo la fenacetina era l'analgesico più diffuso e le proprietà farmacologiche del paracetamolo vennero riscoperte soltanto nel 1950, quando Brodie e Axelrod dimostrarono che il paracetamolo altro non era che il principale metabolita della fenacetina, ma senza gli effetti collaterali di quest'ultima, con particolare riferimento alla nefrotossicità⁹. Da allora il paracetamolo è diventato il più prescritto analgesico-antipiretico al mondo, con particolare riferimento ai bambini e il farmaco da banco più popolare.

Farmacodinamica

Il paracetamolo è generalmente classificato tra i FANS, con i quali condivide le azioni

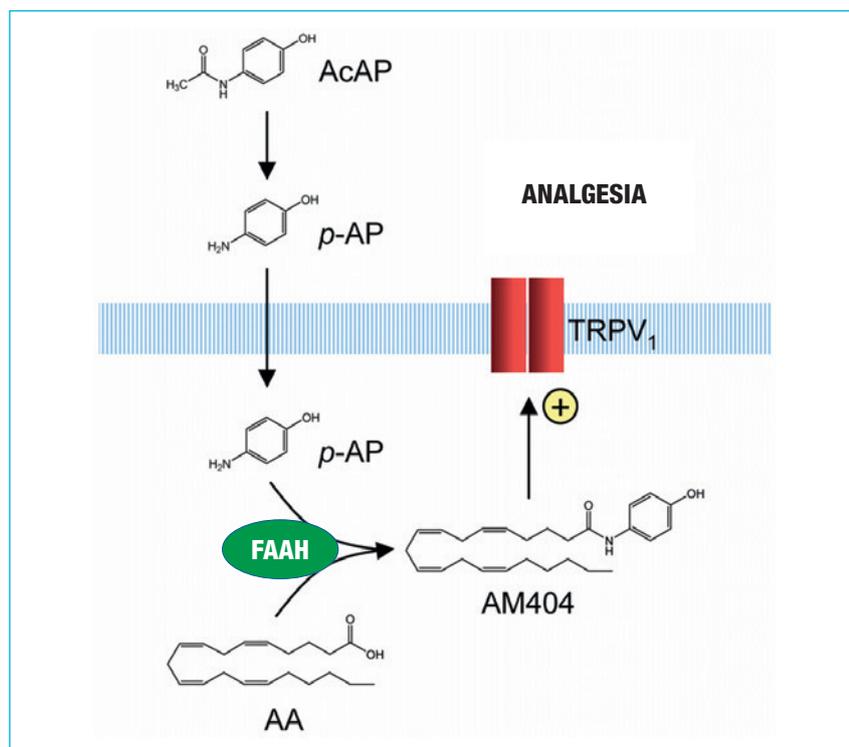
antipiretica e analgesica, ma non quella antinfiammatoria. La sua appartenenza a questa classe farmacologica dipende dalla sua capacità di inibire "in vitro" la COX-1 e la COX-2. Tuttavia la sua potenza di inibizione è molto ridotta rispetto agli altri membri della classe. Inoltre l'azione del paracetamolo è inibita in situazioni di elevata concentrazione di perossidi, come accade tipicamente nei tessuti infiammati. Questo spiegherebbe l'assenza di effetti antinfiammatori del paracetamolo⁹. Molto dibattuto è stato anche il suo meccanismo analgesico, poiché gli effetti sul dolore infiammatorio dei FANS sono largamente correlati alla loro azione periferica sulla sintesi di prostaglandine, che sono alla base dei fenomeni di sensibilizzazione periferica dei nocicettori e di abbassamento della soglia del dolore. Pertanto, si è ipotizzato che l'effetto analgesico del paracetamolo dovesse risiedere in meccanismi molecolari e cellulari distinti da quelli dei FANS. Il paracetamolo attraversa con grande facilità la barriera emato-encefalica, distribuendosi omoge-

neamente in tutto il SNC. Dopo deacetilazione a p-aminofenolo, nelle cellule del SNC che contengono l'enzima FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*) il paracetamolo è coniugato con l'acido arachidonico formando N-arachidonil-fenolamina, meglio nota come AM404. La struttura chimica dell'AM404 è molto simile a quella dell'anandamide, il più importante cannabinoide endogeno noto, e questo è alla base del suo meccanismo d'azione farmacologico. L'AM404 è un debole agonista dei recettori per i cannabinoidi CB1 e CB2, ma soprattutto è un inibitore del trasportatore responsabile della ricaptazione dell'anandamide, causandone l'accumulo sinaptico ed extrasinaptico e prolungandone gli effetti farmacologici. Pertanto il paracetamolo, attraverso il suo metabolita AM404, potenzierebbe il tono endocannabinoide in numerose aree del sistema nervoso, con particolare riferimento ai gangli dorsali e alle corna posteriori del midollo spinale, dove il metabolita svolge parte della sua attività analgesica¹⁰. Un secondo meccanismo analgesico dell'AM404 è correlato

all'azione agonista sui recettori TRPV1¹¹. I TRPV1 sono canali ionici permeabili al sodio e al calcio che stati originariamente descritti sulla superficie dei terminali nocicettivi periferici dove ad esempio possono essere attivati da temperature > 43°C e dove partecipano al fenomeno di sensibilizzazione periferica che si realizza nel dolore infiammatorio. I TRPV1 sono però anche presenti in diverse aree del SNC, tra cui i neuroni del grigio periacqueduttale dal quale origina la via bulbospinale discendente inibitoria che liberando serotonina nelle corna posteriori del midollo spinale inibisce la trasmissione sinaptica e svolge quindi azione analgesica. Pertanto, il paracetamolo attraverso il suo metabolita AM404, stimolando i TRPV1 presenti nel grigio periacqueduttale, potenzierebbe l'attività della via discendente, che liberando serotonina attiverebbe interneuroni inibitori che esprimono per esempio recettori serotoninergici 5HT3 (Fig. 4). A conferma della validità del modello anche nell'uomo, è stato recentemente dimostrato che la co-somministrazione di ondansetron, un antagonista dei recettori 5HT3, riduce gli effetti analgesici del paracetamolo nel trattamento del dolore post-operatorio¹².

FIGURA 4.

Effetti dell'AM404 sulle vie discendenti inibitorie. Nei neuroni del grigio periacqueduttale (PAG), la stimolazione dei TRPV1 attiva le vie discendenti inibitorie con effetto analgesico. L'AM404 attiva i TRPV1 attivando le vie discendenti (da Mallet et al., 2010, mod.)¹¹.



Farmacocinetica

Il paracetamolo è un acido debole con una pKa di circa 9.5. Pertanto, a livello gastrico la molecola è fortemente polarizzata e non vi è assorbimento, mentre al pH basico del duodeno la molecola ha carica neutra e viene interamente assorbita in maniera passiva. Pertanto la velocità di assorbimento intestinale del paracetamolo è largamente dipendente dalla velocità di svuotamento gastrico. Il picco di concentrazione dopo somministrazione orale si raggiunge dopo circa 1 h. L'emivita plasmatica è compresa tra 1,5 e 3 h. Il paracetamolo si distribuisce uniformemente in tutti i tessuti, attraversa la barriera emato-encefalica facilmente e raggiunge il suo picco di concentrazione liquorale dopo 2-3 ore⁹. Dopo somministrazione orale, circa il 25% del paracetamolo subisce un effetto di primo passaggio a livello epatico. Nell'adulto circa il 90% del paracetamolo viene metabolizzato mediante coniugazione con acido glucuronico (40-67%) o solfato (20-46%). Soltanto una frazione minore (5-15%), subisce un meta-

bolismo di tipo ossidativo attraverso l'azione di alcuni membri della famiglia del CYP450, con particolare riferimento al CYP2E1. Tale reazione ossidativa genera un intermedio estremamente reattivo noto come NAPQI, che è normalmente neutralizzato dal glutathione ridotto (GSH), con successiva conversione a metaboliti non tossici, facilmente eliminati con le urine o con la bile. Se la dose di paracetamolo è elevata, la quota di NAPQI che viene a formarsi eccede la quantità di glutathione disponibile per la coniugazione e il NAPQI si accumula. Si ritiene che il NAPQI non neutralizzato possa creare addotti covalenti con macromolecole, con particolare riferimento a quelle mitocondriali. La disfunzione mitocondriale sembra essere il meccanismo più rilevante di morte cellulare e quindi di epatotossicità¹⁰.

Conclusioni

Il dolore non infiammatorio è rilevabile clinicamente nei pazienti con dolore la cui causa è legata alla degenerazione della cartilagine articolare e rappresenta dal 15 al 30% dei dolori artrosici delle grandi articolazioni dell'anca e del ginocchio. I farmaci antinfiammatori e gli steroidi non sono ovviamente appropriati e quand'anche sia presente una componente infiammatoria sono spesso inefficaci assunti in monoterapia. Paracetamolo e codeina svolgono la loro azione analgesica prevalentemente inibendo la sinapsi spinale con una azione tra loro complementari e sinergiche. In particolare, nel dolore osteo-articolare a patogenesi meccanico-strutturale, dove la componente infiammatoria periferica è modesta o trascurabile l'uso combinato di molecole ad azione spinale con rapida insorgenza

d'azione può garantire efficacia e flessibilità d'impiego.

In sintesi: le indicazioni all'uso della combinazione paracetamolo-codeina nel dolore non infiammatorio sono rappresentate da tutte quelle condizioni in cui il dolore moderato-grave interessa articolazioni (soprattutto anca e ginocchio) dove è documentata con le tecniche dell'imaging una degenerazione grave della cartilagine articolare. Il paziente non riferisce né dolore notturno né a riposo e nemmeno rigidità mattutina se non di breve durata. Clinicamente il medico non rileva presenza di allodinia primaria e gli esami ematochimici non indicano segni di flogosi. Una prova ulteriore, che può assumere anche la validità di test nel caso di dubbio, è quella che i tentativi di controllo del dolore con farmaci antinfiammatori e steroidi (molto spesso già sperimentati dal paziente in automedicazione) non sono risultati efficaci.

Conflitto di interesse

Diego Fornasari negli ultimi 2 anni ha ricevuto compensi in qualità di relatore o consulente dalle seguenti aziende farmaceutiche: Abiogen, Angelini, Alfa-Sigma, Bayer, Grunenthal, Lundbeck, Pfizer, SPA.

Bibliografia

- 1 Corti MC, Rigon C. *Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact*. Aging Clin Exp Res 2003;15:359-63.
- 2 Hochberg MC, Altman RD, Toupin April K, 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.

- 3 Pitsillidou I, Da Silva JA, De La Torre J, et al. *EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis*. Ann Rheum Dis 2013;72:1125-35.
- 4 https://report.healthsearch.it/X_Report_HS.pdf.
- 5 Punzi L, Ramonda R. *Artrosi*. In: Punzi L, Doria A, ed. *Core Curriculum Reumatologia*. McGraw and Hill 2014, pp. 216-40.
- 6 Bonezzi C, Caputi LAP, Lora Aprile P, et al. *Il metodo per la diagnosi e la terapia del dolore*. In: *La gestione del dolore cronico*. Roma: Ministero della Salute, AGENAS 2013, pp. 53.
- 7 McMillan DM, Tyndale RF. *Nicotine Increases Codeine Analgesia Through the Induction of Brain CYP2D and Central Activation of Codeine to Morphine*. Neuropsychopharmacology. 2015;40:1804-12.
- 8 Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update*. Clin Pharmacol Ther 2014;95:376-82.
- 9 Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. *Paracetamol: new vistas of an old drug*. CNS Drug Rev 2006;12:250-75.
- 10 Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, et al. *Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity*. Pharmacol Res 2016;109:119-31.
- 11 Mallet C, Barrière DA, Ermund A, et al. *TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception*. PLoS One 2010;17;5. pii: e12748
- 12 Koyuncu O, Leung S, You J, et al. *The effect of ondansetron on analgesic efficacy of acetaminophen after hysterectomy: a randomized double blinded placebo controlled trial*. J Clin Anesth 2017;40:78-83.