

L'associazione ibuprofene/codeina nel trattamento della lombalgia acuta nell'ambulatorio del medico di medicina generale

Luca Gallelli

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro, UOC Farmacologia Clinica, AOU Mater Domini Catanzaro

Introduzione

Il dolore acuto interessa 12 milioni di italiani e il 90% delle persone lo ha sperimentato almeno una volta nella vita.

Varie sono le condizioni cliniche responsabili del dolore acuto tra cui mal di schiena e artrite, emicrania, cervicaglia e postumi di interventi chirurgici.

Recenti dati presentati al Congresso "Unmet Needs in Pain Medicine", svoltosi a Berlino nel 2019, hanno evidenziato che tra i 20-44 anni, una persona su 4 soffre di dolore per la durata di un anno; tra i 45-64 anni, uno su 3; tra gli "over 65" oltre la metà. **Tra le varie cause di dolore acuto, il dolore lombare (o lombalgia, *low-back pain*) colpisce almeno una volta nella vita l'80% degli adulti**, con un'incidenza maggiore nella terza decade di vita e con una prevalenza maggiore tra i 60 e i 65 anni di età¹. Le osservazioni indicano una prevalenza annuale dei sintomi nel 50% degli adulti in età lavorativa, di cui il 15-20% ricorre a cure mediche. Con questa premessa, risulta evidente come il *low back pain* possa essere una delle cause più frequenti di accesso diretto al medico di medicina generale (MMG), dal

momento che quest'ultimo è quasi sempre il primo sanitario che inizia il percorso assistenziale del paziente lombalgico. Il *low back pain* comporta altissimi costi individuali e sociali, in termini di indagini diagnostiche e di trattamenti, di riduzione della produttività e di diminuita capacità a svolgere attività quotidiane. Il *low back pain* viene definito come sindrome dolorosa localizzata nella regione lombare (spazio tra la dodicesima costa e il solco gluteo), con o senza proiezione del dolore agli arti inferiori. I criteri che sostengono la scelta del *low back pain*, all'interno del vasto panorama della "malattia dolore" quale problematica clinica sono:

1. elevato rischio per la salute bio-psicosociale anche a lungo termine;
2. elevato impatto sulla QoL (qualità della vita) del paziente, con conseguente necessità di interventi di rete;
3. necessità di impegno di risorse professionali all'interno della rete in risposta alla problematica di salute in termini di prevenzione, presa in carico e riabilitazione;
4. necessità di implementare i modelli di integrazione degli interventi tra le strutture della rete.

La lombalgia è classificata in tre diverse forme (Tab. I), tra queste la forma meccanica² è quella più comune e di queste la più frequente è la distorsione lombosacrale³.

Il trattamento farmacologico

Una volta escluse le cause non meccaniche e le cause viscerali di mal di schiena, si può pensare a un **trattamento farmacologico focalizzato al trattamento dell'infiammazione e del dolore**. Tale trattamento deve essere tempestivo, al fine di evitare che l'infiammazione persistente possa indurre la cronicizzazione del dolore passando da sintomo a malattia. Per tale motivo, i farmaci impiegati nel trattamento del mal di schiena meccanico acuto includono i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), il paracetamolo (FANS atipico) e gli oppioidi deboli. In accordo con l'*American College of Physicians*⁴ e con le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)⁵, **i FANS sono i farmaci di prima linea nel trattamento della lombalgia, seguiti dagli oppioidi deboli. Il paracetamolo è poco utile a causa della sua scarsa azione antinfiammatoria.**

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Gallelli L. L'associazione ibuprofene/codeina nel trattamento della lombalgia acuta nell'ambulatorio del medico di medicina generale. Rivista SIMG 2020;27(3):54-57.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

TABELLA 1.

Classificazione della lombalgia ².

Lombalgia meccanica (90%)	Lombalgia non meccanica	Malattie viscerali
Sforzo muscolare Legamento; muscolo; fascia muscolare; gravidanza	Neoplasia Mieloma multiplo; linfoma e leucemia; tumore corde spinali; tumore retroperitoneo; osteoma	Organi pelvici Prostatite; endometriosi; malattia infiammatoria pelvica
Ernia discale	Infezioni Discite; ascesso epidurale o paraspinoso; tubercolosi	Malattie renali Nefrolitiasi; pielonefrite; ascesso perinefrico
Degenerazione del disco vertebrale	Artrite infiammatoria Spondilite anchilosante/psoriatca; sindrome di Reiter; malattie infiammatorie intestinali	Malattie vascolari Aneurisma dell'aorta
Degenerazione e calcificazione delle faccette articolari	Osteocondrosi	Malattie gastrointestinali Pancreatite; colecistite; ulcera gastrica
Stenosi spinale	Malattia di Paget	
Spondilolistesi	Anemia di Sickle	
Scoliosi > 25°		
Fratture osteoporotiche		

FANS

I FANS sono un gruppo eterogeneo di farmaci che agiscono inibendo la ciclo-ossigenasi (COX) che trasforma l'acido arachidonico in prostaglandine e tromboxano. In tal modo, tali farmaci inibiscono la via nocicettiva responsabile dell'infiammazione e del dolore nocicettivo. I FANS hanno alcune caratteristiche peculiari:

- sono diversi tra loro per rapidità di azione e questa dipende esclusivamente dall'emivita dei farmaci più che dalla loro via di somministrazione;
- hanno un profilo di tollerabilità favorevole, ma prima di effettuare la somministrazione bisogna valutare la funzione renale (creatinina) e la funzione epatica;
- gli effetti collaterali più comuni dei FANS sono gastrointestinali (GI), cardiovascolari, renali, ma questi dipendono dal tipo di farmaco somministrato (rischio GI alto per ketorolac, rischio intermedio per ketoprofene e naprossene, rischio basso per ibuprofene) ⁶.

Utilizzando i dati dei singoli partecipanti dello studio PACE (ACTN12609000966291), Schreijenberg et al. ⁷ hanno valutato l'effetto del paracetamolo (4-6 compresse/

die, in media 2660 mg/die) sull'intensità del dolore, sulla disabilità, sulla valutazione globale della variazione dei sintomi e delle attività specifiche dopo 2 settimane di follow-up. Al termine dello studio, gli autori hanno documentato che il paracetamolo è inefficace nel trattamento del dolore acuto lombare anche nei pazienti aderenti alla terapia. Il paracetamolo è definito un FANS atipico poiché, pur avendo azione antidolorifica e antipiretica, è privo di effetto antinfiammatorio dal momento che la sua attività è inibita in presenza di elevata concentrazione di perossidi, come accade tipicamente nei tessuti infiammati ⁸.

Una recente Cochrane di 32 studi clinici ha valutato l'efficacia dei FANS nei soggetti con lombalgia o lombosciatalgia acuta e ha documentato che essi sembrano leggermente più efficaci del placebo per la riduzione del dolore a breve termine (moderata certezza), della disabilità (alta certezza) e per il miglioramento globale (bassa certezza) ⁹. Ciò perché, nella lombosciatalgia acuta, si ha un coinvolgimento sia delle componenti nocicettiva che di quella neuropatica (Fig 1). I FANS, pur riducendo l'infiammazione non riducono totalmente il dolore perché non sono attivi

sulla componente neuropatica. Per tale motivo, **l'effetto clinico dei FANS può essere potenziato in maniera sinergica con la co-somministrazione di oppioidi deboli.**

Oppioidi

Gli oppioidi agiscono attivando i recettori μ localizzati a livello spinale e soprasspinale e in tal modo riducono l'iperattivazione nervosa tipica del dolore neuropatico. Tale effetto anti-neuropatico è legato anche al potenziamento della via della serotonina e noradrenalina che modula la via del dolore. D'altra parte, gli oppioidi agiscono anche inibendo la secrezione dei mediatori nocicettivi inducendo pertanto una modulazione della via infiammatoria e nocicettiva. Gli oppioidi si dividono in 2 grandi classi (oppioidi forti e deboli) e tra questi **gli oppioidi deboli (codeina e tramadolo) sono maggiormente utilizzati nella gestione del dolore moderato.** La codeina, pro-farmaco della morfina, ha un'elevata affinità per i recettori μ , un'elevata liposolubilità, maggiore rispetto a quella della morfina, ed è in grado di attraversare più facilmente la barriera emato-encefalica, inducendo un elevato e rapi-

do effetto analgesico. La sua attività sul sistema limbico spiega l'effetto sul tono dell'umore. Il tramadolo ha un'affinità per i recettori μ degli oppioidi 10 volte inferiore rispetto alla codeina e 6.000 volte inferiore rispetto alla morfina; ha un'emivita di 6 ore con una Tmax di 2 ore ed è metabolizzato dal CYP2D6 a formare il suo metabolita principale (O-demethyl-tramadolo), che ha elevata affinità per i recettori μ . Presenta interazione con la carbamazepina che ne aumenta il metabolismo, con necessità di aumentare le dosi.

Le associazioni farmacologiche

Dal momento che la lombalgia acuta meccanica è spesso un dolore misto^{2,3} (Fig. 1), sarebbe auspicabile un utilizzo di farmaci capaci di agire sia sulla via nocicettiva che neuropatica.

A tale proposito, la revisione di 15 linee guida internazionali per la gestione della lombalgia acuta nelle cure primarie:

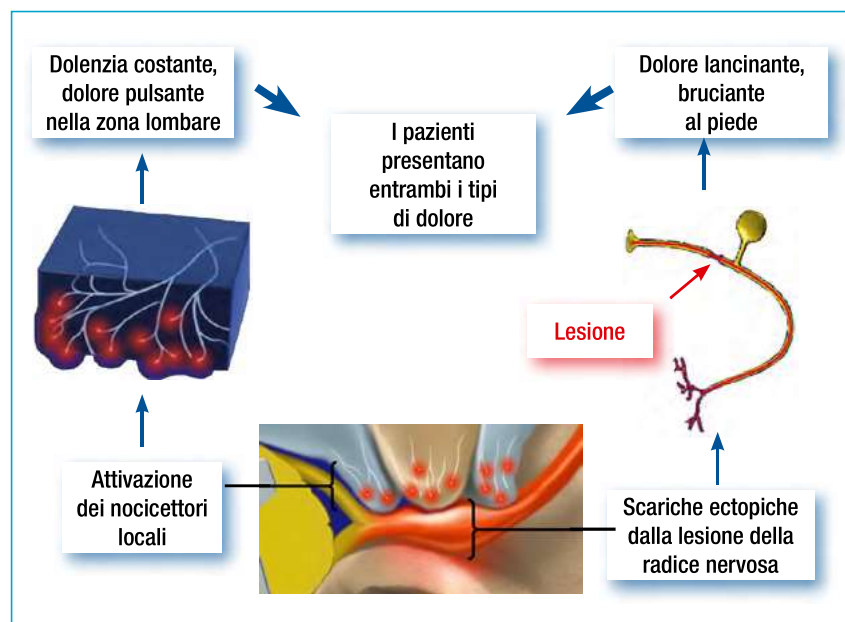
- rassicura sulla prognosi favorevole;
- consiglia il ritorno alle normali attività;
- suggerisce di evitare il riposo a letto;
- propone l'uso di FANS e oppioidi deboli per brevi periodi¹⁰.

Associazione FANS/oppioidi deboli

Il vantaggio della co-somministrazione FANS-oppioide debole (codeina o tramadolo) (analgesia multimodale) è dato dal loro effetto sinergico, che da una parte incrementa l'efficacia clinica e dall'altra riduce lo sviluppo di effetti collaterali dose correlati, incrementando inoltre l'aderenza del paziente al trattamento farmacologico¹¹. In particolare, a livello periferico, a seguito dell'infiammazione, si ha la depolarizzazione delle fibre nocicettive e il rilascio di glutammato e sostanza P, che attivando i neuroni post

FIGURA 1.

Fisiopatologia della lombalgia meccanica in cui la componente nocicettiva induce la secrezione di citochine pro-infiammatorie (prostaglandine, TNF, interleuchine) che attivano i propri recettori (nocicettori) inducendo dolore; d'altra parte l'infiammazione, il trauma o la compressione del nervo inducono una sofferenza neuronale che induce scariche ectopiche con sviluppo del dolore neuropatico.



sinaptici trasducono il dolore. Con tale meccanismo, i FANS agiscono sia inibendo le COX e il cAMP, coinvolti nell'attivazione delle fibre sensitive, sia inibendo la secrezione di tali fibre e la secrezione di glutammato e sostanza P. **Ibuprofene e paracetamolo sono farmaci a breve emivita che garantiscono una rapidità di azione e una riduzione del dolore. Sono entrambi co-somministrati con codeina con la differenza che, mentre l'ibuprofene ha un potente effetto antinfiammatorio, il paracetamolo ha solo effetto sul dolore ma è privo di effetto antinfiammatorio.** Inoltre, come riportato anche nella nota AIFA 66, l'ef-

ficacia e la sicurezza dell'associazione ibuprofene/codeina sono state adeguatamente indagate in studi clinici, utilizzando molteplici posologie e durate di trattamento e sono state dimostrate dai risultati di studi clinici pubblicati relativi a vari stati dolorosi, quali gli stati artrosici, il dolore dentale e il dolore post-operatorio. **A oggi, l'associazione ibuprofene codeina è l'unica associazione a essere rimborsata con la nota AIFA 66** e il criterio di rimborsabilità è il "Trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti singolarmente".

CASO CLINICO "LOW BACK PAIN"

Anamnesi fisiologica: una paziente di sesso femminile, di 45 anni, giunge nel nostro ambulatorio per un dolore in regione lombare persistente da circa 3 giorni. In anamnesi fumatrice, riferisce di non praticare attività fisica o sportiva regolare, segue una vita sedentaria: infatti, per lavoro trascorre almeno 8 ore di fronte al computer. La paziente risulta in evidente sovrappeso. Riferisce di essere ipertesa in trattamento farmacologico da circa 2 anni. Tre gravidanze a termine con parti spontanei. Nega allergia a farmaci, ha sviluppato leggera tosse dopo 3 mesi da inizio di ACE-inibitore e si è mantenuta anche passando a un sartano.

Anamnesi farmacologica: amlodipina 2,5 mg/die.

Anamnesi patologica prossima: circa 3 giorni prima della consultazione, la paziente riferisce di aver accusato un violentissimo dolore che dalla schiena, attraversava il gluteo, percorreva l'area postero-centrale della coscia e della gamba, coinvolgendo anche la zona esterna del malleolo e del piede omolaterale sino al 5° dito. La paziente descrive il "dolore insopportabile" aggiunge inoltre che, da un giorno, ha notato perdita di forza e sensibilità dell'arto con una sensazione di "formicolio" lungo tutta la gamba sino al piede. Il dolore era presente anche durante il decubito notturno, meno in stazione seduta, e si accentuava ancora di più con la deambulazione. Per tale motivo ha effettuato una somministrazione i.m. di diclofenac + tiocolchicoside, con remissione parziale della sintomatologia.

Esame clinico: condizioni cliniche generale discrete, paziente visibilmente sofferente; la palpazione dell'addome non mette in evidenza alcuna massa pulsante in regione epigastrica. Polsi presenti e simmetrici. L'esame obiettivo del rachide non deprime per traumi recenti, la colonna appare in asse, priva di importanti modificazioni patologiche delle curve. Il dolore è evocato alla digitopressione delle spinose lombari e alla mobilizzazione del tronco che appare rigido nei movimenti in quasi tutte le direzioni. Segni di Lasague e Valleix positivi, validità dell'estensore lungo dell'alluce e del tensore dell'alluce, non si evidenzia alterazione dei riflessi osteo-tendinei (riflesso rotuleo e del tendine di Achille conservati). Non si apprezzano alterazioni del tono e del trofismo muscolare, lieve difficoltà alla deambulazione.

Diagnosi e terapia: a seguito dell'anamnesi della paziente e sulla base dell'esame obiettivo la diagnosi clinica si orienta verso un "*low back pain*", e si prescrive ibuprofene 600 mg (1 compressa - 2 volte al giorno) + paracetamolo (500 mg) al bisogno, con riduzione del dolore (VAS da 8 a 5); per tale motivo si sospende paracetamolo e si sostituisce ibuprofene 600 mg con l'associazione fissa ibuprofene/codeina (400/30 mg) 1 compressa ogni 12 ore per 7 giorni, con miglioramento clinico (VAS da 5 a 2) in 5 giorni e senza sviluppo di eventi avversi. Al follow-up, 30 giorni dopo, la paziente non ha riferito nuova comparsa di sintomatologia dolorosa.

Conclusioni: nell'ambito della Medicina Generale, i disturbi infiammatori associati a dolore acuto sono frequenti e sono responsabili di un rilevante numero di accessi non programmati. Al fine di ottenere la massima efficacia e i minimi effetti collaterali, è importante scegliere farmaci in base alla loro differente sede d'azione e alla differente azione farmacologica, tenendo conto delle possibili interazioni, dei differenti effetti collaterali e valutando i dosaggi opportuni¹. Si ottiene così un'analgia bilanciata. La scelta dei farmaci da associare, deve seguire un ragionevole ben preciso. Primariamente i farmaci devono avere meccanismi d'azione diversi in modo da agire sinergicamente su siti diversi. È ragionevole e appropriato associare un farmaco ad azione periferica (ad es. FANS, steroide) con uno ad azione centrale (ad es. oppiacei). In particolare, nel *low back pain* acuto l'associazione ibuprofene-codeina risulta essere efficace dal momento che agisce in maniera sinergica sia sulla componente del dolore (codeina), sia sulla componente infiammatoria (ibuprofene). Tale sinergismo, consente di ottenere la massima efficacia clinica riducendo il dosaggio di ibuprofene e garantendo in tal modo anche un buon profilo di tollerabilità.

¹ Curatolo M. Drug combinations in pain treatment: a review of the published evidence and method for finding the optimal combination. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2002;4:507-19.

Bibliografia

- Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. Med Clin N Am 2014;98:777-89.
- Manusov ER. Evaluation and diagnosis of low back pain. Prim Care. 2012;39:471-9
- Will JS, Bury DC, Miller JA. Mechanical low back pain. Am Fam Physician 2018;98:421-8.
- Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med 2017;166:480-92.
- NICE guideline. Low back pain and sciatica in over 16 s: assessment and management. Published 30 november 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng59.
- Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity Rheumatol Int 2012;32:1491-502.
- Schreijenberg M, Lin CC, Mclachlan AJ, et al. Paracetamol is ineffective for acute low back pain even for patients who comply with treatment: complier average causal effect analysis of a randomized controlled trial. Pain. 2019;160:2848-54.
- Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Rev 2006;12:250-75.
- van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2020;4:CD013581.
- Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. Eur Spine J 2018;27:2791-803.
- López-Durán JL, Frías-Iniesta J. Drug synergism in analgesia treated with ibuprofen and codeine. Semergen 2012;38:24-32.