

# Terapia farmacologica combinata del dolore: l'asso nella manica del medico di medicina generale

Cesare Bonezzi<sup>1</sup>, Pierangelo Lora Aprile<sup>2</sup>, Diego Fornasari<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro di Terapia del Dolore, Istituto Clinico Maugeri, Pavia; <sup>2</sup> Medico di Medicina Generale, SIMG Desenzano del Garda, Brescia; <sup>3</sup> Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università di Milano

## Introduzione

Alcune recenti acquisizioni nel campo della patofisiologia del dolore stanno modificando l'approccio farmacologico al dolore. La scelta razionale dei farmaci appropriati è dettata dalla possibilità di identificare il *Pain Generator* e i meccanismi patogenetici del dolore, al fine di riconoscere e tipizzare il dolore nocicettivo (infiammatorio e meccanico-strutturale), neuropatico e mixed.

Il solo esame clinico, se opportunamente condotto, consente già di scegliere in modo razionale i farmaci e per il medico, in particolare il medico di medicina generale (MMG); ciò è molto rilevante poiché non disponendo di strumenti e di indagini da effettuare nel suo ambulatorio, che possono permettere di conoscere la causa del dolore, si trova nella necessità di impostare una terapia d'attesa. Per una razionale scelta dei farmaci per il controllo del dolore la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) ha messo a punto un algoritmo per l'identificazione dei meccanismi patogenetici del dolore. La prescrizione di più farmaci contemporaneamente, mirati a controllare ogni meccanismo identificato con la visita è alla base della cosiddetta terapia combinata<sup>1</sup>.

L'azione diventa "sinergica", e quindi più efficace, associando volta a volta farmaci che agiscono a livello periferico sui nocicettori (antinfiammatori e steroidi), a livello della fibra nervosa (inibitori dei canali del sodio) e a livello sinaptico come modulatori (paracetamolo, oppiacei, alfa-2delta ligandi, antidepressivi).

L'interesse per la terapia combinata sta

inoltre nel fatto che questa modalità permette, in certi casi, di agire con dosi di farmaco mediamente più basse, per cui è possibile che diminuiscano l'incidenza degli effetti indesiderati dose-dipendenti e gli effetti legati alle interazioni.

Per contro, associare più farmaci, espone ad alcuni rischi.

Il primo rischio è legato alla possibile minor aderenza della popolazione alla terapia prescritta. La *World Health Organization* (WHO) afferma che la non-aderenza ai farmaci è un fenomeno serio, di vaste dimensioni e con notevoli conseguenze sia per i singoli pazienti, sia per la comunità<sup>2</sup>.

Un ulteriore rischio della somministrazione di più farmaci per il controllo del dolore è relativo al paziente anziano o molto-anziano in politerapia. In questo caso il MMG si trova a dover scegliere un regime terapeutico appropriato, rispettando il delicato equilibrio tra i vantaggi reali che il controllo del dolore potrebbe comportare sulla qualità di vita e il rischio di interazioni farmacologiche e/o di effetti indesiderati, spesso complicati da conseguenze anche gravi. Tuttavia, nei confronti della terapia del dolore, è più facile rilevare una discriminazione omissiva nei riguardi dell'anziano fragile e alcuni studi condotti negli Stati Uniti<sup>3</sup>, confermati da analoghi studi in Italia<sup>4</sup>, dimostrano che quanto più un soggetto è anziano e tanto meno ha possibilità di ricevere farmaci analgici.

Lo scopo di questo articolo è quello di focalizzare l'attenzione sulla terapia di combinazione, quale metodo razionale per il controllo del dolore e discutere sui punti di forza e di debolezza della sua applicazione

nella pratica clinica nell'ambito delle cure primarie.

## Aspetti di fisiopatologia del dolore per una terapia "combinata"

Molto è stato detto e scritto in merito alla fisiopatologia del dolore e vi sono alcuni aspetti fondamentali che devono essere presi in considerazione per poter comprendere il paziente e soprattutto il dolore.

In primo luogo è di fondamentale importanza distinguere il dolore fisiologico da quello patologico. Il primo è il risultato di uno stimolo intenso (meccanico, chimico o termico) sui terminali tissutali del primo neurone sensitivo. L'intensità deve essere superiore al cosiddetto valore "soglia", che varia da persona a persona e da momento a momento, ma non tale da ledere i tessuti. Possiamo considerare fisiologico il dolore provocato da un schiaffo, dall'acqua della doccia prima che raggiunga la temperatura da scottarci. Ma attenzione, perché possiamo definire fisiologico anche il dolore che avvertiamo durante una corsa per affaticamento muscolare, anche quello che proviamo nel dente privato dalla dentina al contatto con uno stimolo freddo, o ancora quando la cartilagine del ginocchio degenera lasciando i terminali nocicettivi dell'osso subcondrale esposti allo stimolo sovrasoglia del peso corporeo (dolore meccanico strutturale). In tutti questi casi la soglia dei nocicettori è normale, ma lo stimolo è superiore al valore di soglia di quei terminali.

Il dolore patologico è invece la conseguen-

za di un danno dei tessuti del nostro corpo (dolore nocicettivo) o del sistema somato-sensoriale ovvero delle vie che conducono alle strutture encefaliche la sensibilità dolorosa e quella tattile rispettivamente lungo la via spinotalamica e la via lemniscate (dolore neuropatico). I due distinti danni, frutto di lesioni traumatiche o di patologie differenti tra loro, generano meccanismi patogenetici del dolore di diversa natura separati o diversamente associati.

Nelle forme di dolore acuto i meccanismi responsabili hanno un breve decorso, possono essere facilmente controllati o terminare nel giro di pochi giorni. I meccanismi possono però persistere nel tempo se continuamente generati dalla patologia sottostante non diagnosticata, non controllata. Questo dolore persistente (infiammazioni articolari, miofasciali, sindrome post-traumatiche, ecc.) non va confuso con il dolore definito cronico, dove vi possono essere due eventualità: la prima è costituita dalle patologie non guaribili (patologie reumatiche, degenerative), la seconda da quei casi in cui i meccanismi che generano il dolore non sono curabili. Questi meccanismi sono correlati a un'attività spontanea dei neuroni del sistema nervoso centrale (che non necessita di impulsi afferenti) e che si genera per gravi lesioni della via nocicettiva (deafferentazione) o a gravi condizioni di ipereccitabilità dei neuroni spinali.

## I meccanismi patogenetici del dolore

Il dolore patologico è sempre collegato a una condizione di abbassamento della soglia di stimolazione che definiamo con il termine di "ipereccitabilità" e distinguiamo 3 condizioni <sup>5</sup>.

### L'ipereccitabilità del terminale nocicettivo o "sensibilizzazione periferica"

La causa di questa ipersensibilità va ricercata nella liberazione nel tessuto lesso di sostanze (prostaglandine, citochine, ioni idrogeno, bradichinina e altro), che legandosi ai recettori posti sul terminale nocicettivo tissutale determinano un abbassamento della soglia dei recettori agli stimoli chimici, meccanici e termici e modificazioni nei canali del sodio responsabili dell'insorgenza

del potenziale d'azione e quindi dell'impulso. Ne risulta una condizione di elevata eccitabilità del terminale al punto che stimoli di intensità modesta e quindi sottosoglia (che in ogni altra parte del corpo non sono in grado di dare origine a un impulso nocicettivo e a dolore) sono ora in grado di generare dolore (allodinia) <sup>6</sup>.

Se la condizione di ipereccitabilità è tale da annullare la soglia assistiamo alla presenza di un dolore spontaneo. Il dolore spontaneo è dunque più grave di quello evocato. L'abbassamento del valore di soglia ci spiega come la stessa temperatura corporea sia in grado di evocare dolore. È chiaro che l'obiettivo primario di cura in questi casi è quello di annullare l'azione delle sostanze della flogosi.

### L'ipereccitabilità del secondo neurone spinale

Gli impulsi provenienti dalla periferia raggiungono le corna posteriori del midollo spinale, dove passano dal primo al secondo neurone. Questo passaggio viene definito con il termine di "trasmissione" ed è caratterizzato dalla liberazione (all'arrivo dell'impulso dalla periferia) da parte dell'elemento presinaptico nello spazio compreso tra il terminale presinaptico e il secondo neurone, di "neurotrasmettitori" capaci di legarsi ai recettori del secondo neurone e di indurre l'origine di un potenziale. La trasmissione può essere modulata in qualsiasi momento da sostanze endogene (endorfine, inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina, endocannabinoidi, ecc.) o da farmaci come il paracetamolo, gli oppioidi, gli antidepressivi triciclici, ecc.). Quando il meccanismo patogenetico periferico persiste, è continuo e invia ai neuroni spinali impulsi di elevata frequenza (si pensi alle lesioni dei tessuti muscoloscheletrici e viscerali) ovvero di elevata intensità, si genera una condizione di ipereccitabilità dei neuroni spinali (cosiddetta "sensibilizzazione spinale") coinvolgendo sia i neuroni specifici (NS) e sia i cosiddetti neuroni ad ampio spettro dinamico (WDRN), posti più profondamente nelle corna posteriori spinali. In queste condizioni di ipereccitabilità i NS, abbassando la loro soglia di stimolazione, si attivano rapidamente e aumentano la frequenza di scarica e quindi il dolore, mentre i WDRN, neuroni complessi a cui afferiscono sia fibre noci-

cettive che tattili e che per loro natura sono in grado di discriminare le sensazioni tattili da quelle dolorose, una volta resi ipereccitabili perdono ogni capacità discriminativa e un impulso tattile, proveniente dalla cute dello stesso segmento spinale interessato dalla lesione, dà origine a una sensazione dolorosa di diversa entità <sup>7</sup>. Tutto questo comporta che il paziente avverte più dolore di quello generato dai soli neuroni periferici, avverte dolore in un'area estesa rispetto alla semplice area della lesione, e infine si accorge che basta uno stimolo pressorio, o addirittura lo sfioramento del vestito sulla cute (sana) posta in corrispondenza della lesione, per sentire dolore o una sensazione sgradevole (allodinia secondaria).

In questi casi l'obiettivo terapeutico è quello di ridurre l'ipereccitabilità della sinapsi spinale dove avviene la trasmissione tra il primo e il secondo neurone. In queste condizioni di ipereccitabilità sono ancor più importanti i farmaci che agiscono sulla sinapsi spinale.

Quando il sistema somato-sensoriale viene interessato da una lesione, dove si sviluppa il sito ectopico (dolore neuropatico), a livello del ganglio del primo neurone e soprattutto a livello della sinapsi spinale, avvengono modificazioni importanti. I neuroni gangliari delle fibre lese possono generare impulsi e divengono sensibili alle catecolamine. A livello presinaptico si moltiplicano i canali del calcio contribuendo all'aumento dell'eccitabilità e alla liberazione di neurotrasmettitori. I sistemi inibitori riducono la loro attività, contribuendo all'ipereccitabilità del secondo neurone che a sua volta può andare incontro a modificazioni recettoriali <sup>8</sup>. Questi complessi fenomeni ci spiegano il motivo per cui il dolore neuropatico sia difficilmente controllabile e il motivo per cui vengono prescritti farmaci come i gli alfa2-delta ligandi (gabapentin e pregabalin), gli antidepressivi triciclici, il clonazepam e altri ancora <sup>9</sup>.

### L'ipereccitabilità del sito ectopico (dolore neuropatico periferico)

Dopo una lesione di un nervo periferico e delle fibre che vi decorrono, nella sede di lesione si sviluppa un "sito ectopico", ovvero un tratto delle fibre da cui partono gli impulsi e originano le diverse sensazioni, dal dolore costrittivo o bruciante, alle parestesie o alla scarica elettrica. La capacità

di generare impulsi è strettamente correlata all'aumento di canali del sodio nella zona lesa delle fibre. Questi canali sono in grado di rendere quella zona capace di generare impulsi sia spontaneamente e sia soprattutto per stimoli esterni di varia natura, come uno stimolo meccanico (intrappolamento) o da fattori flogistici o ischemici. La scelta terapeutica si basa dunque su farmaci ad azione sui canali del sodio e sulla soppressione degli stimoli esterni (vedi la decompressione del mediano al tunnel carpale).

### La terapia “combinata”

Dopo aver visitato il paziente, definiti i meccanismi patogenetici coinvolti sulla base delle conoscenze fisiopatologiche e dei segni e sintomi rilevati, possiamo scegliere la terapia da prescrivere<sup>10</sup>. Non si tratta più di decidere la terapia sulla base dell'intensità del dolore, ma su elementi clinici precisi e monitorabili rilevati nel singolo paziente<sup>11</sup>. Il termine “combinata” vuole significare che, come è necessaria una sequenza di numeri prestabiliti per aprire una cassaforte (combinazione), è indispensabile associare i farmaci in base a criteri prestabiliti e agendo contemporaneamente sui diversi meccanismi patogenetici coinvolti.

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, valutando i dosaggi opportuni<sup>12</sup>. Si ottiene così un'analgesia bilanciata.

Non possiamo parlare di terapia combinata quando utilizziamo farmaci che agiscono sullo stesso meccanismo, anche se è vi può essere un risultato clinico migliore.

Con il termine di terapia multimodale intendiamo invece un approccio analgesico che associa farmaci a tecniche antalgiche, a terapie cognitivo-comportamentali e riabilitative, quando ci troviamo di fronte alle forme di dolore persistente o cronico.

Sulla base di quanto fin qui scritto è possibile comprendere come sia indicato e utile associare un farmaco antinfiammatorio (FANS, steroide, Cox-B), al paracetamolo sin dal primo giorno di cura per agire contemporaneamente sul meccanismo dell'ipereccitabilità del terminale nocicettivo e sulla trasmissione sinaptica. In questo modo si

limita la partenza di impulsi e si modula il passaggio sinaptico. Questa strategia permette inoltre di ridurre i dosaggi dei farmaci e quindi gli effetti collaterali e delle potenziali interazioni.

### Farmaci che contrastano l'ipereccitabilità del terminale nocicettivo

L'ipereccitabilità del terminale nocicettivo è determinata dall'abbassamento della soglia, causata dalla presenza di agenti sensibilizzanti, quali prostaglandine e citochine. L'intervento farmacologico è pertanto primariamente indirizzato alla riduzione della sintesi di questi mediatori, al fine di ripristinare la soglia fisiologica del nocicettore. I farmaci che possono essere impiegati sono gli inibitori delle ciclossigenasi, FANS tradizionali e COXIB, e i corticosteroidi. I primi hanno prevalenti effetti inibitori sulla sintesi dei prostanoidi (prostaglandine, prostaciclina e tromboxano), mentre i corticosteroidi inibiscono sia la sintesi delle citochine sia

l'espressione della COX-2 nelle cellule infiammatorie, pertanto interferendo anche con la sintesi di prostaglandine.

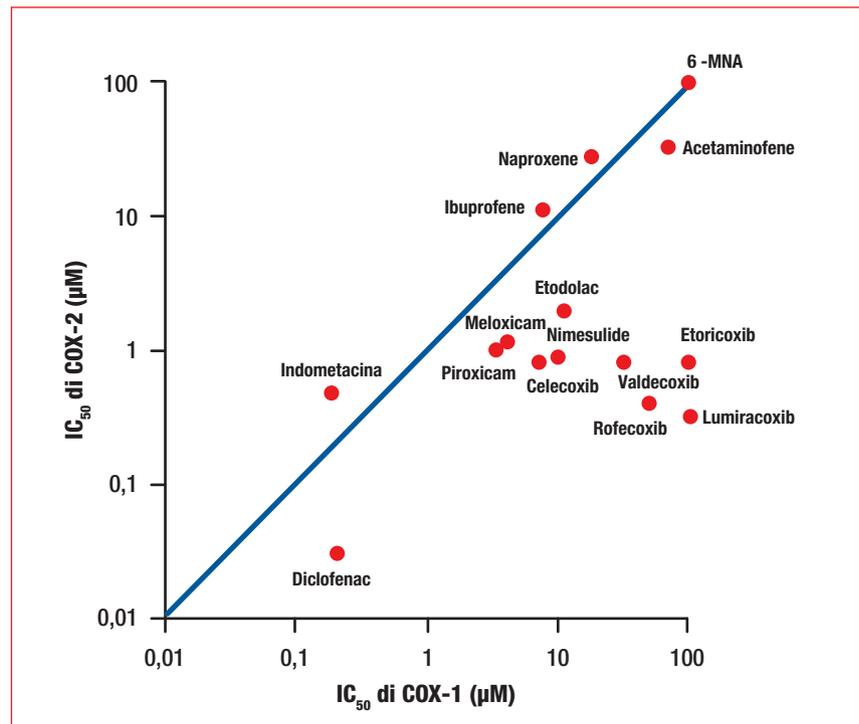
La Figura 1 illustra la potenza di differenti farmaci sulla COX-1 e sulla COX-2.

Come si può facilmente evincere dalla Figura, non esiste una netta separazione tra FANS tradizionali e COXIB: entrambi inibiscono la COX-1 e la COX-2 con variabile potenza. Ad esempio, etoricoxib e celecoxib inibiscono con elevata potenza la COX-2, ma tale potenza non è superiore a quella della nimesulide, del piroxicam o dell'indometacina. Viceversa, etoricoxib e celecoxib hanno modestissimi effetti sulla COX-1, motivo per cui vengono definiti selettivi. I più potenti inibitori della COX-2 sono il diclofenac (Fig. 1) e il ketorolac (non mostrato).

Per quanto riguarda l'inibizione della COX-1, tutti i FANS tradizionali inibiscono la COX-1 con variabile potenza, con conseguenze a livello della mucosa gastrica e aumentato rischio di lesività gastroenterica. Viceversa, nessuno dei FANS o COXIB è in grado di inibire la COX-1 piastrinica in maniera clini-

FIGURA 1.

Concentrazione inibitoria per la COX-1 e la COX-2 di diversi farmaci antinfiammatori non steroidei. La  $IC_{50}$  è la concentrazione di farmaco necessaria per inibire il 50% dell'attività della COX-1 e della COX-2 e definisce la potenza inibitoria del farmaco per quell'enzima. Trattandosi di una concentrazione inibitoria, più piccolo è il numero e maggiore sarà la potenza inibitoria del farmaco (da Patrignani et al., 2015, mod.)<sup>13</sup>.



camente significativa. Infatti per ottenere un effetto anti-piastrinico è necessario inibire almeno il 95% della COX-1 piastrinica<sup>14</sup>. L'unico FANS in grado di produrre una simile inibizione è l'acido acetilsalicilico, in quanto modifica in modo co-valente la COX-1 rendendola irreversibilmente inibita. In considerazione del fatto che le piastrine sono cellule prive di nucleo, incapaci di ri-sintetizzare l'enzima, l'effetto anti-piastrinico è persistente e ciò permette di usare, quotidianamente, l'acido acetil-salicilico anche a bassi dosaggi, poiché in modo vantaggioso esso non interferisce in maniera consistente con la COX-1 gastrica, comunque ottenendo un effetto antitrombotico. L'azione del TXA2 è fisiologicamente bilanciata dall'azione di sostanze ad azione vasodilatatoria e anti-aggregante prodotte dalle cellule endoteliali, tra cui spicca un altro prostanoide: la PGI2. La COX-2, espressa a livello basale dalle cellule endoteliali, è la principale responsabile della sintesi della PGI2 e la sua inibizione da parte dei FANS tradizionali e COXIB è alla base dell'aumentato rischio aterotrombotico a essi associato. Come detto, nessun FANS tradizionale può interferire con la produzione di tromboxano piastrinico. Pertanto, l'ipotesi che i COXIB aumentassero il rischio cardiovascolare (CV) aterotrombotico a causa di uno sbilanciamento sulla COX-2, con scarsi effetti sulla COX-1, mentre i FANS tradizionali, essendo più bilanciati, avrebbero un ridotto impatto sul rischio aterotrombotico, è priva di fondamento. Infatti, a parte l'acido acetilsalicilico, e con la possibile eccezione del naproxene in particolari condizioni di dosaggio e di frequenza di somministrazione<sup>15 16</sup>, nessun FANS o COXIB inibisce la COX-1 a livelli clinicamente significativi. Pertanto, l'aumentato rischio aterotrombotico è probabilmente proporzionale alla potenza con la quale la COX-2 endoteliale viene inibita<sup>16</sup>. Pertanto, osservando la Figura 1, si può concludere che i FANS con minore impatto sul rischio aterotrombotico siano l'ibuprofene e il naproxene, che inibiscono moderatamente la COX-2 nelle cellule infiammatorie, così come nelle cellule endoteliali. Viceversa il diclofenac e il ketorolac possono essere considerati i FANS con maggiore potenza analgesica e antinfiammatoria, ma con maggiore rischio aterotrombotico. Bisogna infine ricordare gli effetti di FANS e COXIB sulle COX renali con effetti sul rias-

sorbimento di liquidi e la perfusione dell'organo. Pertanto, accanto a un rischio CV di natura aterotrombotica, bisogna anche considerare un rischio correlato alla comparsa o al precipitare di uno scompenso cardiaco. Pertanto farmaci che presentano una minore capacità inibitoria su COX-1 e COX-2, e quindi un ridotto impatto CV e gastro-enterico in termini di reazioni avverse, come l'ibuprofene, sono da preferirsi nel trattamento del dolore infiammatorio del paziente anziano e fragile.

Una generale eccezione sull'uso di FANS e COXIB riguarda il paziente in trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Numerosi FANS inibiscono l'azione dell'acido acetilsalicilico; tra questi l'ibuprofene, il naproxene, la nimesulide, l'oxaprozin, il piroxicam, il dipirone<sup>17</sup>. Non interferiscono con l'azione antitrombotica dell'acido acetilsalicilico l'etoricoxib, il diclofenac, il ketorolac e il paracetamolo<sup>17</sup>. Controverso è il giudizio sul celecoxib che in alcuni articoli risulta interferire, mentre un recente lavoro esclude questa evenienza<sup>18</sup>. La distinzione tra FANS che inibiscono o non inibiscono l'azione dell'acido acetilsalicilico non sembra tuttavia immediatamente utilizzabile clinicamente. Infatti, con l'eccezione del paracetamolo, i farmaci che non interferiscono sull'inibizione della COX-1 sono anche quelli che inibiscono con maggiore potenza la COX-2 endoteliale, con il risultato di una drastica alterazione nell'equilibrio tra produzione di TXA2 e PGI2. Il ruolo della PGI2 è probabilmente più importante di quello del TXA2 per le molteplici funzioni che essa possiede nell'omeostasi vascolare<sup>19</sup>. I pazienti in trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio, beneficiano dell'inibizione della sintesi di TXA2, solo se la quantità di PGI2, che generalmente producono in maggiori quantità rispetto ai soggetti normali<sup>20</sup>, non viene alterata. In linea con ciò, non esistono solide evidenze che l'assunzione di acido acetilsalicilico a basso dosaggio mitighi il rischio CV legato all'assunzione di FANS e COXIB. Possibili strategie per il trattamento del dolore infiammatorio in questa tipologia di pazienti sono l'uso dell'acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, 500 mg 3/die, anche in associazione a un analgesico, o l'uso di corticosteroidi, in pazienti che non presentino un diabete scompensato.

I corticosteroidi agiscono con un mecca-

nismo completamente distinto dai FANS. Essi, nelle cellule infiammatorie, inibiscono l'attivazione di un fattore di trascrizione, NFkappa B, che controlla la sintesi di numerose citochine, IL-1, IL-2, IL-6, TNFalfa, e di alcuni enzimi come la COX-2. Pertanto, i corticosteroidi riducono anche la sintesi di prostaglandine senza inibire direttamente la COX-2, ma prevenendone l'espressione genica. Poiché l'espressione della COX-2 endoteliale è indipendente da NFkappaB i corticosteroidi non sembrano avere un impatto diretto sul rischio aterotrombotico. Viceversa, potendo interferire con il riassorbimento di sodio e acqua a livello renale, i corticosteroidi nel medio-lungo periodo possono aumentare il rischio di scompenso.

### Farmaci che contrastano l'ipereccitabilità del sito ectopico

La propagazione di impulsi dal sito ectopico alle corna posteriori del midollo spinale è primariamente un fenomeno di attivazione dei canali al sodio voltaggio-dipendenti, modificati per numero e per sottotipi espressi nell'ambito del dolore neuropatico. Per tale motivo l'uso di bloccanti di tali canali, come gli anestetici locali, lidocaina, o gli anticonvulsivanti, carbamazepina o fenitoina, può essere particolarmente utile, soprattutto nel contesto di una terapia di combinazione, in cui si possono associare farmaci analgesici centrali. Un farmaco particolare è l'amitriptilina che possiede peraltro un duplice meccanismo d'azione come più avanti specificato.

Nel caso della lidocaina è anche possibile utilizzarla in forma topica nel caso in cui il *pain generator* sia sufficientemente superficiale, cioè a non più di 1 cm di profondità dalla sede di applicazione. In particolare, il cerotto di lidocaina può essere utilizzato nel trattamento della neuralgia post-erpetica, con l'enorme vantaggio di annullare gli effetti sistemici del farmaco e quindi anche le reazioni avverse.

### Farmaci che contrastano l'ipereccitabilità del secondo neurone

Rientrano in questa categoria di farmaci diverse molecole con azione inibitoria sulla

sinapsi spinale tra nocicettore e neurone spino-talamico.

**Paracetamolo**

Il paracetamolo è generalmente classificato tra i FANS, con i quali condivide le azioni antipiretica e analgesica, ma non quella antinfiammatoria. Tuttavia, anche se il paracetamolo è in grado di inibire *in vitro* la COX-1 e la COX-2, la sua potenza di inibizione è ridotta rispetto agli altri membri della classe (Fig. 1). Inoltre, l'azione del paracetamolo è inibita in situazioni di elevata concentrazione di perossidi, come accade tipicamente nei tessuti infiammati<sup>21</sup>. Per tale motivo il paracetamolo non possiede un'azione analgesica periferica sull'infiammazione e non è da considerare un antinfiammatorio. Il paracetamolo attraversa con grande facilità la barriera emato-encefalica, distribuendosi omogeneamente in tutto il sistema nervoso centrale (SNC).

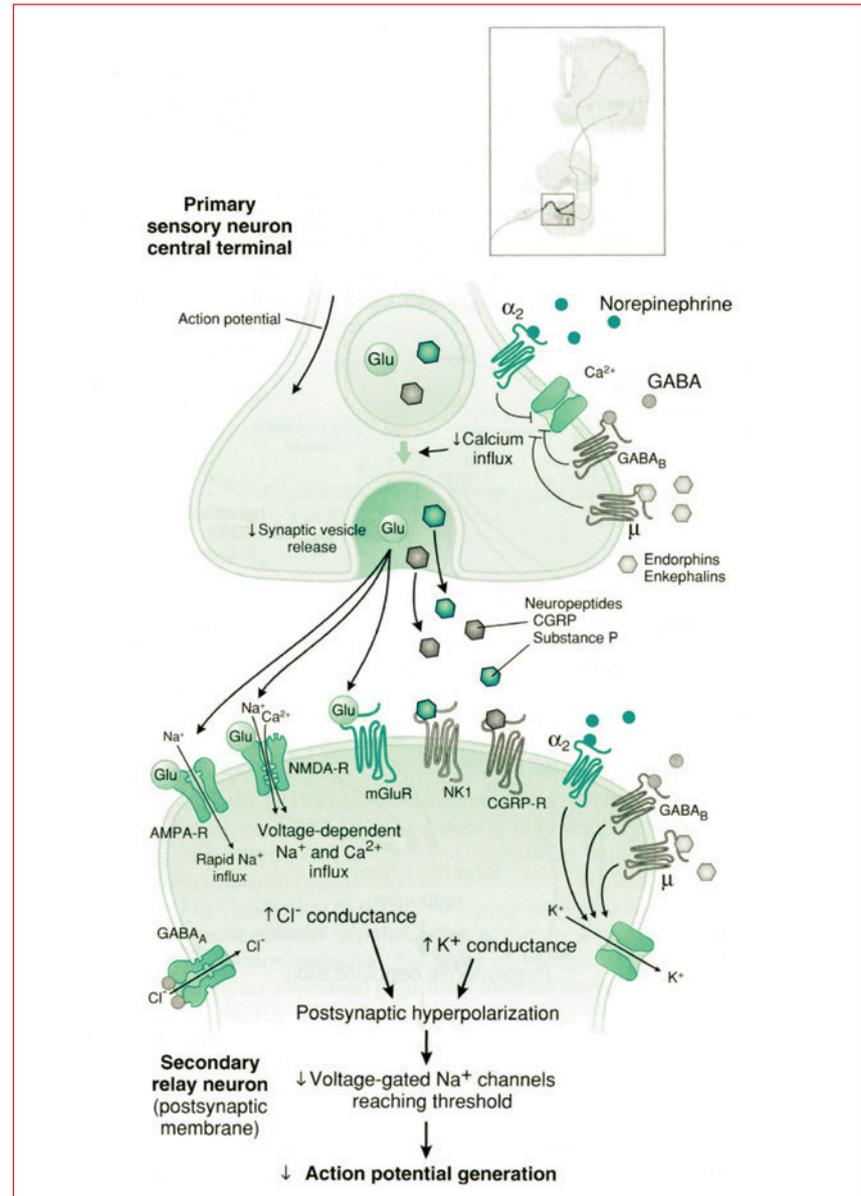
Nel SNC il paracetamolo, dopo deacetilazione a p-aminofenolo, è coniugato con l'acido arachidonico da parte dell'enzima FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*) formando N-arachidonil-fenolamina, meglio nota come AM404.

La struttura chimica dell'AM404 è molto simile a quella dell'anandamide, il più importante cannabinoide endogeno noto. AM404 è un inibitore del trasportatore responsabile della ricaptazione dell'anandamide, causandone l'accumulo sinaptico ed extrasinaptico e prolungandone gli effetti farmacologici. Notoriamente il sistema endocannabinoide svolge un ruolo nell'analgesia<sup>22</sup>, pertanto il paracetamolo, attraverso il suo metabolita AM404, potenzia 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 analgesica<sup>23</sup>. Un secondo meccanismo d'azione dell'AM404 coinvolge i canali TRPV1. I TRPV1 sono stati originariamente descritti sulla superficie dei terminali nocicettivi periferici e partecipano al fenomeno di sensibilizzazione periferica che si realizza nel dolore infiammatorio, ma l'AM404 in periferia non si forma (l'enzima si trova soltanto nel SNC).

I TRPV1 sono presenti in diverse aree del SNC, tra cui i neuroni del grigio periacque-

**FIGURA 2.**

*Principali bersagli molecolari dei farmaci con attività diretta sulla sinapsi spinale (da Golan et al., 2007, mod.)<sup>24</sup>.*



duttale 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 ad esempio recettori serotoninergici 5HT<sub>3</sub><sup>25</sup>. Pertanto, il paracetamolo possiede meccanismi d'azione unici e com-

plementari rispetto agli altri farmaci analgesici che ne giustificano l'uso costante nelle terapie di combinazione e in formulazioni a dosi fisse con oppiacei (codeina, tramadolo e ossicodone) e FANS (ibuprofene). Oltre a queste proprietà farmacodinamiche, il paracetamolo presenta un eccellente profilo di sicurezza che lo ha reso il farmaco di prima scelta nel trattamento del dolore in molte linee guida internazionali<sup>26</sup>. Il suo uso è indicato nei pazienti più fragili, come gli asmatici sensibili ai FANS, i soggetti allergici ai salicilati, i pazienti con gravi patologie

CV, renali ed epatiche o con storia clinica di ulcera peptica.

### Oppiacei

Gli oppiacei agiscono nelle corna posteriori del midollo spinale attraverso i loro recettori  $\mu$  (Fig. 2). La stimolazione dei recettori  $\mu$  presinaptici causa l'inibizione dei canali al calcio voltaggio-dipendenti, la cui apertura è necessaria alla fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana cellulare e quindi al rilascio di neurotrasmettitore. A livello post-sinaptico, la stimolazione dei recettori  $\mu$  causa l'apertura dei canali al potassio, con conseguente iperpolarizzazione del neurone spino-talamico e sua ridotta eccitabilità. Pertanto gli oppiacei rendono il neurone di primo ordine "muto" e il neurone di secondo ordine "sordo". Gli oppiacei vengono solitamente classificati in oppiacei forti e oppiacei deboli, con riferimento improprio all'efficacia analgesica. Infatti, la codeina non è un oppiaceo debole, ma semplicemente un profarmaco che viene normalmente convertito in morfina dal CYP2D6 in una percentuale del 10%. Quindi 30 mg di codeina vengono solitamente convertiti in 3 mg di morfina: la codeina non è un oppiaceo debole è solo un oppiaceo a basso dosaggio. Il tramadolo è viceversa un oppiaceo debole per quanto riguarda la componente oppioide, ma possedendo un secondo meccanismo d'azione di potenziamento delle vie discendenti inibitorie, l'efficacia analgesica finale può essere paragonata a quella degli oppiacei maggiori.

Un altro approccio, forse più utile sul piano dell'utilizzazione clinica, è quello di classificare gli oppiacei sulla base della velocità d'insorgenza dell'effetto analgesico: SAO (*short-acting opioids*), LAO (*long-acting opioids*), ROO (*rapid onset opioids*).

I SAO trovano indicazione nel dolore acuto e ricorrente, i LAO nel trattamento del dolore persistente e cronico e i ROO nel trattamento del dolore episodico intenso da cancro.

Tra i SAO figura la codeina, che se è indistinguibile sotto il profilo farmacodinamico dalla morfina, presenta un profilo farmacocinetico completamente distinto. Infatti la codeina, a differenza della morfina, attraversa liberamente la barriera emato-encefalica e viene convertita in morfina dal CYP2D6 espresso nel SNC<sup>27</sup>. Pertanto l'effetto analgesico della codeina è rapido

e anticipato rispetto a quello della morfina, facendone un farmaco di elezione nel trattamento del dolore acuto.

### Ligandi della subunità alfa2-delta dei canali al calcio voltaggio-dipendenti

Con questo termine vengono identificati i gabapentinoidi, pregabalin e gabapentin, il cui meccanismo d'azione è quello di legarsi a questa subunità accessoria dei canali al calcio, modulandone l'attività. Come detto precedentemente, l'ingresso di calcio è responsabile del rilascio di neurotrasmettitore e maggiore è il numero di canali espressi, maggiore è la quantità di neurotrasmettitore rilasciato. Una situazione di aumento di canali al calcio a livello del terminale centrale del nocicettore si verifica nel caso in cui vi è lesione della fibra nervosa e quindi, come precedentemente detto, si instaura un sito ectopico ipereccitabile, come si trova nelle diverse forme di dolore neuropatico. I gabapentinoidi, legandosi alla subunità alfa2delta regolano il traffico cellulare dei canali promuovendone la rimozione della membrana cellulare<sup>28</sup>. Quindi non bloccanti dei canali, ma regolatori del loro numero<sup>29</sup>. Per tali motivi, i gabapentinoidi trovano indicazione elettiva e appropriata nel trattamento del dolore neuropatico. Poiché questi farmaci vengono eliminati dall'organismo senza subire metabolizzazione, sono scarsamente prони a interazioni farmacologiche su base metabolica, pertanto sono utili nelle terapie combinate.

### Benzodiazepine

Come mostrato in Figura 2, il neurone spino-talamico esprime recettori GABA<sub>A</sub>, che facendo passare ioni cloro lo iperpolarizzano, riducendone l'eccitabilità. Fisiologicamente, questi recettori sono stimolati dal GABA rilasciato da interneuroni, la cui attivazione da parte delle vie discendenti inibitorie è parte dei meccanismi di analgesia endogena. Le benzodiazepine modulano il recettore potenziando la risposta al GABA. Sebbene i presupposti farmacologici per l'uso delle benzodiazepine nel trattamento del dolore siano evidenti, il loro uso clinico è spesso stato controverso. Il clonazepam è la benzodiazepina che ha trovato applicazione nel trattamento del dolore neuropatico e in quelle forme di dolore associate a una componente muscolare spastica.

### Antidepressivi

Le vie discendenti inibitorie che originano nel PAG (grigio peri-acqueduttale) e nel *locus coeruleus* sono costituite da neuroni che inviano i loro assoni nelle corna posteriori del midollo spinale dove liberano prevalentemente serotonina e noradrenalina, anche se la presenza di dopamina è stata chiaramente documentata. Serotonina e noradrenalina, direttamente a livello sinaptico ad esempio stimolando recettori alfa2 adrenergici, o indirettamente attraverso interneuroni, ad esempio la serotonina su interneuroni GABAergici o oppioidergici, inibiscono il passaggio di impulsi tra il nocicettore e il neurone spino-talamico.

Il potenziamento dell'attività di questi neurotrasmettitori ha un'importante valenza farmacologica. A tale scopo sono stati impiegati farmaci inibitori della ricaptazione di noradrenalina e serotonina, con particolare riferimento ai TCA (antidepressivi triciclici) e ai SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina). Tra i primi spicca il ruolo dell'amitriptilina, che presenta, come già detto, anche un'attività inibitoria sui canali al sodio voltaggio-dipendenti<sup>30</sup>, e tra i secondi la duloxetine. I TCA sono considerati attualmente i farmaci più efficaci nel trattamento del dolore neuropatico<sup>31</sup> ma, considerato il loro meccanismo d'azione, possono essere utilizzati in terapie di combinazione, anche a basso dosaggio, per il trattamento del dolore nocicettivo. Trovano poi indicazione anche nel trattamento della fibromialgia.

### Conclusioni

Il moderno approccio al controllo del dolore non può ignorare che la combinazione di farmaci a diverso meccanismo d'azione può essere la strategia che permette di coniugare efficacia del trattamento, bassi dosaggi dei principi attivi, limitazione degli effetti collaterali e delle interazioni.

L'identificazione dei meccanismi patogenetici attraverso la visita medica, condotta con metodo, è fondamentale per la scelta dei farmaci da associare nella terapia combinata.

La scelta dei farmaci da associare deve seguire alcuni criteri.

Il primo criterio è che i farmaci abbiano meccanismi d'azione diversi in modo di

agire con sinergia e preferibilmente *in primis* che agiscano in siti diversi. È razionale e appropriato associare un farmaco ad azione periferica (FANS, steroide, Cox-B) con uno ad azione centrale (paracetamolo, oppiacei).

Un secondo criterio è quello di scegliere le associazioni di farmaci che non interferiscono con le condizioni patologiche pre-esistenti nel paziente. La percentuale sempre maggiore di anziani aumenta in modo esponenziale la presenza di cronicità e di politerapia. Le malattie CV sono quelle più frequentemente rappresentate, per cui in tali condizioni, tra i FANS, l'ibuprofene risulta essere il farmaco con più alto profilo di sicurezza, soprattutto se utilizzato in combinazione con analgesici centrali. Fra questi ultimi il paracetamolo a tutt'oggi è l'analgesico ritenuto più sicuro. Nei pazienti in terapia cronica con aspirina a basse dosi è necessario distinguere un trattamento molto breve, massimo di una giornata (in cui può essere appropriato l'uso di FANS come l'ibuprofene e il naprossene), da un trattamento che deve essere continuato per più giorni, in cui l'atteggiamento più prudente sembra essere l'utilizzo di acido acetil-salicilico a dosi piene (500 mg 3/die)<sup>32</sup>. Un terzo criterio riguarda le formulazioni dei farmaci. Associare due farmaci diversi può esporre al problema non irrilevante della aderenza terapeutica. È auspicabile che la ricerca farmacologica trovi in misura sempre maggiore combinazioni a dosi fisse di farmaci oggi già presenti e disponibili, come ibuprofene-paracetamolo, dexketoprofene-tramadol, paracetamolo-codeina, paracetamolo-tramadol, paracetamolo-ossicodone), in modo da migliorare l'aderenza alla terapia del dolore.

In particolare, l'introduzione dell'innovativa combinazione paracetamolo-ibuprofene, sfrutta la sinergia e la complementarità dei due principi attivi, con esposizione al basso dosaggio di un FANS di comprovata e consolidata sicurezza e di un analgesico centrale efficace e sicuro<sup>33</sup>.

Di conseguenza, notevoli sono i risvolti per il paziente, che può contare sull'efficacia analgesica e antinfiammatoria della combinazione e un effetto analgesico più rapido e duraturo in tutte quelle condizioni infiammatorie associate a dolore. Nell'ambito della Medicina Generale il trattamento dei

disturbi infiammatori associati a dolore acuto sono assai frequenti e sono responsabili degli accessi non programmati dei pazienti allo studio del proprio medico. La maggior parte di questi disturbi sono relativi alle alte vie respiratorie (sinusiti, faringiti, laringiti, ecc.), alla cefalea e al mal di schiena (lombalgia acuta).

In particolare, nel *low back pain* acuto l'associazione paracetamolo-ibuprofene risulta essere più efficace del solo ibuprofene<sup>34</sup>. L'associazione paracetamolo-ibuprofene consente di ridurre il rischio di incorrere in disturbi gastrici e di ridurre il rischio di eventuali errori posologici legati al numero elevato di compresse da assumere. Infine, affatto trascurabile, l'associazione offre il vantaggio di aumentare l'aderenza alla terapia prescritta dal medico.

### Bibliografia

- Mao J, Gold MS, Backonja MM. *Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies*. J Pain 2011;12:157-66.
- World Health Organization. *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. Geneva: WHO 2003.
- Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. *Management of pain in elderly patients with cancer*. SAGE Study Group. *Systematic assessment of geriatric drug use via epidemiology*. JAMA 1998;279:1877-82.
- Landi F, Onder G, Cesari M, et al. *Pain management in frail, community-living elderly patients*. Arch Intern Med 2001;161:2721-4.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. *Cellular and molecular mechanisms of pain*. Cell 2009;139:267-84.
- Dubin AE, Patapoutian A. *Nociceptors: the sensors of the pain pathway*. J Clin Invest 2010;120:3760-72.
- Latremoliere A, Woolf CJ. *Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity*. J Pain 2009;10:895-926.
- Woolf CJ. *Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity*. Nature 1983;306:686-8.
- Okamoto M, Baba H, Goldstein PA, et al. *Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury*. J Physiol 2001;532:241-50.
- Backonja MM, Irving G, Argoff CH. *Rational multidrug therapy in the treatment of neuropathic pain*. Curr Pain Headache Rep 2006;10:34-8.
- Siddall P, Smith BH, Wallace M. *Pharmacotherapy for neuropathic pain*

*in adults: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Neurol 2015;14:162-73.

- 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.
- Patrignani P, Patrono C. *Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs*. Biochim Biophys Acta 2015;1851:422-32.
- Brune K, Patrignani P. *New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs*. J Pain Res 2015;8:105-18.
- Capone ML, Tacconelli S, Sciuilli MG, et al. *Human pharmacology of naproxen sodium*. J Pharmacol Exp Ther 2007;322:453-60.
- García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. *Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population*. J Am Coll Cardiol 2008;52:1628-36.
- Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfield T, et al. *Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets*. Eur J Pharmacol 2013;721:215-24.
- Li X, Fries S, Li R, et al. *Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111:16830-5.
- Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. *Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities*. J Clin Invest 2006;116:4-15.
- Fitzgerald GA, Smith B, Pedersen AK, et al. *Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation*. N Engl J Med 1984;310:1065-8.
- Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. *Paracetamol: new vistas of an old drug*. CNS Drug Rev 2006;12:250-75.
- Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, et al. *The role of the endocannabinoid system in pain*. Handb Exp Pharmacol 2015;227:119-43.
- 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.
- Golan DE, Tashjian AH Jr, Armstrong EJ, et al., eds. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. 2<sup>nd</sup> ed. Wolters Kluwer editore 2007.
- Mallet C, Barrière DA, Ermund A, et al. *TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception*. PLoS One 2010;5: pii: e12748.

- <sup>26</sup> Kress HG, Untersteiner G. *Clinical update on benefit versus risks of oral paracetamol alone or with codeine: still a good option?* Curr Med Res Opin 2017;33:289-304.
- <sup>27</sup> 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.
- <sup>28</sup> Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, et al. *The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities?* Trends Pharmacol Sci 2013;34:332-9.
- <sup>29</sup> Hendrich J, VanMinh AT, Heblich F, et al. *Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha2delta ligand gabapentin.* Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:3628-33.
- <sup>30</sup> Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, et al. *Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics.* Pain 2003;103:49-55.
- <sup>31</sup> Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. *Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons.* J Neurosci 2005;25:2576-85.
- <sup>32</sup> Fornasari DMM, Lora Aprile P. *Dolore infiammatorio acuto in pazienti a rischio cardiovascolare in terapia con aspirina a basse dosi: una possibile opzione e una ipotesi suggestiva.* Rivista SIMG 2017;(5):56-64.
- <sup>33</sup> Atkinson HC, Currie J, Moodie J, et al. *Combination paracetamol and ibuprofen for pain relief after oral surgery: a dose ranging study.* Eur J Clin Pharmacol. 2015;71:579-87.
- <sup>34</sup> Ostojc P, Radunovic G, Lazovic M, et al. *Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study.* Acta Reumatol Port 2017;42:18-25.