

# Oppiaceo: pilastro nel trattamento del dolore osteoarticolare

## *Opiate: mainstay in the treatment of osteoarticular pain*

Pierpaolo Ciprini, Birgit Redl, Federico Piacentini, Michele Mancini, Vieri Berti, Tommaso Melani

SC Ortopedia e Traumatologia Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

### Riassunto

Le patologie osteoarticolari, costituiscono nel nostro Paese la prima causa di dolore non oncologico. Per un'appropriate gestione del dolore osteoarticolare è necessario riconoscere il tipo di dolore, conoscere i farmaci, la storia e la condizione clinica generale del paziente, così da poter scegliere razionalmente un'adeguata terapia personalizzata sulla base delle necessità del singolo individuo. Gli oppioidi maggiori sono il gold standard per il trattamento di una sofferenza di intensità severa, che perdura nel tempo; il loro impiego deve diventare una pratica sempre più familiare agli ortopedici. Si tratta di opzioni terapeutiche più efficaci dei FANS e meglio tollerate, il cui uso però ancora oggi è penalizzato da timori ingiustificati.

**Parole chiave:** dolore osteoarticolare, oppiacei, efficacia, sicurezza

### Summary

*Bone and joint pathologies are the first cause of non-cancer pain in our country. For an appropriate management of this kind of pain, it's important to recognize the type of pain, know the drugs, the personal history and the general clinical condition of the patient, so to be able to choose an appropriate personalized therapy, based on the individual needs of the patient. Major opioids are the gold standard for the treatment of severe chronic pain and their use should become increasingly familiar also to orthopedics. They are a more effective option than NSAIDs and also better tolerated, but still today they are widely used because of unjustified fears.*

**Key words:** osteoarticular pain, opiates, efficacy, safety

Ricevuto: 7 giugno 2021  
Accettato: 19 luglio 2021

### Corrispondenza

**Pierpaolo Ciprini**

SC Ortopedia e Traumatologia Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze  
E-mail: ciprinipierpaolo@gmail.com

**Come citare questo articolo:** Ciprini P, Redl B, Piacentini F, et al. Oppiaceo: pilastro nel trattamento del dolore osteoarticolare *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2021;47:252-259; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-343>

### Conflitto di interessi

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

© Copyright by Pacini Editore Srl



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>

## Il dolore osteoarticolare

Il dolore è un sintomo dominante nelle patologie ortopediche. Nella maggior parte dei casi si tratta di un dolore nocicettivo somatico, basato quindi sul meccanismo di ricezione, trasmissione ed elaborazione centrale di uno stimolo nocivo, acuto o cronico. Nell'ambito del dolore nocicettivo, si possono distinguere due diverse modalità d'insorgenza<sup>1,2</sup>.

Il dolore meccanico, che origina dai nocicettori sottoposti a stimoli di elevata intensità come ad esempio nel caso di recettori sottoposti al carico in segmenti articolari molto compromessi, e il dolore infiammatorio che è causato da una sensibilizzazione dei nocicettori periferici da parte dei mediatori del processo flogistico. In questo caso i recettori rispondono a stimoli a bassa intensità (sotto soglia) o addirittura in assenza di stimoli (dolore spontaneo).

Inoltre, in altri casi si tratta di dolore neuropatico inteso come “lesione o malattia del sistema nervoso somatosensoriale”. Questo tipo di dolore viene indotto dalla lesione di una fibra nervosa nocicettiva (ad es. da compressione); la lesione determina un aumento dell’eccitabilità della fibra nervosa con conseguente generazione di un’attività elettrica anomala. Sia il dolore nocicettivo che il dolore neuropatico, a volte, possono essere implicati nella genesi del quadro clinico del dolore muscoloscheletrico; pertanto, in alcuni casi, il dolore osteoarticolare, in particolare quello cronico, può essere di tipo misto <sup>2,3</sup>, con una componente nocicettiva e una neuropatica. Dunque, se da un lato è importante la diagnosi della patologia, dall’altra è necessaria anche una “diagnosi” del dolore, considerandone l’intensità, la durata, l’andamento temporale, la localizzazione, le eventuali irradiazioni, ma soprattutto, in funzione di una terapia analgesica appropriata, la patogenesi. Nel dolore nocicettivo di tipo infiammatorio è indicata e motivata la scelta in prima istanza dell’utilizzo di FANS e COXIB; contrariamente, per il dolore nocicettivo di tipo meccanico è necessario orientarsi verso farmaci antalgici agenti a livello sinaptico, in qualità di “modulatori della trasmissione dolorifica”: paracetamolo e oppiacei deboli o forti, singolarmente o associati (Fig. 1) <sup>4</sup>.

Per il dolore neuropatico i farmaci di prima scelta sono i farmaci adiuvanti analgesici. In questa categoria rientrano i farmaci antidepressivi e antiepilettici (es. gabapentin). Gli oppioidi in questo tipo di dolore possono essere somministrati nel contesto di un approccio complessivo che sfrutti in modo appropriato le sinergie terapeutiche con gli analgesici adiuvanti.

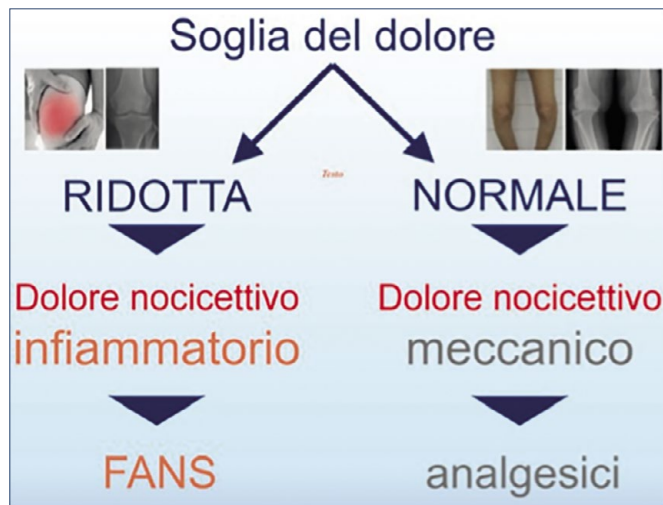


Figura 1. Dolore osteoarticolare nocicettivo infiammatorio/meccanico.

## Terapia farmacologica nel dolore osteoarticolare

L’OMS nel 1996 aveva proposto una scala di valutazione del dolore in prima istanza di tipo oncologico, successivamente adattata e ancora oggi utilizzata come linea guida per il trattamento del dolore non oncologico, secondo una scala analogica visiva VAS, su tre livelli, dove ad ognuno è assegnata una specifica categoria di antidolorifici (Fig. 2) <sup>5</sup>:

- dolore lieve (NRS da 1-4): è suggerito trattamento con FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- dolore di grado lieve-moderato (NRS da 5-6): è suggerito trattamento con oppioidi deboli ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- dolore grave o da moderato a grave (NRS da 7-10): è suggerito trattamento con oppioidi forti ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti.

In un recente passato si consigliava per il dolore una scelta farmacologica empirica, mentre oggi, anche grazie alla legge numero 38 emanata nel 2010 concernente le “Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore”, è necessario adoperare scelte ragionate, che devono tenere conto del tipo di dolore, dell’intensità misurabile attraverso la scala proposta dall’OMS o altre scale e, infine, delle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche degli antidolorifici. Non si può prescindere, inoltre, dalle condizioni generali del paziente, in particolare dalla politerapia cui è spesso sottoposto, dalle comorbidità e dalla fragilità dell’anziano, dei quali si deve tener conto nel prescrivere un’appropriata ed efficace terapia antalgica. Regole indispensabili da seguire per una

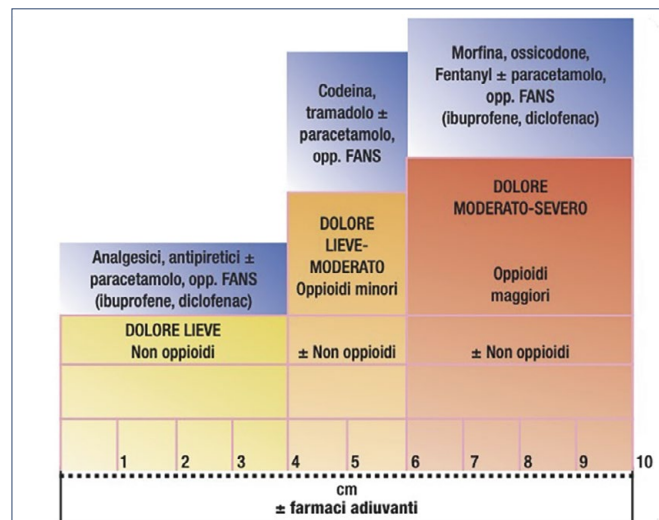


Figura 2. Scala valutazione del dolore OMS.

corretta terapia farmacologica nel dolore osteoarticolare sono rappresentate dalla ricerca di un dosaggio adeguato, una corretta titolazione e una somministrazione periodica con un rafforzamento mirato, al bisogno, a prevenire l'ansia anticipatoria, causata dalla paura del dolore.

Il medico non deve far soffrire il paziente e questo obiettivo si può ottenere solo prevenendo il dolore. Una somministrazione al solo bisogno richiede dosi maggiori con efficacia ridotta, mentre somministrazioni preventive e continue hanno numerosi vantaggi quali un dosaggio minore, l'eliminazione dell'ansia e una maggiore efficacia terapeutica con benessere del paziente.

## Oppiacei nel dolore osteoarticolare

L'utilizzo degli oppiacei è indicato nel caso in cui la patologia osteoarticolare sia caratterizzata da un dolore moderato/severo scarsamente responsivo al trattamento con paracetamolo e/o FANS (secondo scalino NRS da 5-6) e nel caso in cui i pazienti presentino controindicazioni all'utilizzo degli antinfiammatori non steroidei. L'impiego degli oppioidi nel dolore cronico moderato-severo è oggi supportato da ampie evidenze e avallato dalle principali Linee Guida internazionali. A questa classe di farmaci è riconosciuta un'elevata efficacia in molte situazioni dolorose sia acute (traumi) che croniche (artrosi, lombosciatalgie, ctr.)<sup>6</sup>. In base alla potenza analgesica e secondo le Linee guida per il trattamento del dolore si distinguono in:

- oppiacei per il dolore lieve e moderato, quali la codeina e il tramadolo e per dolore moderato oppiacei maggiori come morfina e ossicodone in associazione a paracetamolo a dosaggi bassi (20 mg/die e 30 mg/die rispettivamente)<sup>7</sup>;
- oppiacei per il dolore forte, che includono morfina, buprenorfina, idromorfone, ossicodone, fentanyl e tapentadolo.

La codeina è un oppiaceo debole con una bassa affinità recettoriale e con una potenza di circa 60 volte inferiore rispetto alla morfina. L'emivita della codeina varia da 2 a 4 ore, con effetto antalgico che permane da tre a sei ore. Viene somministrata a dosi variabili da 15 a 60 mg per via orale e parenterale ogni 4 ore per una dose massima giornaliera di 240 mg. In caso di insufficienza renale, la dose di codeina deve essere ridotta del 25%. In Italia è disponibile in forma associata al paracetamolo per somministrazione orale<sup>8</sup>. La codeina è in associazione con paracetamolo a dosaggi reciproci non completamente logici (il paracetamolo è sovradosato rispetto al dosaggio di codeina); ciò ne limita l'uso poiché spesso non è possibile raggiungere il dosaggio efficace per la tossicità del farmaco associato

(è bene non superare i 3-4 g/die di paracetamolo). Non è raccomandato l'uso contemporaneo con un altro oppioide agonista puro del III scalino OMS<sup>9</sup>. Il dosaggio raccomandato è 1 o 2 compresse, a seconda dell'entità del dolore, fino a 3 volte al giorno, ad intervalli di almeno 6 ore. Il tramadolo ha un'azione analgesica dovuta non solo all'interazione con i recettori per gli oppiacei, ma anche all'inibizione della ricaptazione di serotonina e norepinefrina e all'aumento del rilascio neuronale di serotonina, che potenzia le vie discendenti inibitorie. A causa della scarsa affinità per i recettori  $\mu$ , il tramadolo determina minor tolleranza, dipendenza, sedazione e depressione respiratoria; invariata, rispetto alla morfina, è l'incidenza di nausea e vomito. In relazione alla somministrazione di tramadolo è stata rilevata un'aumentata incidenza di attacchi epilettici, per cui dovrebbe essere usato con cautela in terapia con altri farmaci che diminuiscono la soglia degli attacchi o in pazienti con rischio aumentato di attacchi epilettici. La durata media dell'effetto analgesico è di circa 6 ore dopo singola somministrazione. Nel tentativo di limitare l'insorgenza di nausea e vomito è consigliata un'attenta titolazione iniziale. È più efficace nel dolore cronico. Non è raccomandato l'uso contemporaneo con un altro oppioide agonista puro del III scalino OMS. La somministrazione di un dosaggio endovenoso variabile tra 50 e 150 mg per il trattamento del dolore moderato ha efficacia antalgica paragonabile a 5-15 mg di morfina. La riduzione della dose massima giornaliera (400 mg) è richiesta in pazienti con età superiore ai 75 anni o con epatopatia e/o disfunzione renale clinicamente significative<sup>10</sup>. È disponibile anche l'associazione tramadolo/paracetamolo. Gli effetti indesiderati osservati in più del 10% dei pazienti durante gli studi clinici effettuati con tramadolo/paracetamolo sono stati nausea, vertigini e sonnolenza. Altri eventi avversi comuni, con un'incidenza compresa tra l'1% e il 10%, sono stati cefalea e tremori, confusione, alterazioni dell'umore, disturbi del sonno, disturbi gastrointestinali, sudorazione e prurito. Negli studi comparativi effettuati nel trattamento del dolore acuto post-operatorio, l'associazione tramadolo/paracetamolo è stata meglio tollerata dell'associazione codeina/paracetamolo per quanto riguarda la stitichezza e il vomito<sup>11,12</sup>. In uno studio realizzato su volontari sani (n. 24) trattati con una singola dose di tramadolo/paracetamolo (37,5 mg/325 mg) e codeina/paracetamolo (30 mg/500 mg), è emersa una differenza a favore dell'associazione tramadolo/paracetamolo per quanto concerne il tempo di reazione a stimoli visivi e la comparsa di sonnolenza<sup>13</sup>. Gli oppioidi forti sostituiscono quelli deboli in caso di inefficacia e a differenza dei farmaci precedenti il loro dosaggio può essere aumentato notevolmente, in quanto non presentano "effetto tetto" e dosi massime; risultano quindi efficaci anche per dolori molto intensi. Tra gli oppio-

idi forti disponibili in Italia troviamo la morfina, che viene considerata il farmaco di prima scelta in questa categoria, il fentanyl, che per la sua elevata liposolubilità viene impiegato sotto forma di cerotto a cessione transdermica o in spray nasali ad azione rapidissima (formulazione indicata per il dolore episodico oncologico), la buprenorfina, l'ossicodone, l'idromorfone e il tapentadolo. Gli oppioidi forti differiscono fondamentalmente dai FANS in quanto, come detto in precedenza, non presentano un "effetto tetto", così che è possibile aumentare l'effetto analgesico con l'aumento del dosaggio. Dato che l'efficacia analgesica è variabile tra gli individui e non è correlata alla concentrazione del farmaco nel sangue, non esistono dosaggi standardizzati ma la dose deve essere studiata per ogni singolo paziente, specie quando la prescrizione deve avvenire per il trattamento di malattie croniche tipo gonartrosi e coxartrosi o lombalgie e non nel dolore acuto come ad esempio nel post operatorio. La ricerca della dose efficace deve essere effettuata con aumenti gradualmente del 30-50% fino a ottenere un'analgesia soddisfacente<sup>14</sup>. Nel dolore osteoarticolare, soprattutto cronico, gli oppioidi forti più utilizzati in Italia sono l'ossicodone e il tapentadolo. L'ossicodone è un agonista puro dei recettori degli oppiacei con una potenza analgesica equivalente a quella della morfina. Quest'ultimo presenta una biodisponibilità due tre volte superiore rispetto la morfina e sembra avere una minore incidenza di nausea e allucinazioni. L'ossicodone e i suoi metaboliti vengono eliminati per via urinaria e fecale. La concentrazione plasmatica del farmaco viene lievemente influenzata dall'età, risultando del 15% maggiore nell'anziano rispetto al soggetto giovane. L'ossicodone ha un'emivita di 2-3 ore con una durata d'azione variabile da 4 a 5 ore. In alcuni Paesi, è disponibile la formulazione orale sia a lento che immediato rilascio; quest'ultima raggiunge il picco plasmatico 1-1,5 ore dopo la somministrazione orale, contro le 3 ore della formulazione a rilascio controllato<sup>15</sup>. Il rapido *onset* dell'azione analgesica rende il farmaco adatto anche al trattamento del dolore acuto oltre che delle forme croniche. In Italia, la formulazione a rilascio immediato è disponibile in associazione con il paracetamolo<sup>16</sup>. L'ossicodone è tra gli oppioidi che meglio si prestano alla combinazione con paracetamolo, ampiamente utilizzata in tutte le fasce di età grazie a diversi vantaggi clinici: agisce sulle diverse componenti dolorose, protegge da sovradosaggio dei singoli componenti, semplifica lo schema posologico, aumenta la *compliance* nel trattamento cronico. La combinazione di ossicodone più paracetamolo è disponibile come associazione a dose fissa di paracetamolo (325 mg) con tre diversi dosaggi di ossicodone (5, 10, 20 mg). I benefici di tale associazione derivano dal fatto che i due componenti presentano target farmacologici diversi ma con farmacocinetica sovrapponibi-

le, in modo da sommare nello stesso arco di tempo l'effetto farmacologico di entrambi i componenti. Alla luce dei risultati provenienti da numerosi studi clinici, la terapia combinata ossicodone paracetamolo a dose fissa è indicata per la gestione di numerose condizioni dolorose acute e croniche: la dose di 5/325 mg 3-4 volte al giorno risulta efficace nella stragrande maggioranza dei pazienti con dolore moderato-severo, pur rimanendo ben al di sotto del tetto massimo consentito per ciascuno dei due principi attivi. Il profilo di sicurezza e tollerabilità è quello tipico degli oppioidi a basse dosi, con stipsi, nausea e sedazione come eventi avversi più frequenti, ma ben noti e prevenibili con le opportune misure. L'ossicodone si trova anche in associazione al naloxone, un farmaco antagonista di tutti i tipi di recettori per gli oppioidi e quindi in grado di disattivarne gli effetti. Tuttavia, se assunto per via orale, il naloxone subisce un metabolismo di primo passaggio epatico che ne riduce la biodisponibilità a meno del 3%. Questo consente di prevenire il legame di ossicodone a livello del tratto gastrointestinale, con un'azione favorevole sulla stipsi, ma senza interferire con l'azione centrale dell'oppiaceo<sup>17</sup>. La dose iniziale dell'associazione ossicodone/naloxone in pazienti *opioidnaive* è di 5 mg/2,5 mg-10 mg/5 mg ogni 12 ore. In caso di pazienti normalmente trattati con oppiacei deboli vengono comunemente impiegate dosi iniziali di 10 mg/5 mg-20 mg/10 mg ogni 12 ore. La dose massima giornaliera dell'associazione ossicodone/naloxone attualmente raccomandata è di 80 mg/40 mg. Gli eventi avversi riconducibili al trattamento con l'associazione ossicodone/naloxone sono simili a quelli dovuti all'ossicodone a lento rilascio con una frequenza lievemente superiore di diarrea<sup>18</sup> e una riduzione significativa dell'incidenza di nausea, vomito, dolore addominale e dispepsia dovuta all'antagonismo a livello gastrointestinale del naloxone e alle sue proprietà procinetiche<sup>19,20</sup>. Il tapentadolo è un analgesico ad azione centrale, la cui efficacia clinica nel trattamento del dolore cronico è dovuta a un duplice sinergico meccanismo d'azione, caratterizzato da un'azione agonista nei confronti del recettore degli oppiacei  $\mu$  e dall'inibizione della ricaptazione di noradrenalina<sup>21</sup>; non è un profarmaco, per cui non richiede un'attivazione metabolica per esercitare il suo effetto analgesico. Viene metabolizzato estensivamente, prevalentemente attraverso glucuronazione e non dà origine a metaboliti attivi. Il rischio di interazioni farmacologiche è estremamente basso dato lo scarso coinvolgimento del citocromo P450 nel metabolismo di tapentadolo. Il dosaggio con cui iniziare la terapia va personalizzato; pazienti non in trattamento con analgesici oppiacei devono iniziare con dosaggi singoli di 50 mg ogni 12 ore, mentre per pazienti in terapia con analgesici oppiacei la scelta del dosaggio iniziale, deve tenere in considerazione la natura del precedente farmaco, la via

di somministrazione e la dose media quotidiana. Dopo aver instaurato la terapia, la dose va titolata su base individuale, sotto la stretta supervisione del medico prescrittore. Esperienze ricavate da sperimentazioni cliniche hanno evidenziato che uno schema di titolazione con incrementi pari a 50 mg di tapentadolo due volte al giorno ogni 3 giorni sia appropriato per ottenere un controllo adeguato del dolore nella maggior parte dei pazienti. La dose giornaliera massima di tapentadolo raccomandata è di 500 mg. Questo farmaco rappresenta una scelta terapeutica dotata di marcata efficacia analgesica nei pazienti con dolore osteoarticolare, incluse le forme miste e neuropatiche, e ciò probabilmente è dovuto al suo duplice meccanismo d'azione mOR-NRI espletato direttamente dalla molecola madre senza necessità di attivazione e quindi contemporaneo e sinergico. Afilalo et al. hanno valutato, in 1030 pazienti affetti da dolore cronico del ginocchio, l'efficacia e la tollerabilità di tapentadolo in confronto a placebo e ossicodone per una durata di 15 settimane (3 settimane di titolazione seguite da 12 di mantenimento). Nell'ambito di questo studio, il tapentadolo ha mostrato un'efficacia analgesica paragonabile a quella di ossicodone, con soddisfacente profilo di tollerabilità<sup>22-24</sup>. Ancora oggi nonostante gli oppiacei siano indicati in numerose forme di dolore cronico non oncologico, il loro utilizzo risulta limitato dai dubbi relativi all'efficacia e alla sicurezza a lungo termine, in particolare modo al rischio di tolleranza, dipendenza e di abuso<sup>25</sup> (Fig. 3) e dall'insorgenza di effetti collaterali<sup>26</sup> (Fig. 4).

L'approccio clinico per l'utilizzo degli oppiacei nel trattamento a lungo termine del paziente con dolore cronico non oncologico prevede un'iniziale titolazione del dosaggio sino al raggiungimento dell'adeguato effetto antalgico.

**TOLLERANZA e DIPENDENZA**

**2 fenomeni distinti**

**Tolleranza:** perdita di efficacia del farmaco a parità di dosi utilizzate

**Dipendenza:** sindrome psicologica e *addiction* comportamentale con assunzione compulsiva del farmaco

Figura 3. Tolleranza e dipendenza.

Oppiacei	Eventi avversi
<b>Gastrointestinali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nausea, vomito, stipsi</li> </ul>
<b>Sistema nervoso autonomo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• xerostomia</li> <li>• miosi</li> <li>• ritenzione urinaria</li> <li>• ipotensione posturale</li> </ul>
<b>Sistema nervoso centrale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• confusione mentale, sedazione</li> <li>• disturbi cognitivi</li> <li>• allucinazioni, delirio</li> <li>• convulsioni</li> <li>• depressione respiratoria</li> </ul>
<b>Cutanei</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prurito</li> <li>• sudorazione profusa</li> </ul>

Figura 4. Effetti collaterali più comuni.

co. Una volta raggiunta la dose terapeutica, il frequente monitoraggio del paziente gioca un ruolo fondamentale per garantire il mantenimento del benessere antalgico e minimizzare l'insorgenza degli effetti collaterali correlati agli oppiacei e per individuare i pazienti a rischio di dipendenza e di abuso<sup>25</sup>. La rivalutazione del paziente prevede la valutazione del dolore e la sua riduzione in seguito alla terapia, le funzioni psicosociali, l'insorgenza di comportamenti aberranti e le funzioni psicologiche. Inoltre la rivalutazione permette al medico di ottimizzare la terapia in relazione all'evoluzione della patologia osteoarticolare e all'insorgenza di effetti collaterali. Infatti, come detto in precedenza, uno dei principali problemi nella gestione del paziente con dolore osteoarticolare che utilizza oppiacei, è la sospensione della pur efficace terapia per l'insorgenza di effetti collaterali, in particolar modo a livello gastro-intestinale. Gli oppiacei sono caratterizzati da effetti collaterali variabili a seconda della molecola selezionata e della via di somministrazione. In particolare tali farmaci condizionano il sistema gastro-intestinale con una serie di sintomi chiamati, nel loro insieme, disfunzioni intestinali indotte dagli oppiacei<sup>4,27</sup>. Se la nausea e il vomito tendono a scomparire dopo la fase iniziale del trattamento, per l'instaurarsi del fenomeno della tolleranza, il vero problema, che spesso porta alla sospensione della terapia, è la stipsi. I lassativi tradizionali possono essere prescritti sia per la prevenzione che per il trattamento della stipsi<sup>28,29</sup>. Altra strategia per minimizzare la stipsi da oppiacei è la somministrazione del farmaco oppioide associato a un suo agonista o come indicato dalle linee guida per il trattamento della costipazione indotta da oppiacei (OIC) somministra-

re farmaci antagonisti dei recettori mu oppiacei periferici (PAMORA) studiati appositamente per contrastare tale effetto indesiderato. La formulazione orale di ossicodone a rilascio prolungato e di naloxone nel rapporto di 2:1 si è dimostrata efficace nel trattamento di pazienti con dolore cronico moderato severo, migliorandone la funzione intestinale<sup>17</sup>. Un altro effetto collaterale che si può presentare è la sedazione. Questa, in genere, non rappresenta un problema perché va incontro a tolleranza nel giro di pochi giorni. L'eccesso di sonno potrebbe essere motivo di preoccupazione per i malati stessi e per i familiari che vanno informati prima dell'inizio della terapia antalgica; un altro accorgimento può essere quello di iniziare la somministrazione del farmaco la sera prima di andare al letto. La depressione respiratoria di rilevanza clinica in corso di trattamento cronico con oppioidi forti è solo aneddotica (ciononostante rimane il timore maggiore nell'immaginario di operatori sanitari senza specifica formazione in terapia del dolore e cure palliative). Quest'ultima non si verifica se gli aumenti di dosaggio vengono condotti gradualmente e se vengono esclusi pazienti con patologie cardiorespiratorie importanti<sup>26</sup>. Il fenomeno della tossicodipendenza rappresenta un altro evento temuto nell'utilizzo degli oppiacei che, per lungo tempo, ha posto sotto una cattiva luce questi farmaci, ma l'evidenza della rara insorgenza della dipendenza in alcuni individui ne ha permesso una rivalutazione. Lo sviluppo di tossicodipendenza è stato dimostrato in relazione allo stato psicologico di chi ne abusa ed è noto che la titolazione associata all'assunzione di farmaci adiuvanti ne riduce ulteriormente l'incidenza. La possibile insorgenza di sindrome da astinenza impone che la sospensione del farmaco, quando se ne voglia interrompere l'assunzione, avvenga gradualmente; un possibile schema di discontinuazione per minimizzare i sintomi d'astinenza prevede la graduale riduzione della dose originale del 20-50% per settimana<sup>29</sup>. In caso in cui ci sia una scarsa risposta alla terapia o l'insorgenza di effetti collaterali, è possibile ottenere beneficio sostituendo un oppiaceo con un altro. Se un adeguato controllo antalgico con effetti collaterali non è raggiunto dopo un progressivo aumento dei dosaggi in 3-6 mesi il trattamento con oppiacei dovrebbe essere interrotto<sup>25</sup>. Nel caso in cui il trattamento con oppiacei sia stato iniziato con l'obiettivo di migliorare la condizione antalgica in previsione di un intervento chirurgico andrà programmata al termine della fase riabilitativa una graduale riduzione dell'oppiaceo sino alla sua interruzione, soprattutto se la terapia è stata utilizzata per un ampio periodo. Nella nostra divisione di ortopedia e traumatologia dell'ospedale San Giovanni di Dio di Firenze l'utilizzo di oppioidi forti in particolare ossicodone-paracetamolo, ossicodone-naloxone e tapentadolo per il dolore osteoarticolare da moderato a grave, soprattutto cronico, è ormai

una pratica comune; nell'ultimo anno stiamo utilizzando nel dolore osteoarticolare acuto, in particolare nei pazienti anziani, l'ossicodone-paracetamolo in compresse effervescenti<sup>30,31</sup>. La formulazione in compresse effervescenti, risulta particolarmente apprezzata grazie alla facilità di deglutizione; questo aspetto è utile soprattutto per i pazienti anziani, nei quali l'assunzione dei farmaci in compresse può essere resa difficoltosa dalla presenza di disfagia, spesso accentuata dalle terapie in atto. Molti farmaci, infatti, possono incidere negativamente sulla deglutizione riducendo la produzione di saliva (antipsicotici, neurolettici, paroxetina, etc.), per effetto della loro specifica azione terapeutica (narcotici, antiepilettici, etc.), o per i danni alla mucosa esofagea (FANS, bisfosfonati, etc.). La pratica diffusa di tritare la compressa per rendere più deglutibile un farmaco non è raccomandata, in quanto il farmaco deve essere assunto sempre nella forma progettata per garantire la salvaguardia del suo profilo farmacologico complessivo. Quando un farmaco viene alterato in qualsiasi modo prima della somministrazione si agisce al di fuori della scheda tecnica, con profili di somministrazione *offlabel*. La formulazione dissolvibile in liquidi di un farmaco può risolvere le difficoltà di assunzione e deglutizione, tutela l'integrità della molecola e del suo potenziale terapeutico, e non espone il medico ai rischi connessi all'utilizzo *offlabel*. La disponibilità di una formulazione effervescente risulta ancora più vantaggiosa alla luce del fatto che la maggior parte dei pazienti anziani è in politerapia (9 anziani su 10 assumono più di 4 farmaci/die): in questi pazienti la necessità di assumere più compresse al giorno può compromettere l'aderenza al trattamento, mettendone a rischio l'efficacia. Nel caso dell'associazione ossicodone-paracetamolo, la formulazione effervescente con le giuste indicazioni garantisce un'adeguata *compliance* dei pazienti che, a nostro avviso, possono beneficiare di un'azione analgesica rapida e duratura.

## Conclusioni

Il dolore rappresenta uno dei principali problemi sanitari dei nostri giorni a livello mondiale, sia per l'invecchiamento della popolazione sia per l'aumento delle patologie cronico-degenerative. Le patologie osteoarticolari, in particolare, costituiscono nel nostro Paese la prima causa di dolore non oncologico. Per un'appropriata gestione del dolore è necessario riconoscere il tipo di dolore, conoscere i farmaci, la storia e la condizione clinica generale del paziente, così da poter scegliere razionalmente un'adeguata terapia personalizzata sulla base delle necessità del singolo individuo. Gli oppioidi maggiori sono il *gold standard* per il trattamento di una sofferenza di intensità severa, che perdura nel tempo, e il loro impiego deve diventare una pratica

sempre più familiare agli ortopedici. Si tratta di opzioni terapeutiche più efficaci dei FANS e meglio tollerate, il cui uso però è ancora penalizzato da timori ingiustificati. Gli effetti collaterali a livello gastrointestinale associati agli oppiacei in particolare la stipsi sono spesso causa dell'interruzione prematura della terapia. L'utilizzo dei lassativi tradizionali, la commercializzazione dell'associazione ossicodone con altre molecole, l'utilizzo di nuove molecole, hanno migliorato il profilo di tollerabilità della terapia a lungo termine nel paziente con dolore osteoarticolare, mantenendo una soddisfacente efficacia analgesica. Obiettivo fondamentale dell'ortopedico, è identificare e gestire il tipo di dolore indirizzando il paziente alla sua risoluzione attraverso l'utilizzo di farmaci appropriati. Per raggiungere tale obiettivo bisogna conoscere il paziente, le sue comorbidità, la patologia di cui è affetto e le caratteristiche del farmaco che andiamo a utilizzare. Voltaire nel 1700 diceva *"I medici somministrano farmaci dei quali sanno poco, per malattie di cui sanno ancora meno a pazienti di cui non sanno nulla"*; sicuramente ci siamo mossi dai tempi di Voltaire, ma ancora molto può essere fatto per migliorare i nostri outcome. Gran parte della sofferenza può essere alleviata; è dovere di ogni medico assicurare ai propri pazienti una migliore qualità della vita, seguendo i principi della Legge 383, le evidenze scientifiche e le Linee Guida internazionali.

## Bibliografia

- 1 Bonezzi C. Nuovi modelli terapeutici nel dolore osteoarticolare. Rivista SIMG 2012;(1):36-39.
- 2 Coluzzi F, Berti M. Change pain: cambiare l'approccio al dolore cronico. Edizioni Minerva medica 2011;102:1-14.
- 3 Varrassi G, marinangeli F, Piroli A, et al. Strong analgesic: working towards an optimal balance between efficacy and side effects. Eur J Pain 2010;14:340-342.
- 4 Fanelli G, Ventriglia G (eds.). Il dolore cronico in medicina generale. Ministero della Salute 2013.
- 5 World Health Organization. WHO Normative guidelines on pain management. Ginevra, Svizzera: WHO 2007.
- 6 Fanelli G, Cherubino P, Compagnone C. Opioid use for chronic pain management in Italy: results from the orthopedic instant pain survey project. Orthop Rev (Pavia) 2014 Jun 23;6:5309. <https://doi.org/10.4081/or.2014.5309>
- 7 Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58-68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
- 8 Vree TB, Van Dongen RTM, Koopma- Kimenai PM. Codeine analgesia is due to Codeine-6-Glucuronide, not morphine. Int J Clin Pract 2000;56:395-398.
- 9 Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States, 2016. JAMA 2016;315:1624-45. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1464>
- 10 Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. Expert Opin Pharmacother 2012;13:1437-1449. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.696097>
- 11 Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. Am J Surg 2004;187:521-527. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.12.038>
- 12 Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, et al. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopaedic pain. Am J Orthop 2005;34:592-597.
- 13 Pickering G, Estrade M, Dubray C. Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers. Fundam Clin Pharmacol 2005;19:707-711. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2005.00368.x>
- 14 de Leon-Casasola OA. Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. Am J Med 2013;126:S3-11.
- 15 Kinnunen M, Piirainen P, Kokki H, et al. Updated clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. Clin Pharmacokinet 2019;58:705-725. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-00731-3>
- 16 Gatti A, Sabato AF, Carucci A, et al. Adequacy assessment of oxycodone/paracetamol (acetaminophen) in multimodal chronic pain: a prospective observational study. Clin Drug Investig 2009;29 Suppl 1:31-40. <https://doi.org/10.2165/0044011-200929001-00005>.
- 17 Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. Eur J Pain 2009;13:56-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.06.012>
- 18 Leppert W. The management of patients with gastrointestinal symptoms in palliative medicine (in Polish). Terapia 2011;19:59-66.
- 19 Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. J Pain 2008;9:1144-1154. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.06.014>
- 20 Smith K, Hopp M, Mundin G, et al. Low absolute bioavailability of oral naloxone in healthy subjects. Int J Clin Pharmacol Ther 2012;50:360-367. <https://doi.org/10.5414/cp201646>
- 21 Hoy Sm. Tapentadol extended release in adults with chronic pain. Drugs 2012;72:375-393. <https://doi.org/10.2165/11208600-000000000-00000>
- 22 Rang H, Dale M, Ritter J, et al. Pharmacology. 6<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone 2007.
- 23 Afilalo M, Etropolis M, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxy-

- codone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 3 Study. *Clin Drug Investig* 2010;30:489-505. <https://doi.org/10.2165/11533440-000000000-00000>
- <sup>24</sup> Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010;10:416-427. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00397.x>
- <sup>25</sup> Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003;349:1943-1953. <https://doi.org/10.1056/NEJMra025411>
- <sup>26</sup> Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 11<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies 2009.
- <sup>27</sup> Brock C, Olesen SS, Olesen AE, et al. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. *Drugs* 2012;72:1847-1865. <https://doi.org/10.2165/11634970-000000000-00000>
- <sup>28</sup> Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008;22:796-807. <https://doi.org/10.1177/0269216308096908>
- <sup>29</sup> The Management of Opioid Therapy for Chronic Pain Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Opioid Therapy for Chronic Pain. [VA/DoD Evidence Based Practice Guideline.] Washington, DC: US Department of Veterans Affairs, Department of Defense; May 2010.
- <sup>30</sup> Molfetta L. Ossicodone short acting in associazione con paracetamolo. *Journal of Health Science* 2010;4:2-28.
- <sup>31</sup> Molfetta L. Focus on Depalgos. Ossicodone short acting in associazione con paracetamolo. *Journal of Health Science* 2020;18:4.