

Opzioni terapeutiche nel dolore cronico

Le sindromi dolorose costituiscono una delle ragioni più frequenti di assistenza sanitaria. Il 10-15% della popolazione oltre i 40 anni presenta quadri clinici caratterizzati da dolore cronico o persistente. Una valutazione diagnostica completa è indispensabile per il trattamento. La gestione delle sindromi dolorose croniche richiede un approccio multidisciplinare e prevede differenti opzioni terapeutiche.

Therapeutic options for chronic pain

Summary

Pain chronic syndromes are one of the foremost reasons that people seek healthcare for. About 10-15% of the population over 40 years old suffers from severe chronic pain. Careful assessment of chronic pain is of paramount importance to its management. The management of chronic pain syndrome often involves comprehensive evaluations requiring a multidisciplinary approach. Different pharmacological approaches may be helpful in the management of chronic pain syndromes.

Mercadante S. *Therapeutic options for chronic pain. Trends Med 2004; 4(1):19-26.*

© 2004 Pharma Project Group srl

Key words:
chronic pain
opioids
antiinflammatory drug(s)
antidepressants
anticonvulsivants

Il dolore cronico non maligno è riconosciuto nei Paesi più avanzati come uno dei più rilevanti problemi di ordine socio-sanitario con ovvie ripercussioni sul piano economico-assistenziale, ed è presumibile che i dati siano analoghi, se non peggiori, nelle aree in via di sviluppo. La IASP (International Association for the Study of Pain) definisce dolore cronico un dolore senza apparente peso biologico, che persiste oltre il tempo necessario per la guarigione tissutale, dopo un danno, usualmente considerato tre mesi; un concetto generale che prende in considerazione la durata e l'appropriatezza¹.

In una meta-analisi sulla prevalenza del dolore cronico nella popolazione generale si è osservata la notevole disomogeneità dei dati della letteratura, a causa dei differenti criteri adoperati per la definizione di dolore cro-

nico (durata e caratteristiche, strati della popolazione esaminati). Tra quelli che adoperavano la definizione fornita dalla IASP, la prevalenza media è risultata del 35% (range 11-52%). Considerando anche le potenzialità in termini di riduzione dell'attività fisica, di interferenza con la qualità della vita ed intensità del dolore, è stato calcolato che la prevalenza di dolore cronico severo sia dell'11%².

Il dolore cronico presenta meccanismi patogenetici e modalità di risposta al trattamento diversi rispetto al dolore acuto e persistente e, ancora oggi, costituisce una condizione clinica di grande impegno. Negli ultimi anni, parallelamente alle migliori conoscenze circa la patogenesi ed il mantenimento dello stimolo algico, sono state introdotte nuove molecole, mentre altre già note sono state utilizzate in maniera più mirata. Inoltre l'uso

✉ **Sebastiano Mercadante**
 Direttore
 Unità di Anestesia e Terapia Intensiva
 Unità di Terapia del Dolore e Cure
 Palliative
 Dipartimento Oncologico "La
 Maddalena"
 Via San Lorenzo Colli, 312
 90146 Palermo

degli oppioidi, riconosciuto come l'arma più importante nel dolore da cancro, si è diffuso, seppur tra molte difficoltà di ordine tecnico e legislativo, anche nelle patologie croniche evolutive. A fronte di questi progressi, il dolore cronico continua ad essere una sindrome particolarmente complessa, in cui aspetti di natura biologica, psicologica e sociale rendono molto articolato l'approccio terapeutico, spesso richiedendo il coinvolgimento di più competenze professionali.

Fisiopatologia

Il dolore cronico è la risultante di alterazioni temporanee o permanenti a carico di specifiche strutture del sistema nervoso. Nella maggior parte dei casi le alterazioni sono di tipo infiammatorio e sono a carico delle terminazioni nervose periferiche. Il sistema nervoso degli organismi superiori è dotato di un'importante capacità di "accomodamento", definita anche *plasticità*, agli stimoli endogeni che si generano in corso di varie patologie³. La conseguenza principale di tale proprietà, consiste nella iper-regolazione prolungata o cronica della risposta algica, anche quando il danno tissutale o la componente infiammatoria si sono risolti. In una ampia percentuale delle sindromi dolorose croniche, gli elementi sottoposti a sensibilizzazione sono i nocicettori periferici, che aumentano la frequenza di scarica. La sensibilizzazione consiste nello spostamento verso valori più bassi della soglia di eccitazione, oltre la quale si evoca il potenziale di azione. In conseguenza degli alterati meccanismi di elaborazione del segnale doloroso a livello centrale, si può avere sia la genesi

di segnali spuri, ovvero anche in assenza di stimoli reali, sia l'amplificazione di segnali percepiti come non dolorosi in condizioni fisiologiche⁴. La genesi non controllata di segnali dolorosi e la loro amplificazione aberrante si traducono in dolore continuo spontaneo, interessante talvolta anche le aree adiacenti non colpite in origine dall'evento scatenante, un fenomeno noto come iperalgesia secondaria⁵. Su base puramente neurofisiologica il dolore viene suddiviso abitualmente in due forme. Si definisce nocicettivo il dolore che origina dall'attivazione dei nocicettori posti in strutture somatiche o viscerali. L'attivazione dei recettori periferici è direttamente correlata sia con la sede sia con l'estensione del danno tissutale. Il dolore proveniente dai nocicettori somatici viene percepito come penetrante, lancinante o urente ed è diverso da quello percepito dall'attivazione dei nocicettori viscerali (sordo o crampiforme). In tale tipo di dolore esiste una chiara fonte e la trasmissione dello stimolo doloroso persistente o amplificato avviene normalmente. Nel dolore cronico i confini tra dolore nocicettivo e dolore neuropatico sembrano sempre meno definiti, in considerazione del fatto che i meccanismi di automantenimento del livello di supersensibilità sembrano essere analoghi.

Il dolore neuropatico è caratterizzato da un'aberrazione della trasmissione dello stimolo, a prescindere dall'intensità dell'attività nocicettiva periferica. Il dolore neuropatico è indotto da alterazioni della risposta da parte dei neuroni somatosensoriali periferici e/o centrali in seguito o a reale stimolazione cronica o a fenomeni di sensibilizzazione⁶. La risposta abnorme a stimoli

fisiologici e comunque sub-massimali si può innescare in seguito a differenti stimoli: l'allodinia è il dolore indotto da uno stimolo non doloroso in condizione fisiologica. Un esempio tipico di allodinia è il dolore da contatto con gli indumenti nei soggetti con nevralgia post-erpetica. L'iperalgesia è una esagerata percezione dolorosa rispetto ad uno stimolo meccanico o termico capace di indurre dolore, ma non dell'ampiezza percepita dal paziente. La risposta prolungata e abnorme ad uno stimolo algico viene definita come iperpatia. Si tratta di una condizione nella quale prevale l'effetto di sommazione temporale derivante dai singoli stimoli.

Esistono inoltre forme di dolore per le quali non è possibile descrivere alcuna fonte o via di trasmissione del segnale ed in questi casi si parla di dolore idiopatico: un esempio tipico è il dolore di origine psicogena o di somatizzazione. Tale diagnosi deve essere posta dopo esclusione di tutte le possibili cause e non per giustificare un particolare atteggiamento o attitudine del paziente.

Trattamento

Il piano terapeutico del paziente con dolore cronico varia in relazione alla condizione clinica da gestire ed agli obiettivi che si intendono raggiungere. Questi ultimi devono essere chiaramente compresi, misurabili e concordati con il paziente nell'ambito di una relazione fattiva caratterizzata da una buona comunicazione. Il primo passo di qualunque programma terapeutico consiste nella definizione di obiettivi terapeutici chiari e ragionevoli, con eventuale moderazione di aspettative irraggiungibili. Il paziente deve essere in-

formato che il dolore può essere controllato ma difficilmente guarito^{7,8}. Nel caso di sindromi dolorose che compromettano determinate attività, il ripristino della funzione costituisce un efficace metro di misura dei risultati. I risultati devono essere discussi, compresi, condivisi e monitorati con continuità, sia dal paziente che dallo specialista. Affinché ciò sia possibile, essi devono essere misurabili e raggiungibili.

Complessivamente, il trattamento prevede due fasi complementari. Il trattamento attivo prevede l'uso di farmaci analgesici ed adiuvanti, attraverso varie vie di somministrazione, dalle più semplici alle più complesse, ed alcune tecniche di neuromodulazione, più o meno invasive. Nella fase conclamata ed evolutiva della malattia è importante impostare una terapia analgesica continuativa, diversamente dalla fase iniziale dove il dolore può essere più lieve o intermittente e quindi responsivo anche ad una terapia ciclica. La riabilitazione invece è mirata al miglioramento delle condizioni generali, con particolare riferimento all'umore, al sonno, all'autostima, alla vita sociale ed al mantenimento dell'attività fisica e lavorativa attraverso trattamenti fisioterapici e psicologici.

Da un punto di vista patogenetico, le patologie articolari sono quelle che più si avvicinano al dolore nocicettivo, seppur nei limiti della definizione precedentemente esposta, mentre le neuropatie si riferiscono più propriamente al dolore neuropatico. La sindrome fibromialgica è il prototipo di una patologia con aspetti misti, con importanti componenti nocicettive e neuropatiche, e come tale richiede l'uso combinato di anti-infiammatori, antidepressivi, ed even-

tualmente oppioidi come il tramadolo o la codeina.

L'analgesia può essere ottenuta intervenendo su molteplici meccanismi molecolari. Questi meccanismi concorrono in misura diversa alla patogenesi ed al mantenimento dello stimolo doloroso. Purtroppo, malgrado l'importante mole di lavori pubblicati negli ultimi anni tesi a produrre una teoria meccanicistica, non è stato possibile individuare con basi di evidenza scientifica una correlazione tra meccanismi specifici e tipo di patologia e, conseguentemente, trattamenti mirati secondo il tipo di meccanismo eventualmente individuato. Le patologie in grado di indurre dolore sono così numerose che risulta impossibile enumerarle in dettaglio, per cui si farà riferimento a un approccio farmacologico generale di taglio pratico per i due più grossi capitoli del dolore cronico, il dolore di origine articolare e quello più genericamente definito come neuropatico.

Dolore osteoarticolare cronico

Il dolore di pertinenza reumatologica è su base prevalentemente infiammatoria e quindi generalmente responsivo sia agli antinfiammatori tradizionali che agli anti-COX-2. Nell'artrite reumatoide e nell'osteoartrosi i FANS si sono dimostrati molto efficaci. Tuttavia esiste un importante rischio di sanguinamento gastrointestinale e riaccutizzazione di pregresse ulcere per trattamenti prolungati in pazienti potenzialmente a rischio per problemi legati all'età. I nuovi inibitori selettivi della COX-2 (rofecoxib, celecoxib), hanno avuto un ampio e crescente successo commerciale, dovuto al minor rischio ad essi attribuito di effetti avversi ga-

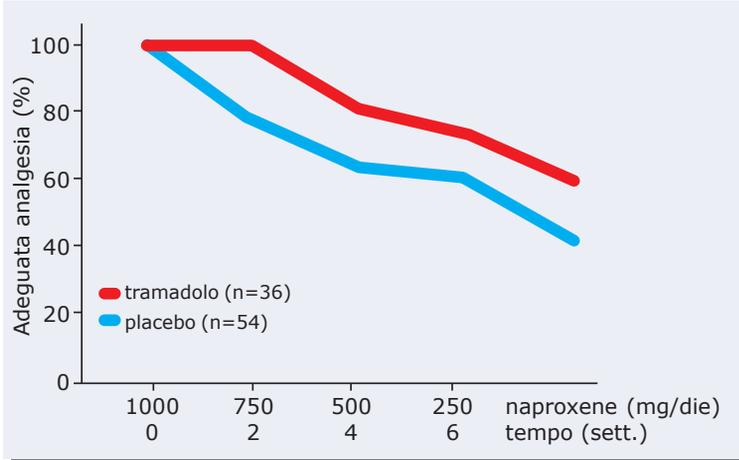
strointestinali rispetto agli anti-infiammatori non selettivi tradizionali^{9,10}. Tali potenziali vantaggi, meno dimostrati a lungo termine, vengono controbilanciati da un aumentato rischio di effetti cardiovascolari e renali. Vari studi controllati hanno dimostrato la minore tossicità gastrica di questa nuova generazione di farmaci, equivalente all'uso dei tradizionali anti-infiammatori associati ad omeprazolo.

L'uso degli oppioidi viene preso in considerazione in caso di scarsa responsività a tali farmaci per periodi prolungati, comportando naturalmente alcuni problemi di monitoraggio a distanza. Spesso si ricorre all'uso di farmaci relativamente più maneggevoli, come il tramadolo o la codeina. L'aggiunta di tramadolo (200 mg/die) a pazienti già in trattamento con naproxene (1 g/die) ha consentito di ridurre il dosaggio di naproxene del 25% (da 1 g/die a 750 mg/die), mentre nel 58% il FANS è stato completamente sospeso dopo 3 mesi dall'inizio della terapia combinata con naproxene (figura 1)¹¹.

I glucocorticoidi a basse dosi riducono la progressione del danno articolare ed il dolore nelle forme sostenute da una forte componente infiammatoria a poussé, come l'artrite reumatoide. Naturalmente il loro uso dovrà essere sapientemente modulato durante la malattia per ottenerne beneficio senza incorrere nei noti effetti collaterali degli steroidi.

L'uso di tecniche invasive, come la somministrazione di morfina per via intratecale, dovrebbe essere riservato a pazienti che non hanno risposto ai precedenti trattamenti o che hanno presentato effetti collaterali con basse dosi di oppioidi. Ancora più difficile risulta la selezione del pa-

Figura 1. Effetti dell'aggiunta di tramadolo (200 mg/die) a trattamento di base con naproxene (1 g/die). L'aggiunta di tramadolo ha consentito la riduzione significativa della dose di naproxene (-25%) in un'ampia percentuale di pazienti. (Dati da Schnitzer TJ et al 1999¹¹).



ziente da sottoporre ad elettrostimolazione midollare.

Dolore neuropatico

Esistono numerose forme di dolore neuropatico dovuto a lesioni del sistema nervoso periferico (tabella 1). L'evidenza di alterazioni sensitive elicitate dall'esame clinico e confermate da appropriati test che confermano la lesione, permettono di stabilire la diagnosi di dolore neuropatico. Una varietà di meccanismi fisiopatologici può generare dolore in seguito ad una lesione del sistema nervoso periferico. Nessuno di questi meccanismi però è specifico per malattia e differenti meccanismi dolorosi possono essere simultaneamente presenti in un paziente, a prescindere dalla diagnosi. La diagnosi di dolore neuropatico è abbastanza facile con le informazioni ottenute durante la visita neurologica e dalla storia clinica del paziente. Il trattamento del dolore neuropatico è abbastanza complesso ed esiste una serie di opzioni terapeutiche principalmente di tipo farmacologico. Purtroppo, un tentativo di proporre un algoritmo

basato sul meccanismo fisiopatologico non è stato confermato in studi appropriati. La selezione del farmaco è dunque basata sulla probabilità di efficacia risultante dagli studi meta-analitici sviluppati nel settore del dolore neuropatico e dall'efficacia di un trial, poiché la risposta individuale a farmaci differenti, anche per categoria, dosi e livelli plasmatici è altamente variabile.

Un adeguato trial farmacologico prevede un accordo sugli scopi e le possibilità di un certo trattamento, ed alcune linee guida comportamentali fondamentali: la necessità di trovare un farmaco che produca un discreto sollievo con effetti collaterali accettabili, in grado di migliorare l'attività fisica e la funzionalità, la consapevolezza della variabilità individuale ai farmaci ed alle dosi, il bisogno di adoperare le dosi più basse di un farmaco all'inizio per aumentarle progressivamente ogni 3-7 giorni sino ad ottenere un adeguato effetto analgesico, una concentrazione plasmatica efficace, aumento limitato solo dalla comparsa di effetti collaterali, l'uso di un solo

farmaco alla volta da titolare. Il dolore neuropatico è notoriamente meno sensibile agli anti-infiammatori ed agli oppioidi, benché siano stati riportati casi di risposte anche con questa classe di farmaci. I farmaci maggiormente attivi sono gli anti-convulsivanti e gli antidepressivi triciclici (tabella 2). In alcune forme, come nella neuropatia diabetica, è inoltre importante un buon controllo della malattia di base.

Gli antidepressivi triciclici sono i farmaci considerati tradizionalmente di prima linea per le forme di dolore neuropatico, tranne che per la nevralgia del trigemino. La loro efficacia è prevista in circa il 50% dei pazienti. Si ritiene che gli antidepressivi potenzino l'effetto delle amine nel sistema endogeno di modulazione dello stimolo doloroso. Tali farmaci agirebbero a livello del sistema di modulazione nocicettiva presente a livello spinale, con particolare interessamento della serotonina e della noradrenalina, inibendone il re-uptake sinaptico, favorendone così

Tabella 1. Condizioni più frequentemente in causa nel dolore neuropatico.

Polineuropatie

- Diabete
- Alcool
- HIV
- Ipotiroidismo
- Uremia
- Deficienze vitaminiche
- Chemioterapia

Mononeuropatie

- Trauma
- Causalgia
- Lesioni del plesso
- Neuroma
- Dolore da arto fantasma
- Diabete

Nevralgia postherpetica

Tabella 2. Principali gruppi di analgesici o adiuvanti analgesici adoperati per il dolore cronico

Anti-infiammatori	Opioidi	Altri
Corticosteroidi	Opioidi deboli	Anticonvulsivi
<i>Prednisone</i>	<i>Destropropossifene</i>	<i>Fenintoina</i>
<i>Prednisolone</i>	<i>Codeina</i>	<i>Carbamazepina</i>
Inibitori-COX aspecifici	<i>Tramadol</i>	<i>Gabapentina</i>
<i>Aspirina</i>	Opioidi forti	Antidepressivi TCA
<i>Diclofenac</i>	<i>Buprenorfina</i>	<i>Imipramina</i>
<i>Ketoprofene</i>	<i>Morfina</i>	<i>Amitriptilina</i>
<i>Piroxicam</i>	<i>Metadone</i>	<i>Desipramina</i>
Inibitori selettivi COX-2	<i>Fentanyl</i>	Antidepressivi SSRI
<i>Celecoxib</i>		<i>Fluoxetina</i>
<i>Rofecoxib</i>		<i>Paroxetina</i>
		GABA-ergici
		<i>Clonazepam</i>
		<i>Baclofen</i>
		NMDA-antagonisti
		<i>Ketamina</i>
		<i>Destrometorfano</i>
		<i>Memantina</i>
		<i>Capsaicina</i>

Legenda: COX=Cicloossigenasi; SSRI= Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; NMDA=N-metil D-aspartato

la ri-concentrazione. Gli effetti anticolinergici ed antistaminici possono ulteriormente contribuire all'effetto analgesico. Il fatto che gli inibitori specifici della serotonina, come la paroxetina, non siano più efficaci del placebo (efficacia prevista 15% circa), fanno ritenere che il meccanismo più importante per i triciclici sia l'effetto noradrenergico. Il trattamento viene iniziato con dosi di 10-25 mg di amitriptilina alla sera, riservando prudentemente le dosi più basse agli anziani, ed incrementando il dosaggio sino al miglior equilibrio tra analgesia ed effetti collaterali. Gli effetti collaterali più frequenti sono conseguenti all'azione anticolinergica e riguardano la costipazione, la xerostomia, i disturbi dell'accomodazione, la sedazione, la tachicardia, l'ipotensione ortostatica e la disuria. Le controindicazioni sono rappresentate dal glaucoma ad angolo stretto, dal-

l'ipertrofia prostatica e dalle coronaropatie. Clomipramina ed imipramina hanno un effetto bilanciato di tipo serotoninergico e noradrenergico, mentre la desipramina ha un effetto selettivo noradrenergico.

La nortriptilina e la desipramina sembrano possedere minori effetti sedativi dell'amitriptilina e possono essere adoperati in maniera alternativa. Studi controllati hanno evidenziato l'efficacia di questo gruppo di farmaci, di cui l'amitriptilina è il capostipite più noto, rispetto al placebo ed altri farmaci antidepressivi non triciclici in una serie di stati dolorosi neuropatici centrali e periferici, nella neuropatia diabetica, nella nevralgia post-herpetica e dopo lesioni periferiche, anche se l'efficacia a lungo termine non è mai stata ben stabilita. L'efficacia sembra essere correlata alla concentrazione plasmatica e l'effetto analgesico è sganciato dall'effetto

antidepressivo. L'efficacia prevista è del 30-50% secondo la patologia presa in esame. In numerose meta-analisi è stato adoperato un parametro NNT (Number Needed to Treat), che corrisponde al numero di pazienti che devono essere trattati per ottenere un successo, ovvero un controllo del dolore superiore al 50%. Naturalmente, un numero basso, compreso tra 2 e 3 segnala una discreta efficacia, raccomandando l'uso clinico di quella sostanza. Un elevato numero, al contrario, segnala la scarsa efficacia di una sostanza, che quindi richiede numerosi fallimenti per avere un singolo paziente responsivo. I triciclici presentano un NNT compreso tra 1,2 e 3, secondo le patologie considerate: queste comprendono la neuropatia diabetica, la nevralgia post-herpetica, il dolore facciale atipico, il dolore centrale. Purtroppo tali sostanze hanno anche un discre-

to potenziale di effetti collaterali. L'NNH per la probabilità di sviluppare effetti collaterali minori risulta compreso tra 1,4 e 20 per i diversi farmaci della categoria nelle differenti condizioni cliniche. Ciò significa che la comparsa di effetti collaterali è abbastanza comune^{12,13}.

Gli anticonvulsivi sono generalmente indicati nella nevralgia del trigemino e come farmaci di seconda linea rispetto agli antidepressivi nel dolore neuropatico. Gli studi che riguardano la dinitoina e la carbamazepina, che provvedendo ad un'inibizione non selettiva dei canali del sodio, hanno fornito risultati alterni nel dolore neuropatico. L'efficacia prevista della carbamazepina nella nevralgia trigeminale è superiore al 65%, anche se la tendenza a sviluppare effetti collaterali è del 30% circa, ed il 4% dei pazienti sarà costretto a sospendere il trattamento. Nella neuropatia diabetica la percentuale di successo è del 35%^{12,14}. La lamotrigina, un altro recente antiepilettico adoperato nel dolore cronico, ha fornito risultati alterni; l'effetto sembra correlato alla dose. Il suo effetto principale sembra l'inibizione dell'attivazione dei canali del calcio. Sono state segnalate rare ma gravi reazioni cutanee. La gabapentina, strutturalmente analogo a un neurotrasmettitore inibitorio, l'acido gamma-amino-butyrico, che agisce su alcune subunità dei canali del calcio, anche se il meccanismo non è stato perfettamente delucidato, sembra un farmaco promettente nel dolore neuropatico. È stata dimostrata la sua efficacia in pazienti con nevralgia post-herpetica e diabetica, con una possibilità di successo del 35% circa. La dose efficace sembra essere attorno ai 1800 mg/die, non risultando

ulteriori benefici con dosi superiori. Talvolta l'effetto può comparire tuttavia anche a dosi inferiori. Il potenziale vantaggio della gabapentina rispetto alla carbamazepina è rappresentato da una minore potenzialità di effetti collaterali.

Il baclofen infine ha dimostrato effetti analgesici di una certa entità nella nevralgia del trigemino. L'infusione di lidocaina, un inibitore aspecifico dei canali del sodio, è stata adoperata come test per identificare i pazienti che possono poi beneficiare degli analoghi per via orale (mexiletina). La sua efficacia a breve termine è stata dimostrata nella neuropatia diabetica, post-herpetica e post-traumatica. La lidocaina topica è modicamente analgesica rispetto al placebo o al controllo controlaterale nella nevralgia post-herpetica. L'uso prolungato di lidocaina non è mai stato testato^{12,14}. La ketamina inibisce lo stato di ipereccitabilità dei neuroni spinali attraverso la competizione con i recettori NMDA. Malgrado sia stata dimostrata la sua efficacia in numerose sindromi neuropatiche, la necessità di adoperare un'infusione continua endovenosa o sottocutanea e gli effetti collaterali di tipo psicomimetico limitano l'utilità del farmaco nella pratica clinica. Il destrometorfano ha dimostrato un successo prossimo al 50% nella neuropatia diabetica, ma nessun effetto nella nevralgia post-herpetica.

La capsaicina, un alcaloide derivato dal peperoncino, aumenta il rilascio ed inibisce il reuptake della sostanza P delle fibre polimodali non mielinate afferenti ed ha dimostrato una certa superiorità rispetto al placebo. Tale sostanza viene applicata topicamente sulla sede del dolore quattro volte al giorno,

sia nella neuropatia diabetica che nella nevralgia post-herpetica, con percentuali di successo del 15-20%¹². Esiste un'ampia variabilità di effetti rispetto al placebo, da 0 sino al 50%. Non esistono dati per trattamenti prolungati. Anche la clonidina per uso topico è stata testata in pazienti con neuropatia diabetica senza successo: solo un piccolo sottogruppo di pazienti ha mostrato qualche beneficio.

Mentre i FANS hanno prodotto risultati insufficienti negli studi sul dolore neuropatico, e generalmente non vengono presi in considerazione per trattamenti prolungati in tali circostanze, gli oppioidi hanno cominciato a svolgere un ruolo via via più importante nel trattamento del dolore cronico non neoplastico, malgrado le ovvie difficoltà legate al loro uso ed alla loro gestione a lungo termine, alla possibilità di dipendenza ed abuso in pazienti che, diversamente da quelli neoplastici, presentano una normale sopravvivenza. Inoltre nel dolore neuropatico sembra esservi una minore sensibilità recettoriale dei recettori μ . Diversamente da altre classi di farmaci, esistono veramente pochi dati sulle problematiche a lungo termine relative all'uso degli oppioidi, in particolare sullo sviluppo di effetti collaterali, sulle alterazioni cognitive, sulla tolleranza, sul sistema endocrino ed immunitario.

Gli oppioidi, morfina ed in alternativa il metadone, in uno studio recente sono risultati efficaci quanto la nortriptilina o in alternativa la desipramina in pazienti con nevralgia post-herpetica, raggiungendo un NNT di 2,7 rispetto ad un NNT con gli antidepressivi di 4, anche se un maggior numero di pazienti

trattati con oppioidi è stato costretto ad uscire dallo studio per la comparsa di effetti collaterali¹⁵. Nonostante ciò, il trend di responsività e la preferenza da parte dei pazienti era a favore degli oppioidi; la performance cognitiva era infatti maggiormente alterata dall'uso di antidepressivi piuttosto che dall'uso degli oppioidi. Per il tramadolo, oppiaceo debole con attività anche sul sistema monoaminergico, in neuropatie di diversa eziologia, è stato calcolato un NNT di 3,4.¹⁹ L'efficacia degli oppioidi era stata già evidenziata in un altro studio controllato, adoperando l'ossicodone nella nevralgia post-erpetica¹⁶. Esistono inoltre numerose esperienze positive sull'uso del fentanyl transdermico nel dolore cronico, grazie soprattutto alla comodità di utilizzo di tale via di somministrazione¹⁷. La

comodità d'impiego della via percutanea ha stimolato i ricercatori a preparare formulazioni transdermiche di altre molecole già ampiamente impiegate nella terapia del dolore per via parenterale. Fra queste, è stato recentemente registrato in molti Paesi un "cerotto" a matrice contenente buprenorfina¹⁸.

Trattamenti non farmacologici

Anche se procedure come la TENS, l'elettrostimolazione midollare, l'agopuntura e le lesioni della zona d'ingresso delle radici dorsali sono state adoperate per numerosi anni, ci sono pochi studi randomizzati e controllati che possano dimostrare la loro reale efficacia. Tali problemi sono difficilmente risolvibili dal punto di vista metodologico per la variabilità delle

procedure stesse e la mancanza di una standardizzazione degli interventi. I blocchi nervosi con anestetico locale sembrano produrre benefici a breve termine e l'associazione con steroidi può anche fornire un effetto più prolungato. Il loro uso è prevalentemente riservato all'infiltrazione peridurale in molte patologie vertebrali, anche se il loro effetto non è mai stato dimostrato efficacemente. La fisioterapia risulta fondamentale per la riabilitazione di tali pazienti, in particolare per coloro che presentano un interessamento osteoarticolare. La terapia occupazionale e la psicoterapia, la terapia cognitivo-comportamentale, le tecniche di rilassamento, il biofeedback e l'autoipnosi, sono state invariabilmente adoperate con qualche risultato, che però è difficile da dimostrare in studi appropriati. **T.M.**

Bibliografia

1. **Merskey H.** Pain terms: a list with definitions and notes on usage recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain* 1979; 6:249-252.
2. **Harstall C.** How prevalent is chronic pain. *Pain Clinical Updates* 2003; 11:1-4.
3. **Petersen-Felix S, Curatolo M.** Neuroplasticity-an important factor in acute and chronic pain. *Swiss Med Wkly* 2002; 132:273-278.
4. **Bolay H, Moskowitz MA.** Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 2):S2-S7.
5. **Rudin NJ.** Chronic pain rehabilitation: principles and practice. *WMJ* 2001; 100:36-43, 66.
6. **Jacobson PL, Mann JD.** Evolving role of the neurologist in the diagnosis and treatment of chronic noncancer pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:80-84.
7. **Martin TJ, Eisenach JC.** Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299:811-817.
8. **Nitu AN, Wallihan R, Skljarevski V, et al.** Emerging trends in the pharmacotherapy of chronic pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12:545-559.
9. **Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al.** Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study.* *JAMA* 2000; 284:1247-1255.
10. **Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al.** For the VIGOR Study group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-1528.
11. **Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH.** Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1370-1377.
12. **Sindrup SH, Jensen TS.** Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83:389-400.
13. **McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al.** A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68:217-227.
14. **Wiffen P, McQuay H, Carroll D, et al.** Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2CD001133.
15. **Raja SN, Haythirnthwaite JA, Pappagallo M, et al.** Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59:1015-1021.
16. **Watson CP, Babul N.** Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50:1837-1841.

17. **Allan L, Hays H, Jensen NH, et al.** Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non cancer patients. *BMJ* 2001; 322:1-7.
18. **Radbruch L, Vielvoye-Kerkmeier A.** Buprenorphine TDS: the clinical development rationale and results. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003; 133:15-18.
19. **Sindrup SH, Jensen TS.** Pharmacology treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55:915-920.