

Adeguatezza terapeutica degli analgesici puri nel dolore moderato (step 2 OMS)

Revisione critica della letteratura

Il dolore di grado moderato (step 2 OMS VAS 4-7) è di frequente riscontro nella pratica clinica sia specialistica che non, ed è importante utilizzando corrette modalità terapeutiche. Relativamente all'intervento farmacologico, è necessario ricorrere a molecole caratterizzate da adeguata efficacia analgesica; i farmaci di scelta sono quindi gli oppioidi deboli, cui possono essere associati analgesici non oppioidi ed eventualmente adiuvanti. Viene qui proposta una rilettura critica dei principali dati di letteratura dei due farmaci oggi disponibili in Italia, tramadolo e codeina/paracetamolo. La presente revisione ha lo scopo di valutare criticamente i profili terapeutici dei due farmaci, offrendo al medico un supporto scientifico che lo aiuti nella scelta della corretta terapia analgesica.

Therapeutic adequacy of pure analgesics in moderate pain (step 2 OMS) Critical review of literature

Summary

Moderate pain (step 2 OMS VAS 4-7) is frequently noticed in both specialized and non-specialized clinic practice, and it is important in using right therapeutic methods. With regard to pharmacological assistance, it is necessary to use molecules characterized by adequate analgesic efficacy; then, chosen drugs are weak opioids, in association with non-opioid and possibly adjuvant analgesics.

It is here showed a critical review of the main literature data about the two drugs today available in Italy, tramadol and codeine/paracetamol. This review has the aim to critically evaluate the therapeutic profiles of the two drugs, offering the physician a scientific support helping him in choosing the right analgesic therapy.

De Nicola A. Adequacy in prescribing opioids in moderate pain (step 2 OMS). Critical review of literature. Trends Med 2005; 5(1):27-34.

© 2004 Pharma Project Group srl

Key words:
**tramadol
codeine/paracetamol
acetaminophen
tolerability
step 2 OMS**

L'utilizzo della Scala Analgesica OMS¹ ha avuto negli anni una tale affermazione nel dolore oncologico da essere ormai applicata, per estensione, nell'approccio pratico, anche nella cura del dolore cronico di diversa origine, quale ad esempio quello artrosico, lombalgico e neuropatico. Il ruolo del 2° gradino OMS è insostituibile, poiché molti pazienti con dolore moderato possono trovarsi in uno stadio di malattia relativamente precoce e considerare più accettabile un trattamento con oppioidi diversi dalla morfina^{2,3}. Fra gli oppioidi per il trattamento del dolore moderato inseriti al 2° gradino OMS, tramadolo

è, a livello mondiale, il farmaco di riferimento. Ciò si deve a diversi fattori sia farmacologici che non^{4,7}. Alternativa al tramadolo è la codeina, agonista meno potente di morfina, che si lega ai recettori μ^8 . L'affermazione della codeina in Italia è dovuta essenzialmente all'associazione con paracetamolo, simil-FANS che inibisce la sintesi delle prostaglandine solo centralmente⁹. La presente rassegna ha un duplice scopo, da un lato effettuare una revisione critica della letteratura più recente e valida disponibile su queste due opzioni terapeutiche per valutare se sono fra loro "intercambiabili" o se si differenziano per carat-

✉ **Aniello De Nicola**
Direttore Struttura Complessa
di Anestesia, Rianimazione e
Terapia Antalgica
Ospedale "San Leonardo"
80053 Castellammare di Stabia (NA)

teristiche farmacologiche ed indicazioni d'uso e dall'altro offrire al medico criteri scientifici e di Evidence Based Medicine da trasferire nella propria pratica clinica, quale guida ad una scelta oculata e personalizzata della terapia analgesica.

Ruolo di tramadolo

Questo farmaco fu commercializzato nel 1977 e cominciò ad ottenere consensi in virtù del suo profilo di efficacia e tollerabilità, diverso da quello degli altri oppioidi. Se è vero che paracetamolo condivide alcune, ma non tutte, delle caratteristiche dei FANS, così pure tramadolo condivide alcune, ma non tutte, delle caratteristiche degli oppioidi.

Meccanismo d'azione

Infatti tramadolo, descritto inizialmente come un oppioide tradizionale, risulta essere in realtà un agonista debole del recettore oppiaceo μ , con un'affinità più simile all'antidepressivo triciclico imipramina che non all'oppioide codeina, come illustrato in tabella 1^{10,11}. Inoltre è in grado anche di inibire la ricaptazione di serotonina e noradrenalina, come i classici antidepressivi triciclici^{2,5,12-15}.

Il meccanismo d'azione multiplo riveste un'elevata importanza, poiché esistono evidenze

sull'interazione sinergica tra recettori per gli oppioidi μ e recettori α_2 adrenergici. L'attivazione simultanea delle due popolazioni recettoriali determina un'azione inibitoria aggiuntiva. In pratica l'attività analgesica di tramadolo deriva da meccanismi farmacologici diversi, di conseguenza il grado di analgesia risulta maggiore rispetto alla somma delle singole azioni². Di base tramadolo ha un effetto analgesico comparabile a quello della codeina ma abbinato ad effetti riconducibili a quelli degli antidepressivi triciclici, con potenziamento delle vie serotoninergica e noradrenergica^{10,12-15}. Il meccanismo d'azione di tramadolo è ancora più interessante nel momento in cui si considera che questa molecola è un racemo e che entrambi gli enantiomeri contribuiscono all'attività analgesica. Mediante la tecnica del molecular modelling, è stato dimostrato che il levo-tramadolo è il principale responsabile dell'inibizione del re-uptake di noradrenalina, mentre il destro-tramadolo si lega più fortemente ai recettori μ degli oppioidi^{10,16}. Questo singolare meccanismo d'azione probabilmente è alla base di altre caratteristiche della molecola, quali il minimo rischio di depressione respiratoria, l'assenza di immunodepressione e la scarsa tendenza ad indurre tolleranza^{2,5,17,18}.

Sicurezza terapeutica

Anche dal punto di vista cinetico tramadolo presenta peculiarità interessanti che ne semplificano la gestione clinica; in particolare, il basso legame alle proteine plasmatiche con ridotto rischio di interazioni farmacologiche ed una biodisponibilità praticamente completa (90-100%) dopo somministrazioni orali ripetute, con possibilità di utilizzare la stessa dose per via sia orale che parenterale^{2,10,14}.

Negli Stati Uniti, tramadolo, commercializzato dal 1995, è a prescrizione libera dato il basso potenziale d'abuso, mentre in Italia è stato inserito in tabella V, ricetta medica non ripetibile. L'approvazione americana di tramadolo fu subordinata allo sviluppo di un inedito programma di farmacovigilanza, che comprendeva anche i rapporti sull'abuso provenienti dal sistema MedWatch. I risultati di tre anni di analisi confermarono il basso potenziale d'abuso di tramadolo: circa 1 caso per 100.000 pazienti, di cui il 97% era già tossicodipendente¹⁹⁻²². I dati statunitensi confermano altri studi sia della commissione OMS sull'abuso di sostanze ad azione centrale sia del monitoraggio SWAT (Substance Warning System), che è un sistema di "allarme precoce" attivato in Germania per individuare cambiamenti nelle modalità d'uso di sostanze chimiche. I dati relativi al periodo 1976-1990 conclusero che la frequenza di abuso del tramadolo era molto bassa e che la molecola non "richiamava" l'attenzione dei tossicodipendenti.

In breve, a quasi trent'anni dalla sua commercializzazione, tramadolo si conferma come un analgesico ad azione centrale non tradizionale, unico nel suo genere, grazie al suo peculiare

Tabella 1. Affinità relativa di alcuni analgesici centrali per il recettore μ degli oppiacei.

Farmaco	Costante di equilibrio (1/K)*
Morfina	3.333
Buprenorfina	250
Codeina	5
Tramadolo	0,5
Imipramina	0,3

*Costante di dissociazione espressa in μM

profilo di efficacia e tollerabilità.

Ruolo dell'associazione codeina/paracetamolo

Meccanismo d'azione della codeina

La codeina è un alcaloide dell'oppio con una potenza pari a circa 1/10 rispetto a morfina ed un effetto tetto per dosi di circa 360 mg, per cui aumentando le dosi non si aumenta proporzionalmente l'effetto analgesico. La codeina è un profarmaco in quanto per esercitare l'azione analgesica deve essere trasformato in morfina, reperibile nelle urine dei pazienti che assumono codeina.

Viene metabolizzata a farmaco attivo attraverso l'enzima CYP2D6, un enzima del sistema microsomiale del citocromo P450. I pazienti definiti "scarsi metabolizzatori" non possiedono l'enzima CYP2D6 o ne possiedono quantità minime e, quindi, non sono in grado di metabolizzare alcuni farmaci, inclusa la trasformazione di codeina in morfina. In pratica, senza questo enzima, la codeina produce scarsa o nulla analgesia. Inoltre, i pazienti che assumono la codeina in combinazione con substrati altamente affini o potenti inibitori del CYP2D6 (come chinidina, paroxetina, fluoxetina) avranno un'attenuazione dell'effetto analgesico.

Dopo somministrazione orale, la codeina presenta un'efficacia del 60% rispetto a quella ottenuta per via parenterale, sia considerando l'azione analgesica che l'effetto depressivo sul respiro: solo pochi oppioidi mostrano un rapporto così elevato tra la potenza dopo somministrazione orale e quella dopo

somministrazione parenterale. Tale caratteristica è spiegata da un metabolismo di primo passaggio a livello epatico relativamente modesto²³.

Meccanismo d'azione del paracetamolo

Il paracetamolo, analgesico inquadrate al 1° gradino della scala OMS, blocca come i FANS la sintesi delle prostaglandine, ma non risulta attivo in periferia, in sede di flogosi, bensì solo centralmente. Le possibili spiegazioni sono fondamentalmente due: 1) paracetamolo ha un elevato tropismo per le cicloossigenasi cerebrali ma scarso o nullo per quelle periferiche; 2) nei tessuti infiammati il farmaco è facilmente ossidato e pertanto inattivato.

Paracetamolo e sicurezza terapeutica: mito o realtà?

Nel momento della prescrizione di un farmaco, il medico opera una serie di valutazioni che devono tener conto delle caratteristiche sia del farmaco che di quelle del paziente. Talora, la difficoltà di tale valutazione ed il tempo limitato inducono a scelte preordinate in base a criteri sia scientifici (linee-guida, competenza specialistica) che empirici (esperienza diretta), ma tanto più noto ed utilizzato è il farmaco tanto più facilmente può prevalere la consuetudine a scapito di una riflessione critica. Per questo può essere utile focalizzare quanto riportato in letteratura sulla sicurezza e tollerabilità del paracetamolo, farmaco utilizzato in tutto il mondo a scopo analgesico e ampiamente utilizzato in Italia anche come antipiretico.

In letteratura vengono periodicamente pubblicati casi di epatotossicità da paracetamolo dovuti sia a sovradosaggio inten-

zionale od accidentale che, più raramente, a dosi terapeutiche. Paracetamolo è metabolizzato soprattutto attraverso glucuronidazione e solfatazione; il 60% viene escreto con le urine coniugato all'acido glucuronico, il 35% all'acido solforico ed il 3% alla cisteina.

Una piccola frazione è metabolizzata, attraverso il sistema di ossidazione mediata da un isoenzima del citocromo P450 (CYP2E1), per formare un metabolita molto reattivo, la N-acetil-benzochinonimina (NAPQI), responsabile dell'epatotossicità²⁴. Quando si somministrano dosi terapeutiche di paracetamolo si formano piccole quantità di tale metabolita, rapidamente convertite in altri derivati inoffensivi ad opera del glutatione. Viceversa, dopo assunzione di dosi elevate od in caso di induzione del CYP2E1, per esempio a seguito di somministrazione contemporanea di isoniazide, si formano grandi quantità di NAPQI che il glutatione epatico non riesce ad inattivare. Ne consegue il legame del metabolita tossico alle proteine degli epatociti, la frammentazione del DNA e la morte cellulare. Oltre ai farmaci induttori del CYP2E1, sono stati identificati altri fattori di rischio per la tossicità da paracetamolo quali l'alcolismo²⁵, il digiuno²⁶ ed il defedamento. Infatti, il consumo cronico di alcool induce il sistema enzimatico CYP2E1 ed il digiuno esaurisce le scorte di glutatione epatico.

Recentemente, Kurtovic ha descritto un caso di epatotossicità da paracetamolo a dosi raccomandate che ha indotto un successivo editoriale di Vitols sullo stesso Journal of Internal Medicine²⁷. Il caso suggerisce che il danno epatico conseguente ad assunzione di dosi raccomanda-

te può essere di tipo dose-dipendente, almeno in presenza di recente digiuno e di grave malnutrizione. In letteratura esistono alcune segnalazioni di tossicità epatica dopo assunzione di dosi terapeutiche di paracetamolo in presenza di fattori rischio, per reazioni idiosincrasiche o da ipersensibilità²⁸⁻³³, segno che, seppure questa molecola sia in genere caratterizzata da buona tollerabilità, il suo uso sicuro dipende, come per qualsiasi altro farmaco, anche dalle caratteristiche cliniche del paziente.

In uno studio condotto dalla FDA nel 2002, sono state analizzate le segnalazioni di oltre 300 casi di epatotossicità da paracetamolo³⁴. Nel 60% dei casi segnalati si trattava di donne e nell'8% di bambini di età inferiore ai 12 anni. Nel 60% dei casi, il danno epatico è stato classificato come "grave e pericoloso per la vita" dato il grado di insufficienza epatica. Nei pazienti adulti con fenomeni di epatotossicità, la dose media giornaliera è risultata essere di 6,5 g/die. Una parte dei casi di sovradosaggio si era verificata in pazienti che assumevano contemporaneamente a paracetamolo prodotti da banco per il raffreddore³⁴. Sulla base di questi dati, la FDA ha calcolato che i ricoveri d'urgenza per overdose involontaria da paracetamolo siano circa 56.000 l'anno e che si tratti della causa più frequente di danno epatico acuto negli Stati Uniti. In Inghilterra, il paracetamolo è la più comune causa di avvelenamento intenzionale e di insufficienza epatica acuta³⁵. Dopo le limitazioni alla libera vendita, sono stati condotti diversi studi per valutarne l'impatto su numero e gravità degli avvelenamenti: ne è emersa un'evidente riduzione dei casi di epatotossicità e di overdose³⁶⁻³⁸.

Quanto appena descritto dimostra chiaramente un'epatotossicità causata dalla somministrazione cronica di paracetamolo a dosi terapeutiche elevate. L'ipotesi del meccanismo idiosincrasico è avvalorata dai casi in cui si osserva un repentino aumento degli enzimi epatici a seguito della risomministrazione di singole dosi ed anche dal rash cutaneo durante la prima esposizione. Invece la deplezione di fattori di detossificazione è avvalorata dai casi, come quello descritto da Kurtovic³⁹, in cui la risomministrazione non ha scatenato l'epatopatia, ma dove la malnutrizione (e quindi la deplezione di glutatione) sembra essere il fattore patogenetico responsabile. Il digiuno, infatti, non solo determina deplezione di glutatione, ma modifica il metabolismo del glucosio epatico. Ciò può portare alla depressione del metabolismo nontossico (glucuronidazione e solfatazione) e ad uno shift verso il metabolismo tossico con formazione di NAPQI.

Infine, si deve ricordare che il sovradosaggio da paracetamolo, sia accidentale che volontario, è favorito dall'elevato numero di specialità presenti sul mercato e dalla facilità di acquisto in quei Paesi dove è disponibile anche nei supermercati. In Italia il fenomeno non è così rilevante, nonostante in commercio siano disponibili decine di prodotti di associazione con FANS (ASA, propifenazone, ecc.), antistaminici (clorfenamina, difenidramina, ecc.), codeina od altre sostanze (acido ascorbico, caffeina, ecc.). Deve essere sottolineato che, se si esclude quella con codeina, tali associazioni appaiono irrazionali e va anche tenuto conto che in molti prodotti il rapporto di dosaggio dei singoli principi at-

tivi appare incongruente.

Si deve quindi concludere che, sebbene il paracetamolo abbia fama di farmaco ben tollerato e con ampio margine di sicurezza terapeutica e non condivida i classici effetti collaterali dei FANS, esso non è scevro da problemi; in particolare, l'epatotossicità è nota da tempo e deve essere ricordata soprattutto in considerazione dell'utilizzo che si fa di questo farmaco, delle dosi che si prescrivono, della durata del trattamento, dei pazienti cui viene somministrato e delle associazioni in cui viene usato.

Efficacia e sicurezza della combinazione paracetamolo/codeina

In commercio sono disponibili decine di associazioni di paracetamolo con FANS, con codeina, con antistaminici o altre sostanze. La disponibilità di un'associazione preconstituita composta da un analgesico non oppioide e da un oppioide è sicuramente razionale e può presentare vantaggi clinici, ma a condizione che vengano valutati non solo gli aspetti farmacologici (effetto analgesico additivo se non sinergico, rapidità d'azione, migliore tollerabilità); inoltre anche i parametri cinetici ed il rapporto fra le dosi deve risultare bilanciato.

Le preparazioni commerciali, attualmente disponibili in Italia, contengono 30 mg di codeina e 500 mg di paracetamolo. Tale composizione presenta dosaggi reciproci non completamente logici: infatti il paracetamolo è sovradosato rispetto alla codeina. Considerando quindi in specifico il componente paracetamolo, l'associazione dei due farmaci deve garantire la sicurezza d'uso ed evitare la tossicità dovuta al paracetamolo.

Il dosaggio massimo di paracetamolo consigliato nella preparazione commerciale inglese è di 1 compressa (500 mg) ogni 6 ore⁴⁰. Il dosaggio giornaliero che non si dovrebbe mai superare nell'adulto è di 4 grammi/die e nel bambino di 65 mg/kg/die. Come raccomandato dalla FDA, tale limite nell'adulto andrebbe però drasticamente ridotto nei pazienti che assumono alcool, sia in maniera acuta che cronica⁴¹.

Le associazioni oppioide/paracetamolo sono ampiamente utilizzate, basti pensare che nel 1999 nove dei 200 farmaci più prescritti negli Stati Uniti erano associazioni oppioide/paracetamolo⁴². Un aspetto insolito è che l'uso di tali associazioni nel dolore postoperatorio prevede spesso dosi dei singoli componenti che già individualmente producono un'efficace analgesia, determinando quindi un guadagno relativamente modesto in termini di analgesia e di tollerabilità. Una meta-analisi inerente l'uso dell'associazione paracetamolo/codeina nel dolore postoperatorio, riferisce "una certa superiorità dell'associazione rispetto al solo paracetamolo, ma gli effetti non erano conformi e probabilmente clinicamente non significativi"⁴³. Sarebbe una strategia alternativa, in tali situazioni, usare dosi più basse che, in associazione, possano produrre lo stesso livello di analgesia determinato dai singoli componenti, ma con minori effetti avversi. Ciò sottolinea l'importanza di stabilire, mediante una precisa valutazione preclinica e clinica, se l'associazione sia meramente additiva oppure sinergica, quale il rapporto ottimale delle dosi ed il profilo di tollerabilità e sicurezza terapeutica della combinazione rispetto ai singoli componenti.

Dati a confronto: quali le evidenze scientifiche?

Un primo confronto può essere fatto valutando quanto pubblicato su questi due farmaci dall'inizio del 1980 ad oggi. La ricerca è stata eseguita utilizzando i nomi dei farmaci come criteri di ricerca ("descriptors" o riferiti nel titolo) nelle principali banche dati bibliografiche: Medline (National Library of Medicine), Embase (Elsevier) e Current Contents (ISI-Thomson). Per tramadolo, l'estrazione delle voci bibliografiche quali record unici ha selezionato in tutto 1800 titoli, mentre per codeina/paracetamolo ha selezionato in tutto 134 titoli. È quindi evidente la disparità di pubblicazioni disponibili su questi due farmaci in un arco di tempo molto ampio, sufficiente a coprire un periodo fondamentale per lo sviluppo delle conoscenze e delle competenze in algologia.

Tramadolo viene attualmente proposto come farmaco di prima scelta se devono essere trattate condizioni algiche di intensità da moderata a grave in pazienti pediatrici, adulti o anziani compresi quelli con alterata funzione cardiopolmonare². Tramadolo è infatti un analgesico centrale puro che unisce al rapido effetto analgesico una buona sicurezza terapeutica^{10,14}. Come già ricordato, l'azione antalgica consegue ad un duplice meccanismo d'azione, oppioide e non oppioide^{12,13}, determinando una contemporanea azione antalgica ed adiuvante². Viceversa tramadolo non è considerato un analgesico di scelta nel dolore acuto d'origine dentale, dove viene consigliato come prima alternativa quando FANS o l'associazione codeina/paracetamolo sono controindicati o

non tollerati⁴⁴.

Prendendo in considerazione in prima istanza il dolore acuto, in una metanalisi condotta nell'ambito dell'analgesia postoperatoria in chirurgia dentale, i FANS ed in particolare diflunisal, flurbiprofen, ibuprofen e ketorolac, quindi tutti farmaci del 1° gradino analgesico dell'OMS, presentano un'efficacia maggiore rispetto all'associazione codeina/paracetamolo⁴⁵. Questo dato è avvalorato anche da un altro studio di confronto nel dolore dentale postoperatorio dove un inibitore selettivo delle COX-2, antinfiammatorio privo di spiccata vocazione analgesica, risulta superiore e più maneggevole rispetto all'associazione codeina/paracetamolo (60 mg/600 mg)⁴⁶. Confrontando paracetamolo e tramadolo nel dolore postoperatorio da tiroidectomia, si dimostra che tramadolo in dose singola determina una migliore analgesia durante le prime 6 ore dall'intervento, notoriamente le più cruciali⁴⁷.

In un'interessante indagine sulla prevenzione del dolore dopo intervento di interruzione di gravidanza in ambito ambulatoriale⁴⁸, è stata valutata l'efficacia analgesica della premedicazione con codeina e paracetamolo a dosaggio pieno, rispettivamente 60 mg e 800 mg, ciò allo scopo anche di ridurre l'ulteriore richiesta di analgesici, facilitare una rapida dimissione delle pazienti ed accelerare il turnover in sala operatoria. L'associazione codeina/paracetamolo si rivelò addirittura inutile ed in più influenzò negativamente il risveglio dall'anestesia, protraendo di 30 minuti il completo recupero. Nell'ambito del dolore cronico, i risultati di un'analisi relativa al trattamento della lombalgia cronica refrattaria suggeriscono un'efficacia dell'associazione

codeina/paracetamolo almeno pari a quella di tramadolo, anche se quest'ultimo è meglio tollerato⁴⁹. Infine, un lavoro di revisione dimostra che sebbene l'associazione codeina/paracetamolo abbia un'attività analgesica appena superiore, anche se significativa, rispetto al solo paracetamolo, l'incidenza di effetti collaterali risulta nettamente maggiore, specie dopo somministrazioni ripetute⁵⁰.

Conclusioni

Molti analgesici sono disponibili in associazione e vengono comunemente prescritti: l'obiettivo è quello di migliorare la compliance del paziente, semplificare la prescrizione e migliorare l'efficacia attraverso la riduzione delle dosi dei singoli componenti e la minimizzazione degli eventi avversi. Le prove cliniche pur documentando comunque l'efficacia dell'associazione codeina/paracetamolo, non sempre evidenziano un profilo di maneggevolezza superiore o uguale ai singoli farmaci o al tramadolo in monoterapia. Infatti,

la tradizionale associazione codeina/paracetamolo viene data per scontata sia per quanto riguarda l'efficacia che per la razionalità del rapporto dei dosaggi dei rispettivi componenti. Viceversa, sono numerosi i dati disponibili che esprimono dubbi su questo assunto⁵¹.

Inoltre, recenti pubblicazioni e la pratica clinica internazionale stanno indicando come maggiormente razionale, efficace e sicura l'associazione paracetamolo/tramadolo (con dosaggio rispettivo di 325 mg/37,5 mg)⁵²⁻⁵⁴. Il sinergismo dei due farmaci, con potenziamento dell'analgisia, sembrerebbe evidente, come pure la tollerabilità risulterebbe accresciuta essendo i componenti in dosaggi singolarmente ridotti, ma proporzionati⁵⁵.

Nel trattamento del dolore la scelta della terapia deve rispondere ad esigenze mediche e del paziente nel rispetto delle raccomandazioni esistenti ed in particolare di quelle emanate dall'OMS. In quest'ottica, quale dei farmaci oggi disponibili al 2° gradino OMS può essere considerato di prima scelta?

In Italia, al momento, le opzioni principali sono due: tramadolo o codeina/paracetamolo. La revisione critica della letteratura dimostra l'efficacia e la tollerabilità di tramadolo che, data anche la disponibilità di diverse formulazioni, consente l'adeguamento della terapia a seconda del tipo e della durata del dolore²⁻⁴. In particolare, tramadolo SR è la formulazione più idonea per trattare il dolore persistente, quale ad esempio quello artrosico, lombalgico e neuropatico, dato che garantisce una copertura analgesica costante nelle 24 ore, una compliance ottimale con due sole assunzioni quotidiane ed una buona tollerabilità anche nell'anziano. Peraltro, l'associazione codeina/paracetamolo mantiene un suo ruolo terapeutico ed una sua validità, anche se non deve essere data per scontata né l'efficacia né la sicurezza terapeutica^{8,9,56}, in particolare alla luce della futura possibilità di nuove associazioni precostituite, nelle quali la selezione delle molecole e dei dosaggi è frutto di più attente valutazioni⁵²⁻⁵⁴. **TMM**

Bibliografia

1. **World Health Organization.** Cancer pain relief with a guide to opioid availability. World Health Organization, Geneva, 1996.
2. **Klotz U.** Tramadol. The impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2003; 53:681-687.
3. **Reig E.** Tramadol in musculoskeletal pain. A survey. *Clin Rheumatol* 2002; (Suppl 1):S9-S12.
4. **Desmeules JA.** The tramadol option. *Eur J Pain* 2000; 4 (suppl. A):15-21.
5. **Bamigbade TA, Langford RM.** The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1998; 5:155-182.
6. **Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al.** Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60:1524-1534.
7. **Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JRF.** Tramadol for neuropathic pain. *The Cochrane Library*, issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
8. **Gutstein HB, Akil H.** Opioid analgesics. In: Goodman and Gilman' the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. Joel G. Hardman, Lee E. Limbird, Alfred Goodman Gilman (eds). McGraw-Hill 2001:589-590.
9. **Roberts II LJ, Morrow JD.** Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory drugs employed in the treatment gout. In: Goodman and Gilman' the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. Joel G. Hardman, Lee E. Limbird, Alfred Goodman Gilman (eds). McGraw-Hill 2001:703-705.
10. **Raffa RB, Friderichs E.** The basic science aspects of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1996; 3:249-271.
11. **Raffa RB.** Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26:257-264.
12. **Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al.** Opioid and nonopioid components independent-

- tly contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260:275-285.
13. **Driessen B, Reimann W, Gieritz H.** Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. *Br J Pharmacol* 1993; 108:806-811.
 14. **Panerai AE.** Tramadol nel trattamento del dolore cronico dell'anziano. *Trends Med* 2002; 2:154-173.
 15. **Bianchi M, Bondiolotti GP, Ferrario P, et al.** Interazioni tra tramadol e antidepressivi sul metabolismo cerebrale della serotonina. *Atti del XXIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia.* Firenze, 20-23 giugno 1999.
 16. **Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al.** Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267:331-340.
 17. **Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B, et al.** Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. *Pain* 1997; 72:325-330.
 18. **Sacerdote P, Bianchi M, Gaspari L, et al.** The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000; 90:1411-1414.
 19. **Cicero TJ, Adams EH, Geller A, et al.** A postmarketing surveillance program to monitor Ultram[®] (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug Alcohol Depend* 1999; 57:7-22.
 20. **WHO Expert Committee on Drug Dependence.** Tramadol. WHO Expert Committee on Drug Dependence. World Health Organ Tech Rep Ser 2003;915.
 21. **Knisely JS, Campbell ED, Dawson KS, et al.** Tramadol post-marketing surveillance in health care professionals. *Drug Alcohol Depend* 2002; 68:15-22.
 22. **Preston KL, Jasinski DR, Testa M.** Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend* 1991; 27:7-17.
 23. **Arkininstall W, Sandler A, Goughnour B, et al.** Efficacy of controlled release codeine in chronic non malignant pain: a randomized, placebo controlled trial. *Pain* 1995; 62:169-178.
 24. **van de Straat R, Vromans RM, Bosman P, et al.** Cytochrome P-450-mediated oxidation of substrates by electron-transfer; role of oxygen radicals and of 1- and 2-electron oxidation of paracetamol. *Chem Biol Interact* 1988; 64:267-280.
 25. **Zimmerman HJ, Maddrey WC.** Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22:767-773.
 26. **Whitcomb DC, Block GD.** Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994; 272:1845-1850.
 27. **Vitols S.** Paracetamol hepatotoxicity at therapeutic doses. *J Inter Med* 2003; 253:95-98.
 28. **Eriksson LS, Broome U, Kalin M, et al.** Hepatotoxicity due to repeated intake of low doses of paracetamol. *J Intern Med* 1992; 231:567-570.
 29. **Fabris P, Dalla Palma M, de Lalla F.** Idiosyncratic acute hepatitis caused by paracetamol in two patients with melanoma treated with high dose interferon? *Ann Intern Med* 2001; 134:345.
 30. **Kwan D, Bartle WR, Walker SE.** Abnormal serum transaminases following therapeutic doses of acetaminophen in the absence of known risk factors. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1951-1955.
 31. **Bonkowsky HL, Mudge GH, McMurtry RJ.** Chronic hepatic inflammation and fibrosis due to low doses of paracetamol. *Lancet* 1978; 1:1016-1018.
 32. **Andrade RJ, Lucena MI, Garcia-Escano MD, et al.** Severe idiosyncratic acute hepatic caused by paracetamol. *J Hepatol* 1998; 28:1078.
 33. **Bonkowsky HL, Kane RE, Jones DP, et al.** Acute hepatic and renal toxicity from low doses of acetaminophen in the absence of alcohol abuse or malnutrition: evidence for increased susceptibility to drug toxicity due to cardiopulmonary and renal insufficiency. *Hepatology* 1994; 19:1141-1148.
 34. **CPA.** Acetaminophen (product monograph). Compendium of pharmaceuticals and specialties. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2002:15-16.
 35. **Fagan E, Wannan G.** Reducing paracetamol overdoses. *BMJ* 1996; 313:1417-1418.
 36. **Prince MI, Thomas SH, James OF, et al.** Reduction in incidence of severe paracetamol poisoning. *Lancet* 2000; 355:2047-2048.
 37. **Robinson D, Smith AM, Johnston GD.** Severity of overdose after restriction of paracetamol availability: retrospective study. *BMJ* 2000; 321:926-927.
 38. **Turvill JL, Burroughs AK, Moore KP.** Change in occurrence of paracetamol overdose in UK after introduction of blister packs. *Lancet* 2000; 355:2048-2049.
 39. **Kurtovic J, Riordan M.** Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Inter Med* 2003; 253:240-243.
 40. **Moore A, Collins S, Carroll D, et al.** Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997; 70:193-201.
 41. **FDA proposes alcohol warning for all OTC pain relievers.** HHS News 1997 Nov 14.
 42. **IMS Health.** The top 200 prescriptions for by number of US prescription dispensed. www.rxlist.com/top200.htm; 2001.
 43. **Zhang WY, Li Wan Po A.** Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain - A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*; 1996; 21:261-282.
 44. **Moore PA.** Pain management in dental practice: tramadol vs. codeine combinations. *J Am Dent Assoc* 1999; 130:1075-1079.
 45. **Ahmad N, Grad HA, Haas DA, et al.** The efficacy of non-opioid analgesics for postoperative dental pain: a meta-analysis. *Anesth Prog* 1997; 44:119-126.
 46. **Chang DJ, Fricke JR, Bird SR, et al.** Rofecoxib versus codeine/acetaminophen in postoperative

- dental pain: a double-blind, randomized, placebo and active comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2001; 23:1446-1455.
47. **Dejonckheere M, Desjeux L, Deneu S, et al.** Intravenous tramadol compared to propacetamol for postoperative analgesia following thyroidectomy. *Acta Anaesthesiol Belg* 2001; 52:29-33.
 48. **Dahl V, Fjellanger F, Raeder JC.** No effect of preoperative paracetamol and codeine suppositories for pain after termination of pregnancies in general anaesthesia. *Eur J Pain* 2000; 4: 11-215.
 49. **Muller FO, Odendaal CL, Muller FR, et al.** Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittelforschung* 1998; 48:675-679.
 50. **de Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, et al.** Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ* 1996; 313:321-325.
 51. **Helland A, Spigset O, Slordal L.** Problem forte - is paracetamol-codeina combination rational? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004; 124:2084-2087.
 52. **Mullican WS, Lacy JR.** Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001; 23:1429-1445.
 53. **McClellan K, Scott LJ.** Tramadol/Paracetamol. *Drugs* 2003; 63:1079-1086.
 54. **Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, et al.** Tramadol/acetaminophen combination tablets for treatment of chronic Lower Back Pain: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003; 25:1123-1141.
 55. **Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al.** Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114:537-545.
 56. **FDA memorandum.** Acetaminophen-containing products: hepatotoxicity. Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2002 Aug 2.