Dolore cronico e qualità della vita

Focus su tramadolo *once-a-day*

Chronic pain and quality of life. Focus on tramadol once-a-day. Trends Med 2007; 7(3):142-143.

Franco De Conno
Struttura Complessa di Riabilitazione e Cure Palliative
Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori
Via Venezian, 1
20133 Milano

Il trattamento del dolore cronico di quasi tutte le condizioni cliniche non neoplastiche e di alcune forme neoplasia-correlate richiede una gestione integrata che, oltre alle misure farmacologiche, prevede la fisioterapia, le modificazioni di alcuni comportamenti ed in alcuni casi la chirurgia. Il trattamento farmacologico rimane comunque fondamentale per tutte le forme dolorose croniche e presuppone un'approfondita conoscenza del tipo di dolore che si intende trattare, delle modalità di espressione in quella determinata condizione clinica e delle specifiche esigenze del paziente. Tutti questi aspetti dovrebbero guidare il medico nella scelta del farmaco e delle modalità di somministrazione[1].
Ecco perchè, il farmaco scelto non deve soltanto essere di provata efficacia, ma va somministrato in modo appropriato, perchè, in caso contrario, si rischia di risolvere solo parzialmente il sintomo doloroso e contemporaneamente peggiorare la qualità di vita del paziente o indurre effetti collaterali poco controllabili. Il farmaco ideale non è quindi quello che abolisce il dolore nel maggiore numero di pazienti, ma quello che *consente un rapido ritorno alla vita quotidiana*[2,3].

Tramadolo e dolore cronico

Ma quali devono essere le caratteristiche del farmaco ideale per il trattamento del dolore cronico? Deve essere di provata efficacia, ben tollerato dal paziente, facilmente somministrabile, associabile ad altri farmaci e deve avere poche interferenze farmacologiche con altri principi attivi. Il tramadolo presenta queste caratteristiche:

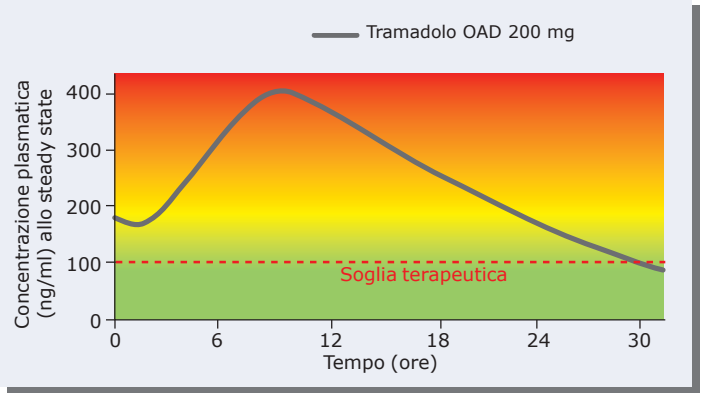
1. E' un analgesico ad azione centrale ben noto ed apprezzato da molti anni per il suo doppio meccanismo d'azione (debole affinità per il recettore μ e inibizione della ricaptazione della serotonina)[4,5].
2. Si è dimostrato molto efficace su milioni di pazienti in tutto il mondo nel trattamento del dolore di grado moderato-severo sia centrale sia neuropatico[6,7].
3. Può essere utilizzato da solo o in associazione con i FANS[8].
4. E' gravato da bassa incidenza di effetti collaterali, come comprovato dall'osservazione che, nel trattamento long-term, la maggior parte dei trattati preferisce tramadolo alle precedenti terapie[9,10,11].
5. E' abbastanza maneggevole e dotato di un basso rischio di assuefazione[12,13].

Per molti aspetti il profilo farmacodinamico del tramadolo rispecchia quello dell'analgesico ideale. Uno dei limiti della molecola era, fino a qualche anno fa, di tipo farmacocinetico poiché con un'emivita relativamente breve necessitava di somministrazioni ripetute ogni 6-8 ore[9,14].

Tramadolo *once-a-day* e farmacocinetica

Per migliorare il profilo farmacocinetico del tramadolo, è stata sviluppata una formulazione *once-a-day* (OAD), in grado di estendere l'azione analgesica per 24 ore[9,15,16]. In questa formulazione, il rilascio graduale di tramadolo è regolato da un sistema brevettato di membrane idrofile che, nel corso delle 24 ore, man-

Figura 1. Cinetica plasmatica di tramadolo *once-a-day*: la concentrazione plasmatica è sempre al di sopra della soglia terapeutica nell'arco delle 24 ore.

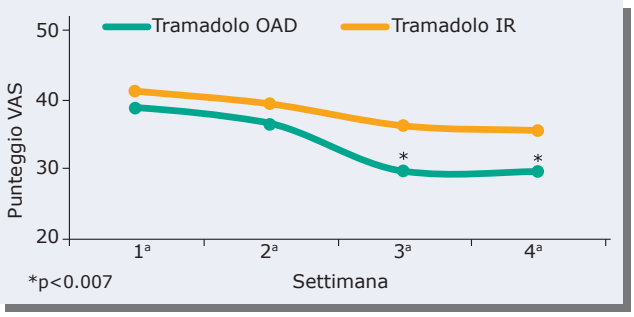


tiene la concentrazione plasmatica di tramadolo al di sopra della soglia terapeutica (figura 1). In questo modo sono stati raggiunti tre obiettivi primari:

1. garantire la copertura analgesica per 24 ore con **una sola** somministrazione giornaliera;
2. ridurre i picchi plasmatici che si presentano ad ogni somministrazione e che sono collegati all'insorgenza di effetti indesiderati;
3. controllare in modo costante e continuo il dolore così da indurre una minor incidenza di picchi algici.

Grazie a questa innovazione tecnologica, le caratteristiche di farmaco ideale del tramadolo sono state ampiamente rivalutate, tanto che si hanno nuovi risultati in termini di efficacia, tollerabilità e miglioramento della qualità di vita rispetto alle vecchie formulazioni.

Figura 2. Confronto tra gli effetti del trattamento antalgico con tramadolo *once-a-day* e con tramadolo IR al bisogno in pazienti con dolore cronico non neoplastico. (Dati da Beaulieu 2007[17]).



Tramadolo *once-a-day*: efficacia e tollerabilità

In uno studio crossover, condotto da Beaulieu, in cui 122 pazienti sono stati trattati in sequenza con entrambe le formulazioni (IR e *once-a-day*), è stato dimostrato che dalla terza settimana, l'efficacia ottenibile con tramadolo OAD è significativamente superiore rispetto a quella ottenibile con l'assunzione al bisogno di tramadolo IR[17] (figura 2). Quindi, si ottiene una miglior gestione del dolore utilizzando uno schema posologico controllato che garantisce l'efficacia per 24 ore con una sola somministrazione. Un altro aspetto riconducibile all'innovazione tecnologica è il lento rilascio del principio attivo, grazie al quale viene ridotto il numero di picchi plasmatici e di conseguenza alcuni degli effetti collaterali, in particolare la nausea, il vomito e la sedazione; per tali ragioni la formulazione a rilascio immediato richiede una titolazione progressiva del dosaggio della durata di 3-10 giorni che, nella maggior parte dei casi, non è necessaria con la formulazione *once-a-day*[18,19]. In studi di lunga durata, la tollerabilità per questo tipo di formulazione è stata ritenuta buona/molto buona da oltre l'80% dei medici e dei pazienti[10].

Tramadolo *once-a-day* e qualità della vita

Tramadolo OAD, oltre a garantire l'efficacia tipica del trattamento tradizionale del dolore cronico, aggiunge i benefici di uno schema posologico costante, controlla l'incidenza dei picchi algici e limita la comparsa di eventi avversi grazie al profilo cinetico più stabile.
Inoltre, si va ad influire anche su altri aspetti della vita del paziente con dolore cronico. In particolare il miglioramento della qualità del sonno in più di 1.000 pazienti artrosici[20] e il miglioramento della qualità di vita fisica e psicologica[21] sono stati possibili grazie all'introduzione di una formulazione ad elevata tecnologia che si traduce, per il paziente, in una gestione più semplice del sintomo dolore, con benefici sugli aspetti relazionali e sullo svolgimento delle attività quotidiane. Alla luce di questi risultati si può affermare che tramadolo OAD migliora la qualità della vita[10,11,20]. TiM

Bibliografia

1. **Stanos S, Houle TT.** Multidisciplinary and interdisciplinary management of chronic pain. Phys Med Rehabil Clin N Am 2006; 17:435-450.
2. **Von Roenn JH, Cleeland CS. Gonin R, *et al*.** Physician attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. Ann Intern Medn 1993; 119:121-126.
3. **Potter M, Schafer S, Thom D, *et al*.** Opioids for chronic nonmalignant pain. Attitides and practices of primary care physicians in the UCSF/Stanford Collaborative Research Network. J Fam Pract 2001; 50:145-150.
4. **Shipton EA.** Tramadol-present and future. Anaesth Intensive Care 2000; 28:363-374.
5. **Reig E.** Tramadol in muscoloskeletal pain-a survey. Clin Rheumatol 2002; 21 (Suppl. 1):S9-S11.
6. **Cepeda MS, Camargo F, Zea C, *et al*.** Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2007; 34:543-555.
7. **Mattia C. Coluzzi F.** Tramadol. Focus on muscoloskeletal and neuropatic pain. Minerva Anestesiol 2005; 71:565-584.
8. **Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, *et al*.** Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. Pain 2001; 91:23-31.
9. **Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R, *et al*.** Slow-release tramadol for treatment of chronic malignant pain-an open multicenter trial. Support Care Cancer 2001; 9:48-54.
10. **Malonne H, Coffiner M, Fontaine D, *et al*.** Long-term tolerability of tramadol LP, a new once-daily formulation, in patients with osteoarthritis or low back pain. J Clin Pharm Ther 2005; 30:113-120.
11. **Malonne H, Coffiner M, Sonet B, *et al*.** Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.
12. **Cicero TJ, Adams EH, Geller A, *et al*.** A postmarketing surveillance progam to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. Drug Alcohol Depend 1999; 57:7-22.
13. **Kinsely JS, Campbell ED, Dawson KS, *et al*.** Tramadol post-marketing surveillance in health care professionals. Drug Alcohol Depend 2002; 68:15-22.
14. **Grond S, Sablotzki A.** Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004; 43:879-923.
15. **Keating GM.** Tramadol sustained-release capsules. Drugs 2066; 66:223-230.
16. **Babul N, Noveck R, Chipman H, *et al*.** Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. J Pain Symptom Manage 2004; 28:59-71.
17. **Beaulieu AD, Peloso P, Bensen W, *et al*.** A randomized, double-blind, 8-week crossover study of once-daily controlled-release tramadol versus immediate-release tramadol taken as needed for chronic noncancer pain. Clin Ther 2007; 29:49-60.
18. **Klotz U.** Tramadol-the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. Arzneimittelforschung 2003; 53:681-687.
19. **Bodalia B, McDonald CJ, Smith KJ, *et al*.** A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules. J Pain Symptom Manage 2003; 25:142-149.
20. **Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, *et al*.** Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Curr Med Res Opin 2006; 22:1391-1401.
21. **Casals M, Samper D.** Efectividad, tolerabilidad y calidad de vida en el tratamiento del dolor crónico non oncológico, con tramadol de liberación controlada en dosis única diaria. Rev Soc Esp Dolor 2004; 11:129-140.


La nuova
giovane
contro
il dolore