

Terapia del dolore in Medicina Generale

L'utilità di definire il dolore sulla base del meccanismo fisiopatologico che lo causa consente di trattare in modo mirato ed efficace il sintomo dolore

Massimiliano Franco - Medico di medicina generale, Pavia

Attorno a un esame obiettivo mirato è possibile definire il dolore sulla base del **meccanismo fisiopatologico** che lo causa (si veda M.D. 2020; 7: 30-33).

Si sottolinea l'importanza di questo approccio che, caratterizzando il dolore sulla base della fisiopatologia, ci consente di scegliere il principio attivo da utilizzare in funzione del meccanismo causale del dolore.

Questa valutazione deve naturalmente coesistere con l'approccio diagnostico tradizionale, che ha lo scopo di individuare la malattia che provoca il dolore;

poiché però questo processo può richiedere tempi anche lunghi, l'utilità del metodo che abbiamo proposto risiede nella possibilità di trattare in modo mirato ed efficace il sintomo dolore sulla base del suo meccanismo fisiopatologico, prescindendo dalla diagnosi eziologica, che indagheremo comunque attraverso il metodo tradizionale. Mentre le patologie che possono causare dolore sono centinaia, i meccanismi fisiopatologici del dolore sono pochi.

Identificare il Pain Generator

Abbiamo imparato a definirli attraverso l'**esame obiettivo specifico** che ci permette di identificare il **Pain Generator**, cioè il punto della via sensitiva somato-sensoriale in cui nasce il sintomo dolore.

► **Dolore nocicettivo**: origina dalla scarica del **nocicettore** in un **tessuto periferico** (cute/sottocute/muscolo/ar-

ticolazione/viscere). Il dolore nocicettivo a sua volta può essere:

- **dolore nocicettivo infiammatorio**: il Pain Generator è il **nocicettore periferico**, che ha **soglia ridotta** per la presenza di infiammazione;

- **dolore meccanico strutturale**: dolore nocicettivo in cui **la soglia del nocicettore è normale** e questo scarica perché sottoposto a stimolazione sopra la soglia fisiologica (per esempio artrosi in fase non infiammatoria).

► **Dolore neuropatico**: il **Pain Generator** è localizzato nel **nervo periferico**, leso, che diventa quindi sito di origine dello stimolo doloroso.

Nel corso della visita con il metodo abbiamo anche appreso come evidenziare la presenza di **allodinia** (sensazione fastidiosa o dolorosa in risposta ad uno stimolo che in condizioni fisiologiche non provocherebbe dolore). Questa può essere **primaria**, se determinata dall'abbassamento della soglia dei nocicettori nei tessuti periferici, oppure **secondaria** se dovuta a sensibilizzazione spinale.

La **sensibilizzazione spinale** è causata dal coinvolgimento, nella genesi del dolore, del sistema nervoso centrale (SNC). Tale coinvolgimento rappresenta il terzo sito in cui può localizzarsi il **Pain Generator**.

La possibile sede del **Pain Generator** può quindi essere:

- il **nocicettore tissutale** (dolore nocicettivo, infiammatorio o meccanico-strutturale);

- la **fibra nervosa lesa** (dolore neuropatico);

- il **sistema di modulazione spinale**.

L'identificazione del **Pain Generator** per-

mette di scegliere secondo un razionale ben preciso la terapia farmacologica.

Razionale della terapia farmacologica

► Dolore nocicettivo infiammatorio

Il **Pain Generator** è localizzato nei tessuti periferici a livello del nocicettore, che presenta soglia abbassata per la presenza dei mediatori dell'infiammazione: prostaglandine e citochine proinfiammatorie. Di conseguenza la strategia terapeutica consiste nell'utilizzo di molecole che **riducono la sintesi** di questi **mediatori**, responsabili della riduzione della soglia del nocicettore, allo scopo di innalzarla. Ecco perché, in questo tipo di dolore, l'utilizzo di **FANS** - che riducono la produzione di prostaglandine - e di **steroidi** - che riducono la produzione di citochine - è la scelta terapeutica corretta sulla base del meccanismo fisiopatologico.

I **FANS** sono una classe eterogenea di molecole, con diversa selettività e potenza.

Vengono classificati in due categorie:

- **FANS non selettivi**: inibiscono sia COX 1 che COX 2, con diversi livelli di inibizione a seconda della molecola;

- **FANS parzialmente selettivi** su COX 2: agiscono preferenzialmente su COX 2, ma non esclusivamente su queste.

I FANS non selettivi, che interagiscono con COX 1, presentano frequentemente il rischio di **eventi avversi gastrointestinali**, poiché nella mucosa gastroenterica COX 1 svolge un ruolo determinante nella secrezione di muco e bicarbonati.

Tutti i FANS inoltre presentano il rischio

di potenziali **effetti avversi** a livello **cardiovascolare** e **renale**; il rischio cardiovascolare in particolare è legato all'inibizione di prostaciclina (PGI₂), principale fattore antitrombotico prodotto nelle cellule endoteliali da COX 2.

Il rischio cardiovascolare è quindi correlato all'inibizione di COX 2, ma la potenza di inibizione di COX 1 e COX 2 è relativa: il più potente inibitore di COX 2 per esempio, è diclofenac, un FANS non selettivo. Il rischio cardiovascolare quindi non è solo a carico dei FANS selettivi ma è correlato alla potenza di inibizione di COX 2, appannaggio anche di alcuni FANS non selettivi.

In conclusione, nella prescrizione di FANS dobbiamo tenere presente che nessuna molecola permette di azzerare i rischi di effetti avversi gastrointestinali e cardiovascolari, e che il rischio gastrointestinale risulta correlato alla potenza di inibizione delle COX 1 mentre quello cardiovascolare alla potenza di inibizione delle COX 2.

Per quanto concerne gli eventi avversi gastrointestinali è bene ricordare che:

- tale rischio è determinato anche dalla somministrazione intramuscolare dei FANS, poiché il 90% del potenziale effetto gastrolesivo avviene per via sistemica e solo in minima parte per effetto diretto sulla mucosa tramite assunzione per os;
- se il contesto clinico rende necessaria la somministrazione di inibitori di pompa protonica, questa deve essere prolungata di qualche giorno rispetto al termine della somministrazione di FANS. Ciò a causa dell'effetto *rebound* che si instaura alla sospensione di IPP, con incremento della produzione di protoni da parte della mucosa gastrica, a fronte di una lenta ripresa della produzione di muco e bicarbonato alla sospensione di FANS.

► Dolore meccanico strutturale

Il *Pain Generator* è localizzato nel **nocicettore tissutale**, che presenta una **soglia normale**. In questo tipo di dolore non è presente infiammazione, per cui la soglia del nocicettore non è ridotta

(è assente infatti allodinia primaria). L'utilizzo dei FANS quindi non è appropriato, perché non è presente infiammazione, mentre è utile l'impiego di antidolorifici puri (ad esempio paracetamolo o oppiacei deboli come codeina e tramadolo).

Il paracetamolo è un antidolorifico con uno scarssissimo effetto di inibizione della sintesi di prostaglandine, per cui non rientra nella categoria dei FANS.

► Dolore neuropatico

La lesione della **fibra nervosa**, sede del **Pain Generator**, provoca l'espressione di **canali arcaici per il sodio**, voltaggio-dipendenti, presenti fisiologicamente solo in epoca fetale. Si tratta di **canali instabili** che determinano la nascita di potenziali d'azione ectopici ad elevata frequenza, causa della genesi del dolore neuropatico. Identificato in questa sede il *Pain Generator* attraverso l'esame obiettivo, la scelta della terapia cadrà su molecole che **bloccano i canali del sodio** voltaggio-dipendenti: la **carbamazepina** (impiegata ad esempio nella nevralgia del trigemino), la **lamotrigina** e la **fenitoina** sono farmaci utilizzati per il trattamento di questo tipo di dolore.

La fibra lesionata inoltre determina modificazioni a livello della **sinapsi spinale**, dove si verifica un **incremento dei canali del calcio voltaggio-dipendenti** tipico del dolore neuropatico; ciò contribuisce alla genesi di questo tipo di dolore attraverso una trasmissione aberrante nel midollo spinale. Gli **alfa-2-delta-ligandi (gabapentin, pregabalin)** agiscono inibendo i canali del calcio voltaggio dipendenti attraverso molteplici meccanismi.

Ne evidenziamo due: essi formano un legame ad alta affinità con la subunità alfa-2-delta, che costituisce la parte esterna di questi canali ionici, inibendo il rilascio di neurotrasmettitore; inoltre riducono il ricircolo della subunità alfa-2-delta ed il suo riciclaggio, riducendone l'esposizione extracellulare e quindi l'effetto. Tali meccanismi spiegano due caratteristiche fondamentali

nell'efficacia di questi farmaci.

Da un lato essi agiscono solo in presenza di un aumento della concentrazione dei canali del calcio, quindi sono efficaci nel dolore neuropatico ma non in quello infiammatorio, in cui il numero di tali canali è invariato.

Inoltre, agendo in parte grazie alla rimodulazione della loro esposizione, l'effetto terapeutico non è veloce ed il farmaco necessita di somministrazione per tempi medio-lunghi.

► Amplificazione spinale

A livello del midollo spinale intervengono sistemi di modulazione degli impulsi dolorifici che, attraverso vari meccanismi, riducono gli stimoli dolorosi afferenti sensitivi che raggiungono la corteccia sensitiva. La persistenza di treni di impulsi afferenti per lungo tempo determina la progressiva perdita dell'efficacia di questi sistemi, causando l'amplificazione degli stimoli dolorosi.

L'amplificazione si può instaurare sia per un dolore di tipo nocicettivo che di tipo neuropatico, cosicché il sistema nervoso centrale diviene un'altra possibile sede del **Pain Generator**.

Riconosciamo il coinvolgimento di questo sito della via somato-sensoriale come *Pain Generator* quando l'esame obiettivo ci consente di evidenziare **allodinia secondaria**.

Molte categorie di farmaci intervengono a questo livello della via somato-sensoriale.

- **Paracetamolo**. Si tratta di un profarmaco che agisce sul sistema nervoso centrale con il suo metabolita AM404. Esso non ha alcuna azione sul nocicettore periferico, ma ha un effetto centrale su più siti. A livello della sinapsi spinale incrementa l'effetto analgesico del più potente cannabinoide endogeno, l'anandamide. Il metabolita del paracetamolo si accumula a livello delle corna posteriori del midollo spinale ed inibisce la ricaptazione di anandamide, potenziandone l'azione di modulazione spinale del dolore.

• **Oppioidi.** Agiscono sulle corna posteriori del midollo spinale in due siti: a livello presinaptico, dove inibiscono i canali del calcio voltaggio-dipendenti - la cui apertura è necessaria al rilascio del neurotrasmettitore - ed a livello post-sinaptico, dove la stimolazione dei recettori per gli oppioidi determina l'apertura dei canali al potassio, che provoca iperpolarizzazione del neurone spinale e la sua conseguente ridotta eccitabilità.

Per usare una metafora efficace, gli oppioidi rendono il neurone pre-sinaptico muto e quello post-sinaptico sordo, determinando una ridotta trasmissione degli impulsi a livello della sinapsi delle corna posteriori, con conseguente riduzione dei treni di impulsi dolorosi.

• **Antidepressivi.** Le vie discendenti inibitorie, che originano dal grigio periacqueduttale e dal *locus coeruleus* del tronco dell'encefalo, inviano le loro fibre alle corna posteriori del midollo spinale. I neurotrasmettitori che determinano la modulazione inibitoria di questo sistema sono serotonina e noradrenalina; attraverso l'inibizione della ricaptazione di serotonina e noradrenalina - determinata dagli antidepressivi SSRI e SNRI - questi farmaci potenziano il sistema inibitorio discendente del SNC, con effetto antalgico.

► Dolore muscolare

Il dolore muscolare rappresenta un particolare tipo di **dolore nocicettivo**, determinato dalla scarica dei nocicettori localizzati a livello dei muscoli scheletrici. Esistono due tipi di dolore muscolare.

• **Dolore muscolare lesivo:** si tratta del dolore che insorge durante un lavoro muscolare. È determinato dalla lesione delle fibre muscolari sottoposte ad un carico di lavoro eccessivo. La lesione delle fibre determina **infiammazione**, spesso accompagnata da contrattura muscolare. In questo tipo di dolore è quindi razionale l'utilizzo di **FANS** poiché è presente flogosi; se a questa si aggiunge contrattura muscola-

re, l'associazione di **farmaci miorilassanti** coadiuva i FANS nel controllo del dolore. Ecco un esempio di **effetto sinergico** tra principi attivi diversi che agiscono su due meccanismi fisiopatologici distinti della genesi dello stesso dolore.

• **Dolore muscolare riparativo:** è il dolore muscolare che insorge a distanza di qualche ora dal lavoro muscolare. È causato dalla produzione di cataboliti connessi al lavoro muscolare intenso; non c'è lesione delle fibre muscolari e **non è quindi presente infiammazione**. Spesso si associa contrattura muscolare. I meccanismi fisiopatologici che determinano l'insorgenza di dolore non sono legati alla flogosi: l'utilizzo di FANS in questo tipo di dolore muscolare non è quindi appropriato. Risulta razionale invece l'utilizzo di antidolorifici puri, tipo paracetamolo e/o oppioidi deboli (codeina, tramadolo) associandoli, se è presente contrattura muscolare, a miorilassanti ad azione centrale (**eperisone, tiocolchicoside, ciclobenzaprina**).

► Terapia topica

È possibile utilizzare alcuni principi attivi a livello locale, che vanno scelti sulla base della fisiopatologia del dolore, esattamente come avviene per i farmaci per uso sistemico.

La **lidocaina** per uso topico è efficace nel trattamento della nevralgia post-erpetica: si tratta di una molecola attiva nel trattamento del dolore neuropatico poiché blocca - analogamente alla carbamazepina - i canali arcaici del sodio, iperespressi dalla fibra nervosa lesa.

Anche i **FANS** vengono utilizzati per la terapia topica del dolore di tipo nocicettivo infiammatorio, quando il nocicettore è superficiale e quindi aggredibile per via **transdermica**; va tenuto presente che una piccola parte del farmaco viene assorbita e passa per via sistemica, condizionando comunque un rischio di effetti collaterali, seppur decisamente più basso che nell'uso per os.

Merita una menzione la **capsaicina**, alcaloide presente nelle solanacee (esempio: peperoncino) utilizzata in ambito specialistico nel trattamento del dolore neuropatico. È un agonista del canale ionico TPVR 1, espresso sui nocicettori cutanei.

L'esatto meccanismo d'azione non è noto ma si ipotizza che l'attivazione dei canali TPVR 1 impedisca che le sostanze liberate nei tessuti periferici da fibre nervose danneggiate sensibilizzino i nocicettori sani. È stata dimostrata inoltre un'efficacia nel dolore di origine muscoloscheletrica attraverso altri meccanismi.

► Sinergia dell'effetto terapeutico

Come abbiamo visto nella trattazione dei vari tipi di dolore, caratterizzati dal meccanismo fisiopatologico che li determina, è possibile intervenire con più molecole che hanno come bersaglio **siti diversi** della via somato-sensoriale, coinvolti nella genesi del dolore.

Per esempio, è possibile utilizzare in associazione FANS ed antidolorifici nel dolore nocicettivo infiammatorio, intervenendo sia sul nocicettore periferico (con i FANS) che sulla sinapsi spinale, modulando la trasmissione dell'impulso doloroso (con paracetamolo e/o oppioidi deboli).

L'utilizzo di più principi attivi insieme, **complementari** per meccanismo d'azione (che quindi non agiscono sullo stesso sito della via somato-sensoriale), permette di potenziare l'azione antalgica delle due molecole, con un'efficacia finale che è superiore alla somma dei singoli effetti dei principi attivi utilizzati singolarmente.

Inoltre, la disponibilità di preparazioni che associano due molecole diverse nella stessa compressa, permette di migliorare, oltre all'effetto terapeutico, anche la compliance del paziente in terapia, con incremento dell'effetto terapeutico antalgico finale.

Bibliografia disponibile a richiesta