

Guida al corretto uso dei farmaci antinfiammatori e antidolorifici



Le guide di ANMAR



www.anmar-italia.it



ANMAR

Associazione Nazionale
Malati Reumatici
ODV

Numero Verde Anmar
800.910.625

ANMAR ITALIA ODV
Associazione Nazionale Malati Reumatici

"Guida al corretto uso dei farmaci
antinfiammatori e antidolorifici"

Progettazione, coordinamento e divulgazione
su autorizzazione dell'autore:

ANMAR ODV

www.anmar-italia-it
info@anmar-italia.it

Novembre 2024

Stampa: G.B. Graf - info@gbgraf.it

ANMAR ODV amplia il progetto editoriale di libretti dedicati alle diverse patologie reumatologiche proponendo opuscoli tematici concepiti come vere e proprie guide al corretto uso dei farmaci in campo reumatologico, pensate per accompagnare il paziente anche nella delicata sfera del rapporto con i farmaci.

I presenti opuscoli nascono dunque come naturale completamento dei libretti dedicati alle singole patologie, nell'ottica di promuovere una sempre maggiore informazione e formazione dedicata alla persona affetta da una patologia reumatologica.

Questa nuova iniziativa ha lo scopo di rendere più efficace, diretta e "leggibile" la comunicazione di informazioni fondamentali al paziente, rendendo più fruibile il linguaggio tecnico che contraddistingue spesso questa tipologia di pubblicazioni.

Il nostro obiettivo rimane sempre il miglioramento del rapporto medico-paziente attraverso piccoli passi tesi ad accompagnare i malati nel loro percorso umano e di sofferenza e nel loro rapporto con la malattia.

ANMAR ODV

Associazione Nazionale Malati Reumatici

Introduzione

Oltre 5 milioni di persone in Italia soffrono di malattie reumatologiche, di ogni fascia d'età, circa il 10% della popolazione, così suddivise Artrosi 3.900.000 artrite reumatoide 311.000, spondiloentesoartriti 480.000, connettiviti 34.000 pazienti. Aggiungendo poi i pazienti con lombalgia, cervicalgia e fibromialgia le malattie reumatologiche rappresentano quasi il 70% di tutte le cause di dolore cronico. Come si vede sono numeri molto importanti. L'impatto sulla qualità della vita che il dolore cronico comporta è devastante sia per il paziente (isolamento sociale, problemi famigliari, depressione ed ansia) che per l'impatto sociale anche di natura economica che ne deriva (giornate di lavoro perse, invalidità, ecc.)

Gli antiinfiammatori non steroidei e i farmaci analgesici vengono normalmente impiegati nel controllo del sintomo dolore. L'efficacia di questi farmaci è ormai comprovata, e il loro impiego è indicato nel trattamento sintomatico di patologie reumatologiche acute e croniche ma anche per alleviare dolori di lieve o moderata intensità quali, ad esempio, quelli da post-partum o conseguenti a piccoli interventi chirurgici specie odontoiatrici, cefalee, dolori mestruali. Negli ultimi anni inoltre è aumentato l'utilizzo dei FANS dispensati in farmacia come prodotti da banco. Nel 2021 l'assunzione di FANS In Italia (prescritti o somministrati direttamente) ha raggiunto quota 17,8 ddd (Defined Daily Dose) per 1000 abitanti con un aumento del 5.6% rispetto al 2021.

Il loro uso tuttavia è connesso a diversi problemi di sicurezza, come danni a carico dello stomaco, del fegato e dei reni e rischio cardiovascolare. Aderendo quindi alla richiesta dell'associazione malati reumatologici ho ritenuto utile rivedere il breve manuale scritto nel 2017 sul corretto utilizzo dei farmaci analgesici e antiinfiammatori non steroidei con l'intenzione di fornire alcune risposte ai dubbi quotidiani dei pazienti e di contribuire, se possibile, ad un utilizzo razionale di questi farmaci.

Dott Franco Schiavon
Reumatologo
I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

COSA SONO I FANS

Gli antiinfiammatori non steroidei (comunemente noti come FANS acronimo di Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei) sono farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica per la loro azione antinfiammatoria, analgesica e antipiretica (antifebbre). Vengono chiamati non steroidei perché non hanno la struttura chimica del cortisone. Comprendono una serie di composti chimicamente eterogenei e non correlati tra loro, che condividono però gli effetti terapeutici e gli effetti collaterali. Il loro utilizzo “razionale” è indispensabile per ottenerne l'efficacia minimizzando gli effetti indesiderati.

Questo breve vademecum cercherà di rispondere ad una serie di domande per chiarire le indicazioni e soprattutto le precauzioni all'utilizzo dei FANS e dei farmaci analgesici.

COME AGISCONO I FANS?

I FANS sono stati sviluppati per mimare l'effetto farmacologico dell'aspirina (primo farmaco antinfiammatorio commercializzato) utilizzando modelli sperimentali di dolore e infiammazione sensibili all'azione di questo farmaco.

L'uso degli estratti delle foglie di salice (che contengono il salicilato, ingrediente attivo dell'aspirina) per trattare il dolore articolare è citato nel papiro di Ebers (1534 a.C.). Un millennio più tardi il medico greco Ippocrate (400 a.C.), considerato il padre della medicina, ne suggeriva l'uso per alleviare tutti i tipi di dolore e la febbre. L'uso degli estratti delle foglie di salice per la terapia della febbre e del dolore si è quindi tramandato ai medici di generazione in generazione (ci sono notizie del loro uso da fonti di Plinio il Vecchio, Dioscoride e Galeno). Risale alla metà del 19° secolo l'isolamento dell'ingrediente attivo, che venne chiamato “salicina” (data l'origine dalle foglie di salice), ad opera del farmacologo tedesco Joseph Buchner e pochi anni più tardi ad un chimico italiano, Raffaele Piria, la possibilità di estrarre l'acido salicilico dalla salicina. L'acido salicilico venne quindi prodotto industrialmente e commercializzato, ma era gravato di numerosi effetti collaterali. Infine nei laboratori tedeschi Bayern, il chimico farmaceutico Felix Hoffmann (1897) riuscì a sintetizzare l'acido acetil-salicilico, efficace come il precedente ma con minor eventi avversi, che venne commercializzato con il nome di Aspirina. Per la sua provata efficacia antinfiammatoria, antipiretica e antiaggregante, ogni anno sono ancora vendute circa 100 miliardi di compresse di aspirina.

A partire dagli anni 60 sono stati prodotti dapprima farmaci molto efficaci nel controllare la sintomatologia dolorosa, ma che determinavano anche numerosi effetti collaterali, e successivamente molecole, meglio tollerate delle precedenti, ma con una potenza antinfiammatoria decisamente inferiore. Risultò allora chiaro che tra potenza antinfiammatoria e tollerabilità c'era un rapporto inverso, la cui origine è stata chiarita nel 1971 da John R Vane, che per questa scoperta ebbe poi il premio Nobel per la Medicina. Lo scienziato dimostrò che il meccanismo d'azione comune di questi farmaci consisteva nell'inibizione della sintesi di alcune sostanze, le prostaglandine (PG), che partecipano sia alla genesi dell'infiammazione che della febbre.

• Ruoli Fisiologici delle Prostaglandine

Le PG sono necessarie per lo svolgimento di diverse funzioni all'interno dell'organismo; ad esempio svolgono un ruolo protettivo nei confronti della mucosa del tratto gastroenterico (azione citoprotettiva), intervengono nei processi di vasodilatazione e vasocostrizione e sull'aggregazione delle piastrine, regolano il flusso ematico renale. Nelle donne, sono coinvolte nella regolazione della produzione di progesterone e stimolano la contrazione uterina (sono anche le responsabili dell'insorgenza dei dolori mestruali) mentre nel feto contribuiscono a mantenere pervio il dotto arterioso necessario affinché la circolazione fetale sia corretta. Alla nascita, il dotto arterioso si chiude grazie all'aumento della pressione parziale di ossigeno e al calo della concentrazione di PG

• Ruolo delle PG nell'Infiammazione

Le PG sono anche coinvolte nell'infiammazione, dove svolgono un ruolo molto importante. Infatti determinano una vasodilatazione, una riduzione della soglia del dolore, sensibilizzando i recettori del dolore (nocicettori) ai vari mediatori dell'infiammazione, favoriscono la comparsa di edema e l'aumento della temperatura corporea.

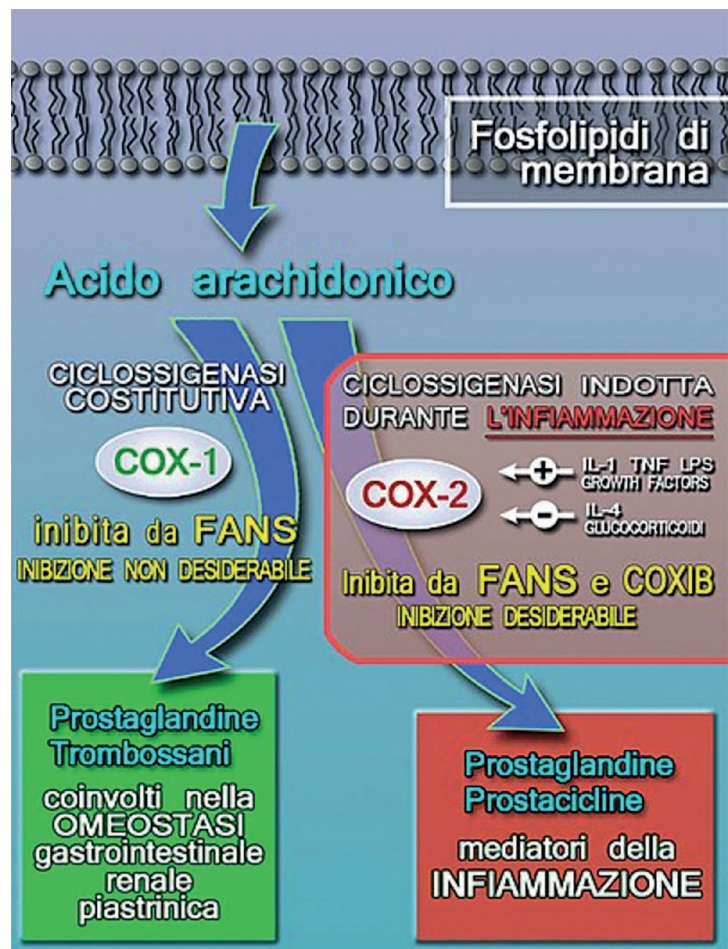
Le PG sono prodotte a partire dall'acido arachidonico delle membrane cellulari attraverso l'azione di un enzima chiamato cicloossigenasi o COX.

L'enzima COX esiste in due diverse isoforme:

-COX-1 e COX-2

La COX1 regola la sintesi delle PG prodotte in condizioni fisiologiche, mentre la COX- 2 viene prodotta solo nelle sedi in cui si verifica una infiammazione. Tuttavia nel rene la COX-2 è costitutivamente presente ed è necessaria per la normale funzione renale

L'effetto inibitorio, su entrambe le forme di COX, ad opera dei FANS tradizionali, produce, oltre alla soppressione della infiammazione e del dolore conseguente all'inibizione della COX-2, anche una serie di effetti dannosi non desiderabili sui meccanismi di protezione della mucosa gastrica, sulla funzione renale e sull'aggregazione delle piastrine, dovuta all'inibizione della produzione delle PG fisiologiche ad opera della COX-1 .



Dall'acido arachidonico si formano anche, per opera di una lipoossigenasi, altri prodotti chiamati leucotrieni (LTA₄, LTB₄). Queste sostanze sono coinvolte nell'induzione del processo infiammatorio, nelle reazioni allergiche, ma anche nell'insorgenza dell'asma, provocando broncocostrizione. Quando per effetto degli antiinfiammatori viene bloccata la produzione delle COX 1 e 2, si assiste ad un aumento della produzione di leucotrieni che giustifica un aumento della broncocostrizione ed il peggioramento dell'asma, di frequente riscontro durante l'uso dei FANS

LE PRINCIPALI CLASSI DI FANS

I FANS si possono suddividere in quattro grandi categorie: quelli che esercitano la propria azione inibendo entrambe le isoforme (o FANS non selettivi), quelli che inibiscono solamente la COX-2 (COXIB o FANS selettivi), quelli che sono relativamente selettivi per la COX-2 ma che in parte inibiscono anche la COX-1 e l'Aspirina che inibisce solamente la COX-1 ma in maniera irreversibile (con un effetto che si prolunga nel tempo anche dopo la fine della sua assunzione)

COX 2 inibitori selettivi

Etoricoxib (Algix®, Arcoxia®) - Celecoxib (Celebrex®)

COX-2 inibitori relativamente selettivi

Diclofenac (Voltaren®, Dicloream®..) - Meloxicam (Mobic®) - Nimesulide (Aulin®..)

COX 1 inibitori selettivi reversibili

Ibuprofene (Brufen®, Moment®..) - Naproxene (Naprosyn®, Synflex®, Momendol®..)

Ketoprofene (Oki®, Orudis®, Artrosilene®..) - Indometacina (Indoxen®, Liometacen®) - Piroxicam (Feldene®)

COX 1 inibitori selettivi irreversibili

Acido acetilsalicilico (Aspirina®)

Si potrebbe essere indotti a pensare che gli inibitori selettivi della COX-2, non interferendo con la produzione delle PG fisiologiche, siano farmaci privi o con pochi effetti collaterali. In realtà se questa classe di farmaci possiede certamente una minor gastrolesività, sono stati descritti un maggior numero di effetti collaterali cardiovascolari (ipertensione, infarto miocardico, ictus) conseguente all'inibizione di PG antitrombotiche a favore di PG con funzione invece protrombotica. Molti preparati di questa classe di FANS sono stati quindi ritirati dal commercio. In Italia sono presenti solamente l'Etoricoxib e il Celecoxib. Quest'ultimo comunque, alle dosi comunemente utilizzate, presenta un rischio cardiovascolare comparabile all'Ibuprofene e al Naproxene. Come precedentemente accennato inoltre, a seguito dell'inibizione della COX-2 renale, possono determinare una riduzione della funzionalità del rene allo stesso modo dei FANS non selettivi.

Negli ultimi anni sono inoltre emerse evidenze di come i FANS esercitino la propria azione antinfiammatoria anche con meccanismi indipendenti dall'azione sulle COX. Infatti agiscono inibendo la produzione di sostanze direttamente coinvolte nel processo infiammatorio, le citochine e le metalloproteasi, così come impedendo l'adesione di

cellule del sangue, i neutrofili, alla parete dei vasi e quindi la loro migrazione nei tessuti dove partecipano all'infiammazione locale.

Infine diverse ricerche, prevalentemente di laboratorio ma anche cliniche, hanno permesso di identificare un ruolo di supporto per alcuni FANS nella prevenzione e nella terapia di alcune neoplasie quando associati alla chemioterapia.

INDICAZIONI DEI FANS

■ INFIAMMAZIONE

I FANS si utilizzano soprattutto nella terapia dei processi infiammatori acuti o cronici, articolari e non articolari. Per esercitare un effetto antiinfiammatorio il dosaggio richiesto è superiore a quello normalmente usato per ottenere il solo effetto antidolorifico.

Nelle malattie muscolo scheletriche assicurano solamente un sollievo sintomatico del dolore e dell'infiammazione senza tuttavia arrestare, nella maggior parte delle malattie reumatologiche infiammatorie, l'evoluzione del danno anatomico-funzionale dell'articolazione

■ DOLORE

In genere il dolore è conseguente ad un processo infiammatorio. Spesso i FANS tuttavia vengono usati per ottenere una riduzione del dolore anche in assenza di un processo infiammatorio sottostante per la loro capacità di inibire la formazione delle prostaglandine che agiscono sui recettori periferici e sulla via di trasmissione del dolore.

■ PREVENZIONE DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA

Come è noto, l'Aspirina a basso dosaggio viene usata nella prevenzione dell'ischemia cardiaca da trombosi coronarica e dell'ictus cerebrale

■ FEBBRE

Benchè attualmente si utilizzi soprattutto il paracetamolo nel controllo della febbre, l'aspirina rappresenta ancora uno dei farmaci maggiormente utilizzati

I FANS SONO TUTTI UGUALI?

Oltre alla divisione in base alla selettività di inibizione delle due isoforme di COX, possiamo distinguere FANS a breve emivita (che vengono rapidamente metabolizzati a livello epatico ed eliminati dall'organismo) come ad esempio Ibuprofene, Ketoprofene, Diclofenac che richiedono più somministrazioni giornaliere, e farmaci a lunga emivita come ad esempio Naproxene. Celecoxib, Nimesulide, che vengono somministrati una o al massimo due volte al giorno. I primi sono da preferire nei pazienti anziani che hanno difficoltà ad eliminare i farmaci per una ridotta efficienza del fegato o dei reni.

I FANS possono essere acquistati in farmacia senza ricetta medica?

Alcuni FANS sono farmaci da banco, OTC (Over The Counter) e possono essere acquistati senza ricetta medica (Ibuprofene: es Moment®, Spididol®, Nurofen®, Buscofen® ed altri; Ketoprofene: per es Okitask, Diclofenac per es Voltadvance®, Naproxene per es Momendol®) In genere contengono quantità ridotte di farmaco e

sono utilizzati prevalentemente come antidolorifici. Dato il loro utilizzo per brevi periodi ed il basso dosaggio non presentano se non raramente effetti collaterali gastroenterici epatici o renali. E' opportuno ricordare tuttavia che, anche se acquistabili in autonomia è consigliabile consultare il medico curante o il farmacista prima del loro utilizzo.

Se il dolore non passa con la dose prescritta si possono assumere altri FANS o altre compresse dello stesso antinfiammatorio?

E' estremamente importante attenersi al dosaggio raccomandato. Gli effetti collaterali dipendono dalla durata ma soprattutto dal dosaggio di questi farmaci. E' necessario inoltre fare attenzione, come già detto precedentemente, soprattutto con i farmaci da banco, che possono venire assunti in associazione ai FANS prescritti dal medico curante con il rischio di oltrepassare il dosaggio consentito. L'associazione di due antinfiammatori non steroidei diversi determina infatti un marcato aumento del rischio di sviluppare effetti collaterali.

Quali possono essere i possibili effetti negativi causati dai FANS?

Sono riconducibili in gran parte al loro meccanismo d'azione.

Stomaco e intestino. Gli effetti indesiderati sono conseguenti all'inibizione della COX-1 gastrica. Le PG svolgono un importante ruolo nella sintesi e nella secrezione di muco e bicarbonati, che funzionano come una barriera all'azione del succo gastrico ma anche nella riduzione della stessa secrezione acida nello stomaco. Inoltre le PG aumentano il flusso sanguigno della mucosa e promuovono la proliferazione delle cellule epiteliali. Ne consegue che il più frequente effetto indesiderato è rappresentato dalla comparsa di bruciore allo stomaco anche a bassi dosaggi, utilizzati per pochi giorni. L'uso prolungato può favorire invece la formazione di vere e proprie ulcere della mucosa gastrica con il rischio di andare incontro ad un sanguinamento e/o ad una perforazione e/o ad una stenosi gastrica. Il rischio è 4 volte superiore rispetto a chi non assume FANS ed è dose dipendente, quindi aumenta tanto maggiore è il dosaggio del farmaco, e quanto più a lungo questo viene utilizzato.

Sia i FANS tradizionali che quelli COX-2 selettivi (COXIB) determinano la comparsa di effetti indesiderati.

Rene. Nel rene le prostaglandine regolano il flusso sanguigno e l'eliminazione di acqua e sali. Gli effetti indesiderati sono: la vasocostrizione del sistema arterioso renale e la ritenzione di sali e liquidi che determinano la comparsa di edemi periferici (soprattutto nei pazienti che assumono come antiipertensivi gli ACE-inibitori) e contribuiscono all'aumento della pressione arteriosa.

Apparato cardiovascolare: Tutti i FANS determinano un aumento della pressione arteriosa con un aumento della pressione sistolica. Questo aumento è maggiore per i COXIB rispetto ai FANS tradizionali e anche in questo caso è dose dipendente ed è più frequente quanto più a lungo si usano i farmaci. Le complicazioni più severe dell'ipertensione arteriosa mal controllata, a loro volta sono rappresentate dall'ictus,

dall'infarto, dallo scompenso cardiaco e dall'insufficienza renale.

Fegato. È un effetto indesiderato non legato all'inibizione delle PG ma piuttosto al sistema di eliminazione dei FANS dall'organismo, che avviene prevalentemente ad opera del fegato. Si verifica soprattutto nelle terapie prolungate nelle quali è consigliabile un regolare controllo delle transaminasi.

Cute. Tutti i FANS ma in particolar modo l'aspirina, possono determinare la comparsa di una reazione allergica cutanea, talora molto severa.

Altre sedi. Possono comparire varie manifestazioni allergiche tra le quali la rinite vasomotoria, l'edema angioneurotico, l'orticaria generalizzata, l'edema laringeo con broncospasmo, l'ipotensione e lo shock. Sia l'aspirina che i FANS possono causare broncospasmo

Come posso prevenire il rischio di ulcera?

La protezione dello stomaco normalmente avviene con l'utilizzo dei cosiddetti inibitori della pompa protonica che nei soggetti trattati con FANS riducono significativamente la comparsa di ulcere gastriche e duodenali.

Il loro uso tuttavia non è raccomandato in tutti i pazienti che iniziano una terapia con un FANS.

La gastroprotezione non è indicata se

- Il paziente non è a rischio di sviluppare un' ulcera gastrica e ha meno di 65 anni
- Il paziente utilizza i COXIB (purché non abbia fattori di rischio cardiovascolare)
- Nei pazienti post chirurgici senza una storia di eventi gastro-intestinali

La gastroprotezione è invece indicata se

- Il paziente fa uso cronico di FANS associato all'Aspirina
- Il paziente fa uso cronico di FANS/Aspirina abbia una storia di ulcera gastrica o duodenale o sanguinamento gastrointestinale
- il paziente oltre al FANS in cronico assume anche cortisone
- il paziente fa uso cronico di FANS ed è in terapia anticoagulante

INTERAZIONI PERICOLOSE

(CHIEDI AL MEDICO QUANDO USI ANCHE ALTRI FARMACI)

Spesso l'utilizzo di un FANS, specie nei pazienti anziani, è concomitante all'assunzione di altre medicine per la coesistenza di diverse altre malattie aumentando così la possibilità di interazioni pericolose tra farmaci.

Ciò si verifica soprattutto con le medicine che vengono vendute senza obbligo di ricetta medica (OCT). La quasi totalità degli antinfiammatori non steroidei circola nel sangue legato ad una proteina plasmatica, l'albumina, che a sua volta però lega anche un elevato numero di altri farmaci.

Il legame tra albumina e FANS è molto forte, perciò può succedere che l'antiinfiammatorio spiazzhi gli altri farmaci dall'albumina, aumentando la quota di farmaco libera, che

può superare la concentrazione massima tollerata e determinare così effetti tossici importanti. Una delle interazioni più importanti è rappresentata dalla contemporanea assunzione di anticoagulanti orali (Warfarin = Coumadin). Si può raggiungere pertanto una concentrazione libera di warfarin che supera la concentrazione massima tollerata. Ciò porta a rischio di sanguinamento ed emorragie anche gravi. Anche per i nuovi anticoagulanti, sempre più spesso utilizzati, l'uso concomitante di antiinfiammatori può aumentare il rischio di sanguinamento. Gli antiinfiammatori non steroidei, inoltre possono determinare ritenzione idrica e un aumento della pressione arteriosa portando ad una destabilizzazione del controllo pressorio. Infine la contemporanea assunzione di FANS e di alcuni antidepressivi (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, Prozac®, Sereupin®, Zoloft®, Elopram®, e altri) a causa di un effetto sinergico sulle piastrine, aumenta sensibilmente il rischio di sanguinamento a carico dell'apparato gastrointestinale.

Se utilizzo un FANS per via intramuscolare o come preparato topico (cerotti, creme) avrò gli stessi effetti collaterali?

La maggior parte degli effetti collaterali è legata alla dose assunta e per quanto tempo il farmaco viene utilizzato, ma il meccanismo d'azione di questi farmaci è lo stesso. Per questo motivo, ad esempio, gli effetti collaterali sull'apparato gastroenterico, renale e cardiovascolare sono gli stessi sia che il FANS venga assunto per bocca sia che venga utilizzato per via intramuscolare o rettale. Le creme ed i cerotti invece minimizzano la comparsa di effetti sistemici a causa del ridotto assorbimento del farmaco in essi contenuto (circa il 10% di quello ottenuto con i farmaci assunti per via orale si ritrova nel sangue). Mentre i cerotti permettono la liberazione di una dose stabile nel tempo, le creme e pomate possono essere utilizzate nelle aree non facilmente accessibili ai precedenti ma il loro assorbimento è più incostante. I gel sono assorbiti meglio delle creme. Gli effetti collaterali sull'apparato gastroenterico e su quello cardiovascolare sono minimi mentre una maggiore cautela deve essere usata nei pazienti con insufficienza renale ed epatica. Vi sono infine alcune segnalazioni di interferenza con gli anticoagulanti orali con comparsa di sanguinamenti anche gravi, per cui nei pazienti che utilizzano questi farmaci gli antiinfiammatori per uso locale dovrebbero essere utilizzati con cautela o evitati.

In ogni caso, dopo l'applicazione locale, dosi terapeutiche di FANS sono state riscontrate nel liquido sinoviale, nei muscoli e nelle fasce e per questo motivo il loro uso è consigliato dalle principali società di Reumatologia Europee e Americane come terapia iniziale, specie nell'artrosi delle mani e delle ginocchia.

Posso assumere i FANS in gravidanza?

Il loro utilizzo non è raccomandato. Durante il primo trimestre di gravidanza aumentano il rischio di aborto per una interferenza con l'impianto dell'embrione e nel terzo trimestre i FANS possono causare una precoce chiusura del dotto arterioso fetale e un aumento della durata della gestazione (le prostaglandine sono indispensabili per l'inizio del

travaglio e per l'espletamento del parto).

Gli antiinfiammatori non steroidei non dovrebbero essere utilizzati durante l'allattamento perché in gran parte passano nel latte materno. In loro vece può essere utilizzato il paracetamolo. Non ci sono dati sulla sicurezza dell'uso dei farmaci topici nel primo trimestre di gravidanza e questi farmaci dovrebbero essere evitati nel terzo trimestre, mentre nel secondo dovrebbero essere utilizzati per il più breve periodo possibile. Allo stesso modo si raccomanda di evitarne l'uso durante l'allattamento per il rischio di un passaggio del farmaco nel latte materno.

I bambini possono assumere i FANS?

Il paracetamolo e l'ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati nei bambini. L'Agenzia Italiana del Farmaco raccomanda di evitare l'uso di Aspirina o di ibuprofene come antifebbrili in bambini con infezioni virali o con disidratazione (ad esempio dopo vomito o diarrea) per il rischio di comparsa di una grave reazione cutanea (sindrome di Reye), nonché di evitare il loro uso per abbreviare la durata della sintomatologia in corso di infezioni delle vie respiratorie. Il paracetamolo quindi è l'antipiretico da preferire

Uso inappropriato dei FANS.

Circa un terzo delle ospedalizzazioni in Inghilterra e negli Stati Uniti per sanguinamento gastrico è riconducibile all'uso di un FANS. Tale fenomeno si giustifica soprattutto perché questi farmaci spesso sono prescritti senza un'opportuna valutazione dell'origine del dolore e quindi dell'effettiva necessità di un'azione antinfiammatoria ma al solo scopo analgesico, o, all'opposto, in pazienti che presentano fattori di rischio per la comparsa di eventi indesiderati. Le persone anziane sono particolarmente soggette a sviluppare questi eventi sia per la presenza di comorbidità (coesistenza di altre patologie) sia per l'assunzione di più farmaci che facilitano la comparsa di interazioni tra diversi preparati. E' stato stimato che dal 10 al 20% dei ricoveri nei reparti geriatrici sia legato alla comparsa di effetti collaterali da farmaci e i FANS rappresentano la causa più frequente.

L'artrosi è la più comune patologia degenerativa dello scheletro. Dai dati epidemiologici recentemente pubblicati emerge come in Italia, in maniera del tutto analoga al restante mondo occidentale, ne sia affetto il 9% della popolazione generale ed il 35% dei soggetti sopra i 65 anni di età. Gli antinfiammatori sono diffusamente utilizzati per il controllo sia del dolore acuto che del dolore cronico artrosico soprattutto quanto più il paziente presenta fasi di riacutizzazione caratterizzate da sintomi di tipo infiammatorio (versamento, dolore notturno, rigidità mattutina prolungata). Tuttavia l'utilizzo prolungato dei FANS espone i pazienti anziani alla comparsa di effetti collaterali.

Per questo motivo le principali associazioni dei reumatologi (American College of Rheumatology- ACR, European League Against Rheumatism (EULAR) e le società scientifiche (Osteoarthritis Research Society International-OARSI) consigliano, almeno inizialmente, un approccio non farmacologico. Per l'artrosi del ginocchio e dell'anca, che

rappresentano le più comuni localizzazioni, diversi studi hanno dimostrato come esercizi di mobilizzazione delle articolazioni, soprattutto in acqua, il rinforzo della muscolatura e la riduzione del peso corporeo riducono l'entità del dolore e la rapidità di evoluzione della malattia. Quando sia necessaria una terapia antidolorifica viene consigliato di iniziare con FANS ad azione locale prima di passare alla terapia orale o parenterale. Per alcuni pazienti che presentano controindicazioni all'utilizzo dei FANS e richiedano una terapia antidolorifica si raccomanda l'utilizzo del paracetamolo o del Tramadolo. Esistono inoltre tipologie di dolore che hanno poco miglioramento dall'uso degli antinfiammatori. Tipici esempi in ambito reumatologico sono rappresentati dalla sindrome fibromialgica o dalla polimialgia reumatica.

10 regole per ridurre gli effetti indesiderati dei FANS

- 01** Non assumere antiinfiammatori/antidolorifici non prescritti dal tuo medico e chiedere consiglio anche prima di assumere un prodotto da banco
- 02** Informare sempre il tuo medico su quali farmaci oltre al FANS si stanno assumendo per evitare eventuali interferenze
- 03** Non somministrare mai ad altri dei FANS (potrebbero essere pazienti a rischio o nei quali questi farmaci non possono essere prescritti)
- 04** Non superare mai la dose prescritta
- 05** Utilizzate i FANS sempre per il tempo consigliato dal medico curante
- 06** Preferire all'inizio prodotti applicati localmente (creme, cerotti)
- 07** Se la terapia è inefficace avverti il tuo medico
- 08** Non usare i FANS in gravidanza (come anti dolorifico e come antifebbre usare il paracetamolo)
- 09** Non somministrare mai FANS ai bambini (a meno che non vengano prescritti dal pediatra)
- 10** Informa sempre il tuo medico di qualsiasi effetto collaterale compaia a seguito dell'uso dei FANS in particolare se :
 - Compare una improvvisa riduzione della diuresi
 - Compare un aumento di peso improvviso con o senza gonfiore delle gambe, espressione di ritenzione idrica
 - Compare pallore cutaneo con o senza feci di colore nero, espressione di sanguinamento dallo stomaco

- Compaiono eruzione cutanee

In conclusione: quale FANS scegliere?

L'Agenzia Italiana del farmaco ha fornito delle indicazioni sull'utilizzo di questi farmaci:

- I diversi FANS mostrano scarse differenze nell'attività antinfiammatoria, c'è però da considerare la diversità della risposta individuale del paziente.
- La principale differenza che si riscontra tra i vari FANS risiede nell'incidenza e nel tipo di effetti indesiderati. Per questo motivo prima di iniziare la terapia, è opportuno che il medico prescrittore effettui una valutazione dei benefici e dei possibili effetti collaterali.

In linea generale:

- Il paracetamolo è il farmaco maggiormente utilizzato per il trattamento della febbre (azione antipiretica), poiché non è gastrolesivo; ma è controindicato in presenza di patologie epatiche. E' utilizzato anche come approccio iniziale nella terapia del dolore lieve moderato e nei pazienti con impossibilità ad assumere FANS
- L'acido acetilsalicilico (aspirina) a basso dosaggio (75-100 mg/die) è il FANS d'elezione per l'effetto anticoagulante piastrinico; controindicato ai bambini al di sotto dei 12 anni;
- Tutti i FANS non selettivi presentano il pericolo della gastrolesività: ketorolac, piroxicam, indometacina e acido acetilsalicilico sono i farmaci più potenti ma anche quelli che maggiormente possono determinare danni allo stomaco, diclofenac ibuprofene e naproxene sono a rischio intermedio mentre i Coxib (inibitori delle COX-2) sono i preparati a minor rischio.
- Tutti i FANS possono interferire con i farmaci antiipertensivi e quindi dovrebbero essere utilizzati con cautela nei soggetti con ipertensione mal controllata. Per i Coxib sono stati segnalati più frequenti effetti indesiderati per il sistema cardiovascolare
- I FANS non selettivi e selettivi non dovrebbero essere utilizzati nei pazienti in terapia con anticoagulanti

IL DOLORE COME MALATTIA

La prima definizione ufficiale di dolore risale al 1986 quando la IASP (International Association for the Study of Pain - 1986) definì il dolore come un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno.

Questa spiegazione alquanto nebulosa è la dimostrazione più evidente di quanto il dolore sia una malattia ancora sconosciuta, per la quale vengono spese definizioni e classificazioni che poco aiutano i pazienti a fare chiarezza sulla patologia che li affligge e che - forse per la sua complessità - viene affrontata non sempre nella maniera ottimale. Il dolore è un campanello d'allarme che "suona" quando qualcosa nel nostro organismo non funziona in maniera corretta, è una forma di difesa che mettiamo in campo per salvaguardarci.

La letteratura scientifica documenta come molte patologie siano diagnosticate perché il paziente si reca dal medico per accertamenti a causa del dolore. Sono questi i casi, campanello d'allarme o sintomo di un'anomalia, per i quali si parla di dolore utile.

Quando vengono a mancare queste caratteristiche d'utilità, il dolore viene definito inutile e deve essere trattato tempestivamente come una vera e propria malattia.

Dal punto di vista della classificazione, il dolore può essere definito in vari modi, a seconda che ci si basi sul suo andamento temporale oppure che si riferisca alle caratteristiche etiologiche e fisiopatologiche.

In base all'etiologia e alla fisiopatologia possiamo classificare il dolore in:

- dolore nocicettivo: causato da lesione tissutale reale o potenziale che provoca una stimolazione dei neuroni sensitivi
- dolore neuropatico: causato da lesioni o alterazioni croniche a carico dei nervi, piuttosto che da una loro stimolazione come accade nella sindrome del tunnel carpale o per un'ernia discale, che comprime una radice nervosa;
- dolore nociplastico o sensibilizzazione centrale : dolore che presenta un'alterazione della nocicezione (i sistemi neurobiologici coinvolti nella percezione del dolore), caratteristico di chi soffre di fibromialgia.

Spesso può avere una genesi mista, come capita per esempio quando si associano più problematiche, non solo reumatologiche

A sua volta il dolore nocicettivo può essere suddiviso in:

- dolore somatico: causato da lesione tissutale a carico del soma: pelle, muscoli, articolazioni
- dolore viscerale: causato da lesioni o alterazioni a carico degli organi interni: cuore, intestino, pancreas

Sulla base, invece, dell'andamento nel tempo il dolore può essere:

- dolore acuto: insorgenza improvvisa, temporaneo, recede spontaneamente o dopo trattamento efficace, spesso intenso. Esempi di dolore acuto possono essere le fratture, il dolore post partum, post chirurgico.
- dolore cronico: insorgenza lenta, persistente, ricorrente, spesso gravativo, bruciante

Quando il dolore perdura oltre la malattia che lo ha generato e si protrae nel tempo per un periodo superiore ai 3 mesi, esso perde il suo valore di "allarme" ed assume una connotazione di vera e propria malattia. Rappresenta una malattia invalidante per il 25% della popolazione italiana adulta

Il dolore cronico è una condizione patologica che accompagna il paziente in maniera continuata per un lungo periodo; in questo contesto, però, nell'ambito della giornata, il dolore può avere dei momenti di acuzie che possono essere legati a condizioni particolari. Si parla allora di breakthrough pain ((BTP) (dolore episodico intenso (DEI)) quando, rispetto al dolore di base, si presentano delle fasi acute improvvise di dolore non legate a fatti specifici. Questi episodi hanno un'insorgenza estremamente rapida, sono di elevata intensità e tendono a regredire spontaneamente nell'arco di 40' – 60'.

Il dolore cronico si accompagna ad ansia e depressione, disturbi del sonno e fatica. La presenza di un dolore persistente diffuso non può che avere ripercussioni sullo stato psicologico del paziente e sulla vita di relazione, lavorativa, sociale. La presenza di ansia e depressione al tempo stesso determina un peggioramento della percezione del

sintomo dolore.

COSA SONO GLI ANTIDOLORIFICI OPIACEI?

Gli antidolorifici oppiacei come la codeina, la morfina, che ne è l'alcaloide principale, e gli altri derivati semisintetici di quest' ultima molecola, sono farmaci analgesici, il cui principio attivo è derivato dall'oppio (ricavato dal lattice della pianta del papavero -papaver somniferum-).

L'oppio è la più antica delle droghe, già conosciuto dai Sumeri e dagli Egizi.

Le ricerche sulla composizione dell'oppio iniziarono alla fine del 18° sec. in Germania. Nel 1803 venne isolato il componente principale che venne chiamato morfina dal nome del dio greco del sonno. Negli anni successivi furono scoperte la codeina e la papaverina. Intorno al 1870 venne sintetizzata la diacetilmorfina, meglio conosciuta col nome di eroina, dal tedesco heroisch, con il significato di farmaco 'eroico', capace di superare ogni dolore.



Am. J. Ph.] 7 [December, 1901

BAYER Pharmaceutical Products

HEROIN—HYDROCHLORIDE

is pre-eminently adapted for the manufacture of cough elixirs, cough balsams, cough drops, cough lozenges, and cough medicines of any kind. Price in 1 oz. packages, \$4.85 per ounce; less in larger quantities. The efficient dose being very small (1-48 to 1-24 gr.), it is

The Cheapest Specific for the Relief of Coughs
(In bronchitis, phthisis, whooping cough, etc., etc.)

WRITE FOR LITERATURE TO
FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD COMPANY
SELLING AGENTS
P. O. Box 2100 40 Stone Street, NEW YORK

Nell'ambito della terapia del dolore, gli antidolorifici oppiacei sono considerati analgesici particolarmente potenti ed efficaci, e sono utilizzati nella pratica clinica per la gestione di una vasta tipologia di dolore di intensità medio-alta, sia acuto che cronico. Essi simulano nella struttura chimica gli oppiacei endogeni, denominati endorfine, vale a dire sostanze chimiche di natura organica prodotte dal cervello, nell' ipofisi, nei surreni e in alcuni tratti dell'apparato digerente, dotate di proprietà analgesiche e fisiologiche simili a quelle della

morfina e dell'oppio. Le endorfine sono coinvolte nella regolazione del ciclo mestruale, nella secrezione di altri ormoni, nel controllo dell'appetito e dell'attività gastrointestinale (motilità, secrezione digestiva, secrezione pancreatica), nella reazione allo stress e nella regolazione del sonno e della fame. Anche questi peptidi hanno i loro recettori in varie zone del sistema nervoso centrale dove si concentrano soprattutto nelle aree deputate alla percezione dolorifica. Le endorfine sembrano svolgere un ruolo anche nell'insorgenza dell'analgesia non farmacologica. L'attività delle endorfine può inoltre intervenire nei meccanismi che portano all'insorgenza dei fenomeni di dipendenza e di assuefazione farmacologica e nella crisi da astinenza.

Gli oppioidi sono da sempre noti come i farmaci analgesici più potenti. Sono classificati in base alla loro azione.

Gli effetti collaterali indesiderati più frequenti degli oppioidi sono: sonnolenza, nausea, vomito, stipsi, tutti sintomi che tendono però a scomparire dopo qualche giorno di somministrazione e possono essere neutralizzati facilmente con farmaci appropriati. A seconda del farmaco utilizzato le vie di somministrazione possono essere: orale, rettale, intramuscolare, endovenosa, sottocutanea, spinale e per via transdermica.

Come funzionano gli antidolorifici oppiacei?

Gli oppiacei agiscono legandosi agli specifici recettori che si trovano principalmente nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP) nonché nel tratto gastrointestinale, modulando le sensazioni dolorose. Gli effetti analgesici degli oppiacei sono dovuti ad una diminuita percezione del dolore, ad una ridotta reazione al dolore così come ad una maggiore tolleranza al dolore. I tre principali tipi di recettori presenti nel SNC sono stati denominati μ (mu), κ (kappa) e (δ), ma recettori oppiacei sono stati identificati anche sulle terminazioni dei nervi periferici, per cui una frazione significativa della attività antidolorifica potrebbe essere legata all'azione su questi recettori.

I farmaci oppiacei anche se dotati di proprietà simili, differiscono notevolmente tra loro per la potenza e la durata dell'azione analgesica, nonché sul ritardo che intercorre tra la loro somministrazione e l'insorgenza delle proprietà antidolorifiche. Alcuni farmaci, con l'aumento del dosaggio, vedono incrementare proporzionalmente i loro effetti mentre altri si caratterizzano per una sorta di effetto massimale tale per cui oltre un certo dosaggio i loro effetti non aumentano proporzionalmente con l'incremento della dose.

I diversi composti oppiacei possono essere suddivisi, sulla base della loro capacità di determinare una minore o maggiore analgesia, in oppiacei forti e oppiacei deboli. Tutti gli oppiacei forti hanno una capacità analgesica superiore a quella della morfina, considerata l'oppiaceo di riferimento. Ovviamente l'opposto accade per gli oppiacei deboli. La distinzione tra oppiacei deboli e forti è stata in parte superata dalla scala analgesica proposta dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) che ha proposto di suddividere gli oppiacei in quelli utilizzabili per il dolore lieve-moderato da quelli che sono utilizzabili per il dolore moderato-severo.

Nel primo gruppo rientra il Tramadolo (Contramal®, Tradonal® etc) e sostanze che spesso vengono usate in associazione con l'analgesico non oppiaceo paracetamolo

(Tachidol®, Co-Efferalgan®).

Nel secondo gruppo (dolore moderato-severo) l'oppiaceo più utilizzato è certamente la morfina e i suoi derivati: oxycodone da solo o associato a naloxone (OxyContin®) (Targin®) e tapentadolo (Palexia®).

PARACETAMOLO

Non è un antidolorifico oppiaceo ma rappresenta il primo approccio al dolore lieve-moderato. Sebbene introdotto in terapia più di 100 anni fa il paracetamolo rimane il farmaco più frequentemente consigliato da numerose società scientifiche come primo approccio al trattamento del dolore, in particolar modo nei pazienti più vulnerabili come gli anziani, i bambini, donne in gravidanza e soggetti che non possono assumere FANS (con insufficienza renale o malattie cardiovascolari) . Rispetto all' aspirina ha diversi vantaggi, anche se l'efficacia è paragonabile: può essere usato da chi soffre di ulcera, dagli asmatici, da chi è allergico all'aspirina, dai bambini con malattie virali (es. influenza, morbillo, raffreddore). Ha un modesto effetto antinfiammatorio come conseguenza della sua debole inibizione della ciclossigenasi, con una moderata selettività per le COX-2; ciò giustifica la scarsa attività di inibizione dell'aggregazione delle piastrine e la buona tollerabilità gastrica. Recenti ricerche hanno tuttavia evidenziato come l'effetto antidolorifico sia legato all'azione anche su meccanismi diversi di produzione del dolore. Infatti a livello cerebrale il farmaco è trasformato in una sostanza, AM-404, che ha una attività antidolorifica sia sul sistema nervoso centrale che su quello periferico, attraverso le vie discendenti serotoninergiche, attivando il sistema degli endocannabinoidi endogeni e inibendone il riassorbimento e l'eliminazione. Quando associato ad analgesici maggiori o ai FANS ne potenzia l'attività antidolorifica.

Essendo impiegato ampiamente nei bambini, viene frequentemente considerato un farmaco "poco tossico". In realtà il paracetamolo è un farmaco tossico per il fegato con un basso indice terapeutico, la differenza cioè fra dose terapeutica e dose tossica è piccola. Il sovradosaggio del farmaco rappresenta una delle più frequenti cause di insufficienza epatica fulminante, patologia che può portare alla necessità di un trapianto di fegato. E' importante quindi che siano rispettate sia le dosi prescritte sia l'intervallo di somministrazione fra una dose e quella successiva. La dose massima consentita per la terapia del dolore e della febbre è di 1 gr ogni 6 ore fino ad un massimo di 4 gr al giorno. La comparsa di effetti collaterali gravi è rara nei soggetti sani a dosi inferiori ai 4 gr die ma Il rischio di tossicità epatica aumenta in caso di interferenze con altri farmaci, di digiuno prolungato (insufficiente capacità metabolica del fegato) o di diete a basso contenuto proteico. Un'attenzione particolare deve essere posta quando il paracetamolo viene somministrato in pazienti che consumano elevate quantità di alcool, perchè potrebbe aumentare la tossicità sul fegato. Non possiede effetti tossici embriofetali o teratogeni e quindi può essere utilizzato in gravidanza per il trattamento del dolore o come antipiretico. L'allattamento al seno non ne esclude l'uso perché la quantità di farmaco presente nel latte materno è minima .

TRAMADOLO

È un analogo sintetico della codeina (precursore della morfina) ma si distingue dagli altri farmaci oppiacei per la sua bassa affinità per i recettori degli oppiacei (6000 volte inferiore a quello della morfina). È quindi un oppiaceo “debole”.

La sua azione sul dolore si esercita non solo legandosi ai recettori μ degli oppiacei nel sistema nervoso centrale ma anche attraverso una inibizione del riassorbimento della serotonina e della norepinefrina, bloccando così gli impulsi nocicettivi a livello spinale. Esistono diverse formulazioni del farmaco sia a rilascio immediato che a rilascio ritardato. La dose raccomandata nelle prime è tra i 50 mg ed i 100 mg ogni 6 ore con una dose massima di 400 mg al giorno. Tuttavia questa modalità di assunzione è caratterizzata da una alternanza di picchi ematici di farmaco (con conseguenti possibili effetti collaterali) e momenti in cui la concentrazione nel sangue è insufficiente a controllare il dolore. Sono quindi da preferire le formulazioni a lento rilascio che permettono di mantenere una concentrazione stabile nel sangue.

Il suo utilizzo non è raccomandato nei ragazzi di età inferiore ai 16 anni, nelle gestanti e durante l'allattamento, mentre dovrebbe essere utilizzato con cautela nei soggetti con insufficienza renale od epatica, con storia di epilessia o traumi contusivi cerebrali, depressione o abuso di farmaci. Può interagire con i farmaci antidepressivi, ansiolitici ed alcuni antibiotici (es eritromicina).

OPPIACEI PER DOLORE LIEVE MODERATO	OPPIACEI PER DOLORE MODERATO-SEVERO
CODEINA+PARACETAMOLO (Co-efferalgan®, Tachidol®)	BUPRENORFINA (Temgesic®, Subutex®)
TRAMADOLO (Contramal®, Fortradol®)	FENTANYL (Fentanest®)
	IDROMORFONE (Jurnista®)
	METADONE (Eptadone®)
	MORFINA (Ms Contin®, Oramorph®)
	NALOXONE+OXICODONE (Targin®)
	OXICODONE (Oxycontin®)
	TAPENTADOLO (Palexia®)

CANNABINOIDI

Con la definizione di cannabis terapeutica si identifica la prescrizione medica di cannabis e cannabinoidi allo scopo di trattare e modulare segni e sintomi di alcune malattie. Attualmente la loro prescrizione è limitata a particolari situazioni come forme di epilessia pediatrica o degli adulti resistente ai trattamenti usuali, come agente antinausea e vomito di terza linea nei soggetti sottoposti a chemioterapia, come antispastico nel contesto della sclerosi multipla come stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, come ipotensivo nel glaucoma, ma anche come analgesico per alcuni tipi di dolore come ad esempio nella sindrome fibromialgica

Il corpo umano produce naturalmente cannabinoidi. Il sistema degli endocannabinoidi gioca un ruolo essenziale nel controllo del dolore modulando l'attività di numerosi neurotrasmettitori e recettori coinvolti nella sua sensazione. E' composto da endocannabinoidi (come anandamide e 2-arachidonoilglicerolo), dai recettori CB1 e CB2 e da altri numerosi enzimi responsabili della loro sintesi e degradazione. I recettori CB1 si trovano in alte concentrazioni nel sistema nervoso centrale (ma anche negli organi periferici) dove modulano la nostra sensazione di dolore trasformando gli stimoli periferici dolorifici in segnali a livello del midollo e del cervello. Svolgono un ruolo centrale nell'interpretazione della sede e dell'intensità dolorosa ma anche sugli aspetti emozionali ed affettivi correlati a questi. I recettori CB2 sono coinvolti nella riduzione del dolore infiammatorio e dell'iperalgisia (risposta dolorosa esagerata ad uno stimolo in grado di provocare dolore). La cannabis, nota anche con il nome di canapa, è una pianta originaria dell'Asia centrale, i cui ingredienti attivi sono il THC (delta-9-tetraidrocannabinolo) e CBD (il cannabidiolo). Il THC è un analogo dei cannabinoidi endogeni e ha alta affinità per i recettori CB1. Il CBD ha invece bassa affinità per i recettori dei cannabinoidi ma aumenta le proprietà antidolorifiche del THC prolungandone la durata d'azione e diminuendone al contempo gli effetti collaterali, in particolare quelli a carico del sistema cardiovascolare e dell'apparato respiratorio. I preparati in vendita in Italia devono contenere concentrazioni note, stabili e titolate dei due principi attivi (ad esempio quelle preparate dall'Istituto Farmaceutico Militare e conosciuti come Cannabis FM2 e FM1 contengono rispettivamente THC in concentrazioni che variano dal 5% all'8% e CBD in concentrazioni variabili dal 7,5% al 12% e THC in concentrazioni dal 13% al 20% e CBD in concentrazioni <1%) La loro distribuzione è autorizzata dall'Organismo statale per la cannabis, attivo presso il Ministero della Salute. Inoltre da diversi anni alcune farmacie in Italia come prodotto galenico producono già altre formulazioni con concentrazioni di THC fino a 19%.. La cannabis per uso terapeutico può essere assunta attraverso differenti vie di somministrazione: via orale, come decotto o assunzione di olio oppure per via inalatoria mediante dei vaporizzatori specifici.

La cannabis terapeutica non può essere assunta se il paziente presenta una storia personale di disturbi psichiatrici e/o una storia familiare di schizofrenia, una storia

pregressa di tossicodipendenza e/o abuso di sostanze psicotrope e/o alcol, se il paziente è affetto da disturbi maniaco-depressivi, se sono presenti disturbi cardio-polmonari severi, (poiché l'utilizzo della cannabis può provocare ipotensione o ipertensione, sincope e tachicardia), in caso di grave insufficienza epatica, renale e soggetti con epatite C cronica, (poiché vi è un aumentato rischio di sviluppare o peggiorare una steatosi epatica), in caso di concomitante utilizzo di farmaci ipnotico-sedativi, farmaci antidepressivi o farmaci psicoattivi in generale, (poiché la cannabis può generare effetti additivi o sinergici) negli adolescenti e giovani adulti (a causa di alterazioni mentali che sono maggiori durante il completamento dello sviluppo cerebrale) e nelle donne in gravidanza o che stanno pianificando una gravidanza e donne che allattano al seno

Quando si usano gli oppiacei E QUALI SONO I RISCHI E GLI EFFETTI COLLATERALI?

Le varie linee guida di numerose Società Scientifiche (EULAR-European League Against Rheumatism-, ACR-American College of Rheumatology-) non prevedono l'uso degli oppiacei per i pazienti con dolore cronico articolare (es artrosi del ginocchio, dell'anca, della mano, dolore lombare), se non in assenza di alternative terapeutiche (inefficacia o controindicazioni ad utilizzare altri farmaci) e solamente per il più breve tempo possibile e alla dose più bassa efficace. Questi farmaci vanno quindi impiegati solo dietro prescrizione e stretto controllo medico, dopo un'attenta valutazione del paziente, delle malattie associate, del rischio di effetti collaterali e di dipendenza. E' stato dimostrato infatti come l'uso prolungato di questi preparati sia associato ad una graduale perdita di efficacia. Lo sviluppo dei fenomeni di tolleranza e dipendenza fisica a seguito di uso ripetuto costituisce una caratteristica tipica di tutta questa classe di farmaci. La tolleranza si manifesta con una riduzione dell'efficacia del farmaco e con la necessità di aumentare la dose per produrre la stessa risposta fisiologica. La dipendenza si riferisce ad un complesso insieme di cambiamenti nella omeostasi di un organismo che si verifica quando il farmaco viene a mancare.

Questo disturbo spesso si rivela quando la somministrazione di un oppiaceo è interrotta bruscamente, causando il fenomeno della astinenza. La dipendenza fisica colpisce praticamente tutti i pazienti in cui il dolore cronico sia stato per lungo tempo trattato con oppiacei. Altri effetti collaterali importanti, dovuti all'assunzione di dosi molto elevate, sono stati confusionali e quadri di depressione respiratoria che richiedono immediata assistenza medica. Gli oppiacei devono essere somministrati con cautela nei pazienti affetti da insufficienza renale, patologie polmonari ostruttive croniche (a causa dell'effetto depressivo il respiro), malattie del fegato oppure demenza. I pazienti che assumono oppiacei forti soprattutto se anziani, hanno un elevato rischio di fratture per cadute accidentali, strettamente dipendente dal dosaggio di farmaco assunto (tanto maggiore è il rischio quanto maggiore è il dosaggio della sostanza).

Questo rischio si minimizza invece con l'uso degli oppiacei deboli come codeina e tramadolo. Particolarmente importante poi è l'interazione con altri farmaci, come SEDATIVI

IPNOTICI (Triazolam, Halcion®, Minias®) con potenziamento della depressione del sistema nervoso centrale e in particolare della depressione respiratoria, TRANQUILLANTI (Bromazepam, Lexotan®, Tavor®), ANTIPSICOTICI, cui consegue aumentata sedazione e depressione respiratoria, INIBITORI DELLA MONOAMINOSSIDASI che rappresentano una controindicazione assoluta all'uso di tutti gli analgesici stupefacenti.

Di seguito vengono elencati i più comuni effetti collaterali:

- Eventi avversi che si riducono nel giro di pochi giorni (tolleranza)
- Nausea, vomito
- Sonnolenza
- Secchezza della bocca
- Eventi avversi che persistono durante il trattamento
- Stitichezza
- Prurito
- Ritenzione urinaria
- Alterazione dell'umore, eccessiva sedazione, allucinazioni, confusione mentale, delirio
- Depressione respiratoria

I farmaci oppiacei possono essere acquistati in farmacia?

I farmaci oppiacei sono dispensati ai pazienti in farmacia solo ed esclusivamente dietro presentazione di prescrizione medica.

In conclusione, in merito ai farmaci oppiacei, bisogna ricordare che:

- devono sempre essere prescritti da un medico ed assunti nei modi e nei tempi da lui consigliati
- necessitano obbligatoriamente di ricetta medica per l'acquisto
- possono essere prescritti per il trattamento del dolore severo indipendentemente dalla sua natura (dolore conseguente a tumori, a traumi, a fratture, ad interventi chirurgici, a coliche)
- E' possibile la prescrizione dei medicinali contenenti analgesici oppiacei in associazione con altri principi attivi non stupefacenti (es: composizioni medicinali a base di codeina e paracetamolo) con la ricetta da rinnovarsi volta per volta o con la normale ricetta del SSN

Chi può prescrivere la cannabis terapeutica?

Qualora lo ritenessero appropriata, i medici ospedalieri dei reparti di anestesia, centri di terapia del dolore, neurologia, malattie infettive, oncologia, oculistica, reumatologia, radioterapia, psichiatria e cure palliative. La terapia avrà una durata di sei mesi, rinnovabile, e la prima prescrizione sarà fatta dentro l'ospedale dopo di che il paziente riceverà una ricetta rossa non ripetibile anche dal medico di famiglia.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1 Ahmadi M, Bekeschus S , Weltmann KD, Woedtke T and Wende K Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors : RSC Med. Chem., 2022, 13: 471
- 2 Bannuru RR, . Osani MC, , Vaysbrot EE, Arden NK, BennellK, . Bierma-Zeinstra SMA ¶ #, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojian, Underwood TM McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil* 2019; 27: 1578e1589
- 3 Bao W, and Lincoff AM, for the PRECISION Trial Investigators Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis *N Engl J Med* 2016;375:2519-29
- 4 Bruno A, Taconelli S, Patrignani P Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and perspectives. *Bas. Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 114: 56-63.
- 5 Crofford LJ. Use of NSAID in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15 (suppl 3) S2
- 6 Dalgaard F, Mulder, H, Wojdyla DM, Lopes RD, Held C, Alexander JH, De Caterina R,; Washam JB, Hylek EM, Garcia DA, Gersh BJ, ; Wallentin L, Granger CB, Al-Khatib SM, Patients with Atrial Fibrillation Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants in the ARISTOTLE Trial 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041296
- 7 Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings *Immunopharmacology*; 2013: 201-232
- 8 Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J 2019 American College of Rheumatology/ Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Feb;72(2):220-233

- 9 Mallet C, Desmeules J, Pegahi R, Eschalier A An Updated Review on the Metabolite (AM404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (Acetaminophen): Experimental Evidence and Potential Clinical Impact J Pain Res 2023; 16: 1081-1094
- 10 Moore N & Scheiman JM Gastrointestinal safety and tolerability of oral nonaspirin over-the-counter analgesics Postgraduate Medicine, DOI:10.1080/00325481.2018.1429793
- 11 Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Thomas F, Lüscher TF, Libby, Husni E, Graham DY, Borer JS, Wisniewski LM, Wolski, KE., Wang Q, Menon V, Ruschitzka F, Gaffney, M, Beckerman B, Berger MF, Oscanoa TJ, F. Lizaraso F, Carvajal A, Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis Eur J Clin Pharmacol 2017 DOI 10.1007/s00228-017-2225-3
- 12 O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics Commonly used by older Adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. Am J Ger. Pharmacother. 2012; 10: 331-342.
- 13 Ozleyen A, Yilmaz YB, Donmez S, Ataly HN, Antika G, Tumer TB: Looking at NSAIDs from a historical perspective and their current status in drug repurposing for cancer treatment and prevention J Cancer Res Clin Oncol 2023, 149:2095–2113
- 14 Pasero G, Marson P. Piccola storia della terapia antireumatica.II. L'aspirina. Reumatismo 2010; 62: 148-56.
- 15 Pasero G. Marson P. Piccola storia della terapia antireumatica III I farmaci antiflogistici non steroidei Reumatismo, 2010; 62(3):225-232
- 16 Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. Biochimica et Biophysica Acta. 2014
- 17 Pirmohamed M, Sally J, Shaun Meakin S, Green C, Andrew K, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM Adverse drug reactions as cause of admission to hospital:prospective analysis of 18 820 patients BMJ 2004, 329: 15-19
- 18 Robert JL Jackson II, Morrow JD Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout pag 687 in Goodman & Gilman The pharmacological basis of therapeutics Hambard & Limbird Editors XX Edition New York 2001

[illegible]

ANNOTAZIONI

Nella tua Regione rivolgiti a:

