

GESTIONE APPROPRIATA DEL DOLORE NELLE MALATTIE ARTRO-REUMATICHE

*Cadelo M., °Orlando L., §Orlando G.

*MARCELLO CADELO - Medico Specialista Reumatologo,

°LUIGI ORLANDO- Medico Specialista Nefrologo e MMG,

§GIOVANNI ORLANDO - Farmacista

Secondo la definizione della IASP (International Association for the Study of Pain - 1986): e secondo l'associazione dell'O.M.S. il **dolore** è "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, presente o potenziale, o descritta in termini di danno".

Esso non può essere descritto veramente come un fenomeno sensoriale, bensì deve essere visto come la composizione:

-di una parte percettiva (la nocicezione) che costituisce la modalità sensoriale che permette la ricezione ed il trasporto al sistema nervoso centrale di stimoli potenzialmente lesivi per l'organismo

-di una parte esperienziale (quindi del tutto privata, la vera e propria esperienza del dolore) che è lo stato psichico collegato alla percezione di una sensazione spiacevole.

Il dolore viene quindi esperito sia come una sensazione fisica, che comporta appunto il coinvolgimento degli organi di senso e che è quindi intesa come coscienza consapevolezza di uno stimolo doloroso, sia come esperienza emozionale, percepita a livello cognitivo come intensa sensazione spiacevole, sgradevole, di sconforto, che porta ad un comportamento reattivo.

Il dolore è quindi da considerarsi globalmente come esperienza multidimensionale, strettamente correlata alla dimensione affettiva e cognitiva e dipendente in parte anche dalle esperienze passate, dalla struttura psichica e da fattori socio-culturali.

Esso costituisce un sintomo di malattia e può talora rivestire un significato vitale, un sistema di difesa, quando rappresenta un segnale d'allarme per una lesione tissutale, essenziale per evitare un danno; ciò avviene per lo più nelle forme acute di malattia; diventa francamente patologico quando si automantiene, perdendo il significato iniziale e diventando a sua volta una malattia, nella malattia una sindrome dolorosa cronica causa di sofferenza ed invalidità.

Dal punto di vista eziologico il dolore si può distinguere in:

Dolore nocicettivo basato primitivamente sull'irritazione dei sensori di dolore (nocicettori) e trasmissione degli impulsi (trasmissione di dolore) al sistema nervoso centrale;

Dolore neuropatico in seguito a lesioni del sistema nervoso periferico o del sistema nervoso centrale (es.

dopo amputazione, paraplegia, infezioni da herpes, polineuropatia diabetica);

Dolore funzionale in seguito a disturbi funzionali come: mal di schiena causato da cattiva postura e movimenti abitudinali disfunzionali, e meccanismi psicosomatici e riflessivi vegetativi come:

-Attivazione del sistema nervoso simpatico in stati di ansia

-Attivazione del sistema nervoso parasimpatico in stati di depressione

-Aumento di tono muscolare in situazioni di stress emotivo

Dolore misto : associazione di dolore nocicettivo e neuropatico.

Il dolore in corso di malattie reumatiche croniche ha un ruolo primario sia come indice di attività e severità di malattia ma anche nel contesto di una valutazione prognostica a lungo termine, condizionando le richieste del paziente in termini di numero di visite, rischio di ospedalizzazione, richiesta di farmaci e determinando la compliance del paziente nei confronti dei vari regimi terapeutici.

Il dolore rappresenta l'Area di salute nella quale i paziente affetti da malattie reumatiche esprimono una aspettativa di miglioramento ed è la causa principale di richiesta di intervento medico da parte loro, per cui tanto lo Specialista Reumatologo quanto il Medico di Medicina Generale si trovano a dovere gestire in prima istanza questo problema, per potere riconoscere, attribuire il giusto peso nel contesto della malattia, e curare, i diversi sintomi dolorosi a carico dei vari organi ed apparati.

Un corretto approccio alla problematica dolore nel paziente reumatologico richiede una attenta anamnesi, soprattutto in relazione alle caratteristiche sopra citate del dolore: evoluzione, comparsa localizzazione ed irradiazione; talora infatti insuccessi terapeutici derivano da un errato inquadramento della tipologia di dolore che si deve affrontare.

Il dolore meccanico è caratterizzato dal fatto che si scateni o che comunque peggiori con il movimento e l'attività fisica, è aggravato dal carico e trova giovamento con il riposo. Questa tipologia di dolore è quella che più frequentemente si riscontra nei paziente affetti da osteoartrosi che è una patologia di tipo meccanico-degenerativo in cui carico e movimento costituiscono sempre elementi determinanti o aggravanti il dolore.

Il dolore di tipo non meccanico può risultare di natura flogistica, neuropatica, muscolotensiva o psicogena. Tali tipologie di dolore appaiono accomunate dalla caratteristica di non insorgere in relazione al carico. Il dolore infiammatorio, tipico di patologie quali l'Artrite Reumatoide, la Artrite Psoriasica e la Spondilite Anchilosante, si accompagna tipicamente a rigidità ed

astenia, peggiora a riposo e migliora con il movimento, ha generalmente una buona risposta ai corticosteroidi e talora si accompagna a sintomi sistemici. Caratteristico è il dolore muscolo tensivo, anche esso presente prevalentemente di notte ed al risveglio, non si associa a rigidità ed è collegato anche a disturbi del sonno, parestesie ed astenia. Il dolore neuropatico è di tipo "critico", a volte puntorio-trafittivo, spesso impedisce l'utilizzo della parte dolente ed è aggravato dalla attività fisica. Il dolore psicogeno è causato dalla amplificazione della componente affettiva dell'individuo, di solito in uno stato psicologico di disagio. Peggiora con le situazioni di stress e con gli stati d'animo tendenzialmente depressi.

Il dolore cronico è quindi un problema sanitario specifico, quasi una "malattia nella malattia".

Studi epidemiologici indicano che, in media, il 25% della popolazione adulta risulta affetta da dolore cronico e che in circa i due terzi dei casi questo è legato ad una affezione muscoloscheletrica.

Prevalenza del dolore cronico: sinossi degli studi clinici: (da Salaffi: Reumatismo 2003 Vol.55)

Autore	Nazione	Prevalenza %		
Crook et al., 1984	Canada USA	11 10+2	intervista telefonica	> 2 sett > 3 mesi
Sternbach et al., 1986	Danimarc a Danimarc	9 9 30	intervista telefonica ?	> 3 mesi ? persistent
Frolund et al., 1986	a USA	8 40	questionari- postale	e > 6 mesi
Andersen et al., 1987	Svezia USA Finlandia	14+2 0 17+4	questionari- postale	> 1 mese ? > 3 mesi
VonKorff et al., 1988	UK Svezia UK	5 7 18	postale prospettico- osservazionale	> 3 mesi > 3 mesi > 3 mesi
Brattberg et al., 1989	UK UK USA	13 46.5 13	valutazione clinica intervista	> 3 mesi > 1 mese > 1 mese
Magni et al., 1990	Italia UK	24 23.1	telefonica questionari- postale	> 3 mesi > 3 mesi > 3 mesi
Mäkelä et al., 1991	Australia Finlandia	14.1 18.6	questionari- postale	? > 3 mesi
Bowsher et al., 1991	Ungheria UK Spagna	40 32.7 53.8	questionari- postale	> 3 mesi > 3 mesi ?
Andersson et al., 1993	Australia Svezia UK	23.4 27.8 37	questionari- postale intervista+esam	1-3 mesi >3 mesi > 3 mesi
Croft et al., 1993	Olanda	11	e clinico	
Elliot et al 2001		44.4	questionari- postale	

E' chiaro che l'esperienza del dolore cronico in questi pazienti determina significativi riflessi sulla sfera cognitiva, affettiva e comportamentale, determinando una profonda modificazione della qualità di vita del paziente in senso deteriore. Dati di letteratura hanno documentato che i costi sociali complessivi in termini di costi dei servizi sanitari, dei farmaci, assenza dal

lavoro, oneri finanziari e previdenziali ecc- del dolore cronico sono addirittura superiori a quelli rilevati in corso di patologie a più ampia distribuzione epidemiologica quali neoplasie e malattie cardiovascolari. Queste considerazioni associate al considerevole impatto che il dolore cronico muscolo scheletrico ha sul paziente e sui caregivers, alle complesse interazioni sullo stato psicoaffettivo ed alle rilevanti conseguenze socio-economiche, hanno pertanto comportato l'esigenza di una valutazione globale dello stato di salute del paziente che tenga conto, non solo delle caratteristiche cliniche e temporali del dolore, ma anche degli esiti più rilevanti ad esso correlati come il benessere fisico, mentale e sociale.

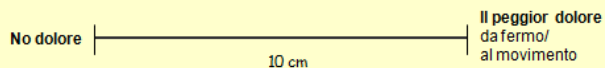
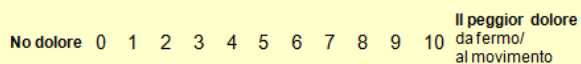
Per tale motivo le linee guida formulate dall'EULAR e dalle altre società scientifiche e gruppi di studio che hanno fornito le raccomandazioni più eminenti in merito, hanno tenuto conto di tutti questi aspetti ed hanno incluso, tra i parametri di risposta al trattamento, non solo la valutazione del dolore ma anche l'impatto che esso determina sulla qualità di vita e sulla disabilità fisica e lavorativa.

L'introduzione delle scale di valutazione verbali, numeriche e visuo-analogiche del dolore rappresenta il primo step della valutazione integrata della componente soggettiva del dolore.

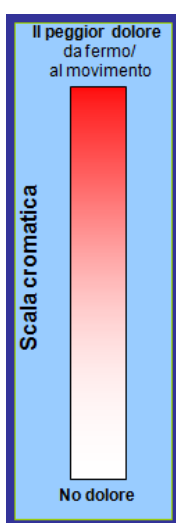
Le Scale Verbali prevedono di chiedere al paziente di descrivere l'intensità del dolore percepito scegliendo tra: nessun dolore, molto lieve, lieve, moderato, forte, molto forte.

Scala Verbale	
• Nessuno	0
• Molto lieve	1
• Lieve	2
• Moderato	3
• Forte	4
• Molto forte	5

La Scala Numerica si distingue in Scala Analogica Visiva (VAS) e Scala Numerica Verbale (VNS / NRS Numeric Rate Scale) e prevede rispettivamente di chiedere al paziente di quantificare l'intensità del dolore percepito posizionando su apposito strumento l'indicatore di intensità del dolore oppure esprimendo un punteggio da 0 a 10, dove 0=nessun dolore, 10=dolore insopportabile.

Scala visiva analogica**Scala numerica**

Altra possibilità di valutazione è la **scala cromatica analogica** continua in cui la scala analogica è sostituita da una striscia colorata, sfumata in rosso e montata su di un regolo.



L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1996 ha proposto una scala di valutazione del dolore in prima istanza di tipo oncologico e successivamente adottata anche come linea-guida per il trattamento del dolore muscoloscheletrico. Questa scala consta di tre livelli e si basa fondamentalmente sulle scale visuoanalogiche citate:

Dolore lieve (valutazione del dolore secondo scala visuo-analogica –VAS– da 1-4)

Dolore di grado lieve-moderato (VAS 5-6):

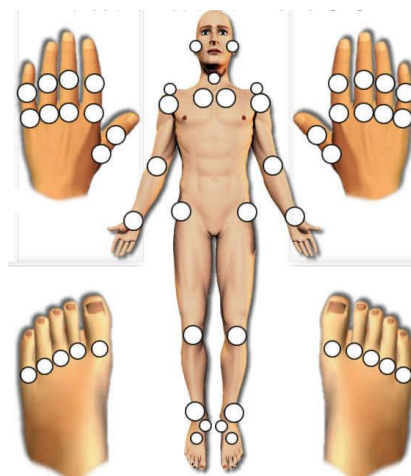
Dolore grave o da moderato a grave (VAS 7-10)

Sulla scorta di tale scala è possibile elaborare una strategia "a gradini" attraverso la quale verranno utilizzati farmaci con crescente potenza analgesica in base all'intensità del dolore riferita dal paziente.

In Reumatologia il determinante principale del dolore è chiaramente costituito dalla flogosi, che caratterizza tutte le artropatie infiammatorie ma che svolge un ruolo non indifferente anche in tutte le patologie classicamente meccanico-degenerative quali

l'osteoartrosi in cui è comunque presente, soprattutto nella fase di riacutezza, una quota flogistica a livello sinoviale. Ciò costituisce razionale all'utilizzo, ad esempio, dei FANS anche nel dolore artrosico.

Risulta evidente che, indipendentemente dalle strategie terapeutiche suggerite dalle linee guida, prime fra tutte quelle dell'OMS, che sono estensivamente applicabili anche in ambito reumatologico, il controllo completo della malattia di base, risulta essere il primo strumento che consente di controllare il dolore soprattutto nei pazienti con artropatie infiammatorie quali la Artrite Reumatoide, le Spondiloartriti sieronegative e la Artropatia psoriasica. In tali malattie infatti, il dolore rappresenta un aspetto non solo integrante del quadro clinico della malattia ma anche un elemento fondamentale nell'assessment del paziente e, di conseguenza, nella valutazione della attività di malattia e nel bilancio sulla qualità di vita del paziente. Ciò risulta evidente anche in considerazione del fatto che indici come la scala visuoanalogica del dolore o il numero di articolazioni dolenti sono elementi che fanno parte degli score di valutazione dello status di malattia, ad esempio nei pazienti con artrite reumatoide, e che rappresentano elementi costitutivi degli outcome clinici inclusi negli studi di efficacia farmacologica relativi al trattamento di questa malattia.



- 0= Non dolente
- 1= dolente alla palpazione
- 2= dolente e reattivo alla palpazione

Indice di Ritchie (0-78): Il suo valore è parte integrante del calcolatore Disease activity score per la valutazione clinica del paziente con artrite reumatoide

Stesso discorso vale per le altre forme di artropatia infiammatoria quali la Artrite psoriasica e le Spondiloartriti. Anche in questi casi il controllo ottimale della malattia di base consente un controllo soddisfacente del sintomo dolore, ed un paziente in

remissione stabile il più delle volte non lamenterà dolore.

Le acquisizioni patogenetiche su questo gruppo di malattie hanno consentito nel corso degli anni di mettere a punto tutto un armamentario terapeutico che, partendo dai classici farmaci *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug* (DMARD) comprendenti un'ampia ed eterogenea gamma di molecole (idrossiclorochina, sulfasalazina, methotrexate, Leflunomide, Ciclosporina A) che rappresentano oggi il primo step terapeutico nel trattamento di queste malattie, è arrivato ai cosiddetti farmaci "biologici", che agendo su specifici effettori molecolari e/o cellulari che costituiscono importanti mediatori dei processi flogistici articolari nelle principali artropatie infiammatorie divengono farmaci in grado di interferire con i meccanismi patogenetici di malattia colpendo dei "target" sempre più precisi e selettivi. Tra questi farmaci è possibile citare molecole come infliximab, adalimumab, ed etanercept che sono i primi anti TNF alpha, anakinra, Rituximab, e negli ultimi anni Tocilizumab che inibisce la IL6, Abatacept che inibisce l'attivazione dei T linfociti e la costimolazione, Golimumab e Certolizumab,; ognuna di queste molecole vanta una ricca letteratura che ne dimostra l'efficacia nel controllo del dolore infiammatorio sia nella Artrite reumatoide che nella Artrite psoriasica e nella Spondilite anchilosante.

Il problema della gestione del dolore nell'ambito della Medicina generale viene quindi confinato a quel gruppo di pazienti la cui malattia non è ben controllata dalla terapia di fondo e che necessita quindi di un supporto antidolorifico in cronico. Viene da se che in questa categoria di pazienti il primo passo è un nuovo "referral" allo specialista di riferimento che dovrà valutare se sussistono i criteri per uno switch terapeutico, cosa frequentemente possibile vista la ampia gamma di molecole disponibili. A parte ciò, la strategia terapeutica applicabile nel controllo del dolore può perfettamente essere quella a gradini suggerita dall'OMS.



In genere in queste patologie il paracetamolo risulta insufficiente nel controllo del dolore in caso di

malattia attiva, per cui la maggior parte dei pazienti e dei medici utilizza un FANS per cercare di controllarlo. I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), comprendenti gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2 (COX-2), sono agenti sintomatici che non condizionano la tendenza dell'AR alla distruzione dell'articolazione e, pertanto, non ne modificano il destino a lungo termine. Ciò è chiaramente esemplificato in numerosi trials clinici nei quali a un gruppo di pazienti è stato somministrato un DMARD e al gruppo di controllo, invece, è stato somministrato placebo includente FANS. Il fatto che i FANS riducano la tumefazione e il dolore può mascherare l'evoluzione persistente e distruttrice della malattia ed il loro utilizzo in ogni caso non influisce sulla progressione radiologica.

Tutti i FANS di 1° generazione inibiscono sia la COX 1, che la COX 2. L'inibizione della COX 2 risolve i sintomi della flogosi; l'inibizione della COX 1 produce effetti indesiderati. Ovviamente, più un FANS è affine alla COX 1, maggiori saranno la gastrolesività e gli altri effetti collaterali (v. ketorolac, flurbiprofene, suprofen); meno un FANS è affine alla COX 1, minori saranno la gastrolesività e gli altri effetti collaterali (v. diclofenac, sulindac, meclofenamato). La somministrazione orale dei FANS acidi può avere effetto lesivo sulla mucosa gastrica (gastrite e ulcera), allora l'assunzione deve avvenire a stomaco pieno. I FANS non acidi nacquero proprio per cercare di evitare questo effetto lesivo, ma in realtà la gastrolesività viene ridotta, ma non scompare perché non dipende solo dall'acidità dei FANS, ma dal loro meccanismo d'azione. I FANS inibiscono le prostaglandine e questo, a livello gastrico, riduce la produzione di fattori protettivi esponendo la mucosa agli effetti lesivi dei farmaci. Anche la somministrazione per via parenterale ha effetto gastrolesivo. Questo è il limite dei FANS.

I FANS più gastrolesivi sono quelli che presentano un carbossile (gruppo acetico, gruppo salicilico,...). FANS meno gastrolesivi sono quelli non acidi.

Una storica metanalisi pubblicata oltre quindici anni addietro ha messo a raffronto la gastrolesività di singoli FANS in diversi RCT. Da questi dati sembra emergere una significativa, minore gastrolesività dell'ibuprofene rispetto agli altri FANS. Peraltro la introduzione in commercio degli inibitori selettivi della COX1 ha modificato la pratica clinica quotidiana del trattamento delle forme dolorose dell'apparato locomotore. Gli entusiasmi iniziali relativi a queste molecole sono tuttavia stati ridimensionati alla luce del rapporto costi benefici e di un profilo di tollerabilità sostanzialmente sovrapponibile agli altri FANS. Due importanti RCT danno stessa efficacia sul controllo del dolore in pazienti con artrite reumatoide e osteoartrosi con: celecoxib, diclofenac e naprossene.

Per ridurre il rischio di sanguinamento e perforazione di ulcera associata all'uso dei FANS occorre che il MMG prenda in considerazione tutte le possibili strategie per prevenire il maggior numero di eventi nei pazienti da sottoporre a trattamento con questi farmaci. Molti pazienti infatti continuano ad assumere FANS laddove un semplice analgesico, come il paracetamolo, produrrebbe gli stessi benefici con una minore tossicità. Inoltre, quando è necessario impiegare un FANS, la scelta dovrebbe ricadere sull'ibuprofene e sul naproxene in virtù dei dati disponibili che ne dimostrano la migliore tollerabilità gastrointestinale e forse anche cardiovascolare. (BIF XV N.1 2008,AIFA). Infine, poiché il rischio aumenta in modo significativo all'aumentare della dose e della durata del trattamento, è prudente iniziare la terapia con basse dosi e di breve durata. La scelta della profilassi migliore si dovrebbe basare su un'attenta considerazione dei fattori di rischio individuali. Queste semplici indicazioni, se seguite, rappresentano una strategia concreta per prevenire molte delle complicanze correlate all'uso dei FANS.

Dal secondo gradino della scala OMS vengono introdotti in terapia i farmaci oppioidi.

Numerosi lavori hanno avvalorato l'utilizzo degli oppioidi nel dolore cronico reumatico anche in relazione ad una documentata attività antinfiammatoria di questi farmaci.

Gli analgesici oppioidi, non utilizzati nel nostro Paese fino a qualche anno fa, cominciano ad avere un ruolo anche nell'armamentario terapeutico dei Reumatologi e dei MMG.

Gli analgesici oppioidi erano denominati un tempo analgesici narcotici (cioè che causano sonno o perdita di consapevolezza unitamente al manifestarsi dell'effetto analgesico). In realtà il valore terapeutico degli oppioidi risiede nella loro capacità di provocare analgesia senza causare il sonno (narcosi). Il termine "oppiaceo", ampiamente usato fino agli anni '80, descriveva ogni agente naturale o sintetico derivato dalla morfina, cioè un insieme di composti strutturalmente ad essa correlati. I peptidi cerebrali scoperti negli anni '70 hanno imposto una variazione di nomenclatura. I peptidi endogeni non sono infatti correlabili alla morfina dal punto di vista strutturale, ma le loro azioni farmacologiche sono simili a quelle della morfina. Il termine **oppioidi** è quindi nel corso degli anni subentrato ad indicare una sostanza farmacologicamente simile all'oppio o alla morfina, sia di natura endogena (*encefaline, endorfine, dinorfine*) che di natura sintetica o semisintetica. Tra i lavori che hanno valutato l'efficacia di questa classe di farmaci nel trattamento del dolore in reumatologia, ve ne sono alcuni circa l'efficacia del fentanyl nella formulazione transdermica con buon profilo di efficacia e tollerabilità, altri sulla buprenorfina transdermica ed una ampia letteratura concernente il

tramadolo, analgesico ad azione centrale, utilizzato nel trattamento del dolore in pazienti affetti da osteoartrosi ed artrite reumatoide.

Principali oppioidi utilizzati in terapia del dolore

Fentanil	Morfina	Tramadololo	Oxicodone	Idromorfone	Buprenorfina
-cer. transd.: 12, 25, 50, 75 , 100 µg/h.	Morfina solfato -os UD fl. 10mg/5 ml , 30 mg/5ml ;os gtt 20mg/ml ;scir.	Tramadololo cloridrato -os gtt 100mg/ ml -cps 50, 100 CR, 150, 200 mg -f. im iv 100mg/ 2ml.	Oxicodone cloridrato -cpr r.p 5, 10, 20, 40, 80mg.	Idromorfone cloridrato -cpr r.p 4, 8, 16, 32mg.	Buprenorfina cloridrato -cer. transd. : 35, 52,5, 70 µg/h.

(“Il dolore cronico in Medicina Generale”, Ministero della Salute).

In sintesi quindi nelle artropatie infiammatorie se la terapia di fondo riesce ad ottenere una remissione completa il paziente non avrà, in genere, dolore o se questo persiste in minima parte può essere controllato anche tramite la semplice introduzione in terapia di bassi dosaggi di prednisone. Nel caso di pazienti con malattia attiva, che presentano dolore cronico e richiedono frequentemente l'intervento del medico, nelle more di ottenere uno switch terapeutico ad altra terapia di fondo, il dolore andrà sostanzialmente controllato con FANS ed eventualmente con oppioidi, seguendo misure ed indicazioni fin qui riportate.

Per quanto riguarda l'osteoartrosi e la sindrome fibromialgica esse rappresentano altri due importanti patologie la cui estrinsecazione clinica prevalente è sovente costituita dal sintomo dolore e che rivestono, per frequenza e costi sociali, un ruolo importante nell'ambito del problema dolore nelle malattie reumatologiche.

La osteoartrosi è senza alcun dubbio la malattia cronica di più frequente riscontro nella popolazione ed inoltre rappresenta la causa più comune di disabilità nell'anziano.

Nell'osteoartrosi non vi è una univocità relativamente ai risultati dei vari studi circa l'efficacia di determinati farmaci nel rallentare la progressione di malattia, ed allo stato attuale la rilevanza clinica dei risultati ottenuti rimane da chiarire. Il target terapeutico fondamentale rimane quindi il controllo del dolore che va attuato utilizzando i farmaci classicamente indicati in terapia del dolore.

Tra questi, paracetamolo, oppioidi, cortisonici intraarticolari e naturalmente FANS rappresentano i capisaldi del trattamento sintomatico ad azione rapida.

Nella osteoartrosi del ginocchio il paracetamolo è l'analgescico orale di prima scelta e, se efficace, quello da preferire come trattamento a lungo termine. Questo punto è particolarmente importante soprattutto tenendo conto delle abitudini prescrittive del nostro Paese. Facendo un'analisi del consumo dei farmaci per affezioni muscoloscheletriche nei vari Paesi Europei, Woolf et al hanno recentemente osservato come in Italia i farmaci più prescritti come prima scelta dai MMG siano i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (circa 70%), seguiti dall'associazione analgesici- FANS (circa 20%) e per ultimo, dagli analgesici (circa 4%). Se si considera poi ciò che i pazienti dichiarano di assumere, spontaneamente o da prescrizione del medico curante, questa percentuale relativa agli analgesici si riduce ulteriormente ad appena il 2-3%. Questi comportamenti sono nettamente differenti da quanto si osserva negli altri Paesi Europei, dove gli analgesici sono adoperati come prima scelta in misura nettamente maggiore, essendo prescritti dai MMG nel 60% dei casi in Gran Bretagna, nel 30% in Svezia e nel 20% in Svizzera. Quindi, tenendo conto che il paracetamolo è l'analgescico di riferimento e quello più frequentemente adoperato come farmaco di prima scelta, se ne può dedurre che nel nostro Paese questa raccomandazione dell'EULAR per la gonartrosi sia completamente disattesa. È probabile che fra i più importanti fattori limitanti l'uso del paracetamolo in Italia vi siano la sua collocazione in fascia C, ma soprattutto l'approccio culturale dei medici italiani diverso se confrontato a quello degli altri Paesi Europei. L'opportunità di insistere sull'impiego del paracetamolo come farmaco di prima scelta nell'OA è fortemente confermata dagli esperti italiani di una Consensus che si è tenuta nel 2003 proprio sulle raccomandazioni dell'EULAR per il trattamento della osteoartrosi.

I FANS vanno presi in considerazione nei pazienti che non rispondono al paracetamolo. Sia l'American College of Rheumatology infatti, sia la corrispondente organizzazione europea (EULAR) ne hanno ormai riconosciuto la appropriatezza nei pazienti affetti da osteoartrosi. Anche nella osteoartrosi così come nell'Artrite Reumatoide è dimostrato che i FANS non hanno alcun effetto documentato sulla storia naturale della malattia. Gli RCT di confronto tra i vari FANS usati a dosaggi equivalenti e confrontati con il placebo non sono molti, e sono per lo più piccoli. Inoltre esistono problemi nella definizione dell'end-point per la difficoltà nella quantificazione del dolore e per la notevole soggettività della risposta individuale.

Nell'OA del ginocchio le evidenze di uno studio randomizzato e controllato indicano che il tramadolo

permette una riduzione del consumo di naprossene e che può essere aggiunto alla terapia con i FANS classici, con i coxib o con il paracetamolo. La terapia di combinazione con codeina e paracetamolo è un'altra opzione utilizzata in corso di OA del ginocchio.

Questi risultati sollevano il problema della terapia di combinazione nel dolore in corso di OA, che, come affermato recentemente da Altman, sebbene di comune pratica clinica non è supportata da una copiosa letteratura sull'argomento. Pertanto, considerando che questa categoria di farmaci è caratterizzata da un meccanismo d'azione e da un profilo di tollerabilità diverso da quello degli analgesici puri o dei FANS/coxib, le raccomandazioni EULAR sottolineano come essa possa essere ritenuta una valida terapia da considerare in casi selezionati e non come primo approccio terapeutico anche eventualmente in associazione con i FANS/coxib, quando non controindicati o scarsamente tollerati.

Relativamente ai FANS anche nella patologia artrosica le revisioni sistematiche non mettono in evidenza nessuna differenza importante di efficacia tra i vari prodotti mentre i confermano differenze di tossicità, soprattutto di gastrolesività.

In pazienti con rischio gastrointestinale, dovrebbero essere utilizzati i Coxib oppure i FANS non selettivi associati a gastroprotettori di provata utilità.

Un discorso sostanzialmente sovrapponibile può essere fatto per il dolore nella artrosi d'anca e per esteso anche per mani e piedi. Anche qui per il suo ottimale profilo sicurezza/efficacia il paracetamolo è da considerarsi il farmaco di prima scelta per il dolore di grado 1 e 2 della scala OMS e, se efficace, quello da preferire per la terapia long term. In pazienti intolleranti o che non rispondono bene a paracetamolo la seconda scelta deve ricadere sui FANS che possono aggiungersi o sostituirsi al paracetamolo al minimo dosaggio efficace. In paziente con anamnesi positiva per patologie del tratto gastroenterico saranno da preferirsi FANS non selettivi associati ad un inibitore di pompa protonica ovvero gli inibitori selettivi della COX2.

Gli analgesici oppioidi, con o senza paracetamolo, rappresentano utili alternative e possono essere considerati farmaci di supporto nei pazienti in cui i FANS o i coxib siano controindicati, inefficaci e/o scarsamente tollerati. L'uso degli oppioidi deve essere quindi riservato a quei casi in cui i pazienti non rispondano agli analgesici ed ai FANS, sia tradizionali che coxib ed è il genere attuato solo in paziente con localizzazioni artrosiche polidistrettuali comportanti dolore con carattere di cronicità e che non rispondono o hanno delle controindicazioni specifiche all'utilizzo dei FANS.

La fibromialgia è invece da considerarsi esclusivamente una sindrome algogena con dolore cronico diffuso. Non essendovi progressione sotto il

profilo del danno strutturale non si parla ovviamente di trattamento di fondo, ed il controllo del dolore rappresenta l'unico obiettivo della terapia della malattia. La piena comprensione della fibromialgia richiede un assessment completo di dolore, funzionalità e contesto psicosociale.

La Fibromialgia deve essere considerata una condizione complessa ed eterogenea dove si riscontra un alterato meccanismo di processazione degli stimoli dolorosi insieme ad un complesso di distinte sindromi cliniche. Il trattamento ottimale richiede un approccio multidisciplinare che coniuga misure farmacologiche e non farmacologiche modulate ed individualizzate sulla intensità del dolore, in funzione anche di quadri clinici associati come depressione, astenia e disturbi del sonno in piena collaborazione con il paziente. Il dolore in questi pazienti può essere alleviato da nuoto e balneoterapia insieme ad un corretto programma di attività fisica che includa esercizi aerobici e tecniche di rilassamento. La terapia comportamentale può altresì essere di supporto così come fisioterapia e supporto psicologico.

La terapia farmacologica del dolore in questi pazienti si basa sull'utilizzo di antidepressivi ed ipnoinducenti. Le recenti raccomandazioni dell'EULAR sul management della fibromialgia raccomandano l'utilizzo di tramadolo che da solo od in associazione con il paracetamolo avrebbe un soddisfacente profilo efficacia/ tollerabilità e di tiroprisetron, pregabalin e oppioidi blandi. Corticosteroidi ed oppioidi forti non sono raccomandati.

In conclusione è possibile dire che, pur non esistendo un'evidenza scientifica che i farmaci antidolorifici interferiscano in qualche modo con la storia naturale delle patologie reumatologiche, sia per quelle infiammatorie quali artrite reumatoide, spondiloartrite ed artropatia psoriasica, sia per la patologia artrosica, la terapia del dolore rimane un cardine essenziale ed imprescindibile nell'ambito del management globale di questi pazienti.

Prima del trattamento, è necessaria ovviamente un'attenta valutazione del paziente da parte del MMG finalizzata a determinare il tipo e la gravità del dolore, nonché il suo effetto sul paziente. Per la valutazione dell'intensità del dolore è opportuno utilizzare gli strumenti di valutazione grafica del dolore ed il trattamento dovrà essere impostato di conseguenza. Compito del MMG è quello di informare ed istruire ogni paziente relativamente al significato del dolore ed ai principi di gestione dello stesso e deve eventualmente incoraggiarlo a partecipare attivamente alla gestione della propria terapia antidolorifica.

I principi della scala a tre gradini dell'organizzazione mondiale della sanità (OMS) per il controllo del dolore da cancro sono in buona parte applicabili anche ai pazienti Reumatologici, fermo

restando le limitazioni e le differenze relative al controllo di fondo della malattia della quale il dolore non è epifenomeno ma parte stessa della malattia. Per un uso appropriato della scala a tre gradini dell'organizzazione mondiale della sanità, è necessario scegliere gli analgesici sulla base della valutazione iniziale dell'intensità del dolore e quindi adeguare la terapia in base a successive valutazioni regolari della risposta del paziente. Il trattamento di ogni paziente deve iniziare al gradino della scala OMS più appropriato per il suo dolore. Se il dolore aumenta, e non è adeguatamente controllato con farmaci al primo o al secondo gradino, è possibile passare al gradino superiore della scala fermo restando la necessità di una rivalutazione specialistica per l'adeguamento della terapia di fondo.

Bibliografia

1. Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) [Classification of Chronic Pain, Second Edition](#), IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994.
2. Altomonte L., Massafra U, Tombesi A, Altomonte G: "Il dolore in reumatologia. Semeiologia del dolore acuto e cronico e prassi terapeutica" *Reumatismo* 2003 55: 100-103
3. Latham J, Davis BD. The socioeconomic impact of chronic pain. *Disabil Rehabil* 1994;16:39-44
4. S. Stisi: Dalle Linee guida alla pratica clinica. *Reumatismo* 2002;45:184-85
5. Salaffi F. Gli indicatori di risultato nella terapia del dolore cronico: outcome clinici, funzionali e di qualità di vita. *Reumatismo* 2003;55:107-113
6. Crook J, Rideout E, Browne G. The prevalence of pain complaints in a general population. *Pain*. 1984;18:299-314
7. Leveille SG, Ling S, Hochberg MC, Resnick HE, Bandeen-Roche KJ, Won A, Guralnik JM. Widespread musculoskeletal pain and the progression of disability in older women. *Ann Int Med* 2001;135(12):1038-1046.
8. Landi F, Onder G, Cesari M, Gambassi G, Steel K, Russo A, Lattanzio F, Bernabei R for THE SILVER NET HC STUDY GROUP. Pain management in frail, community living elderly patients. *Arch Intern Med* 2001 Dec 10-24;161(22):2721-4
9. Katz WA. Musculoskeletal pain and its socioeconomic implications. *Clin Rheumatol*. 2002 Feb;21 Suppl 1:S2-4
10. Cousins MJ, Fordyce WE (ed). *Back Pain in the Workplace Management of Disability in nonspecific conditions Task Force Report*. Seattle: IASP Press, 1995
11. Guidelines for the clinical investigation of drugs used in rheumatic diseases: European drug guidelines, Series 5. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen: EULAR. March 1985:7-24
12. Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, et al ... Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994;2:65-73
13. [Altman R](#), [Brandt K](#), [Hochberg M](#), [Moskowitz R](#), [Bellamy N](#), [Bloch DA](#), [Buckwalter J](#), [Dougados M](#), [Ehrlich G](#), [Lequesne M](#), [Lohmander S](#), [Murphy WA Jr](#), [Rosario Jansen T](#), [Schwartz B](#), [Trippel S](#): Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. 1996
14. Guidelines for the management of pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. *Clinical Practice Guidelines-American Pain Society* 2002

15. Salaffi F. La valutazione del dolore in reumatologia: scale di misura. *Progr reumatol* 1999
16. Scott J, Huskisson EC: Graphic representation of pain. *Pain* 1976;21:75-84
17. Van der Heijde DMFM, van't Hof M, van Riel PLCM, van de Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20:579-81.
18. Van Gestel AM et al. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34-40
19. O'Dell JR: Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2591-602
20. Garcia Rodriguez, *Lancet* 1994;343:769-772
21. Lagman, *Lancet* 1994;343:1075-1078
22. Walker JS. Anti-inflammatory effects of opioids. *Adv Exp Med Biol* 2003;521:148-160
23. Griessinger N, Sittl R, Jost R, Schaefer M, Likar R. et al: The role of opioid analgesics in rheumatoid disease in the elderly population. *Drugs aging* 2003 20:571-83
24. Schnitzer T et al: efficacy of tramadol in chronic back pain. *J Rheumatol* 2000;27-772
25. Ahmad M, Goucke CR. management strategies for the treatment of neuropathic in elderly. *Drugs aging* 2002;19:929-45
26. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15
27. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-44.
28. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: An evidence based medicine approach to the management of knee osteoarthritis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-55
29. Punzi B, Canesi M, Carrabba M, Cimmino MA: Consensus italiana sulle raccomandazioni dell'EULAR 2003 per il trattamento dell'artrosi del ginocchio. *Reumatismo*, 2004; 56(3):190-201
30. [Carville SF](#), [Arendt-Nielsen S](#), [Bliddal H](#), [Blotman F](#), [Branco JC](#), [Buskila D](#), [Da Silva JA](#), [Danneskiold-Samsøe B](#), [Dincer F](#), [Henriksson C](#), [Henriksson KG](#), [Kosek E](#), [Longley K](#), [McCarthy GM](#), [Perrot S](#), [Puszczewicz M](#), [Sarzi-Puttini P](#), [Silman A](#), [Späth M](#), [Choy EH](#); EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):536-41. Epub 2007 Jul 20.