Farmaci per il dolore lombare

Data 27 luglio 2001
Categoria reumatologia

La terapia del dolore lombare si avvale molto spesso (o quasi sempre) dell'utilizzo di farmaci ad azione antidolorifica, insieme con altre misure non farmacologiche. I farmaci oggi disponibili sono numerosi, ma non esiste ancora (e forse non ci sarà mai) il farmaco ideale, efficace in tutti i casi e privo di effetti collaterali. Qui di seguito viene fatta una revisione dei farmaci con le loro caratteristiche, le indicazioni e i possibili effetti collaterali. Viene inoltre fornito un elenco di riferimenti bibliografici.

Paracetamolo
Il Paracetamolo è il metabolita attivo della fenacetina (non più usata a causa della sua tossicità renale e della possibile metaemoglobinemia).
Possiede una buona attività antidolorifica ed antipiretica e una scarsa attività antinfiammatoria.
Gli effetti gastrolesivi sono piuttosto limitati.
Le linee guida della Agency for Health Care Policy Research (AHCPR) sul dolore lombare acuto considerano il paracetamolo valido e ragionevolmente sicuro.1
Le linee guida dell'American College of Rheumatology (ACR) raccomandano il paracetamolo come farmaco di prima scelta per il dolore artrosico.2
La dose massima consigliata è 4 g/die.
Dosi elevate o somministrazioni prolungate possono provocare tossicità epatica e alterazioni renali e del sangue41.
E' controindicato nei soggetti con deficit della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi41.

FANS
I FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), compresa l'aspirina, sono un gruppo eterogeneo di farmaci accomunati dal meccanismo d'azione principale, cioè l'inibizione della sintesi delle prostaglandine tramite l'inibizione della ciclossigenasi(COX).
Oltre all'azione antinfiammatoria, i FANS possiedono una buona efficacia analgesica e antipiretica.
Le linee guida della Agency for Health Care Policy Research (AHCPR) sul dolore lombare acuto considerano i FANS farmaci validi sotto il profilo dell'efficacia.1
Non ci sono differenze significative tra i diversi FANS riguardo l'efficacia3 , sebbene singoli pazienti possano riferire un sollievo dal dolore maggiore con alcuni FANS che con altri.1
La scelta deve essere guidata dalle condizioni del paziente, dalle sue preferenze, dalle caratteristiche dei singoli FANS, dall'esperienza del medico, dai costi.1
Gli effetti collaterali più frequenti sono le lesioni a livello del tubo gastroenterico, ossia gastrite erosiva e ulcera, con sanguinamento.5 La gastrolesività è dovuta all'inibizione delle prostaglandine a livello gastrico, a causa della non selettività nel blocco della cicloossigenasi. Questi effetti sono dose-correlati, ma sono possibili anche con l'ingestione di una sola compressa.1 Altri effetti collaterali riguardano i reni, con ritenzione idrosalina e conseguenti edema ed ipertensione.4 Negli anziani il rischio di tossicità è maggiore.6
Non è dimostrata una maggiore tollerabilità con l'assunzione dopo i pasti o aggiungendo antiacidi o H2-antagonisti; un effetto protettivo è stato dimostrato dal Misoprostol e dagli inibitori di pompa protonica.
L'inibizione della ciclossigenasi piastrinica porta ad una riduzione della sintesi del trombossano A2 (TXA2), una potente sostanza aggregante, con conseguente effetto antiaggregante piastrinico. Questa azione viene sfruttata a scopo terapeutico con l'ASA a basse dosi.

COXIB
I Coxib rappresentano una nuova classe di antinfiammatori, che si differenziano dai FANS per il meccanismo d'azione. Inibiscono selettivamente la ciclossigenasi-2, l'enzima che induce la produzione di prostaglandine nelle sedi dei processi flogistici, senza interferire con la ciclossigenasi-1. L'efficacia è sovrapponibile a quella di Ibuprofene31, Naproxene32 e Diclofenac26,33. Sono particolarmente indicati nella terapia cronica dell'artrosi e dell'artrite reumatoide. La tollerabilità gastrica è elevata21,22, a causa della mancata interferenza con la COX-1 a dosi terapeutiche. Similmente agli altri FANS, i Coxib possono provocare dolori addominali, dispepsia e diarrea28, cefalea34. La COX-2 è presente a livello renale in quantità significative, e svolge un ruolo importante nell'escrezione del sodio, il rilascio della renina e verosimilmente l'antagonismo per l'ormone antidiuretico23. La tossicità renale potrebbe quindi essere sovrapponibile a quella dei FANS24, anche se ci sono evidenze a favore di una buona tollerabilità a livello renale25,ed evidenze opposte29. Non c'è interferenza con l'aggregazione piastrinica21, ma l'utilizzo in contemporanea con l'aspirina a basso dosaggio aumenta la gastrolesività di quest'ultima27. Ci possono essere interazioni significative con fluconazolo e litio (celecoxib) 28, methotrexate e rifampicina (rofecoxib) 28, warfarin (rofecoxib28 e celecoxib30). Non vanno somministrati a pazienti allergici ai sulfamidici, all'aspirina e ad altri FANS. E' necessario dimezzare la dose se la creatinina clearance è inferiore a 30 ml/min34.

MIORILASSANTI
I miorilassanti sono un gruppo molto eterogeneo di farmaci, accomunati da un meccanismo d'azione di tipo centrale,

che vengono utilizzati nelle condizioni di spasticità conseguenti a malattie neurologiche, ma anche negli spasmi muscolari dolorosi su base infiammatoria. I farmaci più utilizzati, in Italia, sono i seguenti:
Baclofene (Lioresal), benzodiazepine (Valium ecc.), dantrolene (Dantrium), carisoprodolo (in Italia presente solo in associazione: Soma complex = carisoprodolo + metamizolo), tiocolchicoside (Muscoril), pridinolo maleato (Lyseen), ciclobenzaprina cloridrato (Flexiban), tizanidina (Sirdalud).
I miorilassanti sono efficaci nel dolore lombare acuto1,36. Insieme con i FANS, sono i farmaci più prescritti per questa patologia37. Secondo le linee guida della AHCPR, l'utilizzo in combinazione con i FANS non ha dimostrato una maggiore efficacia1; alcuni lavori più recenti riportano invece una maggiore efficacia dell'uso associato di FANS e miorilassanti39,40.
Gli effetti collaterali, soprattutto sonnolenza e debolezza muscolare, possono essere presenti fino al 30% dei casi1. In ogni caso è consigliato l'utilizzo solo per brevi periodi38.

PARACETAMOLO+CODEINA
L'associazione Paracetamolo + codeina (Coefferalgan, Tachidol) è un'associazione di due farmaci ad azione analgesica con meccanismo d'azione centrale (la codeina) e periferico (il paracetamolo), con una sommazione di effetti, per cui l'effetto antidolorifico risultante è superiore a quello del paracetamolo da solo.
L'associazione è indicata in tutti i tipi di dolore, quindi anche nel dolore lombare. Può rappresentare un'efficace alternativa quando il paracetamolo e i FANS da soli non controllano adeguatamente il dolore38.
Gli effetti collaterali sono quelli dei singoli farmaci: tossicità epatica, renale ed ematica per il paracetamolo; stipsi, sonnolenza ed assuefazione per la codeina41.
A causa degli effetti collaterali l'uso nel dolore lombare lombare è da limitare alla fase acuta.

OPPIACEI
L'efficacia nella gestione del dolore lombare non complicato non è superiore agli analgesi non oppiacei1,38.
Gli effetti collaterali sono soprattutto sonnolenza, nausea e vomito, stipsi, riduzione dei tempi di reazione, offuscamento del giudizio critico, assuefazione e dipendenza1,38,48.
Se necessario, utilizzare solo per brevi periodi1,38.

TRAMADOLO
Il tramadolo è una sostanza sintetizzata ad Aquisgrana in Germania nel 1962, classificata tra gli oppiodi a causa della sua azione morfino-simile. In realtà l'azione antidolorifica deriva da un triplice meccanismo d'azione: un'azione di tipo oppioide, legata all'affinità della molecola per i recettori m, un'azione adrenergica e un'azione serotoninergica, dovute all'inibizione della ricaptazione (e quindi un aumento di concentrazione) della noradrenalina e della serotonina a livello delle sinapsi delle vie nervose discendenti; la noradrenalina e la serotonina riducono l'eccitabilità nocicettiva dei recettori spinali7.
A causa di questo triplice meccanismo d'azione il tramadolo ha una buona efficacia antidolorifica ed è indicato in tutti i tipi di dolore; in particolare è indicato anche nel dolore lombare8. La sua efficacia è pari ad Ibubrofene9, Naproxene10,11, diclofenac12, ketorolac13,15, meperidina14, buprenorfina15, diidrocodeina16.
E' privo di tossicità gastrointestinale e renale17, raramente provoca stipsi o disforia17. Da evitare nei pazienti con storia di epilessia o in associazione con antidepressivi18. Gli effetti collaterali più frequenti sono nausea, vomito e vertigini, che possono essere ridotti o evitati aumentando le dosi del farmaco in modo graduale19,35. Il rischio di assuefazione, pur descritto, è molto basso20.
A motivo della sua sicurezza d'impiego rappresenta un'utile opzione negli anziani17.
Essendo diversi i meccanismi d'azione, è possibile associare tramadolo e FANS senza che aumentino gli effetti collaterali35.

ANTIDEPRESSIVI
Gli antidepressivi sono indicati nella terapia del dolore lombare cronico nei pazienti depressi48.
Ci sono in letteratura evidenze di un effetto antidolorifico indipendente dall'azione antidepressiva, verosimilmente attraverso un meccanismo di azione di tipo noradrenergico52.
Gli antidepressivi sono efficaci nei pazienti non depressi con dolore lombare cronico52,53, artrosi52, artrite reumatoide52, fibromialgia52, dolore neuropatico52,54.
Gli antidepressivi noradrenergici sono più efficaci dei serotoninergici nei pazienti non depressi con dolore lombare cronico53.

CORTICOSTEROIDI
I corticosteroidi sono potenti antinfiammatori, ma non hanno di per sé azione antidolorifica. L'azione antidolorifica può esserci come effetto secondario all'effetto antinfiammatorio.
In letteratura non ci sono dati sull'efficacia per via sistemica (orale o iniettiva).
Ci sono invece molti lavori sull'utilizzo per via iniettiva locale, sia sotto forma di iniezioni epidurali che per infiltrazioni intraarticolari all'interno delle faccette articolari, nei quadri di dolore lombare con sciatica da ernia discale, o da stenosi del canale vertebrale48, o di dolore lombare da artrosi delle faccette articolari42,43,47,anche sotto guida TC44 o fluoroscopica45,46.
L'evidenza scientifica è peraltro messa in discussione, e c'è necessità di ulteriori lavori metodologicamente validi48,49,51.
L'uso è comunque da riservare ai casi refrattari alla terapia convenzionale e come tentativo alternativo alla terapia chirurgica46,50.

Bibliografia

1. Agency for Health Care Policy Research. Acute low back pain problems in adults. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy Research, 1994 (Publication No 95-0642)
2. Hochberg MC, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum1995;38:1535-1540
3. Van Tulder MW, Scholten RJ, Koes BW, Deyo RA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine 2000 Oct 1;25(19):2501-13I
4. Fowler PD. Aspirin, paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs. A comparative review of side effects. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1987 Sep-Oct;2(5):338-66
5. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. Ann Intern Med 1991 Nov 15;115(10):787-96
6. Phillips AC, Polisson RP, Simon LS. NSAIDs and the elderly. Toxicity and economic implications. Drugs Aging 1997;10:119-130
7. Raffa RB, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther 1992;260:275-285.
8. Caldwell J, TPS-OA Study Group. Long-term use of tramadol HCl is a safe and effective treatment for osteoarthritis pain. Arthritis Rheum 1998;41(9 suppl):S197.
9. Dalgin P, TPS-OA Study Group. Comparison of tramadol and ibuprofen for the chronic pain of osteoarthritis. Arthritis Rheum 1997;40 (9 suppl):S86.
10. Fleischmann R, TPS-NP Study Group. Variable response of osteoarthritis (OA) pain to naproxen (NP) and the effect of adding tramadol HCl. Arthritis Rheum 1998;41(9 suppl):S197.
11. Schnitzer T, Kamin M, TPS-NP Study Group. Ultram® (tramadol HCl) maintains relief of osteoarthritis (OA) pain when substituted for high dose naproxen. Arthritis Rheum 1998;40 (9 suppl):S86.
12. Hoogewijs J, Diltoer MW, Hubloue I, Spapen HD, Camu F, Corne L, Huyghens LP. A prospective, open, single blind, randomized study comparing four analgesics in the treatment of peripheral injury in the emergency department. Eur J Emerg Med 2000 Jun;7(2):119-23
13. Olle Fortuny G, Opisso Julia L, Oferil Riera F, Sanchez Pallares M, Calatayud Montesa R, Cabre Roca I. Ketorolac versus tramadol: comparative study of analgesic efficacy in the postoperative pain in abdominal hysterectomy. Rev Esp Anestesiol Reanim 2000 Apr;47(4):162-7
14. Tarradell R, Pol O, Farre M, Barrera E, Puig MM. Respiratory and analgesic effects of meperidine and tramadol in patients undergoing orthopedic surgery. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1996 Apr;18(3):211-8
15. Giannotti C, Lazzari A. Postoperative analgesia with PCA in 300 patients. A comparison of four therapeutic regimes. Minerva Anestesiol 1998 Mar;64(3):89-97
16. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. Pain 2001 Mar;91(1-2):23-31
17. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. Drugs 1996;52(suppl 3):39-47
18. Farmaci contro il dolore, The Medical Letter Anno XXIX, 20: 91, 15 ottobre 2000
19. Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. Pharmacotherapy 1999;19:88-93
20. Cicero TJ, Senay EC, Muñoz A, for the Independent Steering Committee. Proactive surveillance program to assess Ultram (tramadol) abuse. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1998;7(suppl 2):S215.
21. Silverstein SE et al. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284:1247-1255
22. Wight NJ et al. Rofecoxib, a COX-2 Inhibitor, Does Not Inhibit Human Gastric Mucosal Prostaglandin Production. Gastroenterology2001;120:867-873
23. Stichtenoth DO, Frolich JC. COX-2 and the kidneys. Curr Pharm Des 2000 Nov;6(17):1737-53
24. Perazella MA. COX-2 inhibitors and the kidney. Hosp Pract (Off Ed) 2001 Mar 15;36(3):43-6, 55-6
25. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. Am J Ther 2000 May;7(3):159-75
26. Cannon GW, Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. Arthritis Rheum 2000 May;43(5):978-87
27. Silverstein FE, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000 Sep 13;284(10):1247-55
28. Sara L, et al. Cyclooxygenase-2 Enzyme Inhibitors: Place in Therapy. Am Fam Physician 2000;61:3669-76
29. Swan SK, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000 Jul 4;133(1):1-9
30. Mersfelder TL, Stewart LR. Warfarin and celecoxib interaction. Ann Pharmacother 2000 Mar;34(3):325-7
31. Day R, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. Arch Intern Med 2000 Jun 26;160(12):1781-7
32. Simon LS, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. JAMA 1999 Nov 24;282(20):1921-8
33. Emery P, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. Lancet 1999 Dec 18-25;354(9196):2106-11
34. Annoni G, Strumia E. Celebrex il capostipite degli inibitori specifici della COX-2. Ed. Sprinter-Verlag Italia, Milano, 2000, pag. 48
35. Desmeules JA. The tramadol option. Eur J Pain 2000;4 Suppl A:15-21
36. van Tulder MW, et al. Acute low back pain: activity, NSAID's and muscle relaxants effective; bedrest and targeted exercise not effective; results of systematic reviews. Ned Tijdschr Geneeskd 2000 Jul 29;144(31):1484-9
37. Monajati SD, Clement J, Cave DG. Low back pain. Manag Care Interface 1999 Aug;12(8):52-4

38. Waddell G, McIntosh A, Hutchinson A, Feder G, Lewis M, (1999) Low Back Pain Evidence Review London: Royal College of General Practitioners
39. Cherkin DC, Wheeler KJ, Barlow W, Deyo RA. Medication use for low back pain in primary care. Spine 1998 Mar 1;23(5):607-14
40. Borenstein DG. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation, and treatment of low back pain. Curr Opin Rheumatol 1999Mar;11(2):151-7
41. Farma annuario 2001, Pharmacia. Schede tecniche ministeriali.
42. Tonkovich-Quaranta LA, Winkler SR. Use of epidural corticosteroids in low back pain. Ann Pharmacother 2000 Oct;34(10):1165-72
43. Mam MK. Results of epidural injection of local anaesthetic and corticosteroid in patients with lumbosciatic pain. J Indian Med Assoc 1995 Jan;93(1):17-8, 24
44. Schleifer J, Fenzl G, Wolf A, Diehl K. . Radiologe 1994 Nov;34(11):666-70
45. Falco FJ. Lumbar spine injection procedures in the management of low back pain. Occup Med 1998 Jan-Mar;13(1):121-49
46. Cannon DT, Aprill CN. Lumbosacral epidural steroid injections. Arch Phys Med Rehabil 2000 Mar;81(3 Suppl 1):S87-98;quiz S99-100
47. Carette S, Leclaie R, Marcoux S, et al. Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus. N Engl J Med 1997; 336:1634-40.
48. Deyo RA and Weinstein JN. Low back pain. N Engl J Med 2001Feb 1; 344(5):363-370
49. Nelemans PJ, de Bie RA, de Vet HC, Sturmans F. Injection therapy for subacute and chronic benign low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001824
50. Viton JM, Rubino T, Peretti-Viton P, Bouvenot G, Delarque A. Short-term evaluation of periradicular corticosteroid injections in the treatment of lumbar radiculopathy associated with disc disease. Rev Rhum Engl Ed 1998 Mar;65(3):195-200
51. Rozenberg S, et al. Efficacy of epidural steroids in low back pain and sciatica. A critical appraisal by a French Task Force of randomized trials. Critical Analysis Group of the French Society for Rheumatology. Rev Rhum Engl Ed 1999 Feb;66(2):79-85
52. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. Ann Med 2000 Jul;32(5):305-16
53. Atkinson JH, Slater MA, Wahlgren DR, et al. Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. Pain 1999; 83:137-45
54. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996 Dec;68(2-3):217-27

AmedeoSchipani