

EFFICACIA DELL'OSSICODONE CLORIDRATO NEL DOLORE NEUROPATICO PERIFERICO

EFFICACY OF OXYCODONE CHLOROHYDRATE IN NEUROPATHIC PERIPHERIC PAIN

Paolo Desio

*Servizio di Anestesia, Rianimazione e Terapia del Dolore
Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio, Presidio Ospedaliero di Saronno (Va)
(Primario: Fabrizio Frattini)*

RIASSUNTO

Dal gennaio al settembre 2006, 48 pazienti (27 maschi e 21 femmine), affetti da dolore neuropatico periferico, furono trattati con ossicodone cloridrato. Per ogni paziente si è valutata l'intensità del dolore con la scala dell'analogico visivo (VAS) e l'impotenza funzionale con una scala semantica a 5 livelli: assente (A), quasi assente (QA), lieve (L), notevole (N), totale (T). I rilevamenti sono avvenuti a T0, T14, T28, T42. I risultati hanno evidenziato un buon controllo del dolore con minimi eventi avversi, che ha consentito ai pazienti un rapido reinserimento nella vita di tutti i giorni.

Parole chiave

dolore neuropatico periferico, neuropatia diabetica, nevralgia postherpetica, ossicodone cloridrato

SUMMARY

From January to September 2006, 48 patients (27 male and 21 female) suffering from neuropathic peripheric pain were treated by oxycodone chlorohydrate.

The pain intensity of each patient was assessed by the visual analogue scale (VAS), and functional impotence by a semantic scale that envisaged 5 levels: absent, almost absent, light, considerable, and total. The measurements were taken at T0, T14, T28, T42.

The results documented a good control of the pain without indeseperate effects wich allow patients to return in a short time to everyday life.

Key words

neuropathic peripheric pain, diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, oxycodone chlorohydrate

IL DOLORE NEUROPATICO

Il dolore neuropatico deriva da una lesione o disfunzione del sistema nervoso periferico o del sistema nervoso centrale; è fisiopatologico e non fornisce alcun beneficio protettivo.^{1,2}

Il dolore neuropatico è cronico, spesso dura per anni ed è generalmente associato a notevole sofferenza e malessere.³

Le sindromi con dolore neuropatico possono essere classificate come periferiche o centrali, in base alla sede della lesione nel sistema nervoso.

Il dolore neuropatico periferico comprende, per esempio, la nevralgia del trigemino, la nevralgia post-herpetica (PHN), la neuropatia diabetica periferica (DPN) e le neuropatie da intrappolamento.

Il dolore neuropatico centrale include il dolore che si presenta dopo un ictus cerebrale e la sintomatologia dolorosa associata alla malattia di Parkinson.^{4,5}

Il dolore neuropatico viene generalmente descritto come lancinante, trafittivo, penetrante o urente, oppure come una commistione di questi.

Il dolore può essere spontaneo oppure evocato; quest'ultimo è frequentemente associato ad allodinia, definita come dolore causato da uno stimolo normalmente non doloroso e a iperalgesia, ossia una risposta eccessiva a uno stimolo doloroso.⁶

Il dolore neuropatico può essere grave e invalidante e può compromettere notevolmente la qualità della vita.⁷

Il dolore neuropatico è associato a numerose comorbidità, quali l'interferenza con il sonno e i disturbi dell'umore, che possono alterare gli schemi di trattamento e peggiorare la

Tabella 1
Pazienti affetti da neuropatia diabetica periferica (DPN)

<i>Età</i>	<i>Sesso</i>	<i>Dolore</i>	<i>Sede dolore</i>	<i>Terapia in atto</i>
76	F	Fibromuscolare	M. grande dorsale	Fans + anticonvulsivanti
82	M	Osteoarticolare	Plantare destro	Fans + anticonvulsivanti
71	F	Muscolotensivo	Cervicale	Fans + tens
57	M	Fibromialgia	M. grande dorsale	Fans + anticonvulsivanti
70	M	Osteoarticolare	Ginocchio destro	Fans
58	M	Osteoarticolare	Plantare bilaterale	Fans+anticonvuls.+a.tricicl.
36	F	Fibromialgia	M. gluteo + coscia des.	Fans + miorilassanti
62	F	Muscolotensivo	Cervico-nucale	Fans + tens
58	M	Osteoarticolare	Spalla destra	Tens + anticonvulsivanti
31	M	Muscolotensivo	Cervico-dorsale	Fans + tens
70	M	Osteoarticolare	Plantare bilaterale	Fans + anticonvulsivanti
63	F	Fibromialgia	M. grande dorsale	Fans + tens
59	M	Muscolotensivo	Cervicale	Tens
66	M	Fibromialgia	M. quadricipite sin.	Ionoforesi
72	M	Osteoarticolare	Spalla sinistra	Fans + tens
47	M	Muscolotensivo	Cervico-dorsale	Fans + ionoforesi
58	F	Fibromialgia	M. gluteo destro	Miorilassanti + iontoforesi
81	M	Osteoarticolare	Plantare bilaterale	Fans + anticonvulsivanti
75	F	Muscolotensivo	Cervico-nucale	Fans + miorilassanti
59	M	Fibromialgia	M. grande dorsale	Fans + tens
81	M	Osteoarticolare	Plantare sinistro	Fans + anticonvulsivanti
49	F	Muscolotensivo	Cervicale	Fans + tens
57	F	Fibromialgia	M. grande dorsale	Fans + anticonvulsivanti
59	M	Osteoarticolare	Spalla destra	Fans + tens
64	M	Muscolotensivo	Cervico-nucale	Iontoforesi
73	F	Osteoarticolare	Plantare sinistro	Fans+anticonvuls+a.tricicl.
84	M	Muscolotensivo	Cervico-dorsale	Fans + tens

prognosi. E' indispensabile che queste comorbidità vengano prese in carico durante le valutazioni dei pazienti.⁸ Sebbene la correlazione tra dolore cronico e compromissione del sonno possa apparire ovvia, essa in realtà potrebbe essere più complessa.

I disturbi del sonno rappresentano non solo una conseguenza del dolore cronico, ma possono anche contribuire a esso.^{9,10}

L'esperienza scientifica internazionale e l'uso clinico quotidiano hanno da tempo stabilito e confermato l'efficacia della pregabalina e della gabapentina nella cura del dolore neuropatico.¹¹⁻¹⁴ In questo studio si è preso in considerazione un oppioide in quanto si era di fronte a un dolore definito severo.

L'ossicodone cloridrato ha offerto una significativa riduzione del dolore neuropatico, un sostanziale miglioramento delle attività quotidiane, dell'umore e della qualità del sonno.¹⁵⁻¹⁶

OSSICODONE CLORIDATO

L'ossicodone fu estratto dalla tebaina nel 1916 e introdotto nella pratica clinica in Germania nel 1917.^{17,18}

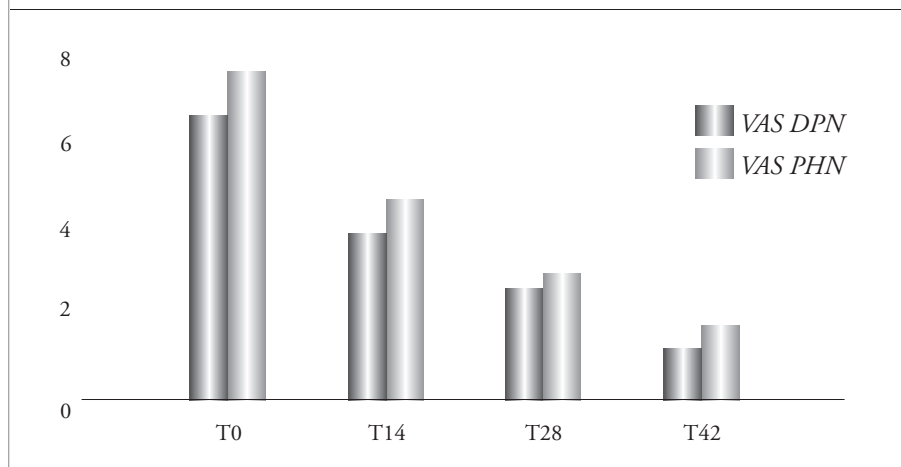
E' un potente oppioide e si lega al recettore μ con chiare proprietà agoniste; agisce in parte come agonista dei recettori κ e σ del cervello e del midollo spinale. Come per la morfina e altri agonisti puri non è dimostrabile un "effetto tetto". L'effetto terapeutico è principalmente analgesico, ansiolitico e sedativo. Non è stato ancora pienamente caratterizzato l'esatto meccanismo d'azione.

Somministrato per via orale, viene ben assorbito. La cessione di ossico-

Tabella 2
Pazienti affetti da nevralgia post-erpetica (PHN)

<i>Età</i>	<i>Sesso</i>	<i>Dolore</i>	<i>Sede dolore</i>	<i>Terapia in atto</i>
51	M	Lancinante	Emitorace destro	Tens + anticonvulsivanti
77	M	Urente	Fianco destro	Tens + anticonvulsivanti
80	F	Penetrante	Orbitale sinistro	Anticonvulsivanti
75	F	Urente	Rima labiale destro	Tens + anticonvulsivanti
48	M	Trafitativo	Fianco destro	Tens + anticonvulsivanti
59	M	Urente	Sottoscapolare destro	Tens + anticonvulsivanti
81	F	Lancinante	Emitorace sinistro	Tens+anticonv.+a.tricicl.
44	F	Penetrante	Volto	Anticonvulsivanti+a.tricicl.
76	M	Trafitativo	Toraco-addome	Tens + anticonvulsivanti
39	M	Urente	Orbitale destro	Anticonvulsivanti
78	F	Urente	Fianco destro	Tens + anticonvulsivanti
71	M	Urente	Fianco sinistro	Tens + anticonvulsivanti
59	M	Lancinante	Volto	Anticonvulsivanti+a.tricicl.
63	M	Trafitativo	Rima labiale sinistro	Tens + anticonvulsivanti
82	M	Urente	Emitorace sinistro	Tens + anticonvulsivanti
57	F	Penetrante	Volto	Anticonvulsivanti+a.tricicl.
65	F	Lancinante	Periombelicale	Tens + anticonvulsivanti
70	M	Urente	Sottoscapolare destro	Tens + anticonvulsivanti
72	M	Urente	Orbitale sinistro	Anticonvulsivanti

Figura 1
Valori di VAS media al T0, T14, T28 e T42
in entrambe le patologie studiate (DPN e PHN)



done dalle compresse avviene in due fasi, con un rilascio iniziale relativamente veloce che produce un'insorgenza dell'effetto analgesico precoce, seguito da un rilascio più controllato che determina una durata d'azione di 12 ore. Le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono dopo circa 3 ore. A livello epatico l'ossicodone viene metabolizzato dal citocromo P450 a norossicodone e in misura inferiore a ossimorfone che non contribuiscono al suo effetto analgesico e che vengono eliminati con le urine.¹⁹ L'emivita è di 4-5 ore.

Negli anziani, la *clearance* dell'ossicodone risulta solo leggermente ridotta e non richiede aggiustamenti di dosaggio.

Sulla base degli studi comparativi diretti, il rapporto di equivalenza tra ossicodone e morfina, pur nell'ambito di marcate variazioni interindividuali, può essere stimato nell'ordine di 1 a 1,5.

Gli effetti indesiderati dell'ossicodone a rilascio controllato sono gli stessi della morfina orale per incidenza e tipologia e comprendono stitichezza, nausea e/o vomito (25-30 per cento dei pazienti), sedazione, giramenti di testa e prurito. Le reazioni avverse sono tipiche degli oppiacei forti e, tranne la stitichezza (che può essere trattata con lassativi adeguati), tendono a diminuire col passare del tempo.

Le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere frantumate o masticate. Questa avvertenza appare particolarmente importante dal momento che l'assunzione di compresse rotte produce un rapido rilascio del principio attivo e l'assorbimento di una dose potenzialmente letale di ossicodone.

Figura 2
Impotenza funzionale al T0, T14, T28 e T42 nei pazienti DPN

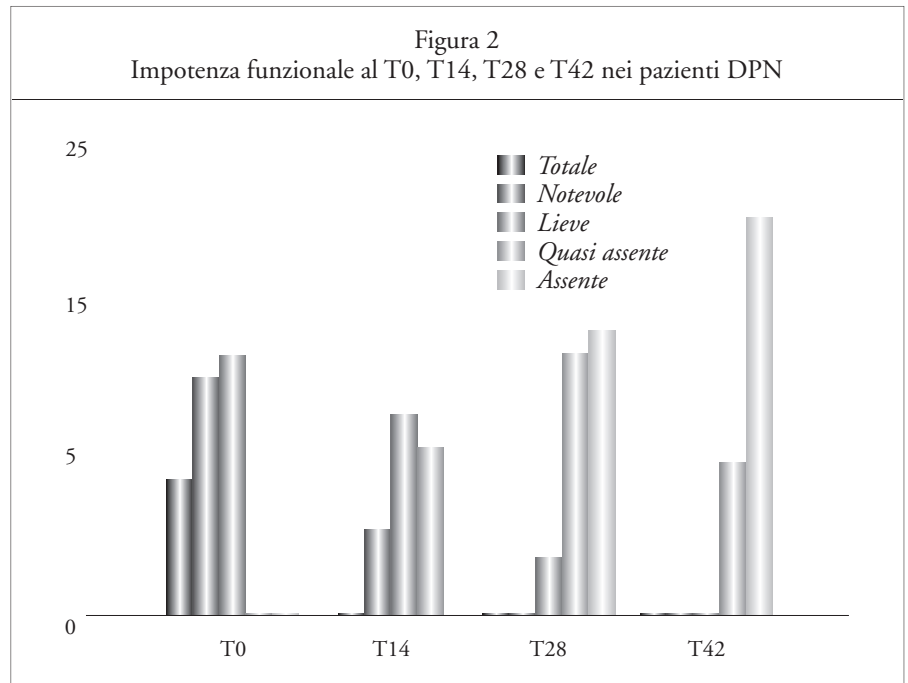
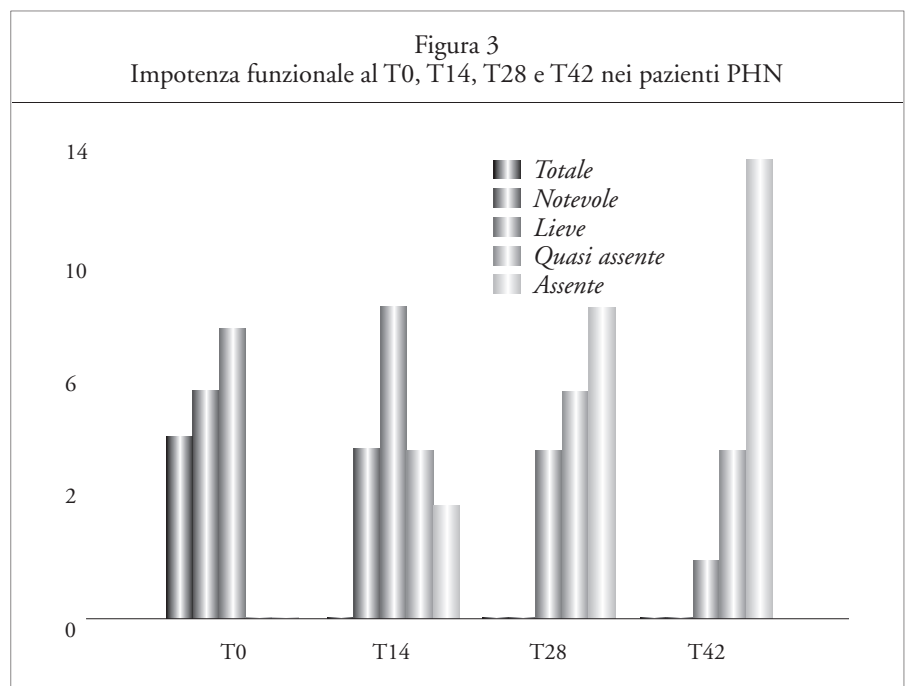


Figura 3
Impotenza funzionale al T0, T14, T28 e T42 nei pazienti PHN



In questo studio sono stati reclutati 48 pazienti (27 uomini e 21 donne) di età compresa tra 31 e 84 anni nel periodo che va dal gennaio al settembre 2006.

Tutti i pazienti soffrivano di dolore neuropatico periferico: 28 affetti da neuropatia diabetica periferica (DPN) e 20 da nevralgia post-erpetica (PHN). Dei 28 pazienti DPN, 18 erano uomini e 10 donne. Dei 20 pazienti PHN, 12 erano uomini e 8 donne.

Non sono stati ammessi allo studio: pazienti in età pediatrica, al di sotto dei 12 anni, pazienti adolescenti (tra 12 e 17 anni) in quanto non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia dell'ossicodone cloridrato in tali fasce d'età.

Durante lo studio, dal gruppo DPN è stato eliminato 1 paziente di sesso maschile per reazioni avverse ed effetti indesiderati provocati dal farmaco (per sonnolenza e per depressione dell'umore). Dal gruppo PHN è stata eliminata 1 paziente di sesso femminile per sonnolenza.

Pertanto abbiamo valutato l'efficacia del farmaco in 27 pazienti DPN e in 19 pazienti PHN (*Tabelle 1 e 2*).

Lo studio, della durata di 6 settimane, ha valutato l'efficacia di dosaggi crescenti di ossicodone cloridrato somministrati 2 volte al giorno. Nella prima settimana con dosaggi di 10mg x 2/die, fino a raggiungere nella sesta settimana dosaggi di 80mg x 2/die.

Per ogni paziente è stata valutata l'intensità del dolore con la scala dell'analogico visivo (VAS), e l'impotenza funzionale con una scala semantica a 5 livelli:

- assente (A)
- quasi assente (QA)
- lieve (L)

Tabella 3
Valutazione del dolore e dell'impotenza funzionale a T14, T28, T42 nei pazienti DPN

T14-VAS	Imp. funzionale	T28-VAS	Imp. funzionale	T42-VAS	Imp. funzionale
5	Lieve	3	Quasi assente	2	Assente
5	Lieve	3	Quasi assente	2	Quasi assente
4	Lieve	2	Assente	1	Assente
4	Quasi assente	2	Assente	1	Assente
4	Lieve	2	Quasi assente	1	Assente
5	Lieve	3	Quasi assente	2	Assente
4	Quasi assente	3	Quasi assente	2	Quasi assente
3	Assente	2	Assente	1	Assente
5	Notevole	4	Lieve	2	Quasi assente
3	Quasi assente	2	Assente	1	Assente
5	Notevole	4	Lieve	3	Quasi assente
4	Lieve	3	Quasi assente	2	Assente
2	Assente	2	Assente	1	Assente
3	Assente	2	Assente	1	Assente
5	Lieve	3	Quasi assente	1	Assente
5	Lieve	4	Quasi assente	2	Quasi assente
4	Quasi assente	2	Assente	1	Assente
4	Quasi assente	2	Assente	1	Assente
3	Assente	2	Assente	1	Assente
4	Lieve	3	Quasi assente	2	Assente
4	Lieve	2	Quasi assente	1	Assente
4	Quasi assente	2	Assente	1	Assente
3	Assente	1	Assente	1	Assente
5	Lieve	3	Quasi assente	2	Assente
3	Assente	1	Assente	1	Assente
3	Quasi assente	2	Assente	1	Assente
4	Lieve	2	Quasi assente	1	Assente

- notevole (N)
- totale (T).

I rilevamenti sono avvenuti prima di iniziare il trattamento (T0) e successivamente durante il *follow up* a 14, 28 e 42 giorni (*Figura 1*).

Prima di iniziare l'assunzione di ossidone cloridrato, tutti i pazienti erano già in trattamento antalgico con differenti terapie (FANS, miorellassanti, anticonvulsivanti, antidepressivi triciclici, TENS e iontoforesi), con risultati deludenti come evidenziato dal VAS al T0.

RISULTATI

Il *follow up* a 14 giorni ha dimostrato una sufficiente riduzione del dolore e un sufficiente recupero funzionale in entrambe le patologie studiate.

Per quanto riguarda il DPN, da una media VAS = 6,77 al T0, si scende a una media VAS = 3,96 al T14.

Impotenza funzionale:

- N = 2
- L = 12
- QA = 7
- A = 6

Per il gruppo del PHN da una media VAS = 7,78 al T0, si scende a una media VAS = 4,68 al T14.

Impotenza funzionale:

- N = 4
- L = 9
- QA = 4
- A = 2

Il controllo a 28 giorni ha dimostrato un'ulteriore riduzione del sintomo dolore e un buon recupero funzionale sia nei pazienti DPN che in quelli PHN. Per i DPN la media VAS si è abbassata fino a raggiungere valori di 2,44 al T28.

Impotenza funzionale:

- L = 2
- QA = 12
- A = 13

La medesima situazione si è evidenziata nel gruppo PHN. La media VAS si è portata a valori di 3,10 al T28.

Impotenza funzionale:

- L = 4
- QA = 6
- A = 9

Il *follow-up* a 42 giorni ha mostrato un'ulteriore riduzione del dolore e un recupero funzionale quasi totale in entrambi i gruppi studiati.

I pazienti DPN hanno evidenziato una media VAS = 1,40 al T42.

Impotenza funzionale:

- QA = 5
- A = 22

I pazienti PHN una media VAS = 1,73 al T42.

Impotenza funzionale:

- L = 1
- QA = 4
- A = 14

(*Figura 2 e 3. Tabella 3 e 4*).

Durante lo studio non sono state rilevate modificazioni emodinamiche e respiratorie nei pazienti trattati. PAS, PAD, FC, FR, SaO2 sono rimaste stabili con valori simili a prima del trattamento con ossidone cloridrato (*Figura 5*).

Tabella 4
Valutazione del dolore e dell'impotenza funzionale
a T14 – T28 – T42 nei pazienti PHN

T14-VAS	Imp. funzionale	T28-VAS	Imp. funzionale	T42-VAS	Imp. funzionale
6	Notevole	3	Lieve	2	Quasi assente
5	Lieve	2	Quasi assente	2	Assente
5	Lieve	3	Assente	1	Assente
7	Notevole	5	Lieve	3	Lieve
4	Lieve	3	Assente	2	Assente
3	Quasi assente	2	Assente	1	Assente
3	Quasi assente	3	Assente	2	Assente
5	Lieve	4	Assente	2	Assente
3	Assente	2	Assente	1	Assente
5	Lieve	4	Quasi assente	3	Assente
3	Assente	2	Assente	1	Assente
5	Lieve	3	Quasi assente	1	Assente
6	Notevole	4	Lieve	2	Quasi assente
5	Lieve	3	Quasi assente	1	Assente
5	Lieve	4	Quasi assente	3	Quasi assente
4	Quasi assente	3	Assente	1	Assente
4	Quasi assente	3	Assente	1	Assente
5	Lieve	2	Quasi assente	1	Assente
6	Notevole	4	Lieve	3	Quasi assente

CONCLUSIONI

Il dolore neuropatico deriva da una lesione o disfunzione del sistema nervoso periferico o del sistema nervoso centrale; è fisiopatologico e non fornisce alcun beneficio protettivo.

L'esperienza scientifica internazionale e l'uso clinico quotidiano hanno da tempo stabilito e confermato l'efficacia della pregabalina e della gabapentina nella cura del dolore neuropatico.¹¹⁻¹⁴

In questo studio si è preso in considerazione un oppioide in quanto si era di fronte a un dolore definito di grado severo.

L'ossicodone cloridrato ha offerto una significativa riduzione del dolore neuropatico, un sostanziale miglioramento delle attività quotidiane, dell'umore e della qualità del sonno.

L'efficacia e la tollerabilità del farmaco sono infatti documentate dai risultati ottenuti in questo studio.

L'ossicodone cloridrato già alla *starting dose* e per tutto l'intervallo posologico (40-80mg/die in 2 dosi separate) ha attenuato in misura clinicamente significativa il dolore neuropatico periferico.

Il sollievo del dolore associato a DPN o PHN è generalmente iniziato sin dalla prima settimana di trattamento. Il follow up a 14 giorni ha dimostrato una sufficiente riduzione del dolore e un sufficiente recupero funzionale in entrambe le patologie studiate. Dopo 42 giorni, si è rilevata un'ulteriore riduzione del dolore e un recupero funzionale quasi totale in entrambi i gruppi studiati. Durante lo studio non sono state evidenziate modificazioni emodinamiche e respiratorie nei

pazienti trattati.

Le caratteristiche positive di questo approccio terapeutico sono le seguenti: efficacia clinica, significativo effetto di riduzione del sintomo dolore, minimi eventi avversi, assenza di dipendenza o tolleranza fisica, nessun effetto cognitivo indesiderato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: S4-S11.
- 2) Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.
- 3) Meyer-Rosberg K, Kvarnstrom A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors L-O, Kristofferson A. Peripheral neuropathic pain: a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001; 5: 379-389.
- 4) Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002; 18: 343-349.
- 5) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-1534.
- 6) Sommer C. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 623-628.
- 7) Beydoun A. Postherpetic neuralgia: role of gabapentin and other treatment modalities. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 6): S51-S56.
- 8) Cruccu G, Anand P, Attal NL et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004; 11: 153-162.
- 9) Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 123-128.
- 10) Guay DRP. Adjunctive agents in the management of chronic pain. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1070-1081.
- 11) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, La Moreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus, a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1998; 280:1831-1836.
- 12) Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 1837-1842.
- 13) Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M, the 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves Sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
- 14) Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin. A randomized Placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-260.
- 15) Watson CPN et al. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837- 1841.
- 16) Worz R et al. Controlled-release oxycodone: a therapeutic option for severe neuropathic pain. Two multicentric observational studies. *MMV Fortschr Med* 2003; 145 (Suppl. 3): 853-860.
- 17) Gaveriaux-Ruff C, Kieffer BL. Opioid receptors: gene structure and function. In: Stein C (ed.). *Opioids in pain control: basic and clinical aspects*. Cambridge: Cambridge Univ Pr 1999; pp. 1-20.
- 18) Falk E. Eukodal, ein neues Narkoticum. *Munchener Medizinische Wochenschrift* 1917; 20: 381-384.
- 19) Kress HG. International Forum on Pain medicine. May 2005, Sofia.