

RUOLO DELLA PSICOFARMACOLOGIA NEL CONTROLLO DEL DOLORE

Torta R., Amodeo L., Caldera P.

*SCDU Psiconcologia
Dipartimenti di Oncologia e Neuroscienze
Università di Torino*

L'intensità della percezione del dolore non è proporzionale al tipo o all'estensione del danno tissutale, ma dipende da una interazione tra aspetti cognitivi, emotivi, socio-culturali e fisici.

La necessità di un approccio multidimensionale scaturisce dall'evidenza che la multifattorialità patogenetica del dolore influenza, con modalità interdipendenti, i complessi meccanismi di controllo alla base della percezione algica.

Una adeguata valutazione del dolore, dunque, è fondamentale per ottenere un trattamento efficace, ed ha lo scopo di identificarne la causa, il tipo e la sede, l'intensità e la durata, i fattori che amplificano o che riducono il sintomo, nonché il grado di interferenza con le performance relazionali ed i parametri emozionali e somatici in toto.

L'approccio terapeutico può avvalersi pertanto dell'utilizzo concomitante di farmaci analgesici da un lato e di neuropsicofarmaci dall'altro, che sinergicamente sono in grado, non solo, di modulare positivamente la componente ansioso-depressiva e quindi cognitiva, ma di agire, inoltre, sugli stessi meccanismi alla base della percezione e rielaborazione dolorifica.

Il dolore cronico rappresenta un sintomo di frequente riscontro nella popolazione generale, in

funzione del fatto che l'80-85% dei soggetti oltre i 65 anni ha sofferto, nell'arco della vita, di importanti problemi di salute che hanno predisposto l'insorgenza di una patologia algica (Gallagher et al., 2000). Tale riscontro rappresenta tuttavia per il medico un problema di difficile gestione, in relazione alla sopracitata multifattorialità etiopatogenetica, unitamente alle numerose variabili interindividuali nella risposta al dolore.

Il dolore da cancro interessa annualmente 9 milioni di persone nel mondo, con una incidenza intorno al 51% nelle varie fasi della malattia sino ad arrivare al 74% nelle fasi terminali. Si calcola che circa il 30% dei pazienti con cancro lamenti dolore al momento della diagnosi, mentre, nelle fasi avanzate di malattia, l'intensità del sintomo appare da moderata a severa nel 40-50% dei pazienti e molto severa o intollerabile nel 25-30% (Landis et al., 1998). Circa il 69% dei pazienti presenta, inoltre, un peggioramento della qualità di vita in stretta correlazione con un dolore non controllato.

La sede, l'intensità e la qualità del dolore presentano delle caratteristiche multiformi durante il corso della malattia e possono interferire con la compliance ai trattamenti. Difficilmente è riconoscibile una singola causa, meccanismo o

sede: la sintomatologia dolorosa può essere causata dal tumore stesso (75-80% dei pazienti), dalle terapie oncologiche (15-19% dei pazienti) e può non essere correlata al cancro né alle terapie (3-5% dei pazienti) (AHCPR, 1994): nel primo caso il dolore è provocato direttamente dalla crescita della massa neoplastica, primaria o metastatica, per infiltrazione o compressione dei tessuti molli, delle strutture ossee, nervose, dei visceri, dei vasi. Nel caso in cui il dolore non è provocato direttamente dalla massa neoplastica, viene comunque sostenuto da alcuni fenomeni strettamente connessi alla malattia: immobilità e spasmo muscolare, dolore da esito cicatriziale post-chirurgico, come dopo una toracotomia o una mastectomia, neuropatie periferiche e post-herpetiche, fibrosi post-irradiazione, sindrome da arto fantasma conseguente ad amputazione, ecc. Infine esistono dei casi in cui il dolore è pre-esistente, come nelle artropatie degenerative, nelle neuropatie o nelle cefalee.

In corso di patologie algiche, i disturbi della sfera affettiva rappresentano le più frequenti affezioni psichiatriche in comorbilità, con una prevalenza del 57% circa (depressione maggiore 6%, distimia 23%, disturbo dell'adattamento con umore depresso 28%), e con una modesta predominanza nel sesso femminile (Fishbain et al., 1986).

PSICOFARMACI E DOLORE

I primi dati riguardanti l'importanza degli aspetti psicologici nel controllo biologico della sensazione dolorosa sono stati introdotti da Levine e Gordon, i quali, nel 1984, hanno dimostrato come l'antagonista degli oppioidi naloxone fosse in grado di bloccare l'analgesia determinata dal placebo. Più di recente, Benedetti et al. (1997) hanno dimostrato che il blocco dei recettori per la CCK (colecistochinina) determina un potenziamento dell'effetto analgesico del placebo. Una ulteriore conferma di come il meccanismo biologico del controllo del dolore

sia influenzato da fattori psicologici proviene dagli studi sull'analgesia indotta da stress (SIA), in cui, in particolari situazioni di grande paura o di iperattivazione, il filtro corticale è in grado di bloccare la sensazione nocicettiva.

È ormai ben noto infatti che l'ansia giochi un ruolo importante nel dolore acuto: la paura della sensazione dolorosa, associata all'ansia anticipatoria, può determinare un'amplificazione della sensazione stessa. D'altro canto, il dolore cronico è spesso associato a depressione dell'umore, e attraverso una riduzione della soglia dolorifica, si assiste all'amplificazione negativa della sintomatologia algica complicata dalla presenza di un disturbo dell'umore (Fig. 1).

È ipotizzabile, alla base della comorbilità tra dolore e disturbi della sfera affettiva, la presenza di meccanismi patogenetici comuni.

Base biologica comune, di depressione e dolore, potrebbe essere rappresentata da una disregolazione dei sistemi serotoninergici e noradrenergici: in situazioni di stress acuto si determina un'attivazione noradrenergica, mentre uno stress protratto determina, a livello di alcune aree del SNC, un'esaurimento funzionale, come dimostrato, ad esempio, dalla deplezione di NA e di 5HT e dal ridotto firing neuronale. A fronte di tale deplezione neurotrasmettitoriale, il sistema post-sinaptico tende ad ipersensibilizzarsi

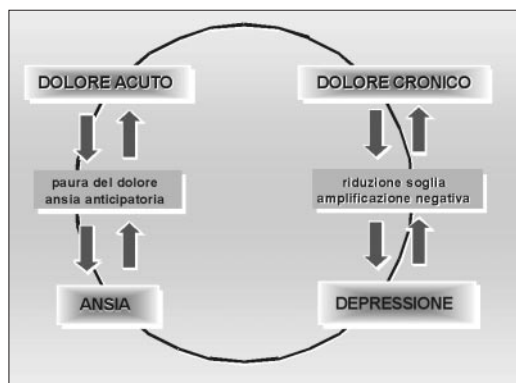


Fig. 1 - Ruolo di ansia e depressione nel dolore acuto e cronico.

(up-regulation), così che qualsiasi stimolo provoca una risposta amplificata a livello vegetativo e ormonale (Biggio, 2000). Pertanto, in tale condizione, un qualsiasi stimolo esterno od interno, ad esempio un stimolo dolorifico, comporterà una risposta, sia somatica che emozionale, amplificata. È noto che, in tale contesto i farmaci ad azione antidepressiva, che aumentano i livelli di 5HT e di NA, possono revertire la situazione di esaurimento funzionale, riducendo pertanto tale risposta amplificata sia a livello della componente emozionale che algica (Biggio, 2000).

È noto come, nell'ipotesi aminergica della depressione, il disturbo dell'umore sarebbe causato da una carenza di neurotrasmettitori, quali serotonina (5HT), noradrenalina (NE) e dopamina (DA). Tale ipotesi risulta avvalorata dall'osservazione che una deplezione di tali neurotrasmettitori può indurre uno stato depressivo. Ulteriore conferma proviene dall'osservazione che l'inibizione del metabolismo o il blocco della ricaptazione di 5HT, NE e DA, con il conseguente aumento della loro concentrazione sinaptica, può migliorare i sintomi della depressione. Peraltro, successivamente nel corso degli anni e grazie al largo impiego degli antidepressivi, è emerso come l'ipotesi monoaminergica presentasse dei limiti nella applicazione clinica: sulla base soprattutto della latenza nella comparsa dell'effetto terapeutico degli antidepressivi, si è superata la mera considerazione della presenza quantitativa dei neurotrasmettitori a livello sinaptico e, all'ipotesi monoaminergica è stata affiancata quella della supersensibilità recettoriale.

Secondo tale ipotesi alla deplezione neurotrasmettitoriale conseguirebbe un tentativo di compenso, mediante una sovrasensibilizzazione dei recettori (*up-regulation*) che, in realtà, rappresenta un elemento disfunzionale che viene normalizzato (*down-regulation*) nel corso del trattamento cronico con antidepressivi.

In tale ottica la moderna interpretazione del meccanismo d'azione degli antidepressivi non risulta tanto correlata all'inibizione del reup-

take, ma si basa, in particolare, sulle modificazioni indotte da tali farmaci sia a livello dei recettori (riduzione di sensibilità e numero degli stessi, cioè, la *down regulation*), sia a livello dei meccanismi di trasduzione interneuronale (Brunello, 2001).

La serotonina e la noradrenalina sono coinvolte anche nei meccanismi di controllo dei disturbi d'ansia: recentemente alcuni studi hanno posto in rilievo come, a livello amigdaloidale, si potesse sperimentalmente osservare un incremento del tono noradrenergico e serotoninergico nelle situazioni di ansia acuta, mentre una riduzione degli stessi neurotrasmettitori è stata riscontrata nelle condizioni di ansia cronica (Connor e Davidson, 1988). Analogamente mentre lo stress in acuto si accompagna ad un'attivazione noradrenergica (come verificabile dall'aumento del firing dei neuroni noradrenergici), in cronico si osserva un esaurimento funzionale dei sistemi noradrenergico e serotoninergico (come confermato dalla riduzione del firing neuronale, sia dei neuroni NA che 5HT). In tale situazione patofisiologica si determina una ipersensibilità dei sistemi recettoriali (*up-regulation*) di tipo compensatorio verso il ridotto tono neurotrasmettitoriale, così che uno stimolo esterno determina una risposta in eccesso, ad esempio con amplificazione della risposta vegetativa e/o algica. Questa ipotesi, sostenuta da recenti studi di Biggio (2000), giustifica l'effetto ansiolitico, oltre che antidepressivo sia degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), sia degli inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina (SNRI): tali farmaci contrasterebbero "l'esaurimento funzionale" da ansia cronica, ripristinando la funzione modulatoria (soprattutto quella propria della 5HT) e riducendo la risposta amplificata agli stressors (Torta et al., 2001).

L'effetto antalgico degli antidepressivi non risulta unicamente correlato all'azione sul miglioramento timico: è noto, infatti, come tale effetto si manifesti anche a dosi più basse rispetto al range posologico antidepressivo e con un periodo di latenza minore (alcuni giorni) rispetto

al manifestarsi dell'azione sull'umore (alcune settimane). Un aspetto fondamentale che differenzia gli antidepressivi di prima e seconda generazione è quello del dosaggio efficace su ansia, depressione e dolore. A basso dosaggio, i TCA e gli antidepressivi atipici di prima generazione (trazodone e mianserina) dimostrano esclusivamente attività ansiolitica ed analgesica, ma non raggiungono una reale efficacia antidepressiva. Invece, gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e gli antidepressivi serotoninergici e noradrenergici di nuova generazione (SNRI, NARI, NaSSA), sviluppano un'azione eutimizzante, ansiolitica ed analgesica con lo stesso range posologico, pur con tempistiche differenziate: precoce azione analgesica ed effetto ansiolitico ed antidepressivo più tardivi (Fig. 2).

Le benzodiazepine (BDZ) hanno dimostrato una discreta efficacia nel trattamento del dolore acuto, non tanto per un intrinseco effetto analgesico, quanto piuttosto in relazione alla capacità di controllo dell'ansia acuta situazionale correlata all'evento doloroso e quindi nel contesto del trattamento analgesico adiuvante. L'uso di benzodiazepine nel trattamento del dolore cronico è assai più controverso, soprattutto per la possibilità che una terapia protratta possa indurre fenomeni di tolleranza e quindi di abuso. Alcuni studi sull'utilizzo di benzodiazepine ad elevata potenza, come il clonazepam, il lorazepam ed il midazolam, riportano l'efficacia

d'impiego di tali molecole nel trattamento di diverse sindromi algiche, tra cui nevralgie, dolore neuropatico ed oncologico (Bouckoms e Litman, 1985; Serrao et al., 1992). Uno studio di Westbrook e collaboratori (1990), ha evidenziato l'efficacia d'impiego dell'alprazolam a basse dosi (1,5 mg/die) in pazienti con dolore cronico.

I farmaci antipsicotici di prima generazione, cioè i neurolettici (NLT), sono stati utilizzati, quali terapia adiuvante, nel trattamento del dolore per oltre 30 anni; tuttavia, l'elevata incidenza di importanti effetti collaterali di tipo extrapiramidale e/o autonomico, unita alla scarsa validazione di una reale efficacia analgesica diretta, comporta una significativa limitazione di impiego di tali farmaci (Torta e Lacerenza, 2002).

La disponibilità di molecole di ultima generazione, quali gli antipsicotici atipici, ha riaperto i termini della questione, sulla base del più ampio spettro di efficacia e di tollerabilità di tali farmaci. Gli antipsicotici atipici (clozapina, risperidone, olanzapina e quetiapina), infatti, dimostrano minore collateralità extrapiramidale (dovuta all'azione di blocco serotoninergico prevalente su quello dopaminergico) e maggiore tollerabilità rispetto ai neurolettici: fondamentale appare inoltre l'azione timolettrica e di stabilizzazione sull'umore, ben documentata in particolare per l'olanzapina. È stata ipotizzata, alla base dell'azione analgesica di tali molecole, l'azione sui recettori della serotonina, coinvolti nella modulazione centrale del dolore (Sandrini et al., 2002), in particolare considerando la riduzione dell'effetto analgesico di ASA e tramadolo con molecole che antagonizzano i recettori 5HT₃ (Arcioni et al., 2002; Sandrini et al., 2002).

L'impiego dei farmaci antiepilettici (AED) nella terapia del dolore ed in altre indicazioni non strettamente epilettologiche, ad esempio in patologie psichiatriche, è noto da tempo. Anche per tali molecole, come per gli antidepressivi, è necessario considerare un'azione analgesica diretta ed un'azione sul tono dell'umore e sull'an-



Fig. 2 - Azione ansiolitica, analgesica ed antidepressiva degli AD.

sia, indirettamente attiva sui meccanismi centrali deputati al controllo della soglia del dolore (Torta e Lacerenza, 2002). I meccanismi d'azione sono diversificati a seconda dei vari farmaci (blocco dei canali del sodio e del calcio, azione sui recettori GABAergici e sul metabolismo del GABA, azione sul glutammato, ecc.), così come possono essere distinte un'azione prevalentemente sedativa, e per lo più depressogena (AED GABAergici quali il fenobarbitale ed il vigabatrin) ed un'azione più

timolettica (ad esempio per carbamazepina e lamotrigina). Altri farmaci AED dimostrano un'azione timica intermedia (valproato, topiramato) (Torta e Mutani, 2003). La presenza di importanti effetti collaterali di alcuni AED di prima generazione, ne ha limitato l'impiego in senso antalgico, ma con l'avvento di farmaci innovativi, come il gabapentin, la lamotrigina ed il topiramato, un nuovo impulso è stato dato alla ricerca sperimentale e clinica relativa all'applicazione degli AED in algologia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) AHCPR: *Management of Cancer Pain, Clinical Practice Guideline*. Agency for Health Care Policy and Research, 1994.
- 2) ARCIONI R., DELLA ROCCA M., ROMANO S., ROMANO R., PIETROPAOLI P., GASPARRETTO A.: *Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans*. *Anesth. Analg.* 2002; 94 (6): 1553-7.
- 3) BENEDETTI F., AMANZIO M., CASADIO C., OLIARO A., MAGGI G.: *Blockade of nociceptive hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide*. *Pain* 1997; 71 (2): 135-40.
- 4) BIGGIO G.: *L'ansia nelle patologie neurologiche: dal sintomo alla sindrome*. XV Corso di Aggiornamento della Società Italiana di Neurologia, Milano, Settembre 2000.
- 5) BOUCKOMS A.J., LITMAN R.E.: *Clonazepam in the treatment of neuralgic pain syndrome*. *Psychosomatics* 1985 Dec; 26 (12): 933-6.
- 6) BRUNELLO N.: *Biologia della depressione e meccanismo di azione degli antidepressivi. Sindromi depressive. Percorsi diagnostico/terapeutici nella comorbilità e nel paziente anziano*. Società Italiana di Neuropsicofarmacologia. Airon Edizioni, 59-102, 2001.
- 7) CONNOR K.M., DAVIDSON J.R.: *Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives*. *Biol. Psychiatry* 1988; 44 (12): 1286-1294.
- 8) FISHBAIN D.A., GOLDBERG M., MEAGHER B.R. et al.: *Male and female chronic pain patients categorised by DSM-III psychiatric diagnostic criteria*. *Pain* 1986; 26: 181-197.
- 9) GALLAGHER R.M., VERMA S., MOSSEY J.: *Chronic pain. Sources of late-life pain and risk factors for disability*. *Geriatrics* 2000; Sep, 55 (9): 40-4, 47.
- 10) LANDIS S.H., MURRAY T., BOLDEN S. et al.: *Cancer statistics 1998*. *CA Cancer J. Clin.* 1998; 48 (1): 6-29.
- 11) LEVINE J.D., GORDON N.C.: *Influence of the method of drug administration on analgesic response*. *Nature* 1984. Dec. 20-1985 Jan. 2; 312 (5996): 755-6.
- 12) SANDRINI M., VITALE G., PINI L.A.: *Central antinociceptive activity of acetylsalicylic acid is modulated by brain serotonin receptor subtypes*. *Pharmacology* 2002; 65 (4): 193-7.
- 13) SERRAO J.M., MARKS R.L., MORLEY S.J., GOODCHILD C.S.: *Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain: a controlled comparison with epidural steroid in a pilot study*. *Pain* 1992; Jan.; 48 (1): 5-12.
- 14) TORTA R., LACERENZA M.: *La Depressione nelle Malattie Neurologiche: Depressione e Dolore*. Utet Periodici, Milano, 2002.
- 15) TORTA R., MUTANI R.: *La Depressione nelle Malattie Neurologiche: Depressione ed Epilessia*. Utet Periodici, Milano, 2003.
- 16) WESTBROOK L., CICALA R.S., WRIGHT H.: *Effectiveness of alprazolam in the treatment of chronic pain: results of a preliminary study*. *Clin. J. Pain* 1990 Mar; 6 (1): 32-6.