

LAVORO ORIGINALE

La terapia con analgesici puri in un ambulatorio reumatologico

Pure analgesics in a rheumatological outpatient clinic

T. Maio, P. Trezzi¹, M.A. Cimmino

Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova e
¹Direzione Medica, Grünenthal-Formenti, Milano

SUMMARY

Objective: *Pure analgesics are only rarely used by Italian clinicians and this holds true also for rheumatologists. This work is concerned with an evaluation of the use of analgesics in a rheumatological outpatient clinic during the period 1989-1999.*

Methods: *The records of 1705 patients consecutively seen at the clinic were downloaded on a specifically built web-site.*

Results: *4469 visits were considered. In 260 of them (5.8%), analgesics were prescribed to 234 (13.7%) patients. The number of patients with a prescription of analgesics steadily increased during the years 1989-1999. The diagnoses in patients assuming analgesics were: osteoarthritis (47.1%), inflammatory arthritis (24.2%), soft tissue rheumatism (13.7%), nonspecific arthralgia/myalgia (7.5%), and connective tissue diseases (2.6%). Peripheral analgesics were used in 188 (82.5%) patients and central analgesics were used in the remaining 40 patients (17.5%). Analgesic drugs were used mainly in degenerative joint conditions. The indications for analgesics in the 55 patients with inflammatory arthritis were: (a) partial or total remission of arthritis; for this reason non-steroidal anti-inflammatory drugs were no longer required in 18 patients; (b) to increase the analgesic effect of NSAIDs in 23 patients; (c) contraindications to NSAIDs in 14 patients (renal failure in 2 patients, gastritis in 10, allergy and bleeding in the remaining two).*

Conclusions: *About 14% of our outpatients were treated with analgesics with an increasing trend in the examined period. The main indications for analgesics are degenerative conditions but they can be used also in selected patients with arthritis.*

Reumatismo, 2001; 53(2):116-121

INTRODUZIONE

Il trattamento delle malattie reumatiche è tradizionalmente basato sugli antiinfiammatori non steroidei (FANS), associati o meno a corticosteroidi per via generale e locale, e a farmaci che cercano di modificare l'evoluzione della malattia (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, DMARDs). In Italia, l'uso dei farmaci analgesici (FA) centrali e periferici è in generale scarso in tutte le forme di dolore acuto e cronico (1). L'Italia è il paese europeo con il più basso consumo di morfina, una anomalia alla quale il Ministero della Sanità ha cercato re-

centemente di ovviare rendendo meno complessa la prescrizione di questo tipo di farmaci. Non fanno eccezione a questo proposito le malattie reumatiche, nelle quali i FANS vengono di solito preferiti ai FA. Questo è vero non solo nelle forme infiammatorie, ma anche in quelle degenerative nelle quali teoricamente l'attività analgesica è l'unico effetto dei FANS che viene sfruttato. Le possibili ragioni dello scarso utilizzo dei FA in Italia includono:

- il timore del loro effetto nefrotossico, particolarmente frequente un tempo con i derivati della fenacetina;
- l'opinione che il FA sia un farmaco "minore" o, al contrario, che sia un farmaco "eccessivo" in quanto stupefacente;
- la complessità della prescrizione di farmaci stupefacenti su ricettario speciale fornito dall'ordine dei medici;

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco A. Cimmino, Clinica Reumatologica, DI.M.I., Università di Genova, Viale Benedetto XV, 6, 16132 Genova, Tel. 010-3538905, Fax. 010-3538638, E-mail: cimmino@unige.it

- d) la tesi che i FANS siano più efficaci a causa di un'azione a livello patogenetico;
- e) la pressione commerciale che fino ad oggi è stata indirizzata prevalentemente ai FANS.

Questo atteggiamento non tiene conto del fatto che numerosi studi hanno dimostrato l'utilità dei FA come trattamento alternativo o aggiuntivo ai FANS soprattutto nell'artrosi (OA). Infatti il paracetamolo è in grado di controllare adeguatamente i sintomi dell'artrosi nel 40% dei pazienti (2) e l'acetaminofene risulta di efficacia comparabile all'ibuprofene nel trattamento della gonartrosi (3). L'aggiunta di ossicodone o ossicodone più acetaminofene ai comuni FANS incrementa l'efficacia del FANS nel trattamento dell'OA a varia localizzazione (4).

Altri studi hanno invece dimostrato una leggera preferenza per i FANS da parte dei pazienti artrosici trattati in maniera sequenziale con FANS e FA (5). Nel complesso, è probabile che i FANS siano più efficaci dei FA anche nelle forme degenerative ma a prezzo di effetti collaterali più gravi. Per questa ragione, le principali linee guida sul trattamento dell'OA indicano come prima scelta il paracetamolo o un altro analgesico (6, 7) sia per ragioni di basso costo, sia per la tollerabilità e la buona efficacia. Nonostante che la "evidence based medicine" raccomandi i FA come trattamento iniziale delle malattie reumatiche degenerative, molta dell'attività scientifica e promozionale riguardante i FANS è centrata sull'artrosi, come recentemente evidenziato da Dieppe (8). Inoltre le pubblicazioni sui FANS riguardano quasi esclusivamente confronti tra FANS diversi mentre sono rari gli studi che confrontano FANS e FA (9).

Nel tentativo di valutare l'atteggiamento del reumatologo nei confronti dei FA, abbiamo analizzato l'utilizzo di questo tipo di terapia in un campione di pazienti visitati in un ambulatorio reumatologico. Lo scopo dello studio è stato essenzialmente quello di valutare il tipo di pazienti che hanno ricevuto questi farmaci e le ragioni del loro utilizzo. A causa del disegno dello studio, non è stato possibile analizzare in dettaglio l'efficacia e la tollerabilità dei FA.

PAZIENTI E METODI

Lo studio, di tipo retrospettivo, si è svolto in un ambulatorio reumatologico di I livello con una attività pari a circa 10 visite settimanali, effettuate sempre dallo stesso clinico. Sono state esaminate tutte le

cartelle ambulatoriali dei pazienti visitati nel periodo settembre 1989-dicembre 1999. Le informazioni rilevate erano:

- dati demografici;
- patologia principale e patologie associate;
- farmaci somministrati con particolare riferimento ai FA per i quali venivano registrati il dosaggio e la durata del trattamento.

I dati sono stati inseriti in una cartella elettronica su rete (www.reumadol.com). Una volta entrati nel sito, le opzioni disponibili sono la scheda di raccolta dati, l'elenco dei propri casi inseriti e le tabelle con le statistiche descrittive delle principali variabili considerate, relativamente al proprio centro. La scheda è costituita da una serie di campi successivi; per alcuni di essi (ad esempio per le terapie) è prevista la possibilità di scelta tra una serie di risposte preordinate. L'analisi statistica è stata effettuata centralmente. Essa comprendeva il test t di Student per il confronto di medie ed il χ^2 per il confronto di percentuali. È stata considerata significativa una probabilità inferiore al 5%.

RISULTATI

Nel periodo 1989-1999 sono stati visitati complessivamente 1705 pazienti per un numero totale di 4469 visite. Duecentotrentaquattro (13,7%) pazienti hanno ricevuto una prescrizione di FA in 260/4469 (5,8%) visite ambulatoriali. Il numero di prescrizioni di FA è cresciuto costantemente nel periodo preso in esame (Fig. 1). Dei 228 pazienti studiati, 29 (12,7%) erano uomini e 199 (87,3%) donne; l'età media era di 61,6 anni (range 14-89 anni). La distribuzione dei pazienti per sesso e classi di età è riportata nella figura 2. Nella figura 3 è schematizzata la frequenza delle diverse patologie per le quali sono stati utilizzati i FA. Le diagnosi più frequenti sono state artrosi nel 47,1% (gonartrosi 27%, artrosi delle mani 8%, coxartrosi 7%), artrite (24,2%), reumatismi extraarticolari (13,7%), mialgie/artralgie (7,5%) e connettiviti (2,6%). 53/228 (23,2%) pazienti presentavano comorbidità, rappresentate soprattutto da ipertensione (28 pazienti), pirosi gastrica (5) e diabete (3).

In 188 (82,5%) pazienti sono stati utilizzati FA periferici mentre nei restanti 40 (17,5%) sono stati impiegati FA centrali. I FA utilizzati sono elencati nella tabella 1. Settantasei (33,3%) pazienti hanno assunto FA come unico trattamento della loro patologia. 57/107 (53,3%) pazienti con artrosi e 1/55 (1,8%) pazienti con artrite hanno assunto solo FA

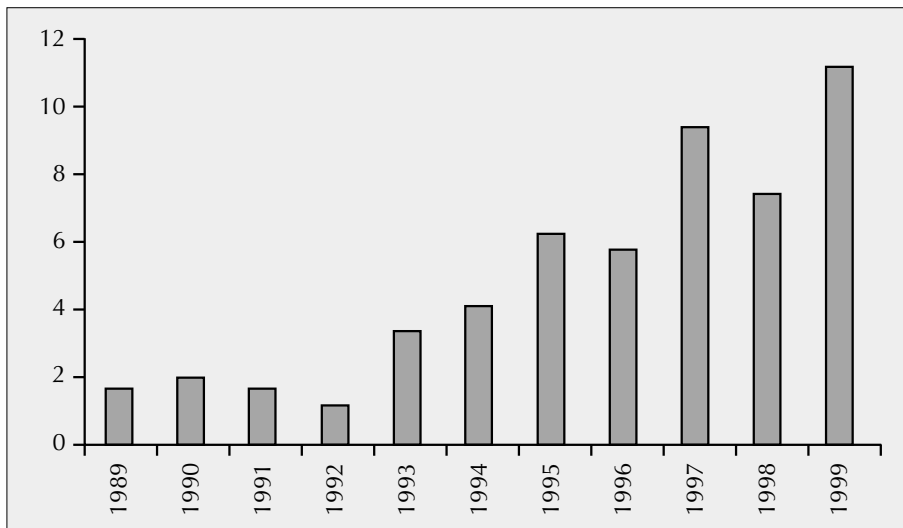


Figura 1
Percentuale di pazienti afferenti all'ambulatorio di reumatologia che sono stati trattati con farmaci analgesici nel periodo 1989-1999.

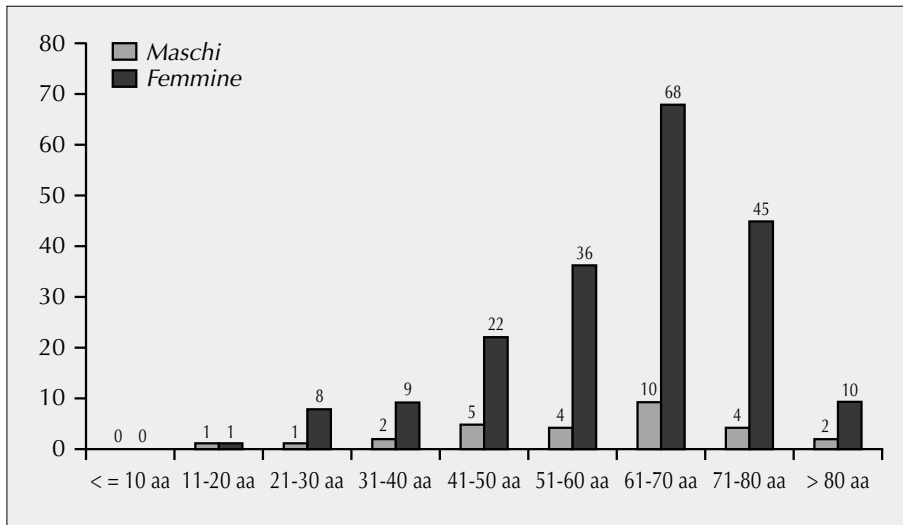


Figura 2
Suddivisione del gruppo di pazienti per sesso e fasce d'età.

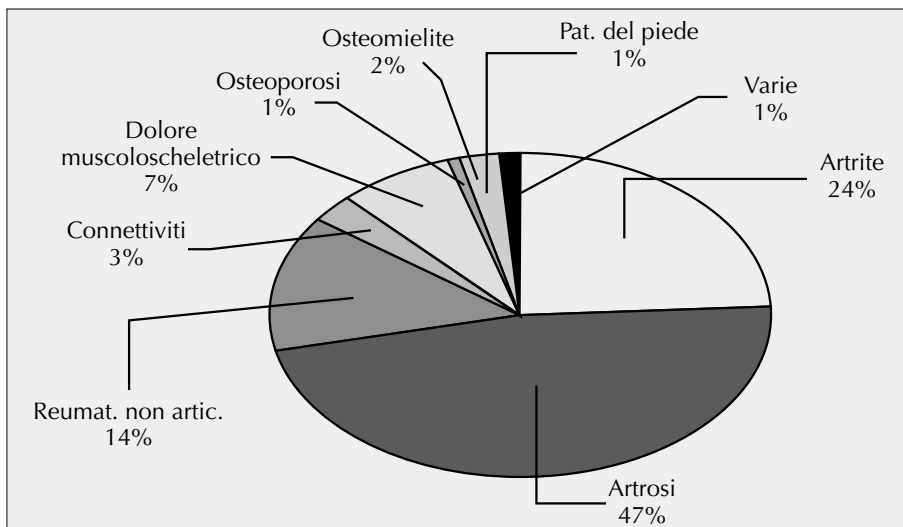


Figura 3
Suddivisione del gruppo di pazienti per tipo di patologia reumatica.

Tabella I - Farmaci analgesici e frequenza del loro utilizzo.

Analgesici centrali	40
Tramadololo	29
Paracetamolo+codeina	10
Pentazocina	1
Analgesici periferici	188
Paracetamolo	156
Acido acetilsalicilico	22
Metamizolo	6
Paracetamolo + Acido acetilsalicilico	2
Propacetamolo	2

($\chi^2=41,8$, $p<0.00001$). Le terapie più frequentemente utilizzate in concomitanza con i FA erano FANS (71 pazienti), corticosteroidi (62), miorilassanti (36), e immunosoppressori (27). Dei 152 pazienti che assumevano anche altre terapie antireumatiche, il 22,8% assumeva un solo altro farmaco, il 31,1% ne assumeva due ed il 12,7% tre. Le ragioni dell'assunzione dei FA nei 55 pazienti con artrite sono le seguenti:

- remissione parziale o totale dell'artrite per cui il FANS non era più ritenuto necessario in 18 pazienti;
- necessità di aumentare l'attività analgesica non sufficientemente assicurata dal solo FANS in 23 pazienti;
- impossibilità ad usare i FANS per presenza di effetti collaterali gravi in 14 pazienti (insufficienza renale in 2 pazienti, gastrite erosiva in 10, allergia e sanguinamento in atto nei restanti due).

In ben il 96,4% dei pazienti trattati, il FA veniva assunto per os mentre la via intramuscolare e rettale venivano utilizzate ciascuna dall'1,8% dei pazienti. Non vi erano sostanziali differenze tra analgesici centrali e periferici per quanto riguarda la via di somministrazione. La durata del trattamento con FA, che è stato possibile valutare in 124 pazienti, era compresa tra 3 e 1040 giorni (media $78,5 \pm 139,4$ giorni) (Fig. 4). La durata media del trattamento era di $52,9 \pm 33,6$ giorni (range 15-120 giorni) per gli analgesici centrali e di $82 \pm 147,9$ giorni (range 3-1040 giorni) per gli analgesici periferici.

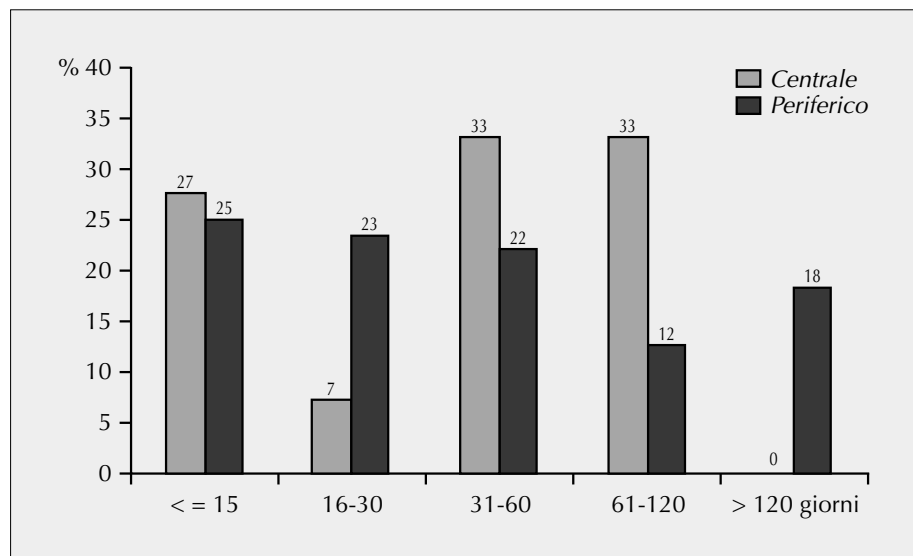
Pur con i limiti specificati nella sezione dei metodi, è stato possibile valutare retrospettivamente l'efficacia dei FA in 75 pazienti. I risultati sono descritti nella figura 5. Come atteso, l'efficacia analgesica dei FA era maggiore se venivano assunti in concomitanza con i FANS. In questa analisi retrospettiva, un solo paziente ha riportato effetti collaterali imputabili all'uso di analgesici: si tratta di una donna di 49 anni che assumeva acido acetilsalicilico a dosi analgesiche e che dopo un giorno di terapia ha presentato pirosi gastrica. Tale sintomo è durato 72 ore ed è scomparso con l'interruzione del trattamento.

DISCUSSIONE

L'esperienza del nostro ambulatorio suggerisce che i FA vengono prescritti al 14% circa dei pazienti reumatici. La frequenza del loro utilizzo è progressivamente aumentata dal 1989 al 1999. Le ra-

Figura 4

Durata del trattamento analgesico in giorni per i farmaci ad azione centrale e periferica. Le colonne indicano la percentuale di pazienti.



gioni alla base di questo trend temporale risiedono nella pubblicazione in letteratura di alcuni lavori che hanno dimostrato una sostanziale equivalenza di efficacia tra FANS e FA nelle forme articolari degenerative, nella pubblicazione di linee guida per l'artrosi nelle quali i FA sono raccomandati come farmaci di prima scelta e nei sempre più numerosi studi epidemiologici che dimostrano l'elevata frequenza di effetti collaterali dei FANS (10, 11). In accordo con queste osservazioni, i FA sono stati da noi utilizzati prevalentemente nelle forme articolari ed extraarticolari degenerative quali l'artrosi, i reumatismi extraarticolari, le artromialgie non specificate e l'osteoporosi. I nostri dati suggeriscono inoltre un ruolo per i FA anche nelle artriti quando il FANS sia eccessivo, insufficiente o rischioso. L'osservazione poi che in 53 pazienti era presente una comorbidità importante, rinforza ulteriormente la preferenza per i FA. Infatti, sia l'ipertensione sia la gastropatia, che erano le comorbidità più frequenti, sono controindicazioni relative all'uso dei FANS.

I FA utilizzati più frequentemente sono stati quelli ad azione periferica quali il paracetamolo, l'acido acetilsalicilico ed il metamizolo. Al contrario, a causa forse del timore di effetti collaterali, i FA ad azione centrale, quali il tramadolo e la codeina, sono stati usati in una minoranza dei pazienti. Come era logico aspettarsi, i FA sono stati utilizzati come monoterapia più spesso nelle forme degenerative che in quelle infiammatorie. Nella maggioranza dei pazienti però essi figuravano in schemi complessi di politerapia. Anche la durata della te-

rapia con FA è stata in genere lunga, superiore ai 2 mesi in più del 50% dei pazienti in accordo con il carattere cronico delle patologie trattate. Risulta quindi sorprendente che solo un paziente, che aveva assunto acido acetilsalicilico, abbia presentato effetti collaterali significativi segnalati in cartella clinica. Tuttavia questa osservazione va presa con molta cautela in quanto il disegno dello studio non prevedeva una valutazione degli effetti collaterali, molti pazienti non sono tornati a controllo dopo la prescrizione dell'analgésico e l'attribuzione degli effetti collaterali risulta difficile in corso di politerapia.

Un aspetto innovativo di questo studio è stato l'utilizzo della rete per raccogliere i dati. Vi sono indubbiamente alcuni importanti vantaggi nell'uso di questa tecnica. In primo luogo, la bozza di cartella utilizzata è stata frequentemente modificata a livello centrale durante questa prima fase sperimentale per apportare i miglioramenti che venivano richiesti dagli utilizzatori in base all'esperienza pratica acquisita con l'immissione dei dati. In secondo luogo è possibile una valutazione statistica dei risultati effettuata centralmente in tempo reale che permette agli sperimentatori di valutare in ogni momento i risultati relativi ai loro pazienti. Questi vantaggi diverranno ancora più evidenti in un prossimo futuro quando questa cartella verrà utilizzata in uno studio prospettico multicentrico. I risultati di questo studio potranno chiarire se la frequenza di utilizzo dei FA è simile nei vari centri reumatologici italiani, quali sono le caratteristiche che differenziano i pazienti trattati con FA

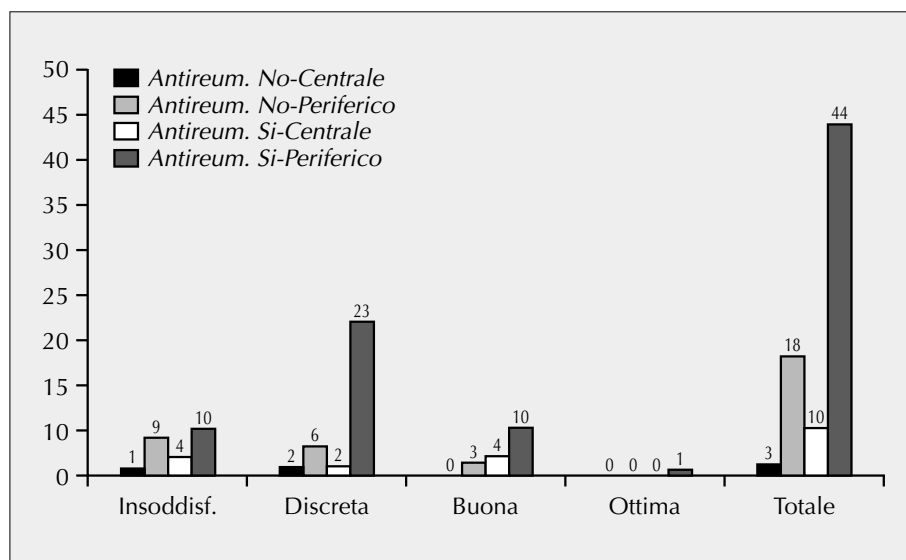


Figura 5

Efficacia del trattamento analgesico valutata soggettivamente dal paziente. Il trattamento analgesico è stato diviso a seconda dell'azione centrale o periferica del farmaco ed a seconda dell'associazione o meno di FANS. Le colonne indicano il numero assoluto di pazienti.

da quelli che non li assumono ed infine l'efficacia di questi trattamenti e la frequenza degli effetti collaterali.

In attesa di questi risultati più completi possiamo affermare, sulla base della nostra esperienza, che i FA sono di utilizzo sempre più frequente e che rap-

presentano un utile complemento nel trattamento delle malattie reumatiche. È facile prevedere un ulteriore incremento del loro uso in un prossimo futuro anche sulla base dell'epidemiologia del dolore cronico che è in continuo aumento nella popolazione generale (12).

RIASSUNTO

La frequenza dell'uso degli analgesici in un ambulatorio di reumatologia nel periodo 1989-1999 è stata valutata esaminando le cartelle di 1705 pazienti visitati consecutivamente. Sono state prese in esame 4469 visite. In 260 (5,8%) di queste è stata effettuata una prescrizione di analgesici a 234 (13,7%) pazienti. Il numero di pazienti ai quali sono stati prescritti analgesici è aumentato progressivamente nel periodo 1989-1999. Le diagnosi dei pazienti trattati con analgesici erano: artrosi (47,1%), artrite (24,2%), reumatismi extraarticolari (13,7%), artralgie o mialgie aspecifiche (7,5%), e connettiviti (2,6%). La principale indicazione per il loro uso era l'artrosi, ma questi farmaci possono essere utilizzati anche in pazienti selezionati con artrite.

Parole chiave. Analgesici, analgesici centrali, analgesici periferici, malattie reumatiche.

Key words: Analgesics, central analgesics, peripheral analgesics, rheumatic diseases.

BIBLIOGRAFIA

- Zenz M, Willweber-Strumpf A. Opiophobia and cancer pain in Europe. *Lancet* 1993; 341: 1075-1076.
- March L, Irwig L, Schwarz J, Simpson J, Chock C, Brooks P. n Of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. *Br Med J* 1994; 309: 1041-5.
- Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Eng J Med* 1991; 325: 87-91.
- Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999; 26: 862-9.
- Parr G, Darekar B, Fletcher A, Bulpitt CJ. Joint pain and quality of life; results of a randomized trial. *Br J Pharmacol* 1989; 27: 235-42.
- Eccles M, Freemantle N, Mason J for the North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *Br Med J* 1998; 317: 526-30.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1535-40.
- Dieppe P. An evidence based EULAR meeting? *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 319.
- Dieppe P, Toth B, Frankel S. Is research into the treatment of osteoarthritis with non-steroidal anti-inflammatory drugs misdirected? *Lancet* 1993; 341: 353-4.
- Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other non-steroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Int Med* 1998; 158: 33-9.
- Traversa G, Magrini N. The benefit/risk ratio of analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents: a review of epidemiologic evidence. In: Korting HC, Schaffer-Korting M, editors. *The benefit/risk ratio. A handbook for the rational use of potentially hazardous drugs.* CRC Press, Boca Raton, FL, USA 1999: 209-224.
- Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354: 1248-52.