

## Paracetamolo e trattamento del dolore acuto post-operatorio

Il dolore acuto è di solito associato ad una precisa malattia o trauma ed è previsto che sia limitato al tempo necessario per riparare il danno.

Il più caratteristico dolore acuto è considerato essere il dolore postoperatorio (DPO), anche se, qualora non adeguatamente trattato, questo può assumere le caratteristiche di un vero e proprio dolore cronico, è generalmente prevedibile e si caratterizza per la forte intensità e breve durata.

E' variabile da soggetto a soggetto e nello stesso individuo nel tempo; questa variabilità non è solo funzione della patologia preesistente, della sede, del tipo e dell'importanza dell'intervento chirurgico ma anche, ed alle volte prevalentemente, funzione di quei fattori psicologici che la correlazione dolore-danno tissutale comporta. Tale correlazione è legata a molteplici aspetti tra i quali alla storia stessa del paziente intesa come memoria del dolore passato e spesso i pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico temono questo non per i rischi mortali che esso può comportare ma per la prospettiva del dolore al termine dell'anestesia (**Haddox, 1990**).

In funzione del tipo di chirurgia gli impulsi algogeni prendono origine da cute, muscoli, aponeurosi o visceri, infatti si producono alterazioni umorali con comparsa delle sostanze caratteristiche della risposta infiammatoria che provocano la cosiddetta iperalgesia primaria, circondata da una zona molto più ampia di iperalgesia secondaria.

I farmaci analgesici agiscono secondo quattro modalità neurofisiologiche:

- innalzando la soglia periferica del nocicettore;
- bloccando o ostacolando il cammino dell'impulso doloroso lungo la fibra nervosa;
- rinforzando i meccanismi discendenti di analgesia endogena;
- ostacolando l'integrazione delle informazioni nocicettive che pervengono al cervello.

I farmaci attualmente in uso per il dolore acuto postoperatorio sono:

1. Il Paracetamolo
2. I farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS),
3. Gli oppioidi,
4. Gli anestetici locali
5. Gli  $\alpha$ 2-agonisti
6. I corticosteroidi.

Il paracetamolo, l'analgescico più ampiamente utilizzato nel mondo, agisce sommando le prime tre modalità d'azione. Questo spiega la sua potenza analgesica assai elevata. Oggi è disponibile la

soluzione iniettabile da 1000 mg che rappresenta, nel panorama terapeutico italiano, la nuova alternativa ai FANS “convenzionali”.

Anche se l’acetaminofene è stato sintetizzato nel 1893, la sua bassa idrosolubilità ne ha impedito in passato l’uso per via parenterale, e quindi anche nel dolore acuto.

A differenza dei salicilati, il paracetamolo ha un’azione prevalentemente centrale, e ciò sarebbe dovuto alla facilità con cui l’acetaminofene attraversa la barriera emato-encefalica (**Piletta et al. ; 1991**).

La formulazione endovena combina l’utilità della dose analgesica ottimale del paracetamolo (1000 mg) ai vantaggi della via di somministrazione iv:

- un assorbimento immediato e completo, e quindi possibilità di evitare picchi di concentrazione plasmatici e condizioni di sottodosaggio, condizioni queste tipiche delle somministrazioni per via intramuscolare;
- una somministrazione più agevole, soprattutto in pazienti impossibilitati ad assumere farmaci per os;
- una elevata sicurezza di impiego, dato che il rischio di sovradosaggio è pressoché impossibile.

L’azione analgesica di tale farmaco, come risaputo, è legata alla possibilità di inibire selettivamente le ciclo-ossigenasi a livello del sistema nervoso, con conseguente inibizione della sintesi delle PG solo a questo livello. A ciò si aggiunge un effetto analgesico centrale connesso con il sistema di modulazione bulbo spinale serotoninergico del dolore.

La duplice azione del farmaco comporta:

- Blocco della formazione dell’impulso nocicettivo periferico, stabilizzando o innalzando la soglia di sensibilità dei nocicettori, antagonizzando direttamente l’abbassamento provocato dai mediatori chimici liberati dai tessuti lesi e dalle terminazioni nervose stimolate;
- Riduzione della trasmissione degli impulsi nocicettivi a livello centrale, limitando i fenomeni di reclutamento e le interconnessioni rafforzanti che la persistenza stessa di stimoli algogeni determina all’interno del midollo spinale.

La posologia consigliata è di 4 grammi al giorno. La soluzione pronta all’uso endovenoso di paracetamolo, è un prodotto studiato specificatamente per il dolore acuto, anche in emergenza, che assicura una risoluzione del dolore più rapida e maggiore rispetto alla formulazione per os. infatti ha un tempo di inizio di attività pari a 5 minuti. Il paracetamolo è un farmaco caratterizzato da un’ottima tollerabilità ma non va dimenticato che può causare epatotossicità. A dosi terapeutiche, solo una piccola frazione viene metabolizzata dal citocromo P450 in un reattivo intermedio potenzialmente tossico per diversi organi, incluso il fegato. In condizioni normali, tale intermedio

viene immediatamente metabolizzato dal glutatione ridotto ed eliminato nelle urine. Nell'adulto, l'epatotossicità si può manifestare dopo una dose singola di ben 10-15 grammi (150-250 mg/kg), dose per la quale possono non essere presenti quantità sufficienti di glutatione ridotto.

In caso di sovradosaggio ( $\geq 100$  mg/Kg/die), il paracetamolo può determinare tossicità epatica acuta. Il rischio di danno epatico severo è minore del 10%, con una mortalità inferiore al 2% (antidoto specifico n-acetil-cisteina) (Lee W. Acethaminophen, 2004).

#### BIBLIOGRAFIA:

**Haddox JD.** *Psychological aspects of pain.* In: Abram SE (eds.): The pain clinic manual, Philadelphia, Lippincott 1990;

**Lee W. Acethaminophen and U.S. acute liver failure study group.** *Lowering the risks of hepatic failure.* Hepatology 2004; 40:1;

**Piletta P, Porchet HC, Dayer P.** *Pharmacodynamics and drug action: central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin.* Clin Pharmacol Ther 1991; 49: 350-54.

**Marinangeli Franco** "Il dolore acuto nell'emergenza", [www.med.univaq.it](http://www.med.univaq.it);

**Paoletti F., Sabati A.F., Boanelli A., Serafini G.,** "Il dolore postoperatorio fisiopatologia e protocolli terapeutici".

37.