

**14. novembre**

## **A proposito del dolore cronico**

*Lieve è il dolore che parla.*

*Il grande dolore è muto.*

Seneca

Disponibile su **Netflix** dallo scorso 10 agosto, **Painkiller** è la nuova serie – a metà tra thriller e dramma giudiziario – che sta conquistando gli abbonati del colosso di streaming. Diretta da Peter Berg (Hancock, Lone Survivor, Boston – Caccia all'uomo) e con protagonisti Matthew Broderick e Uzo Aduba, la serie – composta da sei episodi – esplora le origini e le conseguenze della crisi degli oppioidi in America, mettendo in luce le storie dei responsabili, delle vittime e di coloro che cercano la verità, le cui vite sono state cambiate per sempre dalla diffusione di un farmaco prodotto da una famosa casa farmaceutica americana. Inutile dire, quindi, che *Painkiller* si ispira ad una sconvolgente storia vera.



*Painkiller* è ispirata all'omonimo libro di Barry Meier e all'articolo del *New Yorker* *The Family That Built an Empire of Pain* di Patrick Radden Keefe. La serie racconta la storia vera dell'ascesa dell'**Oxycontin**, un antidolorifico a base di **eroina** messo a punto da **Purdue Pharma**, che ha provocato la morte di circa 300mila persone negli Stati Uniti tra 1995 e il 2017. La casa farmaceutica, di proprietà di una delle famiglie più ricche degli Stati Uniti oltre che corrompere

medici di base e farmacie, ha fatto sì che organizzazioni mediche ufficiali diffondessero messaggi che magnificavano l'efficacia del farmaco sottovalutando i rischi di creare una forte dipendenza. Basti pensare che il farmaco, immesso ufficialmente sul mercato nel 1996, è passato nel giro di 5/6 anni da 44 milioni di dollari di vendite a 3 miliardi di dollari, da circa 316 prescrizioni erogate alla mostruosa cifra di 14 milioni! La **Purdue**, nel 2001, ha speso circa 200 milioni di dollari per pubblicizzare il farmaco e nel 2017 ha raggiunto il patrimonio netto collettivo di 13 miliardi di dollari

La comunicazione della **Purdue Pharma** è stata così perfetta da indurre i consumatori a credere che l'Oxycontin fosse molto più sicuro dei comuni analgesici. Un qualcosa di totalmente falso. Ciò che rende la storia ancora più assurda è che il Dipartimento di giustizia non ha potuto fare nulla per fermare la scellerata politica della **Purdue Pharma**, visto che quest'ultima è riuscita a nascondere efficacemente i veri dati del farmaco. Mentre i consumatori morivano uno dopo l'altro, i proprietari della casa farmaceutica – la famiglia Sackler, benefattori di diversi musei in giro per il mondo – hanno accumulato fortune a non finire.

La giustizia, alla fine, ha fatto il proprio corso: i proprietari sono stati condannati a risarcire ben **6 miliardi di dollari di danni**.



**Peter Berg**, regista di *Painkiller*, ha dichiarato: *“Il mio obiettivo era quello di capire cosa ha portato alla crisi degli oppioidi, una tragedia complessa alimentata da avidità, corruzione, fragilità umana e ancora corruzione. Sono orgoglioso di far parte di un’indagine così accurata sulle origini del dilagare degli oppioidi. Per me è un dovere morale smascherare le aziende che traggono profitto da morte e dipendenza e svelare i trucchi che usano per fare soldi. Per Purdue più dolore c’era più gli affari andavano bene”*.

L’attore Taylor Kitsch, che in *Painkiller* interpreta il personaggio immaginario di Glen Kkriger, una delle vittime dell’Oxycontin, ha dichiarato: *“Queste storie non vengono mai raccontate abbastanza. Quindi, quando ci si riesce, bisogna farlo nel modo giusto per raccontare la cruda realtà”*.

Nella bruciante analisi di **Patrick Radden Keefe** sull'epidemia di oppioidi, *Empire of Pain*, egli analizza come il fenomeno del dolore cronico sia stato utilizzato come arma da un'azienda farmaceutica per servire una campagna di marketing per l'Oxycontin. I risultati furono devastanti: abusi, dipendenza e migliaia di morti evitabili. Ci sono molti soggetti colpevoli da ritenere responsabili: dai medici che sembravano non vedere alcun limite alla prescrizione di oppioidi per il dolore cronico, agli enti regolatori che non sono riusciti a porre domande cruciali sulle conseguenze di regimi terapeutici più liberali.

### A chi legge

**Un risultato perverso di questa emergenza sanitaria pubblica è che il dolore cronico rischia ora di essere stigmatizzato, emarginato nell’ombra della sofferenza sociale. Un simile risultato sarebbe un’ulteriore tragedia umana. Il dolore cronico è reale. Merita di essere preso più sul serio. Per questo il report di oggi è dedicato al dolore cronico**

Quando il dolore dura tre mesi o più, viene classificato come **cronico**, una condizione che Colpisce oltre il **30%** della popolazione mondiale.

Per molto tempo si è creduto che il dolore cronico fosse una versione ostinata del dolore acuto, che passa in meno di tre mesi una volta guarito il danno e veniva trattato più o meno allo stesso modo. Tuttavia, un crescente numero di ricerche ha portato i medici a credere che il dolore cronico dovrebbe essere trattato come una malattia a sé stante, piuttosto che come un sintomo duraturo di danno tissutale o trauma fisico.

Ciò potrebbe avere importanti implicazioni per il trattamento del dolore duraturo, insieme al modo in cui prescriviamo gli oppioidi che creano dipendenza.



## TIPI DI DOLORE

### DOLORE ACUTO

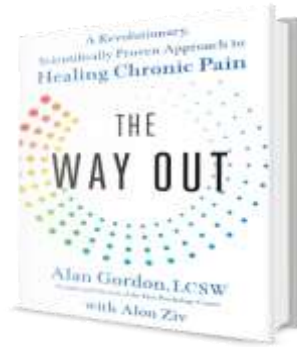
- ◆ Da moderato a severo
- ◆ Risposte del sistema simpatico:
  - > FC/PA/FR – diaforesi – dilatazione pupillare
- ◆ Paziente riferisce il dolore, irrequieto, ansioso
- ◆ Mostra atteggiamenti indicativi del dolore:
  - aree di sfregamento, aree dove porre spesso le mani, pianto.

### DOLORE CRONICO

- ◆ Da moderato a severo
- ◆ Prolungato, ricorrente o persistente da almeno 3 mesi
- ◆ Segni vitali normali
- ◆ Cute asciutta e calda
- ◆ Paziente depresso, introverso
- ◆ Il paziente non parla del dolore anche su domanda diretta

Un sempre maggior numero di ricerche hanno rivelato che in alcune persone il dolore cronico è un problema del cervello. Una lesione può portare a **un dolore che persiste anche dopo che il tessuto si è ripreso** perché il cervello si è ricablato e ha imparato a inviare segnali di dolore, nonostante non ci sia più una ragione. Conosciuta come **sensibilizzazione centrale**, è come se il dolore fosse stato alzato il volume.

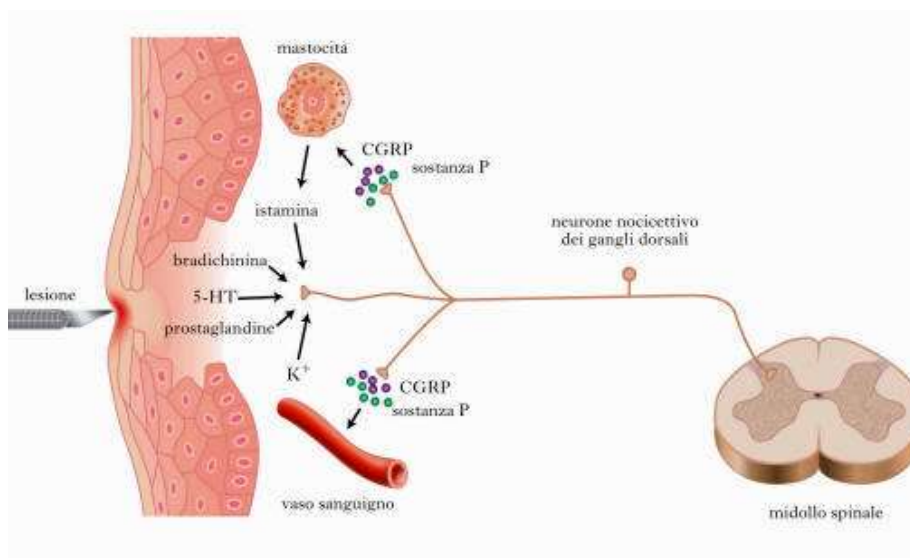
Un modo in cui ciò sembra verificarsi è quando il cervello sperimenta il dolore senza sollievo per un periodo prolungato. "*Il cervello interpreta i danni ai tessuti e i segnali di dolore errati esattamente allo stesso modo*", afferma **Alan Gordon** direttore del *Pain Psychology Center in California*. "*[Il dolore è] tutto ugualmente reale e ugualmente valido.*"



Convivere con il dolore cronico significa convivere con le sfide quotidiane legate a compiti semplici che gli altri danno per scontati. Spesso significa essere increduli, stigmatizzati per non migliorare o giudicati incapaci di farcela. Potrebbe significare vivere con scarsa salute mentale e autostima, assenteismo da scuola o dal lavoro, rottura delle relazioni e svantaggio socioeconomico. Per la società, i costi sono sconcertanti: **la lombalgia** è la principale causa di anni persi a causa della disabilità e il dolore cronico costa miliardi di dollari attraverso le spese del sistema sanitario, le perdite di produttività, la ridotta qualità della vita e l'assistenza informale.

Il dolore cronico esercita un enorme peso personale ed economico. A differenza del dolore acuto, che ha valore di sopravvivenza, il dolore cronico potrebbe essere meglio considerato una malattia, con implicazioni terapeutiche (ad esempio, essere attivi nonostante il dolore) e psicologiche (ad esempio, l'accettazione del dolore e l'ottimismo come obiettivi).

Il dolore può essere classificato come **nocicettivo (da lesione tissutale)**, **neuropatico (da lesione nervosa)** o **nociplastico (da un sistema nervoso sensibilizzato)**, che influenzano tutti l'elaborazione e le decisioni terapeutiche a ogni livello; tuttavia, in pratica esiste una notevole sovrapposizione tra i diversi tipi di meccanismi del dolore all'interno e tra i pazienti, per cui molti esperti considerano la classificazione del dolore come un continuum.

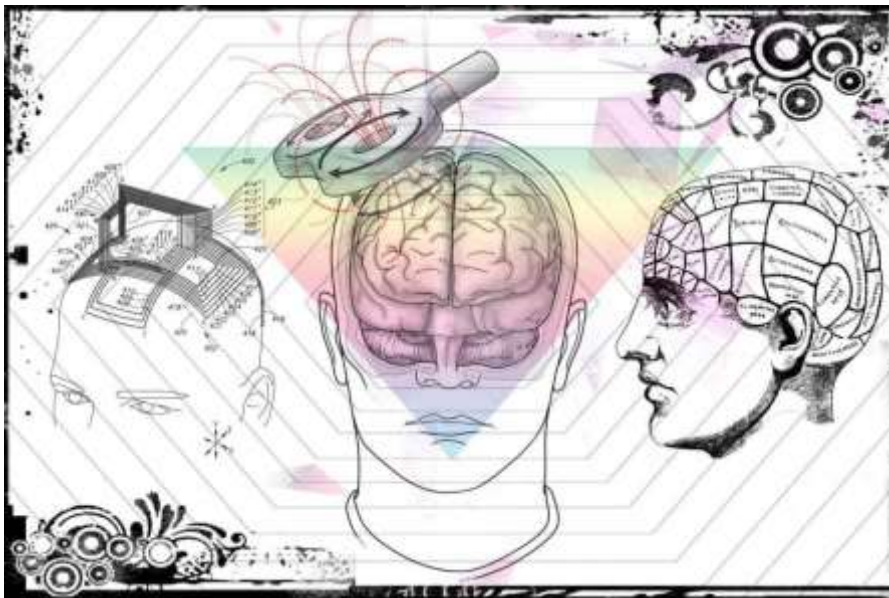


Il **modello biopsicosociale** del dolore presenta i sintomi fisici come l'epilogo di un'interazione dinamica tra fattori biologici, psicologici e sociali. Sebbene sia ampiamente noto che il dolore può causare disagio psicologico e problemi del sonno, molti medici non si rendono conto che queste associazioni sono bidirezionali.

Mentre i fattori predisponenti e le conseguenze del dolore cronico sono ben noti, il rovescio della medaglia è che i fattori che promuovono la resilienza, come i sistemi di supporto emotivo e la buona salute, possono favorire la guarigione e ridurre la cronicizzazione del dolore. Anche gli indicatori della qualità della vita e i **cambiamenti neuroplastici** potrebbero essere reversibili con un'adeguata gestione del dolore. Gli studi clinici e le linee guida raccomandano in genere un approccio terapeutico personalizzato, multimodale e interdisciplinare, che potrebbe includere farmacoterapia, psicoterapia, trattamenti integrativi e procedure invasive.

Invece, il dolore cronico è spesso il prodotto di una **segnalazione neurale anormale**, con dimensioni biopsicosociali che richiedono un approccio terapeutico multimodale. Ma il dolore cronico è complesso e il trattamento può essere impegnativo, come mostrano le preoccupazioni in molte linee guida. Molti medici e pazienti non comprendono le opzioni di trattamento e continuano a fare affidamento solo sui farmaci.

Anche l'uso di costose tecniche di **neuromodulazione** è in aumento, nonostante una base di prove di efficacia limitate. Sistemi invasivi di **stimolazione magnetica transcranica ripetitiva**, **stimolazione transcranica a corrente continua** e **stimolazione nervosa elettrica transcutanea**.



Sono stati approvati metodi SCS con variabili elettriche diverse dal SCS tradizionale. Sebbene i metodi privi di parestesie (p. es., alta frequenza) dovrebbero teoricamente consentire studi controllati con placebo, ne sono stati condotti pochi.

Esistono prove di qualità da bassa a moderata che la SCS sia superiore al reintervento o alla gestione medica convenzionale per la sindrome da fallimento chirurgico della schiena, e prove

contrastanti sulla superiorità della SCS tradizionale rispetto alla stimolazione fittizia o tra diverse modalità di SCS. Anche le tecnologie di stimolazione dei nervi periferici hanno subito un rapido sviluppo e sono diventate meno invasive, comprese molte che vengono posizionate per via percutanea. Esistono prove di qualità da bassa a moderata che la stimolazione dei nervi periferici sia efficace per il dolore neuropatico a un arto, prove di bassa qualità che sia efficace per il dolore alla schiena con o senza dolore alle gambe e prove contrastanti che può prevenire l'emicrania.

Negli Stati Uniti e in molte aree europee, la stimolazione profonda del cervello e della corteccia motoria non è approvata per il dolore cronico, ma viene utilizzata off-label per i casi refrattari. Nel complesso, ci sono prove contrastanti a sostegno della stimolazione cerebrale, con la maggior parte degli studi controllati simulati che hanno prodotto risultati negativi. Per quanto riguarda le modalità non invasive, esistono prove di qualità moderata che la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva non fornisce benefici significativi per il dolore cronico in generale, ma prove contrastanti riguardo al sollievo del dolore neuropatico e mal di testa.

Per la **stimolazione transcranica** a corrente continua, esistono prove di bassa qualità a sostegno del suo beneficio per il dolore cronico, ma prove contrastanti riguardo a un piccolo effetto del trattamento per il dolore neuropatico e il mal di testa. Per quanto riguarda la **stimolazione nervosa elettrica transcutanea**, vi sono prove di bassa qualità che sia superiore alla finzione o all'assenza di trattamento per il dolore neuropatico, ma prove contrastanti per il dolore non neuropatico. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi su una migliore valutazione dell'efficacia a breve e lungo termine di tutte le modalità di neuromodulazione e se riducono l'uso dell'assistenza sanitaria, nonché sul perfezionamento dei criteri di selezione e delle variabili di trattamento.

L'eccessiva dipendenza da farmaci o dispositivi può essere stimolata dal marketing aggressivo del settore, dalla mancanza di accesso a servizi multidisciplinari, come la fisioterapia o la psicologia, e da incentivi finanziari perversi per consultazioni più brevi, prescrizione di farmaci e interventi invasivi.

Nei paesi a **basso e medio reddito** (LMIC), l'accesso limitato a qualsiasi oppioide, la paura degli oppioidi e le convinzioni culturali sul dolore rappresentano ulteriori ostacoli. La crisi degli oppioidi ha spinto i tentativi clinici e normativi a frenare tutte le prescrizioni di oppioidi, lasciando i pazienti con una sensazione di rabbia, abbandono e ulteriore stigmatizzazione.

È necessario trovare il giusto equilibrio. Per alcune persone (p. es., quelle con dolore da cancro), gli oppioidi potrebbero essere essenziali; per altri, la deprescrizione degli oppioidi potrebbe essere appropriata. Ma entrambi i percorsi dovrebbero essere integrati in un piano di trattamento multimodale, con garanzie e supporto adeguati e, se necessario, un trattamento per la dipendenza.

È necessario reimpostare il pensiero sul dolore cronico. Per i medici, una forte alleanza terapeutica è fondamentale per aiutare i pazienti a comprendere il loro dolore, a modificare le aspettative e a fissare obiettivi realistici e personalizzati che diano priorità alla funzionalità e alla qualità della vita, piuttosto che al completo sollievo dal dolore. Il processo decisionale condiviso può consentire alle persone di gestire il proprio dolore, con una discussione più sfumata sulle opzioni terapeutiche e sul rapporto rischio-beneficio.

I pazienti hanno bisogno di essere rassicurati sul fatto che saranno creduti, rispettati e sostenuti e non incolpati se un trattamento non funziona. La lingua è un potente strumento per abilitare e incoraggiare.

Il **dolore nociplastico**, esemplificato da condizioni, come la fibromialgia, prive di biomarcatori. Dare un nome a una condizione consente di perfezionare la gestione e la ricerca, oltre a convalidare le esperienze di pazienti fino ad allora scartati dai medici, "**dolore nociplastico**" è il termine semantico suggerito dalla comunità internazionale di ricercatori sul dolore per descrivere una terza categoria di dolore che è meccanicamente distinta dal dolore nocicettivo, che è causato dall'infiammazione continua e dal danno dei tessuti, e dal dolore neuropatico, che è causato dal danno ai nervi.

I meccanismi alla base di questo tipo di dolore non sono del tutto compresi, ma si ritiene che l'aumento del dolore a livello del sistema nervoso centrale, l'elaborazione sensoriale e l'alterata modulazione del dolore svolgano un ruolo importante. I sintomi osservati nel dolore nociplastico includono dolore multifocale che è più diffuso o intenso, o entrambi, di quanto ci si aspetterebbe data la quantità di danno tissutale o nervoso identificabile, così come altri sintomi derivati dal sistema nervoso centrale, come affaticamento, sonno, memoria, e problemi di umore.

Questo tipo di dolore può verificarsi in modo isolato, come spesso accade in condizioni come la fibromialgia o la cefalea di tipo tensivo, o come parte di uno stato di dolore misto in combinazione con dolore nocicettivo o neuropatico in corso, come potrebbe verificarsi nella lombalgia cronica. È importante riconoscere questo tipo di dolore, poiché risponderà a terapie diverse rispetto al dolore nocicettivo, con una ridotta reattività alle terapie dirette perifericamente come farmaci antinfiammatori e oppioidi, chirurgia o iniezioni.

La **cura del dolore cronico** dovrebbe essere radicata nella comunità, non per impostazione predefinita (a causa delle lunghe liste di attesa per le cliniche del dolore o dell'assenza di cliniche nei paesi a basso e medio reddito), ma per progettazione, fornita da un'ampia base di operatori sanitari multidisciplinari e ben formati, con cliniche del

dolore per supportare i casi più complessi.



Il corso **Essential Pain Management**, ad esempio, si è dimostrato utile in oltre 60 paesi. È necessario eliminare gli incentivi finanziari per le soluzioni rapide e premiare le consulenze più lunghe e le cure di alto valore.

Gli studi clinici dovrebbero incorporare le priorità dei pazienti insieme a comparatori e risultati significativi (che coprono benefici, danni e costi).

Gli studi sulla popolazione dovrebbero cercare soluzioni efficaci e fattibili che integrino la promozione della salute con le malattie non trasmissibili, l'invecchiamento in buona salute e la riabilitazione.

I politici e i regolatori devono dare priorità al dolore, considerando il costo dell'inazione. Per il grande pubblico, sono necessarie misure per aumentare la consapevolezza del dolore cronico, dissipando le idee sbagliate che scoraggiano la ricerca di cure ed eliminando lo stigma.

## Allegato: OxyContin



**L'OxyContin** è un farmaco della classe degli oppioidi. Si tratta di un antidolorifico tra i più diffusi al mondo usato per cure palliative in casi di dolore acuto e usato principalmente nei pazienti oncologici. L'OxyContin viene sintetizzato a partire dalla tebaina, uno degli alcaloici contenuti nell'oppio, e ha una potenza simile a quella della morfina e le compresse contengono il principio attivo ossicodone.

**L'OxyContin** ha effetto sui pazienti per una durata di 12 ore.

### OxyContin: gli effetti collaterali

Trattandosi di un oppioide, **L'OxyContin** ha, tra gli altri effetti collaterali come sonnolenza, nausea, vertigini, specialmente la dipendenza. Infatti, questo farmaco è famoso per essere uno dei più abusati al mondo dalla fine degli anni '90 quando fu commercializzato dalla casa farmaceutica Purdue Pharma della famiglia Sackler. **L'OxyContin** iniziò a essere prescritto con grandissima frequenza dai medici degli Stati Uniti in quanto venduto dalla casa farmaceutica come "miracolosa cura per ogni dolore e senza pericolo di dipendenza". Così, in pochissimo tempo, si iniziò a diffondere un'epidemia di oppioidi che portò a centinaia di migliaia di persone letteralmente dipendenti da questo farmaco.

E, al posto di prendere provvedimenti, nonostante fosse a conoscenza dell'effetto collaterale della dipendenza dell'**OxyContin**, la Purdue Pharma sfruttò a suo vantaggio il tasso sempre più alto di tossicodipendenti per aumentare il proprio guadagno con azioni commerciali potentissime. Così, l'azienda, diventò una delle principali responsabili dell'epidemia degli oppioidi.

**L'OxyContin** da solo, non è un farmaco considerato fatale se assunto con cautela, ma se superata la dose di 320g al giorno o se associato ad altri farmaci, droghe o alcool, diventa pericoloso. Chi ne abusa e interrompe bruscamente l'assunzione di **OxyContin**, ha un altissimo rischio di manifestare sintomi di astinenza per questo è necessario sospendere il farmaco gradualmente.

Tra i sintomi di astinenza da **OxyContin**, come negli altri oppioidi, ci sono l'ansia, gli attacchi di panico, l'insonnia, nausea, febbre e un senso di stanchezza forte. Inoltre, è stato verificato che, i neonati le cui madri avevano assunto **OxyContin** in gravidanza, avevano sintomo da astinenza.



### **OxyContin: chi l'ha creato e quando è stato usato la prima volta**

La storia dell'**OxyContin** ha origine nel 1916 quando, nell'Università di Francoforte, Martin Freund ed Edmund Speyer sintetizzarono l'ossicodone dalla tebaina. Quello che pensavano i farmacisti era che un farmaco derivato dalla tebaina, a lento rilascio di ossicodone, potesse avere un effetto analgesico al pari della morfina o dell'eroina ma con un minore rischio di dipendenza.

Il primo uso clinico di questo farmaco risale al 1917 e arrivò negli Stati Uniti a maggio del 1939.

### **Quante persone sono morte a causa dell'OxyContin?**

**L'OxyContin** causò la morte di circa mezzo milione di statunitensi dalla fine degli anni '90 al 2019. Dal 2020 al 2021, sempre degli Stati Uniti, sono state contate 100mila vittime per overdose da oppiacei. In Italia l'uso di questa pillola è meno preoccupante rispetto ai dati del Nord America ma, ad ogni modo, è il farmaco oppiaceo che ha creato il maggior numero di tossicodipendenti dal 2010 a oggi. L'epidemia degli oppioidi, nonostante una diminuzione delle prescrizioni negli ultimi 15 anni, continua a esserci ed è andata peggiorando con l'arrivo della pandemia da SARS-CoV-2.

Si è calcolato, che nel 1998 sono state prodotte al mondo circa 11,5 tonnellate di **OxyContin**, numero che è cresciuto a 75,2 tonnellate nel 2007. Tra tutti i Paesi al mondo con il più alto consumo di questo farmaco, gli Stati Uniti sono al primo posto con 51,6 tonnellate di **OxyContin** consumate proprio in Nord America. A seguire Canada, Danimarca, Australia e Norvegia.



## PACEMAKER BIOELETRONICO

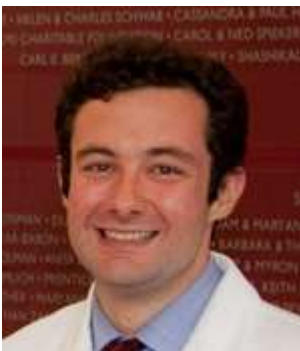


Nella maggior parte dei casi, il battito silenzioso dei ventricoli che si espandono e si contraggono per pompare il sangue attraverso il corpo passa in secondo piano. Ma se il battito cardiaco è troppo veloce, troppo lento o irregolare, può causare seri problemi. Piccoli pacemaker possono moderare i battiti cardiaci disturbati, ma sono limitati dalla durata della batteria.

Ora, gli scienziati ne hanno progettato uno in grado di ricaricare parzialmente la propria batteria attingendo all'energia meccanica degli stessi battiti cardiaci che aiuta a regolare. Un'idea straordinaria che può forse prolungare la durata della batteria di un pacemaker da 10 o 12 anni a 15, o 20, o 25 anni.

"Secondo le stime dell'AHA, ogni anno circa 600.000 persone vengono impiantate con pacemaker. Un pacemaker tradizionale è costituito da un generatore di impulsi alimentato a batteria, che produce correnti elettriche e viene solitamente impiantato sotto la pelle della spalla sinistra, e da fili che collegano questo generatore al cuore. Negli ultimi anni sono stati sviluppati pacemaker wireless, che possono essere inseriti direttamente nel cuore tramite un catetere.

Questi dispositivi sono più piccoli, più sicuri e più facili da impiantare rispetto ai pacemaker tradizionali, ma i problemi sorgono quando la batteria, che in genere dura circa un decennio, si scarica. Poiché i pacemaker wireless risiedono interamente all'interno del cuore, sono difficili da rimuovere, per questo molti medici scelgono di impiantare un dispositivo completamente nuovo accanto a quello precedente. Ma questo approccio semplicemente non è fattibile per i pazienti più giovani, che potrebbero aver bisogno di più pacemaker nel corso della loro vita.



Il team di **Babak Nazer** cardiologo dell'Università di S. Francisco ha presentato a Filadelfia durante le sessioni scientifiche dell'AHA del 2023, un pacemaker rivestito con un materiale speciale "piezoelettrico", il che significa che può convertire la forza meccanica in energia elettrica. Per testare il loro prototipo, i ricercatori lo hanno inserito in una macchina che simulava la pressione di un cuore che batteva a 60 battiti al minuto. Il dispositivo era in grado di generare circa il 10% dell'energia elettrica necessaria per stimolare un altro battito cardiaco grazie

alla forza del sangue che premeva contro di esso. Potrebbe non sembrare molto, ma i ricercatori hanno già piani per una versione migliore del dispositivo, che sperano possa un giorno essere impiantato in cuori viventi e pulsanti. *"Abbiamo sicuramente molto lavoro davanti a noi"*, afferma Nazer. I pacemaker non sono gli unici gadget che stanno subendo un restyling. Secondo un recente *Sciencerevisione*, gli scienziati stanno sfruttando i recenti progressi tecnologici per rendere i dispositivi medici impiantabili più piccoli e più efficienti. Questo lavoro, scrivono i revisori, potrebbe aprire la strada alla **bioelettronica** che si basa esclusivamente sull'energia prodotta dal corpo umano e è "completamente priva di batterie