

## Dolore e lesioni croniche cutanee

Giuseppe Nebbioso,<sup>1</sup> Ciro Falasconi, Viviana Nebbioso, Francesco Petrella

<sup>1</sup>Azienda Sanitaria Napoli 1 Centro; <sup>2</sup>Azienda Sanitaria Napoli 3 Sud, Napoli, Italia [Abbinare con numero in apice autore ad affiliazione](#)

### RIASSUNTO

Fornire traduzione italiana dell'Abstract

### ABSTRACT

*Pain modulation represents a fundamental pivot in the management of Chronic Skin Lesions (CSL), mainly compromising the quality of life of the patient. The control of algic symptomatology is one of the main factors that pushes the patient to turn to health personnel. For a correct approach to pain in the CSL, it is necessary to evaluate the etiology of the lesion, its temporal course, the type of patient, the concomitant pathologies and the pathophysiological mechanisms that underlie the modulation of pain. Starting from the analysis of 121 patients suffering from CSL, the authors evaluate the incidence and intensity of pain, then doing a review of the frequently administered analgesic drugs.*

### INTRODUZIONE

Si stima che in Europa 1,5 –2 milioni di persone siano affette da lesioni cutanee acute e/o croniche, il cui costo non è solo economico ma anche umano, manifestandosi con dolore, angoscia, isolamento sociale, ansia, degenza ospedaliera prolungata, morbilità e talvolta mortalità.<sup>1</sup>

Il dolore è un sintomo che spesso si manifesta nel pa-

ziente con Lesioni Cutanee (LC) e spinge il paziente a ricorrere quanto prima all'aiuto dei sanitari. La sintomatologia algica influenza anche la qualità di vita del paziente, isolandolo dall'ambiente sociale ma anche nello stesso ambito familiare.<sup>2,3</sup>

Il dolore viene definito come *un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale.*<sup>4</sup>

Nelle lesioni cutanee acute, il dolore è conseguenza della stimolazione dei nocicettori periferici tipica della fase infiammatoria del processo di riparazione tissutale ma, nelle fasi successive del processo, la sintomatologia algica tende a diminuire fino a scomparire del tutto accompagnata da una guarigione della lesione.

Il perdurare dello stato infiammatorio trasforma la lesione da acuta a cronica (Lesione Cutanea Cronica, LCC), il dolore da acuto a cronico, da nocicettivo a neuropatico, conseguenza, questo, di un danno del sistema somatosensoriale.

Da un punto di vista temporale si distingue il dolore acuto e il cronico.

Il dolore acuto è un dolore di breve durata legato a un danno tissutale, meccanismo di difesa, con un rapporto causa effetto e che si esaurisce quando cessa l'applicazione dello stimolo o si ripara il danno che l'ha prodotto.

Il dolore cronico ha una durata superiore ai 3 mesi e persiste nonostante la guarigione della malattia causale. Si stima che la prevalenza del dolore cronico (superiore a

Corrispondenza: Giuseppe Nebbioso, Azienda sanitaria Napoli 1 Centro. Piazza nazionale 91, 80143 Napoli. Tel. 333244087. E-mail: giuseppe.nebbioso@gmail.com

Parole chiave: lesioni croniche cutanee; dolore; farmaci.

Conflitti di interesse: l'autore dichiara l'assenza di conflitti di interesse.

Ricevuto per la pubblicazione: 14 aprile 2020.

Accettato per la pubblicazione: 4 giugno 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution Non-Commercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

Italian Journal of Wound Care 2020; 4(1):1-7

doi:10.4081/ijwc.2020.61

3 mesi) sia pari al 21,7% nell'intera popolazione italiana corrispondente a circa 13 milioni di persone.<sup>5</sup>

Il dolore neuropatico è caratterizzato da Iperalgesia e allodinia, manifestazioni legate sia a una diminuzione della soglia dolorifica dei nocicettori periferici che ad un aumento della trasmissione delle fibre C.<sup>6</sup>

Nelle lesioni cutanee la sintomatologia algica è legata a diverse componenti, quali: eziopatogenesi della lesione, presenza di infezione o iperessudazione, modalità di medicazione.<sup>7</sup>

Scopo del lavoro è quello di valutare le correlazioni tra lesioni cutanee croniche, la tipologia del dolore e le diverse opzioni terapeutiche atte a gestire la sintomatologia algica.

## MATERIALI E METODI

Dal settembre 2017 al luglio 2019 sono giunti alla nostra osservazione 121 pazienti affetti da LCC. Di ciascuna lesione è stata valutata l'eziologia mediante esame clinico ed indagine ultrasonografica (doppler e/o ecocolordoppler).

Per la valutazione dell'intensità della sintomatologia dolorosa ai pazienti, alla prima visita, veniva sottoposta una scala molto semplice e di facile comprensione anche per le persone più anziane, la Scala Di Valutazione Verbale (VRS), basata sulla scelta di 6 parametri indicativi del dolore (nessun dolore - dolore molto lieve - dolore lieve - dolore moderato - dolore forte - dolore molto forte). Al paziente veniva chiesto se la presenza di dolore modificava negativamente la qualità di vita.

Al paziente veniva richiesto di descrivere le caratteristiche del dolore valutando la presenza di allodinia o iperalgesia al momento della medicazione.

La valutazione comprendeva anche la tipologia di analgesici eventualmente assunti.

## RISULTATI

I 121 pazienti esaminati risultavano così suddivisi: 68 femmine e 53 maschi con un'età media di 71, con un range tra i 46 e gli 89 anni.

In relazione alla genesi della lesione si osservavano 106 ulcere venose (87%), 12 arteriose (11%) e 3 vasculitiche (2%). Il tempo di comparsa delle lesioni variava da un minimo di 3 mesi ad un massimo di 9 anni.

Nei pazienti esaminati il dolore, tale da influenzare negativamente la qualità di vita, era presente in 52 di essi (43%). Di questi 37 (71%) erano affetti da lesioni venose, mentre 15 (29%) presentavano ulcere non venose (Grafico 1).

Esaminando le caratteristiche del dolore, i pazienti con lesioni più inveterate, datanti da maggior tempo, descrivevano il proprio dolore usando termini quali bruciore,

dolore urente, scossa elettrica, indicando anche come il dolore venisse avvertito anche a distanza della lesione. In questi pazienti all'atto della medicazione, la semplice irrigazione della lesione con soluzione fisiologica scatenava allodinia mentre l'iperlgesia si manifestava durante le procedure di detersione.

L'analisi della terapia analgesica assunta dai pazienti denotava come i pazienti con ulcere venose assumessero FANS (Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei) mentre nelle lesioni a genesi diversa il farmaco più usato fosse il paracetamolo associato o meno a codeina o tramadolo.

I FANS venivano assunti in maniera occasionale nelle lesioni arteriose, per il potenziale rischio di sanguinamenti considerando l'assunzione di antiaggreganti o anticoagulanti. Nessun paziente assumeva oppioidi maggiori, né farmaci adiuvanti (gabapentin).

## DISCUSSIONE

In Europa si stima che circa 50 milioni di persone lamentino dolore, di questi 11,2 milioni presentano dolore severo responsabile una riduzione della capacità lavorativa con gravi ripercussioni socioeconomiche.<sup>8</sup>

Nell'ultimo decennio il costo del dolore cronico evidenziato come l'onere annuo per il SSN è stato pari a 11,2 miliardi di euro, pari al 9,6% della spesa pubblica sanitaria.<sup>9</sup>

L'Italia, con la legge 38 del 2010, è stato il primo paese europeo a dotarsi di una legge sul dolore concernente *Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore*. La legge tutela all'articolo 1 il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore, ed individua tre reti di assistenza dedicate alle cure palliative, alla terapia del dolore e al paziente pediatrico.

Il controllo della sintomatologia algica è uno dei principali fattori che spinge il paziente con LCC a rivolgersi al personale sanitario. Il dolore non trattato influenza negativamente non solo la guarigione delle ferite ma ha un impatto negativo sulla qualità della vita, isolando la persona dall'ambiente sociale che lo circonda e talvolta anche nell'ambito della famiglia stessa.

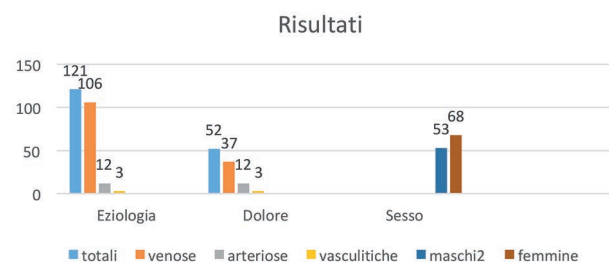


Grafico 1. Fornire titolo/didascalia.

Distinguiamo due tipi di dolore: dolore nocicettivo e dolore neuropatico.

Il dolore nocicettivo è conseguenza di un danno tissutale acuto, generalmente limitato nel tempo ed è considerato quale risposta fisiologica ad uno stimolo doloroso.

Il perdurare della noxa patogena può trasformare il dolore da acuto a cronico, da nocicettivo a neuropatico.

Il Dolore Neuropatico (DN) si manifesta nel 6-8% della popolazione generale ed ha un elevato impatto su qualità della vita ed è causa di disabilità.<sup>10</sup>

È caratterizzato da diversi tipi di disfunzione sensoriale: i) allodinia: dolore causato da uno stimolo che normalmente non provoca dolore; ii) Iperalgesia: aumentata risposta dolorosa ad uno stimolo normalmente doloroso; iii) Ipoalgesia: ridotta risposta dolorosa ad uno stimolo normalmente doloroso; iv) Parestesia: sensazione anormale conseguente ad uno stimolo solitamente non spiacevole, come formicolio, pizzicore o torpore; v) Disestesia: sensazione spiacevole; vi) Iperestesia: aumentata sensibilità ad uno stimolo (tattile o termico); vii) Ipoestesia: ridotta sensibilità ad uno stimolo (tattile o termico).

Secondo quanto riportato dal Tavolo Neurologico dell'AIFA, i meccanismi che producono il dolore neuropatico sono legati ad attività anomala delle fibre danneggiate, che si manifestano con una frequenza di scarica superiore, ed in un'alterazione della regolazione dell'espressione dei canali per il calcio, conseguente deregolazione del calcio intracellulare<sup>11</sup> e soprattutto riduzione della soglia di attivazione neuronale, aumento di intensità di risposta agli stimoli per riduzione del tempo di latenza o aumento degli impulsi e Incremento della sensibilità dei neuroni sensoriali.

Le funzioni più elevate, come l'interpretazione cognitiva, l'ansia, lo stress e le emozioni attribuite al dolore, possono modulare l'esperienza del dolore attraverso il rilascio di peptidi endogeni oppioidi (ad es. encefaline, dinorfine,  $\beta$ -endorfina) e altri neurotrasmettitori (ad es. noradrenalina, serotonina). Ciò spiegherebbe perché una stimolazione simile può suscitare una risposta molto diversa in individui diversi in circostanze diverse.

Il dolore nocicettivo e il dolore neuropatico possono essere considerati come *dolore di fondo* della lesione mentre si definisce dolore procedurale, quello conseguente a procedura di routine, di base, quale ad esempio la rimozione della medicazione, la pulizia o l'applicazione della medicazione.<sup>12</sup>

In una indagine conoscitiva sul dolore nel paziente con LCC, il 95% degli operatori utilizzava regolarmente farmaci antidolorifici e in base alla preferenza si rilevava che di prima scelta erano gli oppioidi maggiori seguiti dal paracetamolo, cortisonici, oppioidi minori e infine i FANS.<sup>13</sup> Colpisce nello studio, il mancato utilizzo dei farmaci adiuvanti e il sovvertimento della scala del dolore proposta dall'OMS.

Per una corretta programmazione terapeutica- farmacologica del dolore nell'ambito delle LCC, è necessario valutare l'eziologia della lesione, il suo decorso temporale, la tipologia del paziente, le patologie concomitanti e i meccanismi fisiopatologici che sono alla base della modulazione del dolore.

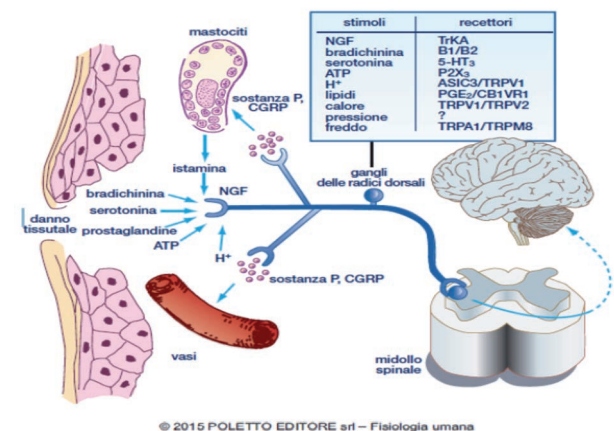
La risposta fisiologica dell'organismo ad una soluzione di continuo cutanea è caratterizzata da un complesso meccanismo di eventi articolati tra loro, un processo dinamico ed interattivo che coinvolge mediatori solubili, matrice extracellulare, cellule ematiche e parenchimali e che schematicamente può essere diviso in tre fasi: fase infiammatoria (da 0 a 3 giorni), fase proliferativa (da 3 a 24 giorni) e fase di maturazione o di epitelizzazione (da 6-10 giorni a 12-24 mesi).

Durante la prima fase, infiammatoria, in sede di lesione, sono liberate dai tessuti lesi sostanze quali l'istamina, la serotonina e la chinina responsabili di vasodilatazione, aumento della permeabilità capillare ed aumento dell'essudazione del plasma nell'interstizio con migrazione dei fagociti nella zona della lesione (granulociti neutrofilici e monociti che si differenziano in macrofagi).

Questi elementi cellulari attivano e sensibilizzano i nocicettori polimodali, determinando la liberazione di altre sostanze, come la sostanza P, le metalloproteasi, l'istamina e 5 Ht che attivano ancora le fibre nocicettive aumentando la scarica afferente al midollo spinale tramite primo neurone i cui corpi sono dislocati nei gangli delle radici dorsali (Figura 1).

Lo stimolo nocicettivo raggiunge il midollo, le corna posteriori, per proiettarsi ai centri superiori attraverso i fasci neospinali e paleospinali (sistema anterolaterale).

Nella gestione del dolore acuto nel paziente con lesioni cutanee i farmaci analgesici non oppiacei e gli anal-



**Figura 1.** Trasmissione del dolore. **Tratto da: ????? Fornire dettagli rivista e articolo (stile Vancouver) + fornire svolgimento acronimi presenti in figura**

gesici oppiacei ne rappresentano il caposaldo mentre gli antidepressivi, gli antiepilettici e altri farmaci attivi a livello del sistema nervoso possono essere usati specie nel dolore cronico o neuropatico.

Seguendo anche le indicazioni dell'OMS sulla terapia del dolore, il paracetamolo e i FANS sono spesso efficaci solo per il dolore da lieve a moderato. Se la dose iniziale raccomandata offre un'analgesia inadeguata, si somministra una dose più elevata, fino alla dose massima sicura convenzionale. Se l'effetto analgesico rimane inadeguato, il farmaco va sospeso. Se il dolore non è grave, può essere provato un altro FANS poiché la risposta varia da farmaco a farmaco.

Nei pazienti con lesioni di natura arteriosa, mista e/o vasculitica è necessario porre particolare attenzione nell'utilizzo dei FANS in quanto dotati di un possibile effetto protrombotico e inibitorio sui fattori di crescita quali il PDGF-AA e PDGF AB dopo una settimana di somministrazione del FANS.<sup>14</sup>

Gli analgesici oppiacei, di largo uso nelle lesioni non venose, si legano a specifici recettori oppiacei del sistema nervoso centrale, producendo un effetto di tipo agonista, anche se alcuni hanno un'azione sia agonista che antagonista. Il potenziale rischio di abuso tra i pazienti con una nota anamnesi positiva per abuso o dipendenza può essere minore con gli agonisti-antagonisti piuttosto che con agonisti puri, ma i farmaci agonisti-antagonisti hanno un effetto tetto nei confronti dell'analgesia.

Per ridurre gli effetti collaterali degli oppiacei è possibile somministrare oppioide deboli come il tramadolo, dotato di azioni adrenergica e serotoninergica (blocco del reuptake della noradrenalina e aumento del rilascio di serotonina) associandolo però ad altre molecole quali il paracetamolo. L'associazione tramadolo / paracetamolo 37,5 mg / 325 mg trova indicazione nella gestione sia del dolore acuto che in quello cronico.<sup>15</sup>

Nelle lesioni cutanee croniche, spesso inveterate, le caratteristiche del dolore cambiano in quanto la flogosi cronica e determina a: i) Livello recettoriale: sensibilizzazione dei recettori periferici (che si attivano e funzionano per stimoli più bassi, sotto soglia, ad es. in seguito a trauma facciale); ii) Livello assonale (iperexcitabilità): generazione di impulsi ectopici spontanei nell'assone o aumentata sensibilità chimica o meccanica dell'assone o afterdischarge o moltiplicazione dell'impulso (il nervo stesso periferico, a causa di una lesione, dà scariche eccessive o continue: tunnel carpale); iii) Plasticità: il cervello si modifica a seconda delle necessità, e così la sensazione stessa di dolore può creare alterazione delle circuiterie cerebrali, svincolandosi dalla sua causa e ciò fa sì che certi dolori permangano una volta trattata la causa primaria.

L'iperexcitabilità neuronale, caratteristica del dolore neuropatico, è in parte dovuta all'attivazione dei recettori

del glutammato ed è stata dimostrata nella genesi e nell'automantenimento di alcune patologie caratterizzate da ipereccitabilità neuronale e/o neuropatia.<sup>16</sup>

Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio, si stima che il 40% delle sinapsi rilasci tale molecola.<sup>17</sup> Un'alterata trasmissione glutammatergica sembrerebbe essere alla base di malattie degenerative (Alzheimer, Parkinson, Huntington) e svariate condizioni patologiche quali psicosi, crisi epilettiche e dolore neuropatico.<sup>18</sup>

Molecole in grado di antagonizzare i recettori del glutammato sono state proposte nel trattamento di numerose patologie neurologiche e dunque del dolore neuropatico.

Tra i farmaci registrati per il trattamento del dolore neuropatico vanno annoverati, in Italia, gli antiepilettici quali la carbamazepina, il gabapentin e il pregabalin.

Nel 1963 la carbamazepina, un efficace antiepilettico, venne somministrato per la cura della nevralgia trigeminale e in seguito il successo terapeutico ottenuto con la carbamazepina indusse a testarne l'efficacia anche in altri dolori di origine neurologica, considerando che nel dolore neuropatico si aveva un'attività ectopica spontanea nei nervi periferici con analogia simili a quelle dell'epilessia.<sup>19</sup>

Nel 1995 venne dimostrato come l'antiepilettico gabapentina, approvata per l'uso nella terapia delle crisi parziali era anche efficace nel controllo del dolore neuropatico.<sup>20</sup> Questa molecola, diversamente dalla carbamazepina e dagli altri farmaci che bloccano il canale sodio, si lega ai canali del calcio voltaggio dipendenti, diminuendo l'attività di numerosi neurotrasmettitori eccitatori: glutammato, noradrenalina, sostanza P e amplificando l'attività del neurotrasmettitore inibitore GABA aumentandone la concentrazione intersinaptica.

Si è ipotizzato che a livello spinale, il trattamento con queste sostanze in acuto abbia come azione principale l'inibizione di Protein Kinasi C (PKC) e adenilcicliasi con riduzione della liberazione dell'aminoacido eccitatorio glutammato che controlla l'excitabilità pre-sinaptica dopo lesione nervosa.<sup>21</sup>

I gabapentinoidi riducono la liberazione di neurotrasmettitori eccitatori soltanto in condizioni di ipereccitabilità;<sup>22,23</sup> per questo motivo sono anti-iperalgescici in condizioni patologiche ma non sono analgesici in circuiti normali, infatti, né gabapentina né pregabalina inibiscono le risposte riflesse nocicettive acute nei roditori sani.<sup>24</sup> Entrambe inibiscono però l'iperattività nei modelli di sensibilizzazione centrale come la legatura di nervo e anche in modelli in cui non c'è una specifica lesione periferica o nervosa come l'artrosi e il dolore indotto da neoplasia ossea o in cui non c'è alcuna lesione come nell'iperalgescia da oppioidi.<sup>25,26</sup>

Uno studio su 127 pazienti, 114 dei quali avevano il cancro, a cui è stato somministrato la gabapentina per il dolore neuropatico come parte delle cure cliniche di routine, ha evidenziato come il 42% delle persone benefi-



ciasse del farmaco con un uso continuato a 21 giorni.<sup>27</sup>

In base a quanto esposto sull'utilizzo di farmaci antiepilettici nel controllo dell'iperexcitabilità neuronale presente nel dolore neuropatico, altre molecole sono state sperimentate e approvate nella gestione del dolore neuropatico.<sup>28</sup>

Farmaci antiepilettici, antagonisti non competitivi e selettivi del recettore AMPA del glutammato, utilizzati nell'epilessia, hanno dimostrato, in modelli murini, la capacità di ridurre sia il dolore acuto che cronico-neuropatico. Il meccanismo d'azione potrebbe essere duplice in quanto agirebbe sia sul recettore AMPA del glutammato bloccandone l'attivazione sia sul sistema cannabinoide e in particolare sui recettori CB1.

Il Sistema Endocannabinoide (ECS) prende il suo nome dalla pianta di cannabis poiché alcuni fitocannabinoidi in essa presenti, tra cui il Tetraidiocannabinolo (THC), mimano gli effetti degli endocannabinoidi legandosi ai medesimi recettori. È un sistema neuromodulatore diffuso che svolge ruoli importanti nello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale (SNC), nella plasticità sinaptica e nella risposta a insulti endogeni e ambientali. L'ECS comprende recettori dei cannabinoidi, cannabinoidi endogeni (endocannabinoidi) e gli enzimi responsabili della sintesi e del degrado degli endocannabinoidi.<sup>29</sup> Gli Endocannabinoidi (EC) sono una classe di mediatori lipidici derivanti dall'acido arachidonico il cui effetto analgesico periferico può essere attribuita a un meccanismo neuronale che agisce attraverso CB1 recettori espressi dai neuroni afferenti primari, mentre le azioni antinfiammatorie dei recettori endocannabinoidi, mediati attraverso i recettori CB2, sembrano anche contribuire agli effetti analgesici locali attraverso l'attenuazione della degranolazione dei mastociti indotta da NGF e dell'accumulo di neutrofili, entrambi processi noti per contribuire alla generazione di iperalgesia infiammatoria.<sup>30</sup>

La somministrazione di preparazione vegetale costituita da una miscela di due estratti della Cannabis sativa, il Cannabidiolo (CBD) e delta-9-Tetraidrocannabinolo (THC), autorizzato in Italia nell'aprile del 2013, ha dimostrato una riduzione dell'allodinia e del dolore con miglioramento della qualità di vita.<sup>31</sup>

Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono stati da tempo utilizzati nella terapia del dolore neuropatico e sono farmaci raccomandati come prima linea. In particolare l'amitriptilina, gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI), e la duloxetina, hanno confermato l'efficacia in vari condizioni di dolore neuropatico.<sup>32</sup>

TCA e SNRI agiscono inibendo il ricupero di serotonina e noradrenalina, aumentando così l'inibizione di controllo.<sup>33</sup>

Gli effetti collaterali includono sonnolenza, vertigini, secchezza delle fauci e ipotensione ortostatica. I TCA possono causare un prolungamento dell'intervallo QT.

Sebbene l'amitriptilina sia stata la molecola più studiata, tutti i TCA hanno un'efficacia simile sul neuropatico dolore (Figura 2).

Nelle lesioni parliamo di dolore procedurale riferendoci a quel dolore derivante da una procedura di routine, di base, quale ad esempio la rimozione della medicazione, la pulizia o l'applicazione di una nuova medicazione.

Per gestire il dolore procedurale possono essere necessarie sia tecniche non farmacologiche (medicazioni con silicone) che somministrazione di analgesici.

Nel trattamento del dolore procedurale è possibile ricorrere anche farmaci analgesici ad uso topico quali la lidocaina.

Il farmaco può essere applicato come crema al 5% sul fondo di lesione e sulla cute perilesionale agendo sul potenziale neuronale ectopico attraverso le sue proprietà di blocco del canale del sodio. La lidocaina in formulazione di cerotti può essere applicato sulla cute perilesionale per ridurre il dolore irradiato. Possibili effetti collaterali sono l'irritazione cutanea.

L'associazione lidocaina cloridrato e pilocarpina presente in alcuni preparati non va utilizzata su cute lesa ma solo su cute integra.

Studi recenti hanno valutato l'efficacia del sevofluano, farmaco anestetico per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale, applicato sul letto di lesione. Il farmaco ha indotto un effetto analgesico con tempo di latenza compreso tra 2 e 7 minuti. La durata dell'analgesia variava tra le 8 e le 18 ore. Il suo utilizzo permetterebbe di ridurre l'assunzione di altri farmaci analgesici convenzionali.<sup>34</sup>

Un contributo al controllo del dolore nelle LCC è dato anche dalla gestione dell'essudato. Questo è conseguente all'aumento della permeabilità vasale determinato dall'azione delle amine vasoattive che si liberano nella reazione infiammatoria nel corso del processo di riparazione tissutale e riflette l'entità dell'alterazione della barriera endoteliale.

L'essudato ha lo scopo di circoscrivere il processo morboso, di impedire la diffusione di microrganismi, ma l'essudato con il suo peso, il Ph e l'accumulo di ioni K, è esso stesso uno stimolo algogeno e contribuisce alla trasformazione del dolore da nocicettivo a neuropatico. L'utilizzo di medicazioni avanzate, idrofibra, alginati e schiume di poliuretano dotate di capacità di assorbimento e contenimento dell'essudato contribuisce, oltre a migliorare le condizioni locali della lesione, a ridurre l'entità della sintomatologia dolorosa.<sup>35</sup>

Alcune medicazioni, come la schiuma di poliuretano, associano la capacità di gestire l'essudato a quella di cedere sul letto di lesione un farmaco antinfiammatorio quale l'ibuprofene. I FANS topici sono formulati per l'applicazione diretta sul sito doloroso a concentrazione sufficientemente elevata per inibire le Cicloossigenasi (COX) ed esplicare di un effetto locale antidolorifico.<sup>36,37</sup>

**TABLE 5. THERAPIES USED FOR TREATING NEUROPATHIC PAIN<sup>3,14</sup>**

Drug Class	Mechanism of Action	Established Efficacy	AEs
<b>TCA</b> s			
Amitriptyline Desipramine Doxepin Imipramine Nortriptyline Trimipramine	Inhibits reuptake of 5-HT and NE	Painful diabetic neuropathy Postherpetic neuralgia	Palpitations, orthostatic hypotension, fatigue, xerostomia, blurred vision, constipation, sedation, sweating, dizziness
<b>SNRI</b> s			
Desvenlafaxine Duloxetine Levomilnacipran Milnacipran Venlafaxine	Inhibits reuptake of 5-HT and NE	Painful diabetic neuropathy (duloxetine and venlafaxine only)	Nausea, vomiting, headache, xerostomia, sweating, drowsiness, dizziness, increased blood pressure, increased cardiovascular risk
<b>Anticonvulsants</b>			
Gabapentin Pregabalin	Inhibits voltage-gated calcium channels presynaptically Reduces stimulatory neurotransmitter release	Painful diabetic neuropathy Postherpetic neuralgia	Dizziness, drowsiness, weight gain, peripheral edema, xerostomia, headache
<b>Opioids</b>			
Fentanyl Levorphanol Methadone Morphine Oxycodone Tapentadol	Mu opioid agonists in the CNS and PNS, which produce potent analgesic effects. Specifically, their mechanism for neuropathic pain relief is the result of their inhibition of voltage-gated sodium channels.	Rescue agent for severe pain	Addiction and abuse potential, respiratory depression, constipation, sedation, nausea
Tramadol	Mu opioid agonist 5-HT and NE reuptake inhibitor	Rescue agent for severe pain	Nausea, constipation, dizziness, xerostomia, increased seizure risk

AE indicates adverse event; CNS, central nervous system; 5-HT, serotonin; PNS; peripheral nervous system; NE, norepinephrine; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

**Figure 2.** Therapies used for treating neuropathic pain. *Tratto da: Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations (Neuropathic pain). Fornire dettagli rivista e articolo (stile Vancouver)*

I FANS, infatti, oltre ad avere attività analgesica, possono modulare positivamente i processi infiammatori nella ferita. Nelle lesioni croniche il processo infiammatorio si traduce in una maggiore produzione di citochine infiammatorie, specie di ossigeno reattive, ed enzimi proteolitici. L'ambiente cronico della ferita mostra quindi un'inflammatione sostenuta con degradazione della matrice.<sup>5</sup> Purtroppo, l'uso orale di FANS può portare a gravi effetti collaterali come danni gastrointestinali, rischio di insufficienza renale e tempo di sanguinamento prolungato a causa di una coagulazione alterata.

In presenza di lesioni con essudato scarso, tale da non permettere la cessione dell'ibuprofene, sono state proposte medicazioni in polimero idrofilo.

Il film essendo sottile, ha bisogno solo di una piccola quantità di essudato per attivare il rilascio del farmaco.<sup>38</sup>

## CONCLUSIONI

La modulazione del dolore rappresenta un cardine fondamentale nella gestione delle LCC compromettendo in maniera preponderante la qualità di vita del paziente. Il controllo della sintomatologia algica è uno dei principali fattori che spinge il paziente a rivolgersi al personale sanitario. Per un corretto approccio al dolore nell'ambito delle LCC, è necessario valutare l'eziologia della lesione, il suo decorso temporale, la tipologia del paziente, le patologie concomitanti e i meccanismi fisiopatologici che sono alla base della modulazione del dolore.

La risoluzione della sintomatologia richiede spesso l'utilizzo di più classi di farmaci capaci di agire a più livelli, dai FANS, agli oppioidi non dimenticando i farmaci adiuvanti che sebbene utilizzati in altre patologie (antie-

pletici e antidepressivi triciclici) permettono un miglior controllo del dolore neuropatico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care* 2009;18:154-61.
2. Pieper B, Szczepaniak K, Templin T. Psychosocial adjustment, coping and quality of life in persons with venous ulcers and a history of intravenous drug use. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2000;27:227-37.
3. Nebbioso G, Albanese C, Bonat F, et al. Quality of life study in wound care. Final report. Firenze: A.I.U.C. Ital J Wound Care. 2017;1:14-8. doi: 10.4081/ijwc.2017.2.
4. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP PRESS; 1994.
5. Fanelli G, Genuini G, Canonico PL, et al. Dolore in Italia. Analisi della situazione. Proposte operative. *Recenti Progressi in Medicina* 2012;103:133-41.
6. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol* 2013;13:292-307. doi: 10.1136/practneurol-2013-000536.
7. Nemeth KA, Harrison MB, Graham ID, et al. Understanding venous leg ulcer pain: results of a longitudinal study. *Ostomy Wound Manage* 2004;50:34-6.
8. Langley P. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin* 2011;27:463-80.
9. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiol* 2000;93:1123-33.
10. Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 1997;3:57-68.
11. Calixto JB, Kassuya CA, André E, Ferreira J. Contribution of natural products to the discovery of the transient receptor potential (TRP) channels family and their functions. *Pharmacol Ther* 2005;106:179-208.
12. European Wound Management Association. Position document: Pain at wound dressing changes. London: MEP Ltd; 2002.
13. Falasconi C, Amaldi V, Baroni P, et al. Indagine conoscitiva sul dolore nel paziente con lesioni croniche cutanee. *Ital J Wound Care* 2017;1:31-3.
14. Mannava S, Whitney KE, Kennedy MI, et al. The Influence of Naproxen on Biological Factors in Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma: A Prospective Comparative Study. *Arthroscopy* 2019;35:201-10.
15. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig* 2010;30:711-38.
16. Citraro R, Aiello R, Franco V, et al. Targeting  $\alpha$ -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate receptors in epilepsy. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18:319-34.
17. Madden DR. The structure and function of glutamate receptor ion channels. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:91-101.
18. Franco V, Russo E. **Glutammato ed epilessia Dal razionale fisiopatologico allo sviluppo di nuovi farmaci attraverso il meccanismo d'azione. January 2014. FORNIRE LINK**
19. Wall P, Gutnik M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature* 1974;248:740-3.
20. Mellick GA, Mellick LB, Mellick L. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Management* 1995;10:265-6.
21. Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and  $\alpha$ 2d-1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect* 2016;4:1-13.
22. Hendrich J, Van Minh AT, Hebllich F, et al. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the  $\alpha$ 2delta ligand gabapentin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:3628-33.
23. Hua Hua XY, Chen P, Yaksh TL. Inhibition of spinal protein kinase C reduces nerve injury-induced tactile allodynia in neuropathic rats. *Neurosci Lett* 1999;276:99-102.
24. Maneuf YP, McKnight AT. Block by gabapentin of the facilitation of glutamate release from rat trigeminal nucleus following activation of protein kinase C or adenylyl cyclase. *Br J Pharmacol* 2001;134:237-40.
25. Field MJ, Oles RJ, Lewis AS et al. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 1997;121:1513-22.
26. Bannister K, Sikandar S, Bauer CS, Dolphin AC, Porreca F, Dickenson AH. Pregabalin suppresses spinal neuronal hyperexcitability and visceral hypersensitivity in the absence of peripheral pathophysiology. *Anesthesiol* 2011;115:144-52.
27. Sanderson C, Quinn SJ, Agar M, et al. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: net effect of gabapentin for neuropathic pain. *BMJ Support Palliat Care* 2015;5:273-80.
28. Hara K, Haranishi Y, Terada T. Intrathecally administered perampamil alleviates neuropathic and inflammatory pain in rats. *Eur J Pharmacol* 2020;872:172949.
29. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry* 2016;79:516-25.
30. Rice AS, Farquhar-Smith WP, Nagy I. Endocannabinoids and pain: spinal and peripheral analgesia in inflammation and neuropathy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;66:243-56.
31. Narang S et al. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain* 2008;9:254-64.
32. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
33. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain* 2015;156:S104-14.
34. Imbernon-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, et al. Pain and analgesic drugs in chronic venous ulcers with topical sevoflurane use. *J Vasc Surg* 2018;68:830-5.
35. Petrella F, Nebbioso G, Brambilla R, Pirovano R. Il controllo del dolore nelle ulcere cutanee di varia natura attraverso la gestione dell'essudato. *Acta Vulnologica* 2008;6:69-72.
36. Sibbald RG, Coutts P, Fierheller M, Woo K. A Pilot (Real-Life) Randomised Clinical Evaluation of a Pain-Relieving Foam Dressing: (Ibuprofen-Foam Versus Local Best Practice). *Int Wound J* 2007;4:16-23.
37. Vinklárková L, Masteiková R, Vetchý D, et al. Formulation of Novel Layered Sodium Carboxymethylcellulose Film Wound Dressings with Ibuprofen for Alleviating Wound Pain. *Biomed Res Int* 2015;2015:892671.
38. Sussman G. Technology update: understanding film dressings. *Wounds Int* 2010;1:23-5.