

TERAPIA DEL DOLORE NEGLI ANIMALI ANZIANI. Variazioni fisiopatologiche legate all'età geriatrica e conseguenti considerazioni farmacologiche

PAIN MANAGEMENT IN GERIATRIC ANIMALS. Age-related physiopathologic modifications in elderly and related pharmacologic considerations

*Giorgia della Rocca, Antonello Bufalari, Cecilia Passeri
Dipartimento di Patologia, Diagnostica e Clinica Veterinaria
Facoltà di Medicina Veterinaria
Università degli Studi di Perugia
Via S. Costanzo 4 – 06123 PERUGIA (Italy)
+39 075 5857605
e-mail: giorgia.dellarocca@unipg.it*

RIASSUNTO

Nei soggetti anziani si verificano delle modificazioni fisiopatologiche a carico di diversi organi e apparati in grado di modificare il destino farmacocinetico e farmacodinamico dei farmaci analgesici. In relazione a tali variazioni, l'utilizzo di tali farmaci in questa classe di età deve essere effettuata con una certa oculatezza, pur non privando il soggetto di tale opzione terapeutica.

La dose e la frequenza del trattamento dovrebbero essere individualizzate, e andrebbe sempre tenuto a mente il concetto di analgesia bilanciata, caratterizzata dall'uso combinato di più farmaci, in genere un oppioide, un farmaco antinfiammatorio non steroideo e un adiuvante, a dosaggi ridotti, allo scopo di incrementare i bersagli di azione, minimizzando i potenziali effetti avversi associati alle alte dosi di ogni singolo agente.

SUMMARY

In elderly physiopathological changes occur in different organs and systems that can change the pharmacokinetic and pharmacodynamic of analgesic drugs.

In relation to these changes, the use of analgesic drugs in elderly should be made with some caution, while not depriving the subject of this therapeutic option.

The dose and frequency of treatment should be individualized, and the concept of balanced analgesia, characterized by the combination of several drugs, usually an opioid, a non-steroidal anti-inflammatory drug and an adjuvant, administered in lower doses in order to increase the targets for action minimizing the potential adverse effects associated with high doses of each agent, should always be kept in mind.

Parole chiave: anziano, variazioni fisiopatologiche, farmaci analgesici

Key words: elder, physiopathologic modifications, analgesic drugs

L'invecchiamento è un progressivo processo fisiologico che esita in un'inevitabile alterazione nella funzione di organi e apparati, che si traduce in una ridotta capacità di adattamento, in una predisposizione alla perdita dell'omeostasi ed in una ridotta abilità a rispondere a stress esterni. Malattie, condizioni stressanti, assenza di esercizio, fattori genetici, malnutrizione e fattori ambientali possono accelerare le variazioni associate all'età [10].

L'influenza dell'età sulle funzioni anatomiche e fisiologiche degli animali, e quindi la durata e le aspettative di vita, variano a seconda della specie, della razza e della taglia considerata (l'età in cui è raggiunta l'anzianità nella specie canina varia da 8 anni nei cani con peso corporeo maggiore a 45

kg - a 12 anni nei cani con peso corporeo minore di 12 kg, mentre i gatti vengono considerati anziani tra i 7 e gli 11 anni di età), ma anche da individuo a individuo [1, 4, 10]. Esiste dunque una scarsa correlazione tra l'età cronologica e quella fisiologica, e il paziente geriatrico è definito tale più per le modificazioni fisiologiche e fisiche che per l'età cronologica. Approssimativamente, è stato suggerito che un animale possa essere definito "geriatrico" quando ha raggiunto il 75-80% delle aspettative di durata della vita [1, 8, 10].

Sebbene le modificazioni fisiopatologiche a cui l'animale va incontro con l'aumentare dell'età siano spesso soggettive, possono essere fatte alcune considerazioni di carattere generale.

Il paziente geriatrico molto verosimilmente presenta una più alta incidenza di patologie e di disfunzioni organiche rispetto al paziente non geriatrico, nonché una riduzione della capacità di riserva funzionale dei vari sistemi organici che risulta in un'insufficiente capacità dell'organismo a mantenere l'omeostasi in condizioni di stress fisiologico; le modificazioni fisiopatologiche associate all'età sono lente e progressive, ma insulti o patologie concomitanti possono rapidamente far precipitare lo stato di salute del paziente [8, 10].

Tali alterazioni possono riguardare il sistema nervoso centrale e periferico, la funzione cardiovascolare e quella respiratoria, la funzione epatica e digestiva, la funzione renale, la composizione della massa corporea, la concentrazione di albumine seriche, l'equilibrio endocrino, il metabolismo basale e la temperatura corporea [2, 10], nonché le modalità di percezione del dolore. Per quanto concerne quest'ultimo punto, sembra che con l'avanzare dell'età non si verifichino tanto dei cambiamenti a carico dei processi sensitivi, quanto piuttosto una riduzione della tolleranza al dolore [6]. Questi cambiamenti comportano diversi effetti sul funzionamento dei sistemi corporei individuali e sul destino farmacocinetico e farmacodinamico di alcune molecole impiegate a scopo terapeutico, delle quali può venirne modificata l'attività (in termini di efficacia ed effetti collaterali) [4].

Nella pratica clinica i pazienti geriatrici (sia umani che animali) rappresentano una fetta significativa di pazienti che possono necessitare di una terapia antalgica [10].

Cause comuni di dolore nell'anziano includono artriti, artrosi, patologie muscolo-scheletriche (es. miositi o desmo-tenopatie), neoplasie, neuropatie ed altre condizioni croniche. A tali situazioni si aggiungono a volte quelle legate ad interventi chirurgici nell'ottica di alleviare o correggere svariate condizioni morbose (es. problemi oncologici ed ortopedici), che sono causa di dolore acuto [7].

Ancora oggi molte condizioni di dolore acuto e cronico nell'uomo e nell'animale anziano risultano sottostimate ed inadeguatamente trattate, con gravi conseguenze a carico della funzionalità di diversi organi e apparati nonché della sfera psichica, che a loro volta si ripercuotono sulla qualità della vita dell'individuo. Un dolore acuto (es. postoperatorio) mal controllato può infatti esitare in una aumentata morbilità causata da ridotta funzionalità respiratoria, aumento del lavoro cardiaco, possibile comparsa di aritmie, ipofunzionalità gastroenterica, aumentato catabolismo, ipercoagulabilità, e immunosoppressione. In conseguenza di un dolore cronico mal gestito si possono instaurare ansia, depressione, ridotta socializzazione, disturbi del sonno, alterata deambulazione, malnutrizione, etc. [7, 13].

Le ragioni di un inadeguato trattamento del dolore negli uomini anziani sono simili a quelle riconosciute per altri gruppi di età ed includono principalmente la difficoltà a riconoscere la presenza di dolore ed il timore degli effetti collaterali dei farmaci antidolorifici, che nell'anziano possono verificarsi con maggior frequenza a causa delle variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche conseguenti alle modificazioni fisiologiche legate all'età e alle eventuali condizioni patologiche concomitanti, nonché a causa dell'alta incidenza di uso di più farmaci che può portare ad interazioni farmacologiche [7, 13]. Le stesse ragioni sono responsabili di scarso trattamento anche nei pazienti anziani veterinari.

Da quanto esposto ne deriva che un'adeguata conoscenza delle variazioni anatomiche e fisiologiche che insorgono col progredire dell'età e delle conseguenti alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, può fornire al medico veterinario gli elementi utili per la scelta di protocolli terapeutici adeguati, nell'ottica di risolvere stati dolorifici di diversa origine.

VARIAZIONI FISIOPATOLOGICHE LEGATE ALL'ETÀ GERIATRICA

La maggior parte delle acquisizioni riguardo alle variazioni che si verificano nell'età geriatrica si basano su osservazioni effettuate nella specie umana. E' però piuttosto verosimile che simili modificazioni possano essere appannaggio anche degli animali.

L'età produce delle modificazioni a carico del sistema nervoso centrale e periferico, con conseguenti alterazioni delle funzioni cognitive, sensoriali, motorie ed autonome. L'invecchiamento è associato ad una riduzione della dimensione del cervello, verosimilmente come risultato di una degenerazione neuronale individuale [10]. Anche le guaine mieliniche con l'età vanno incontro a degenerazione. Questi cambiamenti sono complicati da una riduzione della perfusione cerebrale e del consumo di ossigeno [4]. Negli individui anziani si verifica inoltre una variazione delle concentrazioni dei neurotrasmettitori quali dopamina, noradrenalina, tirosina e serotonina, che vanno incontro ad aumentata distruzione e ridotta produzione, nonché una riduzione della loro affinità per i rispettivi recettori, giustificando una riduzione della funzione neurotrasmettitoriale [8, 10].

Le modificazioni a carico dell'apparato cardiovascolare sono multifattoriali, poiché riflettono non solo le dinamiche fisiologiche correlate all'età, ma anche quelle dovute a patologie età-correlate. In assenza di specifiche patologie cardiovascolari, le principali modificazioni anatomiche nel cuore di animali anziani sono rappresentate da fibrosi miocardica, calcificazione fibrosa delle valvole cardiache e perdita di elasticità del miocardio, tutte situazioni che comportano riduzione dell'output cardiaco, valvulopatia funzionale e progressiva diminuzione della performance ventricolare. L'eventuale instaurarsi di ipertrofia ventricolare e la riduzione dell'elasticità delle pareti del ventricolo fanno sì che l'attività cardiaca diventi sempre più dipendente dalla contrazione atriale e dal mantenimento del normale ritmo sinusale. Se il pace-maker cardiaco risulta compromesso, si può avere un'alterazione della frequenza cardiaca, con ovvie ripercussioni sulla gittata cardiaca e sulla irrorazione degli organi [10].

Le variazioni associate all'età a carico dell'apparato respiratorio includono una diminuzione del volume ventilatorio e dell'efficienza degli scambi respiratori. Il volume tidale, la capacità totale polmonare e la massima capacità respiratoria si riducono in proporzione alla ipotrofia muscolare diaframmatica e intercostale e all'aumento di rigidità del torace. Parallelamente si assiste a riduzione del numero di alveoli funzionali e dell'elasticità del polmone (per diminuzione dell'elastina) e a conseguente aumento del rapporto tra volume residuo (e capacità funzionale residua) e capacità polmonare totale [10]. Inoltre si verifica una riduzione della risposta centrale all'ipossia e all'ipercapnia, come quella indotta dagli analgesici oppioidi [4].

Circa le variazioni a carico dell'apparato gastroenterico, va ricordato che, in età geriatrica, la deglutizione può diminuire a causa della ridotta salivazione e di una più scarsa motilità faringea ed esofagea. Cambiamenti si verificano pure a carico dello stomaco ed includono atrofia della mucosa e riduzione della sintesi di prostaglandine gastriche, della secrezione di bicarbonati e della secrezione fluida non parietale, nonché diminuzione della secrezione di acido cloridrico ed aumento del pH gastrico. Anche la motilità dell'organo subisce una riduzione. Inoltre, a seguito dell'atrofia dei macrovilli e microvilli intestinali, aumenta il rischio di maldigestione e malassorbimento, nonché di squilibri in ambito di popolazione batterica [4]. Parallelamente alle modificazioni che coinvolgono il tratto gastroenterico, nell'anziano si assiste ad una riduzione della massa epatica, ad una riduzione del numero e della funzione degli epatociti e ad una significativa diminuzione del flusso sanguigno epatico e splenico (principalmente come risultato di una ridotta gittata cardiaca). Inizialmente la funzione enzimatica microsomiale e non microsomiale sembra essere ben conservata, sebbene la riduzione della massa epatica danneggi la funzione epatica totale. Con l'ulteriore aumento dell'età si verifica una riduzione funzionale del sistema enzimatico epatico, in particolare dell'ossidazione epatica e dell'attività del citocromo P450 (l'enzima principale per la

metabolizzazione dei farmaci). Tale riduzione è presente anche quando i risultati dei test della funzionalità d'organo risultano nei limiti di riferimento [8, 10].

Nell'anziano la funzione renale può risultare fortemente danneggiata. A prescindere da processi patologici, il normale invecchiamento altera la funzione renale con varie modalità. Con l'avanzare dell'età si verifica una perdita della massa corticale renale e delle unità funzionali del rene (da un mezzo a due terzi rispetto ai pazienti più giovani). Il flusso ematico renale risulta ridotto, spesso come risultato della riduzione dell'output cardiaco, e di conseguenza si riduce anche il tasso di filtrazione glomerulare. I tubuli renali vanno incontro a importanti modificazioni quali atrofia, riduzione del diametro, degenerazione o ipertrofia, che, assieme alla minor capacità del rene di rispondere all'ormone antidiuretico, comportano una certa difficoltà a risparmiare sodio e concentrare le urine. Il risultato di tali modificazioni è una diminuita riserva della funzione renale, che rende i pazienti geriatrici più suscettibili all'insufficienza renale. Essi non sono in grado di ritenere efficientemente sodio o acqua in condizioni di deplezione del volume ematico, di correggere disturbi fluidi, elettrolitici e acido-basici o di tollerare insulti emodinamici [8, 10].

L'età comporta anche modificazioni a carico della composizione corporea, che includono una riduzione della massa muscolare scheletrica, un aumento della percentuale di grasso corporeo rispetto al peso corporeo totale e una perdita del contenuto idrico intracellulare. Nei pazienti geriatrici la massa corporea magra diminuisce man mano che aumenta quella grassa, e ciò si accompagna ad una riduzione dell'acqua corporea totale (dovuta a riduzione relativa dell'acqua intracellulare), a cui a volte può associarsi una riduzione del volume plasmatico, sebbene pazienti geriatrici esenti da patologie riescano a mantenere quest'ultimo entro parametri fisiologici [4, 10].

Con l'avanzare dell'età si verifica una diminuzione del rapporto albumine/gammaglobuline, dovuta ad una riduzione della quota ematica di albumine. Inoltre, è possibile anche il verificarsi di modificazioni strutturali nelle proteine sieriche [4, 10].

L'età sembra responsabile anche di una alterazione dell'equilibrio endocrino, che si verifica in particolar modo in caso di stress, e che si appalesa con una riduzione della riserva funzionale delle ghiandole surrenali e della produzione di renina e aldosterone [8].

Nei pazienti geriatrici la capacità di mantenere una temperatura corporea stabile in condizioni di criticità diminuisce, in quanto il sistema di termoregolazione ha una ridotta capacità di adattamento, e ciò rende questi pazienti più suscettibili all'ipotermia anestesia-indotta [8].

ALTERAZIONI FARMACOCINETICHE E FARMACODINAMICHE

Le modificazioni fisiopatologiche che si verificano nei soggetti anziani a carico di diversi organi e apparati risultano in grado di modificare il destino farmacocinetico e farmacodinamico di molte molecole impiegate a scopo terapeutico (Tabella 1) e quindi la loro attività (in termini di efficacia ed effetti collaterali). Anche in questo caso i dati desunti dalla letteratura fanno prevalentemente riferimento alla specie umana, con possibilità di estrapolazione a quella veterinaria.

Tra le variazioni farmacocinetiche che si possono verificare, le più consistenti riguardano un aumento dei tempi di emivita dei farmaci e una generale riduzione della clearance plasmatica totale, conseguenti alla riduzione dell'attività degli enzimi microsomiali farmaco-metabolizzanti ed alla minor funzionalità renale. A causa poi delle variazioni età-correlate a carico della perfusione degli organi, del tasso di proteine plasmatiche e della composizione corporea, l'assorbimento e la distribuzione dei farmaci nei soggetti anziani risultano generalmente differenti qualora comparati al paziente giovane-adulto. Inoltre, in conseguenza della perdita di neuroni funzionali e della deplezione generalizzata di neurotrasmettitori, molte delle proprietà farmacodinamiche dei farmaci analgesici risultano modificate [4, 5, 6, 8].

Alterazioni farmacocinetiche. In corso di modificazioni della funzionalità dell'apparato cardiocircolatorio, la riduzione del flusso sanguigno in particolare nel fegato e nei reni comporta una riduzione della capacità di clearance del farmaco (ad es. la clearance degli oppioidi subisce un calo di circa il 25-40%), aumentando così la probabilità che si verifichi una esagerata risposta agli

analgesici sia a livello centrale che periferico, con maggior rischio di comparsa di effetti collaterali [2, 5, 6].

Tab. 1: Principali modificazioni fisiopatologiche che nel paziente geriatrico possono modificare la disponibilità dei farmaci [18]

Sistema organico	Modificazioni	Conseguenze
Cardiovascolare	Ridotta attività adrenergica Fibrosi miocardia Fibrocalcificazione valvolare	Riduzione della gittata cardiaca
Respiratorio	Perdita di elasticità polmonare Riduzione della superficie alveolare Aumento della rigidità toracica	Aumento del volume residuo Perdita della capacità vitale Alterazione dello scambio di gas
Renale	Ridotta funzione tubulare Ridotta vascolarizzazione	Riduzione della filtrazione glomerulare Riduzione della clearance renale Alterazione dell'equilibrio idro-elettrolitico
Epatico	Ridotta vascolarizzazione Riduzione della massa	Riduzione del metabolismo e della clearance
Nervoso	Riduzione dei neuroni Riduzione dell'attività neurotrasmettitoriale	Ridotta richiesta di analgesici
Composizione corporea	Aumento del grasso corporeo Perdita di massa muscolare	Aumento dell'emivita dei farmaci liposolubili

Qualora si verificano disfunzioni a carico del sistema respiratorio, sebbene non risulti ben documentata, per alcuni farmaci potrebbe esserci una diminuita clearance polmonare, in particolare per farmaci adiuvanti usati per controllare il dolore quali gli antidepressivi triciclici [5, 6].

Circa l'apparato gastroenterico, eventi quali l'atrofia della mucosa gastrica e la diminuzione della motilità dell'organo possono essere responsabili di una riduzione dell'assorbimento e, quindi, della biodisponibilità dei farmaci somministrati per os. Viceversa, la riduzione dell'effetto di primo passaggio (metabolizzazione epatica pre-sistemica) che si verifica con l'aumentare dell'età, può condurre ad un aumento della biodisponibilità dei farmaci [2]. Inoltre, il decremento della sintesi di prostaglandine gastriche, della secrezione di bicarbonati e della secrezione fluida non parietale può rendere i soggetti anziani più sensibili ai danni a carico della mucosa indotti dai FANS, soprattutto qualora patologie concomitanti contribuiscano ad abbassare le difese locali [2, 5, 6].

Le variazioni della funzione epatica sono molto importanti per i pazienti geriatrici che ricevono un trattamento antidolorifico, a causa del ruolo primario che il fegato riveste nel metabolismo dei farmaci analgesici. Con l'aumentare dell'età, infatti, le modificazioni a carico del fegato inducono un decremento del metabolismo di alcuni farmaci [2, 6], che coinvolge prevalentemente le reazioni di fase 1, con conseguente aumento del tempo di emivita di molecole che normalmente vengono detossificate tramite tali vie metaboliche, come le benzodiazepine, gli oppioidi e i FANS [13]. Va comunque precisato che risulta piuttosto difficile generalizzare in merito all'effetto dell'età avanzata sulla biotrasformazione dei farmaci a causa delle ampie differenze soggettive riguardo al tasso di deterioramento dei sistemi enzimatici e degli organi emuntori. Inoltre, benché per alcuni farmaci il metabolismo possa risultare diminuito, per altri non vi sono modificazioni della velocità di depurazione metabolica [4]. Da non dimenticare il fatto che alterazioni nella funzione epatica e nell'ossigenazione e nutrizione degli epatociti possono predisporre il fegato alla tossicità indotta da FANS [5].

Con la riduzione della funzionalità renale, negli anziani la clearance dei farmaci e dei loro eventuali metaboliti risulta alterata [2]; pertanto quei farmaci che vanno incontro principalmente ad escrezione renale presenteranno nei pazienti geriatrici una maggior emivita plasmatica,

predisponendoli agli effetti collaterali conseguenti ad accumulo. Questo problema è aggravato dall'acidosi, che può manifestarsi frequentemente nei pazienti anziani [9]. L'escrezione renale è la via più importante per l'eliminazione dei metaboliti derivanti da oppioidi e FANS [5]. In particolare, una diminuita funzione renale rende i pazienti geriatrici più suscettibili alle nefropatie indotte dagli analgesici (soprattutto dai FANS) [5].

Le variazioni della massa corporea che si verificano con l'invecchiamento possono modificare gli effetti dei farmaci, variandone il volume di distribuzione (Vd). Il Vd di un farmaco condiziona due importanti aspetti legati alla sua disposizione nell'organismo: il picco plasmatico, che varia in maniera inversamente proporzionale rispetto a Vd, e l'emivita, che ha con Vd un rapporto di proporzionalità diretta. Questi rapporti variano ulteriormente in relazione al tipo di farmaco usato [2, 5]: le caratteristiche chimico-fisiche delle molecole farmacologiche (lipofilia o idrofilia) condizionano infatti la loro ripartizione tra tessuti lipidici (cervello, tessuto adiposo, fegato) e compartimenti corporei acquosi (sangue, fluidi extracellulari, muscoli scheletrici). Stante la progressiva diminuzione nel volume assoluto di frazione acquosa e l'aumento del compartimento lipidico che si verificano con l'invecchiamento, i livelli plasmatici dei farmaci idrofili, come la morfina, risultano più elevati di quelli attesi, proprio in seguito alla riduzione del loro volume di distribuzione, rendendo i pazienti geriatrici più sensibili agli effetti farmacologici [10]. Viceversa, i farmaci lipofili, come le benzodiazepine e il fentanil, dato l'aumento del compartimento lipidico, tendono a presentare un maggior volume di distribuzione e, data la loro precoce distribuzione a masse corporee al di fuori del cervello, possono risultare meno efficaci. Inoltre, per la relazione inversamente proporzionale che lega volume di distribuzione e tempi di emivita plasmatica, i farmaci liposolubili, che presentano una più bassa concentrazione plasmatica, hanno una prolungata emivita, contrariamente a quelli idrosolubili che, essendo caratterizzati da una più elevata concentrazione plasmatica, presentano una emivita più breve [5, 10, 16].

Un altro fattore che può condizionare la distribuzione dei farmaci è il livello di proteine sieriche. Con l'aumentare dell'età si verifica una diminuzione della concentrazione di albumine sieriche (che legano i farmaci acidi), con conseguente riduzione del legame farmaco-proteico, aumento della quota di farmaco libero nel sangue ed incremento dell'azione farmacologica, a cui possono conseguire effetti clinici esagerati. Alcuni farmaci, come ad esempio i FANS o gli oppioidi, sono fortemente legati alle albumine, con un'affinità che può arrivare al 99%: in questi casi una diminuzione anche lieve di questa classe di proteine può comportare un drastico aumento della concentrazione di farmaco biologicamente attivo, con conseguente aumento dei rischi di effetti collaterali [5, 6]. Al contrario le concentrazioni di alfa1-glicoproteine, che legano farmaci basici come la lidocaina, possono risultare aumentate, causando una riduzione della quota libera e quindi dell'efficacia dei farmaci [2, 6, 13]. Variazioni strutturali delle proteine sieriche, anch'esse associate all'età, possono ulteriormente modificare la percentuale di farmaco legato [16].

Alterazioni farmacodinamiche. Le differenze di comportamento dei farmaci nei pazienti geriatrici rispetto ai giovani/adulti non possono essere spiegate unicamente sulla base delle variazioni farmacocinetiche determinate dall'età. Studi effettuati in medicina umana e riguardanti farmaci che agiscono sul SNC, attestano che i pazienti geriatrici raggiungono un dato effetto farmacologico a concentrazioni plasmatiche che sono significativamente più basse di quelle necessarie nei giovani/adulti. I meccanismi secondo i quali l'età riduce la necessità di agenti analgesici quali anestetici locali e oppioidi non sono chiari, ma la minor richiesta di farmaci nel paziente geriatrico è probabilmente correlata alla perdita di neuroni funzionali, alla riduzione del flusso ematico cerebrale, del numero e della densità di neuroni ed assoni sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico, ed alle alterazioni nell'attività di neurotrasmissione [10]. Anche altre cause possono essere chiamate in gioco: queste includono disfunzioni del sistema nervoso autonomo, alterata termoregolazione e ridotta riserva della funzione cognitiva [2, 10, 16].

CONSIDERAZIONI FARMACOLOGICHE

Ad oggi gli studi sull'uso dei farmaci nei pazienti geriatrici veterinari sono ancora piuttosto carenti; però le conoscenze estrapolate da studi condotti in umana o dedotte dalle esperienze cliniche degli autori possono contribuire a fornire delle linee guida utili per il veterinario. Di seguito verranno trattate le principali classi di analgesici in relazione ad un loro potenziale impiego negli animali anziani.

Oppioidi

In medicina umana, nei pazienti anziani è comune un incremento della risposta agli analgesici oppioidi; infatti in questa classe di età per indurre analgesia sembra essere sufficiente un dosaggio ridotto di circa il 60-75% rispetto a quello preconizzato negli adulti [13]. La risposta accresciuta agli analgesici oppioidi è stata attribuita principalmente a modificazioni nell'eliminazione dei farmaci. Poiché sia il flusso sanguigno che il metabolismo epatico sono rallentati, si verifica una riduzione nella clearance epatica (la via principale per lo smaltimento di questi farmaci) che può rendere il paziente più suscettibile alla tossicità [5]. Un aumento della potenza della morfina e, in particolare, del suo maggior metabolita, la morfina-6-glucuronide, è giustificato anche da una ridotta funzione renale e dalle variazioni che si verificano a carico della distribuzione dei liquidi di corporei e della quantità di proteine plasmatiche [2].

Il dosaggio di morfina nell'animale anziano si attesta su valori compresi tra 0,1-0,4 mg/kg, per via EV, IM, o SC. La somministrazione EV deve essere effettuata solo nel cane, in quanto il gatto potrebbe presentare effetti collaterali quali disforia e fenomeni eccitatori transitori. Nel cane, la somministrazione EV deve avvenire lentamente e con il farmaco diluito per prevenire il rilascio di istamina e ipotensione improvvisa. Frequente è anche la comparsa di nausea, scialorrea e successivo vomito post-somministrazione che raramente può essere evitato (osservazioni personali).

Il metadone è un oppioide con buone proprietà analgesiche (paragonabili a quelle della morfina) e una discreta durata d'azione (circa 4-8 ore), che può essere efficacemente impiegato per il controllo del dolore anche nel paziente anziano. Il suo dosaggio nel cane è di 0,1-0,3 mg/kg, per via EV, IM o SC, con la possibilità di somministrare il farmaco ogni 6-8 ore o a seconda della necessità di raggiungere un adeguato livello di analgesia (osservazioni personali).

Anche la clearance del fentanyl subisce un declino con l'età; rispetto alla morfina tale farmaco sembra però produrre nei pazienti geriatrici una minor riduzione delle funzioni cognitive postoperatorie [1]. I dosaggi di fentanyl negli animali anziani sono sovrapponibili a quelli utilizzati nell'adulto (2-5 µg/kg, EV), mentre per l'infusione continua si regola la dose di somministrazione in base alle necessità terapeutiche del caso. È possibile che nell'anziano i fenomeni di accumulo del farmaco somministrato in infusione continua siano più probabili rispetto all'adulto; pertanto sarà necessario titolare la dose al bisogno (osservazioni personali).

La meperidina o petidina cloridrato ha un'azione tossica a livello del sistema nervoso centrale (nell'uomo la sua somministrazione è stata messa in correlazione con il delirio post-operatorio), soprattutto a seguito di somministrazioni a lungo termine, a causa di un accumulo del suo metabolita [6]. Questa condizione non si verifica spesso nei nostri animali, in quanto la meperidina è impiegata principalmente come agente sedativo/analgesico preoperatorio, in singola somministrazione. Nell'animale anziano i dosaggi consigliati sono di 3-5 mg/kg, solo per via IM o SC, mentre è da evitare la somministrazione EV (osservazioni personali).

Un aumento degli effetti farmacologici a livello centrale può essere dovuto anche ad un calo della funzionalità del sistema nervoso che spesso consegue all'invecchiamento. Una riduzione nella sensibilità recettoriale può però anche esitare in una diminuita risposta agli analgesici oppioidi [5].

Gli effetti collaterali di questa classe di farmaci possono rendersi evidenti prevalentemente a livello di sistema respiratorio (episodi di apnea per riduzione della risposta centrale, già ridotta negli animali geriatrici, all'aumento della PCO₂) e a livello di sistema nervoso centrale (eccessiva depressione, anche conseguente ad una ridotta funzionalità). Inoltre gli oppioidi vanno a stimolare direttamente la Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ) e ad alte dosi possono stimolare vomito e nausea, sebbene sia possibile che gli animali anziani manifestino in minor misura tali effetti locali,

dati i cambiamenti che si verificano a livello nervoso. Un'alterata motilità del tratto gastroenterico, peraltro fisiologica nei pazienti geriatrici, può predisporre l'animale alla costipazione conseguente alla somministrazione a lungo termine degli oppioidi. Le patologie cardiache incrementano il rischio di tossicità indotta dagli oppioidi, a causa dell'aumento delle concentrazioni del farmaco nel cervello per riduzione del volume di distribuzione [5].

Sebbene i pazienti anziani siano a maggior rischio di effetti collaterali avversi con l'utilizzo di tali farmaci, gli analgesici oppioidi sono altamente efficaci nella gestione del dolore e sicuri se usati con la consapevolezza dei possibili rischi. In linea generale, nei soggetti anziani, la terapia con oppioidi dovrebbe iniziare con il 25-50% della dose iniziale raccomandata, dopodiché il farmaco dovrebbe essere titolato ad effetto, adattando la quantità somministrata alle variazioni farmacocinetiche che avvengono con l'avanzare dell'età, in modo da regolare le richieste analgesiche del paziente e da evitare i suddetti fenomeni di accumulo [2].

In generale, nel trattamento di animali anziani sono preferibili gli agonisti puri a breve emivita, perché meglio tollerati. In alternativa possono essere somministrati agonisti parziali o agonisti-antagonisti (rispettivamente buprenorfina e butorfanolo). Va ricordato che la buprenorfina (8-12 µg/kg, EV, IM, SC) non è antagonizzabile come altri oppioidi e pertanto va usata con cautela. Nel caso in cui si renda necessaria una rapida inversione degli effetti, va considerata la somministrazione lenta e ad effetto di naloxone (0,1-0,5 mg/kg, EV), ricordando che negli anziani potrebbe dare luogo ad effetti dannosi a causa dell'elevato rischio di disfunzioni cardiovascolari. Anche il butorfanolo (0,1-0,3 mg/kg, EV, IM, SC) e la buprenorfina possiedono proprietà antagoniste verso gli agonisti puri, ma la loro azione è meno rapida rispetto a quella del naloxone. Il vantaggio dell'impiego di questi ultimi farmaci rispetto al naloxone consiste nella conservazione dell'effetto analgesico (osservazioni personali).

Tramadolo

Il tramadolo è un analgesico che, grazie al suo meccanismo di azione, risulta piuttosto efficace e spesso meglio tollerato della morfina, garantendo una rapido recupero della funzionalità psicomotoria ed inducendo, rispetto agli oppioidi, una ridotta depressione respiratoria.

Una dose ridotta (1-3 mg/kg, IM, SC, OS) o degli intervalli aumentati (ogni 8-12 ore) tra una dose e l'altra potrebbero essere richiesti in animali in età molto avanzata (osservazioni personali).

Nell'uomo anziano è stato osservato che, qualora somministrato per via endovenosa in combinazione con morfina o con un FANS, o per via orale con acetaminofene, si riducono gli effetti tossici a vantaggio della qualità dell'analgesia [1].

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS devono essere utilizzati con particolare cautela nei soggetti anziani a causa del maggior rischio di comparsa di effetti collaterali. Le reazioni avverse legate all'uso dei FANS e possibili in tutte le classi di età sono da imputare alla riduzione delle quote di prostaglandine costitutive, soprattutto nell'ambito della funzione gastroenterica e di quella renale. Nel tratto gastroenterico la perdita di prostaglandine dà luogo ad una perdita di controllo della secrezione mucosale e ad una riduzione dell'epitelizzazione e del flusso sanguigno che irrorano la mucosa. Come conseguenza, le ulcere gastriche sono tra gli effetti avversi più comuni derivanti dall'uso dei FANS. Nel rene le prostaglandine sono indispensabili a mantenere il flusso sanguigno renale e la produzione di urina durante gli stati di vasocostrizione arteriosa renale, contribuendo all'instaurarsi di vasodilatazione renale, con uno spostamento sanguigno dalla zona corticale alla midollare. Pertanto, quando nel rene viene meno l'effetto protettivo delle prostaglandine, è possibile che si instauri una nefropatia. Patologie cardiache croniche o alterazioni croniche della funzionalità renale aumentano il potenziale tossico dei FANS. L'uso combinato di differenti FANS, così come la combinazione con

altri farmaci nefrotossici (es. aminoglicosidi) o con ACE inibitori, incrementa ancora di più il rischio di insorgenza di danni renali [5].

Le modificazioni fisiopatologiche età-correlate a carico della quota di proteine plasmatiche e dei processi metabolici ed escretivi (responsabili di un aumento della quota di farmaco biologicamente attivo e dei suoi tempi di emivita) e a carico dell'apparato gastroenterico (in particolare la riduzione della sintesi di prostaglandine gastriche, della secrezione di bicarbonati e della secrezione fluida non parietale), unitamente alla possibile presenza di patologie cardiache, renali ed epatiche (causa di un ridotto flusso sanguigno renale), rendono i pazienti geriatrici maggiormente predisposti agli effetti collaterali (principalmente gastroenterici e renali) da FANS, che in questa classe di età possono rendersi fatali. Altre reazioni avverse associate all'uso di antinfiammatori non steroidei nei pazienti anziani umani sono rappresentate da un alto rischio di ipertensione (peraltro associato ad una minor risposta ai farmaci anti-ipertensivi), che potrebbe riflettere la perdita del ruolo delle prostaglandine nella risposta vasale a livello renale, coronarico e sistemico. E' stato ipotizzato, pur se in maniera controversa, anche un possibile ruolo dei FANS nell'alterare le funzioni cognitive nelle persone anziane: l'uso cronico di questi farmaci è stato associato sia ad un aumento che ad una diminuzione della funzione cognitiva. Una ridotta attività piastrinica, sebbene meno comune, è stata segnalata soprattutto a seguito di una terapia basata sull'uso di acido acetilsalicilico [17].

Una delle patologie a cui sono frequentemente soggetti gli animali anziani, sia cani che gatti, è rappresentata dall'osteoartrite, per la cura della quale i FANS rappresentano spesso i farmaci di elezione [3]. Dato l'andamento cronico di tale patologia, il trattamento con FANS dovrebbe essere effettuato per periodi prolungati. Allo stato attuale esistono alcune molecole (meloxicam, firocoxib, carprofen, mavacoxib, robenacoxib) registrate per un impiego a lungo termine nel cane o nel gatto. Negli ultimi anni sono stati condotti alcuni studi riferiti alla specie canina e felina al fine di valutare sicurezza e tollerabilità di alcune molecole appartenenti a tale classe farmacologica a seguito di un trattamento prolungato (≥ 90 giorni), che hanno attestato una certa sicurezza di impiego di molecole quali carprofen, mavacoxib, meloxicam e firocoxib [9, 11, 12, 15]. Anche robenacoxib è risultato sicuro e tollerato dopo somministrazione per 6 settimane e 6 mesi rispettivamente nel gatto e nel cane [14]. Va però puntualizzato che non sempre gli studi sono stati effettuati su soggetti geriatrici, e che in tutti i casi la controindicazione di impiego era rappresentata dalla presenza di nefro- od epatopatie.

Qualora sottoposti a trattamento con FANS, soprattutto se ciò avviene per periodi prolungati, i pazienti geriatrici devono pertanto essere attentamente monitorati e, in caso di insorgenza di segni ascrivibili a tossicità da FANS, ne deve essere immediatamente sospesa la somministrazione [5].

E' peraltro tassativo evitare la somministrazione di FANS (incluse le molecole COX2 selettive) in animali geriatrici che presentino patologie gastroenteriche, renali o epatiche e in soggetti ipertesi [5].

Il rischio degli effetti gastroenterici derivati dai FANS può essere ridotto dalla somministrazione di misoprostolo, un analogo della prostaglandina E, di sucralfato, in grado, oltre che di proteggere la mucosa, di stimolare la produzione locale delle prostaglandine e l'angiogenesi, e di farmaci antisecretori, quali gli antagonisti dei recettori H2. Per ridurre l'incidenza degli effetti renali, ai pazienti trattati dovrebbe essere assicurata una valida terapia idratante [5].

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi vengono a volte utilizzati per il trattamento delle patologie spinali e degenerative articolari e per il controllo del dolore ad esse connesso, ma finchè non vengano prodotti dati clinici che ne supportino l'uso nei pazienti geriatrici, tali farmaci dovrebbero essere somministrati con estrema riserva. Il loro effetto inibitorio sulla formazione delle prostaglandine infatti aumenta il rischio di tossicità gastrointestinale. Inoltre, all'impiego di glucocorticoidi si associano immunosoppressione e ridotta guarigione delle ferite, particolarmente controproducenti negli animali anziani. L'aumento dell'appetito dovuto al trattamento con i glucocorticoidi porta tipicamente ad un

aumento del peso corporeo, che può aggravare le patologie degenerative articolari. I glucocorticoidi sono anche condrodistruttivi, e il loro uso per il trattamento dell'osteoartrite nei pazienti geriatrici dovrebbe essere limitato ad una terapia palliativa negli stadi terminali, solo per aumentare la qualità di vita per un periodo piuttosto breve [5].

Altri trattamenti antidolorifici

In medicina umana sono a disposizione numerosi altri farmaci, indicati soprattutto per la gestione del dolore cronico, appartenenti alla classe degli anticonvulsivanti (es. gabapentina, amantadina, pregabalin) e in quella degli antidepressivi (es. imipramina, amitriptilina). Allo stato attuale non ci sono indicazioni circa l'impiego di tali farmaci nei soggetti anziani, né umani né tanto meno animali. Sulla base di quanto detto, appare comunque opportuno che i dosaggi dei farmaci siano sempre adattati al paziente, sulla base delle modificazioni legate alla sua età.

CONCLUSIONI

Nei soggetti anziani, che rappresentano una larga fascia di popolazione soggetta a patologie croniche caratterizzate da notevole algia che viene spesso sottoposta all'attenzione del veterinario per un trattamento antalgico, si deve prestare sempre molta attenzione alle modificazioni organiche correlate all'età e alle conseguenti variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche appena descritte, in quanto la loro presenza deve condizionare la scelta dei dosaggi dei farmaci antidolorifici [6].

A complicare il quadro, va ricordato che la maggior parte dei soggetti geriatrici manifesta almeno una condizione morbosa cronica che si somma alla patologia in atto e che può condizionare la disposizione del farmaco e la sensibilità tissutale: artrite, ipertensione, patologie cardiache, patologie renali ed epatiche, diabete sono tra le patologie più frequenti nell'animale anziano [6]. Inoltre gli anziani, rispetto ai giovani/adulti, sono soggetti, proprio per le motivazioni appena descritte, ad un uso maggiore di farmaci in termini di durata e/o di combinazione di molecole: quest'ultima situazione predispone ad un'alta probabilità di interazioni farmacologiche, con possibili ripercussioni sugli effetti farmacologici. Infine, non va dimenticato che le patologie a carico di certi organi possono alterare i meccanismi di autoprotezione degli stessi, predisponendo il paziente a tossicità farmaco-indotta [4].

Il medico veterinario che si trova nell'incombenza di dover trattare uno stato algico in un paziente anziano deve dunque far fronte non solo alla difficoltà di determinare la causa esatta di dolore, ma anche a quella di sviluppare un protocollo ottimale per il trattamento del dolore che tenga conto sia delle variazioni fisiologiche, farmacodinamiche e farmacocinetiche che si verificano a causa dell'età, che delle possibili interazioni farmacologiche potenzialmente conseguenti all'uso concomitante di più farmaci a seguito di condizioni di co-morbidità [13].

Pochi se non assenti sono gli studi circa il comportamento cinetico e dinamico dei farmaci in cani e gatti anziani, per cui non esistono indicazioni precise che possano essere di aiuto nella scelta dei dosaggi in corso di trattamenti antalgici.

Nell'approntare un regime terapeutico, è consigliabile iniziare con una dose pari al 25-50 % di quella preconizzata per l'adulto e successivamente aumentare i dosaggi qualora necessario. La dose e la frequenza del trattamento dovrebbero essere individualizzate in accordo con la risposta dell'animale, anche tenendo conto delle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco selezionato, per far fronte alle variazioni di solubilità e di concentrazione attiva [7, 17].

Come per tutti gli animali, ma a maggior ragione nei soggetti anziani, andrebbe sempre tenuto a mente il concetto di analgesia bilanciata, caratterizzata dall'uso combinato di più farmaci, in genere un oppioide, un antinfiammatorio non steroideo ed un adiuvante, a dosaggi ridotti, allo scopo di incrementare i bersagli di azione minimizzando i potenziali effetti avversi associati alle alte dosi di ogni singolo agente [8].

In linea generale nei pazienti geriatrici si consiglia poi di usare farmaci con una emivita breve, allo scopo di ridurre il tempo necessario per raggiungere lo stato stazionario (e perciò il massimo effetto terapeutico) e quello necessario a che la concentrazione del farmaco declini ad un livello sicuro [5]. Importante è anche l'educazione del proprietario, che deve essere consapevole che un trattamento analgesico in un anziano deve prevedere un'attenta e continua osservazione del proprio animale [8].

BIBLIOGRAFIA

1. AAHA senior care guidelines for dogs and cats. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 2005, vol.41, pp. 81-91
2. Aubrun F. Management of postoperative analgesia in elderly patients. Regional Anesthesia and Pain Medicine 2005, vol. 30, pp. 363-379
3. Beale B.S. Orthopedic problems in geriatric dogs and cats. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 2005, vol. 35, pp. 655-74
4. Benet L.Z., Mitchell J.R., Sheiner L.B. Farmacocinetica: la dinamica dell'assorbimento, della distribuzione e dell'eliminazione dei farmaci. In Goodman & Gilman (eds.): Le basi farmacologiche della terapia., Zanichelli, Bologna, 1992, pp. 4-30
5. Boothe D.M., Tranquilli W., Mc Grath C. Managing pain in geriatric patients. Proceedings of the symposium "Practical Pain Management. A clinical approach to everyday cases" within the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 12 Jan 1998
6. Fraser C.M., Bergeron J.A., Mays A., Aiello S.E. Concetti basilari di farmacoterapia. In: "Il Manuale Merck Veterinario", Edagricole, Bologna, 1995, pp. 1516-1533
7. Gloth F.M. Concerns with chronic analgesic therapy in elderly patients. American Journal Medicine 1996, vol. 101, pp. 19S-24S
8. Gordon D.B. Pain management in the elderly. Journal of Peri-anesthesia Nursing 1999, vol. 14, pp. 367-372
9. Gowan R. Retrospective Analysis of Long-Term Use of Meloxicam in Aged Cats with Musculoskeletal Disorders and the Effect on Renal Function. 19th ECVIM-CA Congress, 2009, p. 242
10. Harvey R.C, Paddleford R.R. Management of geriatric patient. Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice 1999, vol. 29, pp. 683-699
11. Joubert KE. The effects of firocoxib (Previcox) in geriatric dogs over a period of 90 days. J. S. Afr. Vet. Assoc. 2009, vol. 80, pp. 179-84
12. Luna S.P.L, Basílio A.C., Steagall P.V.M. et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. Am. J. Vet. Res. 2007, vol. 68, pp. 258-264
13. Miaskowski C. The impact of age on a patient's perception of pain and ways it can be managed. Pain management nursing 2000, vol.1, pp. 2-7
14. Onsiar Summary of Product Characteristics. European Public Assessment Report (EPAR). EMEA EMEA/V/C/127, 2008
15. Payne Johnson M, Boucher J.B., Pothier F, Stegemann M.R. Determination of the Efficacy and Safety of Mavacoxib Tablets Administered Monthly at 2 Mg/Kg BW in the Treatment of Pain and Inflammation Associated with Osteoarthritis in Dogs. Proceedings of the British Small Animal Veterinary Congress, Birmingham (UK), April 2-5 2009
16. Pettifer G.R., Grubb T.L. Neonatal and geriatric patients. In: Tranquilli W. Thurmon J.C. Grimm K.A. (eds.): Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia., Blackwell Publishing, Oxford, 2007, pp. 985-991
17. Ruoff G.E. Challenges of managing chronic pain in the elderly. Seminars in arthritis and rheumatism 2002, vol. 32, pp. 43-50
18. Sackman J.E. Pain and its management. Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract. 1997, vol. 27, pp. 1487-504.