



Conferenza Stato
Regioni



Ministero della
Salute

Fondazione
Gigi Ghiotti

Opuscolo su:

APPROCCIO GLOBALE AL DOLORE CRONICO

Iniziativa nell'ambito della

GIORNATA DEL SOLLIEVO

26 Maggio 2002

INDICE

- 1) Dolore utile e dolore inutile
- 2) Dolore globale
- 3) Epidemiologia del dolore
- 4) Fisiopatologia del dolore
 - 4a) Dolore nocicettivo
 - 4b) Dolore neuropatico
 - 4c) Dolore idiopatico
- 5) Approccio globale al trattamento del dolore cronico
 - 5a) valutazione del dolore
 - 5b) strategia terapeutica
 - 5b1) regole di somministrazione della terapia antalgica
 - 5b2) farmaci non oppioidi
 - 5b3) farmaci oppioidi
 - 5b4) farmaci adiuvanti
 - 5b5) altre modalità terapeutiche
 - 5c) assistenza continua
- 6) Ostacoli al trattamento antalgico
- 7) Utilizzo terapeutico ed utilizzo voluttuario degli oppioidi
- 8) Recenti sviluppi in Italia
- 9) Letture consigliate

1) DOLORE UTILE E DOLORE INUTILE

Numerose malattie, benigne e maligne, provocano dolore.

L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) definisce il dolore: "Una sgradevole esperienza sensoriale ed emotiva, associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale. Il dolore è sempre un'esperienza soggettiva. Ogni individuo apprende il significato di tale parola attraverso le esperienze correlate ad una lesione durante i primi anni di vita. Sicuramente si accompagna ad una componente somatica, ma ha anche carattere spiacevole, e perciò, ad una carica emozionale".

Il dolore, in generale, può avere caratteristiche di dolore acuto e di dolore cronico. Si può considerare il dolore acuto un dolore finalizzato ad allertare il corpo sulla presenza di stimoli, pericolosi o potenzialmente tali, presenti nell'ambiente o nell'organismo stesso. Tale dolore è quindi un dolore UTILE, che prima di essere affrontato e trattato va capito, interpretato e inserito nel corretto nesso etiopatogenetico per un'adeguata, quando possibile, terapia della patologia causale.

L'affronto del dolore cronico esige un cambiamento completo di mentalità. Quando la condizione patologica che provoca il dolore è nota e in buona parte non aggredibile, quando il dolore è persistente nel tempo, quando la sua presenza continua instaura un circolo vizioso di depressione, ansia e altri disturbi emotivi, e il dolore diviene sindrome autonoma con pesante impatto sulla vita di relazione e sugli aspetti psicologici e sociali caratteristici della persona, il dolore assume connotati di sintomo INUTILE e va trattato nel modo più tempestivo e completo possibile. In questo senso, il dolore cronico non rappresenta solo una estensione temporale del dolore acuto, ma assume caratteristiche qualitative completamente diverse, che necessitano di un approccio mentale, culturale e professionale opposto.

E' pur vero che la facoltà del paziente di decidere liberamente di vivere il proprio dolore o di preferirlo a qualunque, anche minimo, effetto collaterale della terapia antalgica va rispettato, ma ordinariamente si deve presumere che ciascuna persona, in assenza di diversa esplicita dichiarazione, desidera essere libera da dolore e trattata in modo tale da conseguire quanto più possibile tale fondamentale obiettivo.

2) DOLORE GLOBALE

Il dolore cronico presente nelle malattie degenerative, neurologiche, oncologiche, specie nelle fasi avanzate e terminali di malattia, assume caratteristiche di dolore GLOBALE, ovvero di sofferenza personale che, trova nella propria etiopatogenesi, oltre che motivazioni fisiche, anche cause psicologiche e sociali, come evidenziato nei documenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)(Figura 1).

“Purtroppo”, quindi, il corretto approccio alla terapia del dolore cronico, oncologico e non, non può essere rappresentato dalla pedissequa e meccanica applicazione di protocolli e linee guida di terapia antalgica, che anzi risulterà, se lasciata a sé stessa e isolata dal contesto più ampio di sofferenza della persona, drammaticamente insufficiente.

Ciò non toglie, però, che una appropriata conoscenza tecnico-professionale di quelle che sono le linee guida culturali ed i vincoli normativi e organizzativi per l'erogazione di terapia del dolore e cure palliative, rappresenti la *condicio sine qua non* per potere affrontare in modo serio il problema del dolore cronico. Senza tale conoscenza approfondita, fatta di nozioni, professionalità ed esperienza, l'approccio sintomatico e palliativo corre il rischio di rimanere empirico, inefficiente e, se permeato dei diffusi pregiudizi sulla terapia con antalgici, perfino dannoso.

3) EPIDEMIOLOGIA DEL DOLORE

In letteratura non esistono molti dati sull'incidenza del dolore nelle patologie croniche benigne, mentre è nota l'incidenza del dolore cronico nella patologia oncologica. Dati di prevalenza forniti dall'OMS indicano che, nel mondo, 17 milioni di persone sono attualmente affette da tumore, con 7 milioni annui di decesso per neoplasia. Numerosi studi hanno evidenziato come circa il 30% di pazienti sottoposti a trattamento attivo ed il 70% dei pazienti con patologia in fase avanzatissima sia portatore di dolore cronico.

E' stato riportato come il 70% dei dolori dei pazienti sia dovuto alla neoplasia, il 20% alle terapie antitumorali e il 10% a cause diverse sia dal tumore che dalle terapie. In diverse casistiche, da 30% a 70% dei pazienti presenta due o più dolori importanti, in sedi diverse, indipendenti l'uno dall'altro, spesso anche con varia etiopatogenesi.

Il 60%, infine, presenta episodi di “emersione” del dolore dalla copertura antalgica di base, con puntate dolorose spesso di difficile controllo, in concomitanza con

movimenti volontari, con procedimenti fisiologici volontari o involontari e con posture particolari (cosiddetto “breakthrough pain”).

Se si considerano affidabili le stime di letteratura, basate su dati preliminari, che indicano come, inserendo in programmi di cure palliative anche pazienti affetti da patologia non oncologica, la popolazione complessiva inserita in programmi palliativi raddoppierebbe, si può analogamente ritenere che anche il numero complessivo di pazienti affetti da dolore necessitante di trattamento sia almeno doppio di quello riportato.

Va anche sottolineato che il dolore spesso non è che una delle manifestazioni di un complesso corredo sintomatologico che affligge i pazienti con patologie croniche degenerative e progressive, che esige un approccio terapeutico-assistenziale-psicologico-sociale globale che prende il nome, in tutto il mondo, di Cure Palliative.

4) FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE

La fisiopatologia del dolore cronico, in particolare da neoplasia, è estremamente complessa e variabile.

Diversi sono le cause (malattia, terapia), i tessuti (spesso più di uno e in modo dinamico e progressivo nel tempo), i meccanismi, le vie, i neurotrasmettitori ed i recettori coinvolti.

Dovendo, per le caratteristiche di questo volumetto, esprimere solo i concetti fondamentali in modo decisamente sintetico, di seguito è riportata una differenziazione di base dei tre maggiori meccanismi fisiopatogenetici e delle relative tipologie di dolore. Va almeno segnalato, però, che il dolore cronico (specie se oncologico), è pressochè invariabilmente misto e che quindi, anziché parlare di dolore nocicettivo, neuropatico e idiopatico, sarebbe più corretto fare riferimento alle tre componenti, nocicettiva, neuropatica ed idiopatica, di qualunque dolore cronico.

4a) Dolore nocicettivo

Il dolore nocicettivo è, per così dire, il dolore “fisiologico”. In esso, infatti, strutture periferiche appositamente e finalisticamente dedicate alla rilevazione di insulti e di danni tissutali, i nocicettori presenti in strutture somatiche o viscerali, vengono attivati e trasmettono l’impulso alle strutture centrali. L’integrazione, a vari livelli, della nocicezione e la percezione finale da parte del Sistema Nervoso Centrale

costituiscono il dolore accusato dal paziente. In genere esso è correlato con l'entità del danno tissutale; il dolore nocicettivo somatico è spesso localizzato e può essere descritto come penetrante, urente, lancinante o gravativo; quello viscerale è più spesso poco localizzato e può essere identificato come sordo o crampiforme, se provocato dal coinvolgimento di un viscere cavo, o lancinante o penetrante, se dovuto al danno di membrane periviscerali o mesenterici. Il dolore nocicettivo, in genere, è sensibile a tutti i farmaci più comunemente utilizzati e non costituisce quasi mai un problema clinico rilevante.

4b) Dolore neuropatico

Il dolore neuropatico è caratterizzato da danno o disfunzione del tessuto nervoso periferico o centrale, che provoca stimolazioni nervose, croniche ed automantenentesi, che esitano in alterazioni della risposta dei neuroni del sistema somatosensoriale centrale o periferico.

Le caratteristiche cliniche del dolore neuropatico sono riportate nella Tabella 1 e possono essere raggruppate in: segni spontanei ed evocati, positivi o negativi.

Tale dolore è di controllo più difficile rispetto a quello nocicettivo puro. Alcuni Autori ne hanno riconosciuto caratteristiche comuni a quelle che si identificano in un dolore nocicettivo inizialmente molto sensibile, poi meno, agli oppioidi, così da definirlo come tolleranza precoce, con uno spostamento verso destra della curva dose-risposta agli oppioidi.

In letteratura vi è quindi un dibattito aperto sulla sensibilità o meno del dolore neuropatico agli oppioidi: la visione prevalente è che anche il dolore neuropatico sia almeno parzialmente sensibile agli oppioidi, che devono comunque essere somministrati a dosi elevate e nel contesto di un approccio complessivo che sfrutti in modo appropriato le sinergie terapeutiche con i farmaci adiuvanti analgesici.

4c) Dolore idiopatico

Il dolore idiopatico è un dolore la cui origine non sia conosciuta. Per estensione, si può considerare un dolore il cui livello di intensità riportata dal paziente non abbia una corrispondente immediata motivazione organica. A parte casi specifici di somatizzazione, da identificare e diagnosticare con accuratezza, in tutti i dolori cronici è presente una componente di sofferenza psicologica di cui tenere conto nell'approccio terapeutico globale.

5) APPROCCIO GLOBALE AL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO

Una gestione globale del dolore cronico comprende: valutazione del dolore, strategia terapeutica, assistenza continua.

5a) Valutazione del dolore

La valutazione clinica del dolore deve comprendere:

- meccanismo fisiopatologico: distinzione fra dolore nocicettivo (somatico e viscerale), neuropatico, idiopatico e misto;
- caratteristiche temporali: le grandi categorie di dolore acuto e cronico sono articolate in sindromi dolorose subacute, episodiche, intermittenti. Un dolore che emerge dalla copertura antalgica basale è il “breakthrough pain”;
- intensità del dolore: studi sulle descrizioni spontanee del proprio dolore da parte di pazienti hanno visto l’utilizzo di più di 120 parole diverse. I tentativi di categorizzare il dolore utilizzando specifici strumenti, prima nella ricerca, poi nella pratica clinica, hanno visto l’utilizzo di:
 - + scale di intensità, suddivise a loro volta in:
 - scale analogiche visive (VAS)
 - scale numeriche (NRS)
 - scale verbali (VRS).

Le scale numeriche, di solito da 0 a 10, sembrano le più utilizzabili nella pratica clinica (Figura 2). Studi ad hoc con adeguato disegno statistico, hanno consentito di valutare come un dolore da 0 a 4 di intensità possa essere definito lieve, uno da 5 a 6 moderato e uno da 7 a 10 severo. Una soddisfacente terapia antalgica dovrebbe mantenere il dolore a livelli < 5, soglia oltre la quale si ritiene che il dolore inizi a interferire in modo pesante con le attività di vita quotidiana e abbia impatto sfavorevole sulla qualità di vita.

+ scale di sollievo. Confrontando il livello attuale del dolore con quello basale e esprimendone la riduzione percentuale, sono utilizzabili solo su studi sul breve periodo e sono associate alle misurazioni del tono dell’umore e del distress psicologico.

+ questionari multidimensionali. Sono strumenti articolati che tentano di identificare e quantificare le varie dimensioni del dolore.

Gli strumenti per la valutazione del dolore sono molteplici, alcuni dei quali validati anche in lingua italiana. Il loro utilizzo più appropriato, fino ad oggi, è stato all'interno di specifici studi nel setting della ricerca clinica sul dolore.

Studi ad hoc hanno cercato di definire i tempi e la frequenza della somministrazione degli strumenti descritti, con riferimento preciso, per esempio, al dolore attuale o a quello medio delle ultime 24 ore o dell'ultima settimana.

Si ritiene che le misurazioni più valide ed aderenti alla realtà siano rappresentate o dalla media dei valori di tre misurazioni quotidiane di dolore attuale, cioè presente al momento stesso della rilevazione, o, in caso di impossibilità ad eseguire ripetuti monitoraggi nella giornata, dalla rilevazione del dolore peggiore, che probabilmente rimane la variabile con maggiore significato clinico (ad esempio, per individuare tempestivamente la necessità di un cambio terapeutico). Alcuni strumenti consentono di effettuare medie di diverse misurazioni, rilevando oltre al dolore attuale, il dolore più lieve, il medio e il peggiore delle ultime 24 ore (Figura 2).

Il numero di episodi di "breakthrough pain" e il numero di volte in cui è stato necessario somministrare farmaci al bisogno costituiscono due ulteriori parametri di cui tenere conto nella valutazione complessiva del dolore. La valutazione del dolore ha significato se è assicurata la massima visibilità di tale rilevazione, mediante presenza degli strumenti con la valutazione del dolore nella cartella clinica del paziente.

Ovviamente, il processo tecnico di misurazione del dolore va inserito in un contesto più ampio, nel quale siano presenti:

- fiducia da parte del curante nell'attendibilità del paziente nel riportare l'intensità e le caratteristiche del proprio dolore;
- attitudine a valutare la condizione psicologica del paziente;
- accurata indagine anamnestica ed approfondito esame obiettivo;
- richiesta delle indagini strumentali considerate appropriate;
- impostazione del piano terapeutico antalgico;
- precoce rivalutazione, da mantenere periodicamente nel tempo.

5b) Strategia terapeutica

La strategia terapeutica proposta dall'OMS per il trattamento del Dolore Cronico Oncologico deve porsi alcuni obiettivi sequenziali che possono essere schematizzati come segue:

- aumento delle ore di sonno libere da dolore;

- riduzione del dolore a riposo;
- riduzione del dolore in posizione eretta o al movimento.

Il trattamento prevede l'utilizzo integrato di diverse procedure e metodiche terapeutiche, a partire dalle possibilità antalgiche delle terapie specifiche antitumorali: chemio-radio-ormono-immunoterapia e chirurgia.

Dal punto di vista strettamente sintomatico, il cardine fondamentale della strategia terapeutica è rappresentato dalla Scala Analgesica a Tre Gradini (Figura 3).

Secondo molti Autori tale approccio terapeutico potrebbe essere indicato per tutti i tipi di dolore cronico, indipendentemente dall'evoluzione progressiva o meno della patologia di base. Come noto, la Scala Analgesica a Tre Gradini prevede l'utilizzo di tre categorie di farmaci: non oppioidi, oppioidi per il dolore lieve-moderato (una volta detti oppioidi deboli) ed oppioidi per il dolore moderato-severo (in passato chiamati oppioidi forti) con l'integrazione o meno di farmaci adiuvanti in ciascuno dei tre gradini e di terapie non farmacologiche: fisioterapiche, psicologiche e antalgiche invasive (infiltrazioni, neurolesioni, neuromodulazioni).

Mentre in passato si era sottolineato l'approccio progressivo e sequenziale nell'utilizzo dei farmaci dei tre gradini, oggi viene evidenziato come debba essere l'intensità del dolore, e non la sequenzialità dei gradini (né, tantomeno, la prognosi del paziente) a dettare il livello di farmaco con il quale iniziare un trattamento del dolore cronico. Il suggerimento dell'OMS è quello di inserire la strategia terapeutica in un appropriato programma di assistenza continuativa in terapia antalgica e cure palliative.

L'utilizzo ottimale della Scala Analgesica dell'OMS ha consentito, come risulta dai dati della letteratura, un controllo soddisfacente del dolore in una percentuale di casi molto elevata (oltre il 70% nelle casistiche più vecchie, addirittura oltre il 95% in quelle più recenti), riducendo la necessità e l'indicazione di approcci invasivi a casi sempre più selezionati.

5b₁) Regole di somministrazione della terapia antalgica

Alcune regole-base per la somministrazione dei farmaci analgesici sono riassunte di seguito:

- individualizzazione del dosaggio analgesico, tenendo conto del fatto che gli oppioidi per il dolore moderato-severo od oppioidi forti non hanno, almeno teoricamente, alcun tetto massimo di dosaggio oltre il quale gli effetti collaterali siano invariabilmente maggiori degli effetti terapeutici;

- utilizzo preferenziale della via orale; la più fisiologica e la meno invasiva per trattamenti di lunga durata, anche se un numero sempre maggiore di farmaci sarà disponibile anche in forma di cerotti per rilascio transdermico, molto comodi per il paziente (anche se, per ora, con costi che risentono della tecnologia utilizzata per apportare i patch a lento rilascio);
- adeguato trattamento dell'insonnia, che può contribuire a debilitare ulteriormente il paziente e a renderlo sofferente e irritabile; un incremento del dosaggio prenotturno dell'antidolorifico può essere opportuno;
- trattamento sistematico (e preventivo) degli effetti collaterali più comuni. E' nota la gastrolesività dei Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS), soprattutto nei pazienti a rischio e politrattati; in caso di trattamento per lunghi periodi sono indicate la scelta dei FANS meno gastrolesivi e la profilassi farmacologica degli effetti collaterali sul tratto gastro-enterico. Per quanto riguarda gli oppioidi, alcuni effetti collaterali di tali farmaci sviluppano tolleranza (nausea/vomito) e vanno trattati soprattutto nel primo periodo di terapia antalgica. Altri effetti secondari rimangono costanti nel tempo; ad esempio la stipsi, soprattutto nel caso di trattamento con oppioidi per via orale, rende necessaria l'assunzione profilattica continuativa di lassativi. Una depressione respiratoria di rilevanza clinica in corso di trattamento cronico con oppioidi forti è solo aneddotica (e ciononostante rimane il timore maggiore nell'immaginario di operatori sanitari senza specifica formazione in terapia del dolore e cure palliative) e, anzi, in cure palliative viene sfruttato l'effetto dell'oppioide per innalzare la soglia soggettiva di sensazione di affanno respiratorio nel trattamento palliativo della dispnea. Negli ultimi tempi studi nordamericani, dopo trattamenti con oppioidi a dosi molto elevate e per prolungati periodi di tempo, hanno iniziato a riportare effetti collaterali "nuovi" di tipo eccitatorio anziché depressivo, diversi da quelli tradizionalmente noti: flapping tremor, irritabilità e così via;
- utilizzo dei farmaci adiuvanti; i farmaci adiuvanti possono: - possedere un effetto analgesico diretto (p. es. azione stabilizzante la membrana degli anticonvulsivanti, sfruttata nel dolore neuropatico), o indiretto (azione antalgica dei corticosteroidi secondaria all'azione antiedemigena, innalzamento della soglia del dolore da parte di antidepressivi ed ansiolitici); - ridurre gli effetti collaterali degli analgesici consentendo un loro utilizzo a dosi piene. Sono comunque numerose le situazioni nelle quali l'utilizzo dei farmaci adiuvanti contribuisce in modo sostanziale a migliorare il quadro algico;

- monitoraggio ravvicinato dei risultati del trattamento, degli effetti collaterali e dell'indice terapeutico.

Esula dagli obiettivi del presente documento una descrizione sistematica dei singoli farmaci di ogni gradino della Scala Analgesica. Per un quadro sinottico si rimanda alle tabelle 2,3,4. Nella trattazione si farà cenno ad alcuni aspetti particolari meritevoli di approfondimento. E' opportuno che, all'interno di ciascun gradino, i medici e gli operatori sanitari di cure primarie, acquisiscano maneggevolezza con i farmaci base, ricorrendo ad aiuti specialistici quando si tratti di modificare il farmaco o la via di somministrazione o entrambi, dato che in questo momento entrano in gioco fattori di conversione e tabelle di equianalgesia con livelli superiori di complessità gestionale e di rischio per il paziente in caso di non rigoroso approccio clinico.

5b₂) Farmaci non oppioidi

Da utilizzare nell'affronto del dolore lieve, comprendono i FANS e il Paracetamolo. Fra i FANS, nei paesi anglosassoni è largamente utilizzato l'Acido Acetilsalicilico, che viene considerato il farmaco base; nel nostro Paese l'utilizzo è più diversificato. Alcuni dati hanno evidenziato che la tradizionale concezione dei FANS con meccanismo d'azione esclusivamente periferico e degli oppioidi a meccanismo d'azione esclusivamente centrale è superata, essendosi identificati recettori per i FANS a livello centrale e viceversa, recettori periferici per gli oppioidi. L'azione prevalente dei FANS è, comunque, a livello di inibizione della Cicloossigenasi.

Non vi è evidenza, finora, che gli Inibitori Selettivi della Cicloossigenasi-1 (COXIB) presentino vantaggi terapeutici sostanziali nel trattamento del dolore cronico.

Vi è dibattito, in letteratura, sul fatto se il trattamento con FANS debba essere proseguito anche in caso di trattamento con farmaci del II e del III gradino, con l'obiettivo di poter utilizzare dosaggi ridotti di oppioidi ed avere, quindi meno effetti collaterali ("azione risparmiatrice degli oppioidi: opioid sparing effect"). Oltre a tale effetto favorevole, il prolungamento del trattamento con FANS consentirebbe un'azione sinergica sul dolore, in particolare di quello meno sensibile agli oppioidi. Di converso, in pazienti a rischio, con polipatologia e politrattati, un farmaco in più può contribuire ad aumentare le tossicità iatrogene in modo significativo.

Studi clinici hanno evidenziato che l'effetto antalgico dei FANS è significativamente superiore a placebo e che dosi sovramassimali rispetto alle dosi raccomandate non fanno

altro che accrescere gli effetti collaterali senza aumentare l'efficacia terapeutica (evidenza clinica sperimentale dell' "effetto tetto"). E' stato altresì evidenziato che dosi inferiori alle dosi piene raccomandate non sono esenti da effetti collaterali, senza raggiungere l'efficacia terapeutica.

5b₃) Farmaci oppioidi

I farmaci oppioidi agiscono legandosi a recettori per gli oppioidi, con quattro sottotipi maggiori: mu (prevalentemente sovraspinali), delta (prevalentemente spinali), kappa (prevalentemente sovraspinali) e sigma (a sede non completamente localizzata).

I diversi farmaci oppioidi possiedono una affinità recettoriale molto diversificata e possono mettere in atto una attivazione del recettore (attività agonista) o un blocco dello stesso (attività antagonista). Un farmaco può essere agonista puro (morfina), agonista parziale (se attiva il recettore in modo submassimale presentando effetto-tetto: codeina) o agonista-antagonista, se ha attività diversa sui diversi sottotipi recettoriali. Un farmaco agonista-parziale possiede una bassa attività intrinseca, cosicché la sua curva dose-risposta manifesta un effetto tetto al di sotto del massimo effetto prodotto da un agonista puro. Se l'agonista parziale possiede un'affinità recettoriale maggiore di quella dell'agonista puro, quando i due farmaci dovessero essere somministrati insieme (cosa che è scorretto fare), l'agonista parziale potrebbe provocare una riduzione netta dell'effetto farmacologico complessivo, diventando in pratica antagonista, fino ad arrivare a poter causare una sindrome d'astinenza. La potenza relativa è rappresentata dal rapporto di dosi di due farmaci per ottenere lo stesso effetto analgesico.

Fra gli oppioidi per il dolore lieve-moderato, il farmaco-base è la codeina, agonista meno potente della morfina, che si lega ai recettori mu, e che presenta effetto analgesico proprio, ma anche legato al fatto che nell'organismo umano il farmaco viene biotrasformato in morfina. Alternative alla codeina, che in Italia è prodotta in associazioni con paracetamolo a dosaggi reciproci non completamente logici (il paracetamolo è sovradosato rispetto al dosaggio di codeina), sono rappresentate da: tramadolo e destropropossifene.

Il ruolo del II gradino della Scala Analgesica OMS è stato da alcuni messo in discussione, ipotizzando che lo stesso effetto terapeutico potrebbe essere raggiunto con minore utilizzo di farmaci adiuvanti iniziando l'oppioide forte subito dopo il I gradino. C'è anche chi ha ipotizzato che un passaggio dal II gradino possa essere sfavorevole al paziente, se il medico vi indugia in modo ingiustificato, ritardando il passaggio al III

gradino. Al contrario, vi è chi ne riafferma l'utilità, dato che molti pazienti con dolore moderato possono trovarsi in uno stadio relativamente precoce di malattia e considerare più accettabile un trattamento con un oppioide che non sia la morfina.

La morfina per via orale è il farmaco di riferimento del terzo gradino della Scala Analgesica dell'OMS; alternative sono rappresentate da metadone, fentanyl transdermico, buprenorfina, ossicodone, idomorfone. La morfina per via orale è oggi disponibile in Italia in soluzione a immediato rilascio e in compresse a rilascio retard.

Il trattamento con oppioidi deve essere iniziato in tutti i pazienti con dolori di intensità da moderata in su, qualunque sia il meccanismo fisiopatologico ipotizzato. Il farmaco di partenza va scelto in base a: -intensità del dolore; -tipo di formulazioni disponibili (in caso di impossibilità all'utilizzo della via orale, scegliere formulazioni parenterali non invasive); - considerazioni di farmacocinetica (nelle prime fasi, nelle quali il dosaggio va titolato, sarebbero preferibili formulazioni di farmaci a emivita breve, che consentano tempestivi aggiustamenti verso l'alto o verso il basso; è di poco tempo fa l'inserimento sul mercato italiano della morfina in gocce e in sciroppo a rilascio immediato e a durata d'azione di quattro-sei ore); -risposta a precedenti trattamenti con oppioidi (vi è una tolleranza crociata incompleta di diverso grado per quanto riguarda effetti terapeutici ed effetti collaterali; ciò giustifica l'utilizzo di oppioidi diversi in modo sequenziale: cosiddetta rotazione degli oppioidi); -patologie concomitanti (la morfina è eliminata prevalentemente per via renale, il metadone e il fentanyl per via epatica).

Gli oppioidi vanno somministrati per la via meno invasiva che consenta analgesia adeguata in assenza di effetti collaterali. La via orale rimane la via da privilegiare nella pratica clinica. Vie alternative più utilizzate sono la sottocutanea (a boli o in infusione continua), la transdermica, la sublinguale, l'endovenosa continua (quanto è necessario un risultato immediato in un dolore resistente), la transmucosa (sta per entrare in commercio un lolly-pop o lecca-lecca di fentanyl per il controllo del breakthrough pain) e, in casi sempre più selezionati, la via spinale. Il cambio della via di somministrazione è, insieme alla rotazione degli oppioidi, una delle strategie per affrontare situazioni cliniche nelle quali l'indice terapeutico non sia ottimale, o per insufficiente analgesia, o per soddisfacente analgesia con eccesso di effetti collaterali. Le indicazioni per la somministrazione degli oppioidi, sono quelle note e già riportate sopra per la somministrazione di tutti i farmaci analgesici: somministrazione ad orari; programmazione di dosi al bisogno in aggiunta alla copertura di base, ammontanti a

circa il 20% della dose di oppioidi nelle 24 ore (la valutazione di quante dosi al bisogno sono state utilizzate al paziente nelle 24 ore rappresenta uno dei criteri per definire se il trattamento in atto è sufficiente o va modificato); utilizzo, una volta individuato il dosaggio adeguato, di formulazioni a rilascio controllato per una più semplice gestione da parte del paziente; conoscenza della possibilità della analgesia controllata dal paziente, ovvero di cronoinfusori che, programmati dall'operatore, consentono al paziente un determinato numero di autosomministrazioni di dosi di richiamo.

La scelta del dosaggio iniziale di un oppioide forte in un paziente con dolore non controllato con farmaci del II gradino è quella di un dosaggio equivalente a morfina orale 10-20 mg ogni 4 ore.

Per il cambio di oppioidi o di via è essenziale la conoscenza delle tabelle di equianalgesia (vedi tabella 3), il cui contenuto si è modificato nel tempo, con l'aumento delle conoscenze concernenti gli studi di terapie croniche, anziché gli studi su dose singola. Per esempio, nel passaggio da morfina a metadone, dati recenti evidenziano come il fattore di conversione sia dose-dipendente; per dosaggi di morfina per via orale maggiori di 300 mg/die è stato suggerito un fattore di 12 (morfina per os 1200 mg = metadone per os 100 mg), fra 90 e 300 mg un fattore di 8 (morfina per os 240 mg = metadone 30 mg), sotto i 90 mg un fattore di 4 (morfina per os 80 mg = metadone per os 20 mg).

La potenza relativa da tenere in considerazione per il passaggio dalla via orale a quella parenterale (sottocutanea, a boli o in infusione continua) è di circa 1:2 (cioè, 2 mg di morfina per os sono equianalgesici a 1 mg di morfina sottocute). Per la via venosa, tale rapporto è stato ipotizzato di 1:3 (3 mg di morfina per os = 1 mg di morfina ev). Secondo alcuni, tali formule di conversione cambiano anche in base alla direzione del cambiamento (da via orale a sottocutanea: 2 mg=1mg; da via sottocutanea a orale: 1 mg=3 mg).

Inizialmente, un dolore non controllato dovrebbe essere affrontato con un graduale aggiustamento o titolazione dell'oppioide fino a che l'effetto antalgico sia soddisfacente o gli effetti collaterali siano eccessivi. E' riportato che incrementi di dose con possibilità di impatto significativo sul dolore siano dell'ordine di almeno il 30-40% della dose precedente. L'assenza di effetto tetto per gli oppioidi del terzo gradino consente di affermare che non esiste dosaggio massimo per oppioidi correttamente titolati, se non per la comparsa di effetti collaterali non trattabili con semplici accorgimenti terapeutici. Condizioni nelle quali va usata particolare prudenza sono

rappresentate da età avanzata, insufficienza epatica e renale, concomitante somministrazione di farmaci ad effetto sul SNC. E' bene sottolineare, però, che le condizioni citate non rappresentano assolutamente controindicazione assoluta all'utilizzo di oppioidi, ma solo situazioni nelle quali il monitoraggio clinico in corso di terapia con oppioidi deve essere ancora più assiduo, ed in cui i dosaggi vanno individuati dopo valutazione clinica globale.

Gli effetti collaterali più comuni dei farmaci oppioidi sono (tabella 5): stipsi, nausea (vomito) e sedazione; altri possono comparire meno frequentemente: xerostomia, confusione, disforia, vertigini, miocloni, allucinazioni, incubi, ritenzione urinaria, prurito, sudorazione. I diversi oppioidi sembra abbiano diverso profilo di tossicità.

Le strategie riportate per il controllo degli effetti collaterali sono: riduzione del dosaggio (quando possibile), cambio di oppioide, e/o di via di somministrazione, controllo farmacologico sintomatico dell'effetto collaterale, idratazione per favorire la "diluizione" dei metaboliti e l'escrezione urinaria. Recenti studi sembrano dimostrare che, per dosaggi stabili di oppioide, il livello cognitivo e di reattività dei pazienti in trattamento con morfina non è tale da controindicare in modo assoluto la guida di veicoli. La depressione respiratoria può rappresentare un rischio nel caso in cui non vengano tempestivamente riconosciuti i segni, qualora presenti, di sovradosaggio per il livello di dolore presentato dal paziente: sonnolenza pesante, ottundimento, bradipnea. Il dolore antagonizza la depressione respiratoria; se il livello di intensità dolorifica viene bruscamente ridotto da qualche intervento ed il dosaggio dell'oppioide è lasciato invariato, si configura una situazione a rischio.

5b₄) Farmaci adiuvanti

Nella tabella 4 vengono elencati i farmaci che vengono comunemente utilizzati come adiuvanti nel dolore cronico oncologico. Sotto il termine "adiuvanti" viene compresa una grande varietà di classi di farmaci assai diverse fra loro, che possono venire classificati in vario modo. Una classificazione possibile è quella scelta, che individua, come già accennato: - farmaci antalgici in modo diretto; - farmaci antalgici in modo indiretto; - farmaci che consentono un utilizzo ottimale degli oppioidi.

Va sottolineato che il termine "adiuvanti" può far intendere che l'utilizzo di questi farmaci sia ancillare rispetto agli antalgici propriamente detti. In realtà gli adiuvanti fanno parte integrante della gestione complessiva della maggior parte delle situazioni di dolore cronico oncologico.

5b₅) Altre modalità terapeutiche

In casi selezionati la terapia farmacologica può non essere sufficiente. Dati recenti quantificano la percentuale di pazienti che necessitano di trattamenti neurologici e di neuromodulazione intorno al 2-3%.

La tecnica più utile è la gangliolisi del celiaco per i dolori ad origine pancreatica e della regione epigastrica. La neuromodulazione per via spinale sembra avere in alcuni casi effetto aggiuntivo ai risultati ottenibili per via venosa o sottocutanea non tanto per il rilascio a livello spinale dell'oppioide, quanto per la possibilità di combinare ad esso l'anestetico locale.

5c) Assistenza Continua

I dati storici della Divisione di Terapia del Dolore e Cure Palliative dell'Istituto Tumori di Milano hanno evidenziato che la progressiva riduzione dell'utilizzo delle tecniche chirurgiche ed anestesologiche neurolesive ha avuto due momenti in cui tale diminuzione ha preso la forma di un salto significativo: il primo era legato all'introduzione della morfina per via orale, il secondo all'inizio di modalità organizzative di assistenza palliativa continuativa.

Un modello di intervento continuativo deve consentire, in una determinata area, un'offerta modulare di cure palliative costituita da: - cure primarie erogate da personale medico-infermieristico formato in cure palliative; - cure palliative specialistiche da parte di personale che si occupa di cure palliative a tempo pieno, in regime di: ambulatoriale, day hospital, home care, hospice, unità ospedaliera; - programmi di diffusione del modello di Ospedale senza Dolore; - centri selezionati di terzo livello dove vengono effettuate manovre interventistiche di terapia antalgica per i dolori, di varia natura, che ne necessitano.

La diffusione di una cultura della terapia del dolore e delle cure palliative potrà consentire un risultato sempre più soddisfacente di controllo del dolore, consentendo ai pazienti di essere curati secondo le modalità e all'interno degli assetti assistenziali più appropriati in ciascuna situazione clinica.

6) OSTACOLI AL TRATTAMENTO ANTALGICO

Gli ostacoli ad un corretto trattamento del dolore cronico sono stati identificati e categorizzati come: - barriere dovute al paziente; - barriere dovute ai professionisti; - barriere dovute alle istituzioni.

Le barriere dovute al paziente (e ai familiari) sono state riportate come segue:

- riluttanza a riportare e descrivere il dolore;
- riluttanza a seguire le prescrizioni di terapia del dolore;
- timore riguardo alla tolleranza e alla dipendenza;
- preoccupazione riguardo agli effetti collaterali dei farmaci;
- convinzione che il dolore sia una conseguenza inevitabile della malattia, con conseguente supina accettazione;
- censura del dolore come segno di progressione della malattia;
- timore di iniezioni, fleboclisi o manovre invasive.

Le barriere dovute ai professionisti sono state identificate in:

- incapacità dei medici a rilevare metodicamente il dolore;
- incapacità ad apprezzare l'entità del dolore e presenza di discrepanza fra la valutazione del medico e quella del paziente;
- mancanza di conoscenza nella valutazione e nel trattamento del dolore e mancata ammissione della propria ignoranza, con ipervalutazione delle proprie attitudini cliniche in questo campo;
- teorica e/o empirica riaffermazione dei "falsi miti" concernenti la terapia con oppioidi;
- confusione terminologica e concettuale fra: tolleranza, dipendenza fisica, dipendenza psicologica.

L'OMS propone le seguenti definizioni:

+tolleranza: stato in cui, per mantenere l'iniziale effetto analgesico, occorre aumentare la dose del farmaco; La tolleranza, che costituisce un fenomeno fisiologico, maggiore per alcuni oppioidi (morfina) rispetto ad altri (metadone), è da affrontare con la dovuta appropriatezza clinica, ed è responsabile di:

- necessità di incremento dei dosaggi degli oppioidi nel corso del prolungarsi della malattia (contestualmente alla necessità di aumento eventualmente provocato dalla progressione della neoplasia);
- cosiddetto dolore difficile. E' stato ipotizzato da alcuni autori che i dolori che risentono meno dei farmaci oppioidi e che quindi, fin da subito, necessitano di dosi

maggiori di tali farmaci, siano provocati da una sorta di “tolleranza precoce”, con un meccanismo per il quale fin dall’inizio i recettori per gli oppioidi siano solo parzialmente sensibile ai farmaci stessi;

- riduzione nel tempo degli effetti collaterali: è il risvolto positivo del meccanismo della tolleranza, che fortunatamente si è dimostrata diversa per gli effetti collaterali e per quelli terapeutici dei farmaci. L’organismo, a parità di dose, risente ancora degli effetti benefici e perde sensibilità agli effetti tossici.

Comunque, la tolleranza è un fenomeno da conoscere e da affrontare razionalmente, che non può giustificare frasi, purtroppo presenti nel sentire comune dei pazienti e, in modo ancora meno scusabile, nella incultura degli operatori sanitari, del tipo: “se fa adesso la morfina, quando starà peggio, cosa farà?”.

+dipendenza psicologica: comportamento da abuso di farmaci, separato sia dalla dipendenza fisica che dalla tolleranza, caratterizzato dalla necessità compulsiva del farmaco e da eccessiva preoccupazione e bisogno di usarlo. La dipendenza psicologica è un fenomeno del tutto assente nel trattamento del dolore cronico: dati di letteratura attribuiscono a tale problematica un’incidenza dell’ordine di 4 casi su 12.000 pazienti trattati. Un cenno merita la “pseudodipendenza”. Si tratta di una sindrome creata dalla cattiva pratica clinica: i pazienti che continuano a fare esperienza di dolore non controllato o di ricomparsa in tempi brevi, manifestano preoccupazione riguardo alla disponibilità di farmaci oppioidi e comportamento di desiderio del farmaco tali da simulare una dipendenza psicologica, che cessa però una volta che il dolore sia ben controllato da un incremento di dose.

+dipendenza fisica: insorgenza di sintomi e segni di astinenza se l’uso dell’oppioide viene interrotto bruscamente o se viene somministrato un oppioide antagonista. La dipendenza fisica certamente si sviluppa in modo universale, ma ha come unica ricaduta clinica pratica la necessità di attenzione e di procedimento prudentemente a gradini nel momento in cui, per effetto delle terapie specifiche o per altri motivi, sia possibile ridurre il dosaggio massimo raggiunto.

Le barriere dovute alle istituzioni sono state descritte come:

- mancanza di interesse dei governi a sviluppare una capillare organizzazione per la terapia del dolore;
- mancanza di cultura della terapia del dolore e mancato utilizzo di strumenti validati di valutazione nelle cartelle cliniche;
- mancanza di tempo dedicato;

- mancanza di disponibilità dei farmaci essenziali;
- restrizioni legali alla prescrizione dei farmaci oppioidi e difficoltoso approvvigionamento degli stessi;
- paura di una possibile “tossico-dipendenza”, sia nei pazienti oncologici che nella popolazione in generale, qualora gli oppioidi forti fossero più disponibili per uso terapeutico;
- mancanza di formazione accademica agli studenti e al personale sanitario.

7) UTILIZZO TERAPEUTICO ED UTILIZZO VOLUTTUARIO DEGLI OPIOIDI

Una rilevante barriera istituzionale ad una appropriata terapia del dolore è rappresentata dalle normative restrittive concernenti la prescrivibilità e la possibilità di approvvigionamento dei farmaci oppioidi. Una normativa penalizzante la prescrizione e la distribuzione degli oppioidi nasce da un equivoco culturale purtroppo diffuso: che ad una maggiore disponibilità per uso terapeutico corrisponda una maggiore diffusione dell'utilizzo voluttuario.

Tale errata convinzione è stata smentita da numerosi lavori e revisioni nazionali e internazionali. Ultima in ordine di tempo, la fondamentale pubblicazione di Joranson su JAMA, che ha riportato come, negli Stati Uniti, a fronte di un incremento percentuale nell'utilizzo terapeutico di oppioidi variabile, a seconda del singolo farmaco, da più 19% a più 1168% nel periodo di tempo che va dal 1990 al 1996, si è assistito ad una riduzione percentuale dell'abuso di oppioidi, sul totale di abuso per qualunque farmaco, dell'1,3%.

L'abuso di oppioidi andava, dunque, in senso esattamente opposto all'incremento dell'utilizzo terapeutico dei farmaci e, con il 3,8% delle segnalazioni, l'abuso di oppioidi era agli ultimi posti della classificazione di abuso dei farmaci, dopo analgesici non oppioidi (8.6%), alcool associato a farmaci (18,3%), farmaci illegali (33.2%) e altri farmaci (36.1%).

8) RECENTI SVILUPPI IN ITALIA

Da quanto esposto finora si può rilevare che, per far innalzare in un paese il livello qualitativo della terapia del dolore, è necessario procedere su tre linee:

- facilitare la disponibilità e la prescrivibilità dei farmaci antalgici, in particolare degli oppioidi per utilizzo terapeutico;

- approntare forme organizzative che consentano una continuità di intervento;
- favorire la formazione degli operatori sanitari in questo settore e l'informazione divulgativa all'opinione pubblica.

In Italia la cultura della terapia con oppioidi era, fino a pochi anni fa, del tutto carente nella popolazione medica, con conseguenti corrispettive ricadute nella pratica clinica. L'OMS considera il consumo pro capite di morfina un indice importante della qualità di un Sistema Sanitario Nazionale. La dose giornaliera definita di morfina (DDD=Daily Defined Dose) nel quinquennio 1993-1997 era di 6.825 mg per la Danimarca, 3407 mg per l'Inghilterra, 2865 mg per l'Inghilterra e 89 mg per l'Italia. Partendo da questo dato negativo, lo sforzo effettuato nel recente passato ad opera dei professionisti, degli amministratori e degli enti regolatori si è sviluppato nelle tre direzioni sopra descritte.

All'interno della Commissione Unica del Farmaco si è formato un Gruppo di Lavoro che, insieme agli uffici istituzionali ha promosso e condotto un programma denominato "Sotto Progetto 5-Dolore", che ha perseguito e conseguito alcuni risultati. In primo luogo, ha analizzato quali fossero le maggiori carenze per quanto concerne la disponibilità e l'ammissione alla rimborsabilità di determinati farmaci, o formulazioni, in particolare di farmaci oppioidi. Alcuni esiti maggiori sono stati l'immissione in commercio della morfina in soluzione orale e in gocce a rilascio immediato, l'ammissione alla rimborsabilità del fentanyl transdermico, l'indicazione al dolore neuropatico di un farmaco in commercio come anticonvulsivante quale il gabapentin, la proposta di produzione di fiale di morfina ad elevata concentrazione per l'utilizzo nei cronoinfusori e di combinazioni codeina-paracetamolo a dosaggi più appropriati, la prossima immissione sul mercato dei lollipop di fentanyl transmucoso e dei cerotti di buprenorfina a rilascio transdermico, e così via.

Il risultato più eclatante del lavoro del gruppo è stato rappresentato dalla proposta tecnica che ha costituito la base della Legge n. 12, 8 Febbraio 2001 "Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore" (allegato 1), nel quale, per dieci farmaci oppioidi utilizzati in terapia del dolore, viene decisamente diversificato il percorso prescrittivo per uso terapeutico. Gli elementi maggiormente innovativi sono rappresentati da: - ricettazione a ricalco; - durata della prescrizione fino a trenta giorni; - prescrizione che può contenere due preparazioni; - possibile autoricettazione per detenzione di farmaci ad uso professionale urgente; - consegna a domicilio di oppioidi da parte degli infermieri; - depenalizzazione degli errori formali; -allestimento di un nuovo ricettario. Nei progetti del gruppo di lavoro erano previsti,, infine, momenti di formazione

degli operatori e di informazioni della popolazione, come la giornata di “sollevio dal dolore” in occasione della quale il presente volumetto viene diffuso.

Accanto al lavoro del Gruppo CUF, altre linee di sviluppo sono state concretizzate. Dal punto di vista organizzativo, il Ministero della Salute, con Decreto del 5 settembre 2001 ha condotto a termine il Programma di finanziamento finalizzato per la realizzazione di strutture di cure palliative (allegato 2). Contemporaneamente, il rinnovato Comitato sulle Cure Palliative, istituito con D.M. del 21/12/2001 proseguirà il lavoro programmatico per la diffusione delle Cure Palliative nel nostro paese, a seguito dell’Accordo Stato-Regioni del 19/4/2001, che contemplava anche l’istituzione di corsi di altra qualificazione teorico-pratica in cure palliative organizzati dall’Istituto Superiore di Sanità e dalla Regioni; è di questo periodo l’attivazione del primo di tali corsi, ad opera della Regione Lombardia.

Opera più capillare di diffusione e di divulgazione delle pratiche di rilevazione routinaria del dolore e del trattamento dello stesso è previsto nel Provvedimento 24 Maggio 2001 “Accordo tra il Ministero della Sanità, le regioni e le province autonome sul documento di linee-guida inerente il progetto “Ospedale senza dolore” ”(allegato 3).

Anche all’interno di queste linee-guida sono presenti la formazione degli operatori e la diffusione al pubblico, in particolare dentro gli ambiti ospedalieri.

9) LETTURE CONSIGLIATE

1) Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro.

A cura di: Mercadante S, Ripamonti C.

Masson, Milano, 2000

2) Libro Italiano di Cure Palliative.

A cura di: Amadori D, De Conno F.

Poletto Editore, Roma, 2002 (in stampa)

3) Il dolore da cancro. Manuale pratico della European School of Oncology.

A cura di: De Conno F, Caraceni A.

Raffaello Cortina Editore, Milano, 1997

4) World Health Organization: Cancer pain relief with a guide to opioid availability.

World Health Organization, Geneva, 1996

5) Management of pain. Oxford Textbook of Palliative Medicine.

Doyle D, Hanks GWC, MacDonanld N (Eds).

Oxford University Press, Oxford, 1998

6) Cure palliative e assistenza domiciliare in oncologia medica.

Organizzazione, costi, ricerca.

Amadori D, Maltoni M, Fabbri M.

Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1999

TABELLA 1

SINTOMI COMUNI NEUROLOGICI SENSORIALI NEL DOLORE NEUROPATICO

Dolore spontaneo

Urente, penetrante, lancinante

Sintomi in negativo

Ipoestesia al tatto e alla valutazione

Ipoalgesia al pizzicamento

Ipoestesia agli stimoli termici di caldo e freddo

Aumento della soglia del dolore termico ai test sensoriali quantitativi

Sintomi in positivo

Parestesie-sensazioni abnormi non dolorose

Disestesie-sensazioni abnormi spiacevoli

Allodinia – sensazione dolorosa evocata da uno stimolo non nocicettivo

Iperalgesia- risposta abnorme a uno stimolo nocicettivo

Iperpatia – esagerata risposta dolorosa a stimoli nocicettivi o non nocicettivi

Da ref. 3

TABELLA 2
FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI

Nome generico*	Emivita (h)	Dose d'attacco (mg)**	Massima dose giornaliera	Commenti
Aspirina	3-12***	650 mg 4-6 h	6000	Termine di paragone storico. Può non essere ben tollerata come i nuovi FANS. L'effetto dell'aspirina sull'attività piastrinica non è reversibile
Ibuprofene	3-4	400 mg ogni 6 h	4200	Metaanalisi mostrano basso rischio di tossicità GI
Naprossene	13	225 mg ogni 12 h	1100	Efficacia ottimale alla dose di 1650 mg/die
Ketoprofene	2-3	250 mg ogni 6 h	300	
Flurbiprofene	5-6	100 mg ogni 12 h	300	
Indometacina	4-5	50 mg ogni 8-12 h	200	
Ketorolac	4-7	10-30 mg ogni 6 h	120	Esperienza limitata al trattamento del dolore acuto. Poca esperienza relativa a somministrazione per il dolore cronico.
Diclofenac	2	50 mg ogni 8 h	200	
Piroxicam	45	20 mg ogni 24 h	40	Somministrazione di 40 mg/die per più di tre settimane sono associate ad alta incidenza di ulcera peptica

*Alte dosi di ogni FANS (l'acetaminofene è quindi escluso), dovrebbero essere testati regolarmente il sangue occulto nelle feci, i test di funzionalità epatica, azotemia, creatininemia ed analisi delle urine.

** Le dosi delle linee guida sono empiriche a causa di mancanza di studi sui FANS nei pazienti con cancro

***L'emivita dell'aspirina aumenta con la dose

Modificato da ref. 3

TABELLA 3
ANALGESICI OPIOIDI: DOSI EQUIANALGESICHE, EMIVITA E
DURATA DI AZIONE

Farmaco	Dose (mg) equianalgesica a 10 mg IM/SC di morfina		Rapporto IM/SC:PO	Emivita (ore)	Durata di azione (ore)
	IM/SC	PO			
Morfina	10	20-30 60*	2/3:1 6:1*	2-3.5	3-6
Codeina	130	200	1.5:1	2-3	2-4
Ossicodone	15	30	2:1	3-4	2-4
Propossifene	-	100	-		2-4
Idromorfone	1.5	7.5	5:1*	2-3	2-4
Metadone	-	5-10♥	2:1	15-120	4-8
Ossimorfone	1	10	10:1	2-3	3-4
Fentanyl	0.1	-	-	1-2	1-3
Tramadolo	100	120	1.2:1	?	4-6
Buprenorfina	0.4	0.8	-	2-3	6-9

Abbreviazioni: IM, intramuscolare; SC, sottocutaneo; PO, per os

* Derivato da studi a dose singola

Vedi testo (il fattore di conversione è dose dipendente)

Dosi singole

Empiricamente, fentanyl transdermico 100 µg/ora = circa 100 mg morfina im/sc nelle 24 ore

Dati dose singola: l'infusione continua produce un accumulo lipidico ed escrezione terminale prolungata

Modificato da ref. 5

TABELLA 4
CATEGORIZZAZIONE DEGLI ADIUVANTI IN BASE ALL'EFFETTO

Effetto analgesico diretto	Azione contrastante gli effetti collaterali	Effetto analgesico indiretto
Antidepressivi	Antiemetici	Antiinfiammatori/antiedemigeni
Anticonvulsivanti	Lassativi	Antispastici
Anestetici locali	Stimolanti la minzione	Antisecretori
Corticosteroidi	Psicostimolanti	Antitussigeni
Bifosfonati		Miorilassanti
Inibitori recettori NMDA		Ansiolitici
Baclofen		Antidepressivi
Clonidina		Antibiotici
Adenosina		Antiacidi
Antiistaminici		
Neurolettici		
Progestinici		

Da Visentin M, Trentin L in ref. 2

TABELLA 5

EFFETTI COLLATERALI DEGLI OPIOIDI E LORO POSSIBILI TRATTAMENTI

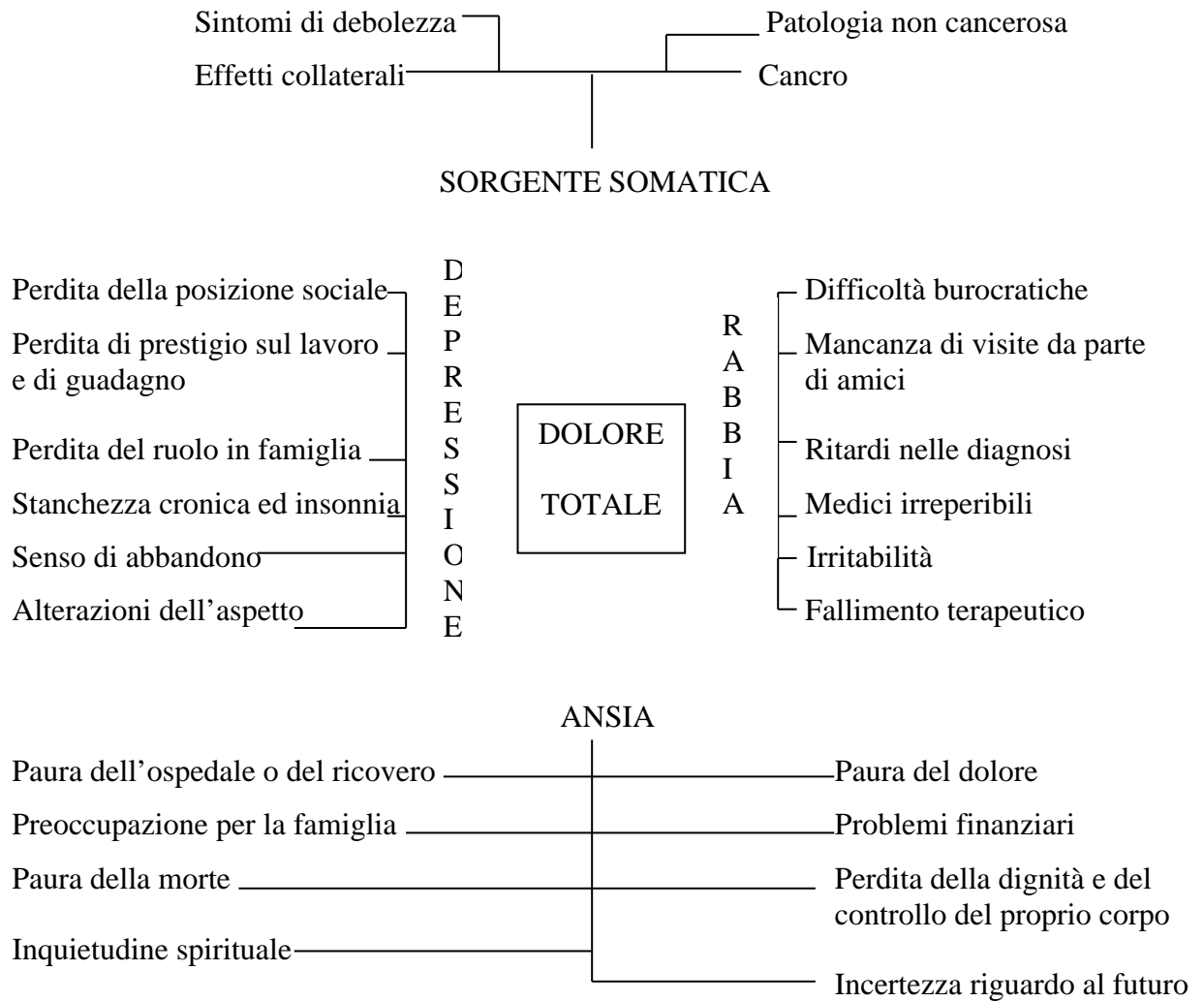
Nausea e vomito	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	. Antiemetici: metoclopramide aloperidolo proclorpromazina clorpromazina 5-HT3 antagonisti
Stipsi	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide (trial con fentanyl trasdermico o metadone)	. Dieta con fibre . Senna o lattulosio . Naloxone orale (in sperimentazione)
Sedazione	Idratazione, riduzione dose oppioide, sospendere O ridurre ipnotici, benzodiazepine, FANS, e Altri farmaci attivi sul SNC	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Farmaci adiuvanti: metilfenidato (non disponibile in Italia), caffeina Non usare il naloxone
Disturbi cognitivi	Idratazione, riduzione dose oppioide, sospendere o ridurre ipnotici, benzodiazepine, FANS, ranitidina e altri farmaci attivi sul SNC	Rotazione dell'oppioide	Farmaci adiuvanti: aloperidolo metotrimeprazina clorpromazina midazolam SCIC
Mioclonie	Idratazione	Rotazione dell'oppioide	Farmaci adiuvanti: baclofen, diazepam, clonazepam, bupivacaina spinale, midazolam, valproato, dantrolene sodico
Prurito	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Farmaci adiuvanti antiistaminici; sperimentali: naloxone/naltrexone, butorfanolo intranasale, propofol, 5-HT-3 antagonisti
Depressione respiratoria	Ridurre o sospendere l'oppioide, sospendere o ridurre tutti i farmaci ad azione sul SNC	Ventilazione assistita se FR < 8 min, paziente cianotico, coma	Diluire naloxone 400 µg in 10 ml; somministrare 0,5 ml (20 µg) IV o 2 min. fino a soddisfacente respirazione; se necessario praticare bolus ulteriori per la breve emivita di naloxone

FR=frequenza respiratoria; IV=intravenosa; SNC=Sistema Nervoso Centrale; SF=soluzione fisiologica; SC=sottocute; IC=Infusione Continua

Da Ripamonti C, Dickerson ED in ref. 1

FIGURA 1

FATTORI MODIFICANTI LA PERCEZIONE DEL DOLORE



Da ref. 4

FIGURA 2

ESEMPIO DI SCALA NUMERICA A INTERVALLI A 11 LIVELLI PER LA VALUTAZIONE DEL DOLORE

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nessun dolore										il più forte immaginabile

SELEZIONE DELLA VERSIONE ITALIANA DEL BRIEF PAIN INVENTORY

- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore peggiore nelle ultime 24 ore
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare
- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore più lieve nelle ultime 24 ore
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare
- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore in media nelle ultime 24 ore
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare
- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive quanto dolore ha in questo momento
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare

Da Martini C, Caraceni A in ref. 1

FIGURA 3

**LA SCALA ANALGESICA A TRE GRADINI
DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITA'**

