



ULSS n. 6 COMMISSIONE TERAPEUTICA OSPEDALIERA

PROTOCOLLO D’USO CLINICO DEGLI ANALGESICI

(a cura del dott. Marco Visentin. Dir. U.O. Terapia del Dolore e Cure Palliative)

I farmaci analgesici.

Si tratta del metodo più disponibile, più diffuso, più importante di trattamento del dolore. La terapia analgesica per via sistemica è in grado di controllare il dolore nel 90% dei pazienti. Gli analgesici vengono solitamente distinti in:

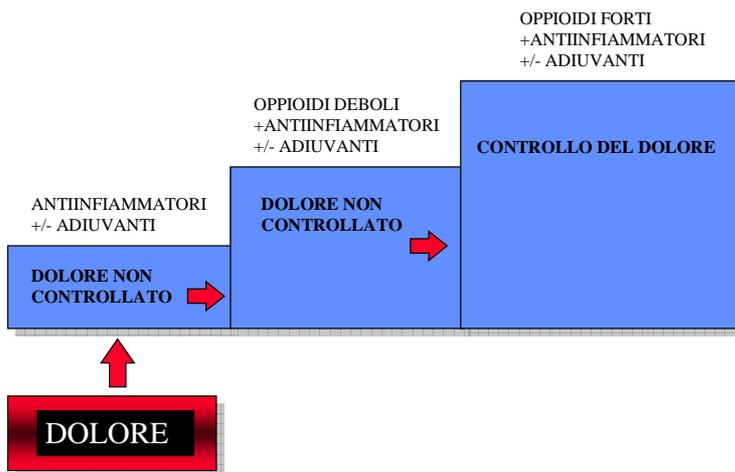
- non oppioidi
- oppioidi deboli
- oppioidi forti

La razionale sequenza del loro utilizzo è stata illustrata dall’O.M.S. con la cosiddetta “scala degli analgesici” (*analgesic ladder*, Fig.1), originariamente ideata per il trattamento del dolore di origine tumorale ma attualmente ritenuta valida per ogni tipo di dolore.

Altre regole indispensabili da seguire per una corretta terapia farmacologica nel dolore cronico o protratto sono:

- somministrare ad orario fisso;
- prevedere dosi aggiuntive (al bisogno) in caso di dolore episodico intenso;
- ricercare il dosaggio adeguato per il singolo paziente;
- impiegare le vie di somministrazione più semplici;
- trattare gli eventuali effetti collaterali.

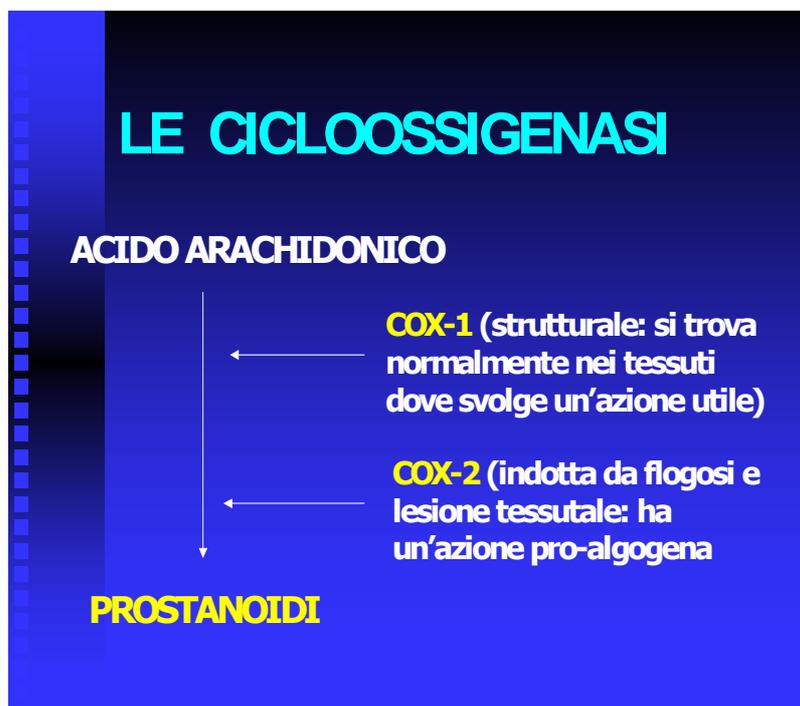
Fig.1: La “scala degli analgesici” secondo l’OMS



Gli analgesici non oppioidi.

Vengono generalmente identificati con la categoria dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) anche se alcuni di essi sono sprovvisti clinicamente di attività antiinfiammatoria (almeno il paracetamolo). Il loro meccanismo di azione consiste principalmente nel blocco dell'enzima cicloossigenasi (Fig 2) che catalizza la produzione di prostaglandine, noti mediatori dell'eccitabilità dei nocicettori periferici. Da ciò deriverebbe la loro utilità soprattutto negli stati che si accompagnano a forte produzione di prostaglandine come le affezioni del tessuto osseo ed il dolore su base infiammatoria. In realtà è stato dimostrato che la loro azione analgesica si esplica anche attraverso meccanismi centrali. In particolare il paracetamolo inibisce la sintesi delle prostaglandine quasi esclusivamente nel SNC.

Fig. 2: Si distinguono due cicloossigenasi (COX-1 e COX-2)



L'efficacia dei FANS è limitata da un effetto "tetto" (*ceiling*) per cui ben presto si raggiunge una dose massima al di là della quale possono aumentare gli effetti collaterali ma non quello analgesico. Questo giustifica il fatto che i FANS da soli si dimostrano utili nel controllare solo il dolore di intensità da lieve a moderata (minore od eguale a 6 in una scala numerica decimale).

Gli effetti collaterali dei FANS non sono certo trascurabili, probabilmente superiori a quelli degli oppioidi, in particolare quelli riguardanti l'apparato gastroenterico, la funzione renale e l'emostasi (Tab. 1). Pertanto i FANS sono controindicati:

- in presenza di malattia ulcerosa gastroduodenale
- in presenza di insufficienza renale o di condizioni predisponenti alla riduzione della filtrazione glomerulare (es. ipovolemia)
- in presenza di disturbi dell'emostasi o di trattamento anticoagulante.

In più, a causa del loro legame con le albumine circolanti, i FANS possono interferire con le contemporanee terapie con anticoagulanti orali, antidiabetici orali e antiepilettici.

Rimanendo nella classe dei FANS, gli inibitori dell'enzima COX-2 erano stati lanciati negli ultimi anni come analgesici più sicuri in quanto privi dell'effetto gastrolesivo. Purtroppo si è riscontrata una correlazione del loro utilizzo con effetti avversi cardiovascolari per cui sono state poste delle controindicazioni formali:

- nei pazienti con malattia cardiaca o *stroke*
- nell'ipertensione arteriosa non controllata (per quanto riguarda l'etoricoxib)

e norme di prudenza nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, iperlipidemia, diabete, vasculopatia periferica, abitudine al fumo).

Le controindicazioni dei FANS non sono valide per il paracetamolo che, pur essendo un analgesico non oppioide, non è da considerare un FANS essendo sprovvisto di significativa attività antinfiammatoria.

E' da evitare la somministrazione contemporanea di più tipi di FANS perché, possedendo il medesimo meccanismo di azione, i loro effetti collaterali si sommerebbero.

Al contrario può essere vantaggioso associare FANS ed oppioidi: avendo infatti meccanismo d'azione differente non danno luogo a sommazione degli effetti collaterali mentre gli effetti analgesici sembra che si sommino. Quindi i FANS, combinati con gli oppioidi hanno un ruolo anche nel dolore intenso.

Tab. 1: I farmaci analgesici non oppioidi di uso più frequente.

Nome	Via somm.	Dose iniziale	Dose max	Effetti collaterali
paracetamolo	os	500 mg x 4	1 g x 4	Tossicità epatica (necrosi epatica per dose superiore a 12g)
ibuprofene	os, i.m.	400 mg x 3	600 mg x 4	Tossicità gastrica, sanguinamento
diclofenac	os, i.m.	50 mg x 2	75 mg x 2	Tossicità gastrica, sanguinamento
ketorolac*	os, i.m., e.v.	10 mg x 3	30 mg x 2	Tossicità gastrica, renale, sanguinamento

* la via parenterale è indicata per il dolore post-operatorio e per le coliche renali, per non più di 2 giorni.

Gli analgesici oppioidi.

La differenza fondamentale tra FANS ed oppioidi (per lo meno oppioidi “forti”) per quanto riguarda l’effetto analgesico clinicamente rilevabile, è che questi ultimi non presentano “effetto tetto” e quindi è possibile aumentare l’effetto analgesico con l’aumento del dosaggio, l’unico limite essendo l’insorgenza di effetti collaterali non dominabili.

E’ da notare che la risposta ai farmaci oppioidi varia da un paziente all’altro entro limiti molto ampi e che il grado di analgesia spesso non è correlato ai tassi ematici raggiunti dal farmaco. Di conseguenza non vi sono dosaggi standardizzati (come avviene invece per i FANS) : la dose deve essere individualizzata per il singolo paziente.

Gli oppioidi deboli sostituiscono i FANS in caso di controindicazione all’uso di questi ultimi o si associano ad essi in caso di inefficacia (passaggio al secondo scalino). La *codeina* (30 mg) associata al *paracetamolo* (500 mg) è un preparato molto maneggevole, disponibile solo per via orale. Il *tramadolo*, disponibile in varie formulazioni anche per via parenterale, è una valida alternativa. Attualmente è stato tolto dalla tabella degli oppioidi per cui la prescrizione è molto facilitata. Comunque può provocare con una certa frequenza gli effetti collaterali tipici degli oppioidi come nausea, vomito e vertigini: per minimizzarli è opportuno iniziare con dosi basse.

Gli oppioidi forti sostituiscono quelli deboli in caso di inefficacia. A differenza dei farmaci precedenti il loro dosaggio può essere aumentato notevolmente senza che esista una dose massima: risultano quindi efficaci anche per dolori molto intensi. La dose efficace va ricercata nel singolo individuo effettuando aumenti graduali (del 25-50%) fino ad ottenere un soddisfacente controllo del dolore; la comparsa di effetti collaterali importanti costituisce il limite all’incremento dei dosaggi. Gli effetti collaterali frequenti (stipsi, nausea, sonnolenza, difficoltà alla minzione) non sono particolarmente preoccupanti e spesso diminuiscono dopo i primi giorni. La depressione respiratoria, di per sé temibile, non si verifica se gli aumenti di dosaggio vengono condotti gradualmente, in base alla risposta individuale.

Il fenomeno della tossicodipendenza è stato evidenziato solo eccezionalmente negli individui che assumono questi farmaci a scopo analgesico, essendo di norma in relazione allo stato psicologico di chi ne fa abuso. La possibile insorgenza di sindrome da astinenza impone che la sospensione del farmaco, quando se ne voglia interrompere l’assunzione, avvenga gradualmente.

Gli oppioidi forti disponibili in Italia sono:

- la *morfina*, che viene considerata il farmaco di prima scelta in questa categoria, presente come preparazione per uso orale (sia in fialoidi, sciroppo e gocce ad azione rapida che in compresse a rilascio lento) e parenterale a vari dosaggi;
- il *metadone*, che in alcuni casi può risultare più efficace e tollerato, però è di uso un po’ meno semplice perché la sua lunga emivita può esporre al rischio di accumulo e quindi di sovradosaggio;
- il *fentanyl*, che per la sua elevata liposolubilità viene impiegato, nel dolore cronico, sotto forma di cerotto a cessione transdermica; inoltre è disponibile in forma di compresse orosolubili ad azione rapidissima (paragonabile all’iniezione i.m.);

- la *buprenorfina* sotto forma di fiale per uso parenterale, di compresse ad assorbimento sublinguale e di cerotto ad assorbimento transcutaneo;
- l'*ossicodone* è disponibile in combinazione con il paracetamolo e come formulazione a lento rilascio; è più completamente assorbito per os rispetto alla morfina e può avere un profilo farmacologico più favorevole in alcuni pazienti.

Tab 2: analgesici oppioidi.

Nome	Via somm.	Dose iniziale	Dose max	Effetti collaterali
codeina §	os	30 mg x 3	60 mg x 4	Stipsi, sonnolenza
tramadolo	os, i.m., e.v.	50 mg x 2	200 mg x 3	Nausea/vomito, vertigini, sonnolenza, stipsi
buprenorfina	subling, i.m. e.v. transcut	0.2 mg x 2, 35 mgr/h	1.2 mg/die	Nausea/vomito, vertigini, sonnolenza, stipsi
ossicodone	os az rapida§	5 mg x 4	80 mg/die	Stipsi, sonnolenza, nausea
	az protratta	10 mg x 2	*	
morfina	os az rapida	5 mg x 5	*	Stipsi, sonnolenza, nausea (depressione respiratoria)
	az protratta	10 mg x 2		
	s.c., i.m., e.v.	10 mg a.b.		
metadone	os, (e.v.)	2 mg x 2	*	Stipsi, sonnolenza, nausea, accumulo
fentanyl	transcutanea	25 m g/h	*	Stipsi, sonnolenza, nausea, insonnia
	buccale	200 mg	1600 mg	

§: in combinazione con il paracetamolo (30 mg: 500 mg)

*: il dosaggio massimo è individuale e dipende dagli effetti collaterali

Linee guida per il dosaggio della morfina per via orale.

- Dose iniziale.
 - pazienti “vergini”: 5 mg di morfina pronta ogni 4 ore oppure 10 mg di morfina lento rilascio ogni 12 ore;
 - pazienti già in trattamento con altri oppioidi: usare le tabelle di conversione.
- Trovare la dose efficace.
 - aumentare la dose quotidiana del 30%-50% ogni 24 ore fino al raggiungimento del controllo del dolore o di effetti collaterali non dominabili;
 - durante il decorso della malattia talora può anche essere opportuno ridurre la dose (ad esempio dopo interventi antineoplastici).
- Somministrare il farmaco ad orario fisso in base alla sua farmacocinetica (ogni 4 ore la soluzione pronta e ogni 12 ore la formulazione a lento rilascio).
- Dosi supplementari “al bisogno”: si possono usare oppioidi ad emivita breve per os, per via transmurale, rettale o parenterale ogni due- quattro ore; ogni singola dose supplementare sarà equivalente al 10%-20% dell’apporto quotidiano.
- Trattare gli effetti collaterali.

Effetti collaterali: Trattamento.

- Costipazione. Si manifesta nella quasi totalità dei pazienti e non va incontro al fenomeno della tolleranza. Per questo motivo è consigliabile iniziare subito un trattamento con lassativi (preferibilmente ammorbidenti e lubrificanti ma spesso anche osmotici).

- Nausea e vomito. Presenti circa nel 20% dei pazienti, sono di solito transitori (a meno che non vi siano cause organiche). Vanno trattati in primo luogo con procinetici (metoclopramide o prodotti analoghi) ma, in caso di inefficacia, con neurolettici (ad es. aloperidolo 1-2 mg al giorno).
- Sedazione. Si presenta spesso (almeno in un paziente su cinque) all'inizio del trattamento o in occasione degli aumenti di posologia, ma di solito recede o si riduce notevolmente dopo 2-4 giorni.
- Ritenzione urinaria. Si ritiene si riscontri nel 5% dei pazienti, in particolare nei maschi con ipertrofia prostatica. In alcuni casi può essere necessario ricorrere alla cateterizzazione vescicale.
- La depressione respiratoria, il più pericoloso degli effetti collaterali, in realtà non si verifica mai se i dosaggi vengono aumentati gradualmente. Si tratta quindi di un'evenienza dovuta ad erroneo sovradosaggio massivo. Va trattata con il naloxone, antidoto degli oppioidi.

Tolleranza e dipendenza.

La tolleranza (necessità di aumentare il dosaggio per raggiungere l'azione analgesica) è un effetto normale e prevedibile degli oppioidi; spesso però viene confusa con la tolleranza la necessità di aumentare le dosi per controllare un dolore che cresce in conseguenza della crescita neoplastica. Comunque ciò non costituisce un problema dal momento che gli oppioidi forti non dimostrano un "effetto tetto" e le dosi possono essere aumentate di molte volte. D'altra parte si osserva che a volte i dosaggi efficaci si mantengono costanti a lungo. Talora

per ovviare alla tolleranza può essere utile passare ad un oppioide diverso (non sempre esiste la tolleranza crociata).

La dipendenza fisica consiste nella comparsa di sindrome da astinenza in caso di sospensione brusca del farmaco ed è un effetto prevedibile che viene facilmente evitato mediante una sospensione graduale.

La dipendenza psicologica (tossicodipendenza), intesa come necessità compulsiva a procurarsi il farmaco con ogni mezzo, tristemente nota nell'ambito di coloro che assumono oppioidi (per lo più eroina, molto raramente morfina) per scopi non sanitari, è un'evenienza eccezionale tra chi assume tali farmaci per fini analgesici e non deve quindi costituire un alibi od una remora al loro uso nel paziente con dolore neoplastico.

In realtà può capitare che venga erroneamente considerato dipendente dagli oppioidi chi venga trattato con dosaggi insufficienti soprattutto per frequenza (ad esempio con preparati a pronto rilascio ogni 6-8 ore quando la loro farmacocinetica fa prevedere la necessità di somministrarli ogni 4 ore): in questi casi il malato sarà indotto a richiedere il farmaco più spesso.

Vie di somministrazione alternative per gli oppioidi.

Nonostante la via orale sia la via di elezione nella grande maggioranza dei pazienti, a volte si rendono opportune o indispensabili vie alternative per periodi transitori o definitivamente.

- Via sottocutanea: da utilizzare in caso di disfagia, nausea e vomito, occlusione intestinale, stato cognitivo alterato; viene preferita l'infusione continua per la praticità di gestione e perché permette di evitare i picchi ematici tipici dei boli. La quantità da infondere è la metà di quella assunta per os.
- Via venosa: ha le medesime indicazioni della via sottocutanea ed i tassi ematici raggiunti con le due vie sono praticamente sovrapponibili; più impegnativa della precedente può essere preferita in caso di edemi diffusi o reazione abnorme del sottocute e quando una via venosa sia già disponibile (es. catetere centrale, portal).
- Via transdermica: disponibile per il solo fentanyl e per la buprenorfina; alternativa alle vie s.c. ed e.v. delle quali è più confortevole ma meno flessibile; adatta a pazienti con situazione clinica stabile.
- Via rettale: la biodisponibilità degli oppioidi somministrati per via rettale è simile a quella della via orale con inizio d'azione forse un po' più rapido; non adatta alla somministrazione cronica (mancanza di prodotti a lunga durata d'azione, irritazione locale) è molto utile per i parossismi dolorosi (breakthrough pain).
- Via sublinguale e buccale: disponibile finora per la buprenorfina e per un nuovo preparato di fentanyl, ha caratteristiche simili alla via rettale (rapidità d'azione, evita il metabolismo epatico di primo passaggio).
- Via spinale: può produrre analgesia con dosi considerevolmente più basse di quelle richieste per via sistemica, quindi trova indicazione in pazienti con un dolore controllato dagli oppioidi per via sistemica, ma a scapito di eccessivi effetti collaterali. Alcuni casi di dolore non sensibile agli oppioidi (es. incident) possono essere trattati con l'aggiunta di anestetici locali. La via spinale (peridurale o subaracnoidea) è notevolmente più impegnativa delle altre vie e solo una piccola frazione di pazienti (3% - 5%) ne necessita realmente.

Farmaci adiuvanti.

Non hanno un'attività analgesica diretta ma il loro effetto risulta analgesico in certi tipi di dolore o in situazioni patologiche particolari.

- antidepressivi triciclici: in particolare è stata ampiamente dimostrata l'efficacia dell'amitriptilina da 10 a 75 mg, in un'unica somministrazione serale, nel dolore neuropatico continuo (neuropatia diabetica e post-erpetica); tuttavia non sono indicazioni ufficiali presenti nella scheda tecnica.

- anticonvulsivanti: è nota l'efficacia della carbamazepina (200- 1200 mg al giorno) nella nevralgia trigeminale; il gabapentin (300- 3600 mg al giorno) è l'unico farmaco ad avere l'indicazione ufficiale per il dolore neuropatico in genere; il pregabalin (150 – 600 mg al giorno) è indicato per il trattamento del dolore neuropatico periferico.
- corticosteroidi: nel dolore da compressione di strutture nervose (midollo, tronchi e plessi), da neoplasie cerebrali, da distensione di capsule di organi (es. glissoniana), nella cefalea da ipertensione endocranica.
- antispastici: nelle coliche intestinali e ureterali (es. ioscina butilbromuro 40-80 mg al giorno)
- baclofen: 10-75 mg al giorno negli spasmi dei muscoli striati
- octreotide: 0,1-0,5 mg due volte al giorno nei sintomi dell'occlusione intestinale neoplastica
- bifosfonati: nel dolore da metastasi ossee
- anestetici locali per uso topico: ad es. lidocaina viscosa 2% nel dolore da neoplasie ulcerate del cavo orale

Tab 3: farmaci adiuvanti per il dolore neuropatico.

Nome	Via somm.	Dose iniziale	Dose max	Effetti collaterali
amitriptilina	os	10 mg (sera)	100-150 mg	Sedazione, ipotensione, xerostomia
carbamazepina	os	100 mg x 2	400 mg x 3	Sedazione, atassia, nausea/vomito
gabapentin	os	100 mg x 3	1200 mg x 3	Sonnolenza, vertigini, atassia
pregabalin	os	25 mg x 2	300 mgx3	Sonnolenza, vertigini, atassia

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE.

1. Corli O.: "Oppioidi", Continuing Education in Algologia n.4, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma,2001.
2. De Conno F., Caraceni A.: "Il dolore da cancro, manuale pratico", Raffaello Cortina Editore, Milano, 1997.
3. Organizzazione Mondiale della Sanità: "Dolore da cancro e cure palliative", Collana Rapporti Tecnici 804, Ginevra 1990.
4. Portenoy R.K.: "Current Pharmacotherapy of Chronic Pain", J Pain Symptom Manage; 19(suppl): 16-20,2000.
5. Porter J., Jick H.: "Addiction rate in patients treated with narcotics", N. Engl. J. Med., 302:123, 1980.
6. Sbanotto A: *Farmacologia degli antinfiammatori e utilizzo clinico*. In "Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro" (a cura di S Mercadante e C Ripamonti), pagg.43-57, Masson 2000.
7. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics: "Drugs for Pain". Vol. 42 (issue 1085), 73-78, 2000.
8. Trentin L, Visentin M: *Adiuvanti*. In "libro italiano di cure palliative" (a cura di D. Amadori e F. De Conno), pagg 127-136, Poletto Editore 2003.
9. Zuckerman L.A., Ferrante F. M.: "Analgesici oppioidi e non oppioidi", copyright Momento Medico 2000, pag. 4-31 (traduzione da "The Management of Pain", Ashburn M A e Rice L J editors, Churchill- Livingstone, Philadelphia 1998).

RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEGLI ANALGESICI

Somministrazione ad orario fisso

- 1° scalino: **pazienti precedentemente non trattati con analgesici**
 - Farmaco di prima scelta: paracetamolo 500-1000 mg 4 v. al dì (max 4000 mg) per os
 - Alternative: ibuprofen 400-600 mg 3-4 v. al dì (max 2400 mg/die) p.o.
diclofenac 50 mg 3 v. al dì (100 mg R 2 v.; max 200 mg/die per os)

- Se non efficace: **2° scalino**
 - Paracetamolo 500 mg + codeina 30 mg 1-2 cp 3-4 v. al dì (max 8 cp/die)
 - Alternativa: ketorolac 30 mg i.m. o s.l. 3-4 v. al dì (max 120 mg/die nell'adulto <65 a.; 60 mg nel paz > 65a. e/o disturbi renali e /o peso < 50 kg, per non più di 2 gg.)
 - Tramadolo 100 –200 mg p.o. o i.m. 2-3 volte al dì (max 400-600 mg/die) associato o meno a FANS

- Se non efficace: **3° scalino**
 - Oppioidi forti (morfina, ossicodone, buprenoerfina, fentanyl, metadone) associati o meno a FANS
 - Valutare l'opportunità di adiuvanti analgesici

Farmaci per somministrazione “al bisogno” (in caso di dolore nonostante terapia ad orario fisso)

- **1° e 2° scalino:**
 - paracetamolo – codeina 1-2 c (se non usato già come farmaco di base a dosaggio massimale), ripetibile ogni 6 ore
 - FANS (se l'analgesico di base non è già un FANS)

- **3° scalino:**
 - un oppioide ad azione rapida alla dose di 10-20% di quella totale, preferibilmente per os (ad es. morfina o ossicodone a pronto rilascio)
 - un FANS se il paziente non è già in trattamento con FANS