

## MODALITÀ D'USO DEI FARMACI ANALGESICI SECONDO L'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ

Il protocollo terapeutico prevede l'utilizzo di una scala farmacologica sequenziale a tre gradini costituita da quattro classi di farmaci:

- Antinfiammatori non steroidei (**NSAID**),
- Oppioidi deboli e forti
- Adjuvanti.

Gli NSAID e gli adjuvanti sono associabili agli oppioidi deboli e forti. Il passaggio da un gradino all'altro avviene in base all'intensità della sintomatologia dolorosa e non alla prognosi di vita.

Il primo scalino OMS prevede l'uso degli NSAID in dosi ripetute nell'arco della giornata, ad orari prefissati e a piene dosi, prevenendo i possibili effetti collaterali a livello gastrico. Le indicazioni di massima sono riportate nella tabella 31.

### TAB. 31

|                             |                           |
|-----------------------------|---------------------------|
| <b>Ac. acetilsalicilico</b> | 300-600 mg ogni 4-6 ore   |
| <b>Paracetamolo</b>         | 50-100 mg ogni 4-6 ore    |
| <b>Indometacina</b>         | 50-100 mg ogni 4-6 ore    |
| <b>Diclofenac</b>           | 50-100 mg ogni 8-12 ore   |
| <b>Naproxene</b>            | 250-500 mg ogni 8-12 ore  |
| <b>Diflunisal</b>           | 500-1000 mg ogni 8-12 ore |
| <b>Ibuprofene</b>           | 200-400 mg ogni 4-6 ore   |
| <b>Piroxicam</b>            | 20 mg ogni 24 ore         |
| <b>Ketorolac</b>            | 10-20 mg ogni 6-8 ore     |

Gli NSAID si sono mostrati efficaci nel dolore causato dalla stimolazione delle terminazioni nervose libere di fasce muscolari, tendini, membrane sierose e periostio; nel dolore causato da distensione meccanica di sottocute, pleura e peritoneo. La loro azione è ridotta nel dolore causato da lesioni di grossi tronchi nervosi.

Non sempre la loro efficacia si manifesta dopo una singola dose, spesso sono necessari due o tre giorni di trattamento affinché si verifichi una completa riduzione della produzione di prostaglandine.

Gli NSAID possono essere utilizzati per un periodo di tempo limitato (mediamente da 3 a 5 settimane) per i loro effetti collaterali e per la loro dose tetto oltre la quale un ulteriore incremento non provoca un corrispettivo miglioramento della sintomatologia dolorosa. Utilizzati in associazione agli analgesici oppioidi danno un'analgesia di tipo additivo. Quando il dolore permane nonostante un corretto trattamento con gli NSAID è necessario utilizzare gli oppioidi di potenza analgesica maggiore. Il secondo scalino OMS prevede l'uso degli oppioidi deboli chiamati anche agonisti parziali.

Sono **la codeina, l'ossicodone, la buprenorfina e il destropropossifene** e hanno come gli NSAID un'efficacia analgesica limitata (dose tetto): ogni ulteriore incremento della dose accentua solo gli effetti collaterali. La codeina viene usata in forma galenica a cialde. In genere si usano 60 mg di codeina fosfato + 325 mg di acido acetilsalicilico (oppure paracetamolo) + 9 mg di caffeina per cialda. La dose minima consigliata è di una cialda ogni 8 ore, la dose massima è di una cialda ogni 4 ore. Oltre questo limite aumentano solo gli effetti collaterali e non il beneficio analgesico: il "tetto" è intorno a 300-360 mg nelle 24 ore.

In commercio esiste **codeina 30 mg + paracetamolo 500 mg**.

**L'ossicodone** viene usato in forma galenica in capsule o cialde contenenti 5 mg di ossicodone + 325 mg di paracetamolo.

La dose minima è di 1 cps ogni 8 ore, la dose massima è di 2 cps ogni 4 ore. È possibile aumentare il dosaggio di ossicodone sino a 20 mg per capsula mantenendo invariato il dosaggio del paracetamolo.

**Il destropropossifene** è un analgesico sintetico che deriva strutturalmente dal metadone. Viene usato in forma galenica ed esiste in commercio. Ha una emivita plasmatica che va da 6 a 12 ore. Il "tetto" viene raggiunto con dosi di 300 mg nelle 24 ore. Associato alla carbamazepina ne aumenta la concentrazione plasmatica causando cefalea, vertigini, atassia, nausea, debolezza. Interferisce con gli anticoagulanti. La dose è di 2 cps da 30 mg ogni 6 - 8 ore. Le fiale i.m. sono sconsigliate poiché possono creare necrosi muscolare e sono molto dolorose. Il terzo gradino dell'OMS prevede l'uso degli agonisti puri (oppioidi forti), qualora il sollievo del dolore con farmaci oppioidi parziali risultasse insufficiente anche ravvicinando le somministrazioni ogni quattro ore. Con gli agonisti è possibile incrementare continuamente il dosaggio sino alla massima dose tollerata.

**La morfina** può essere somministrata attraverso la via orale, sublinguale, rettale, sottocutanea, spinale, intravenosa. Viene prontamente assorbita. L'emivita plasmatica di una dose orale è di circa 2-2.5 ore; quella di una dose parenterale è di circa 1.5 ore. Il rapporto equianalgesico tra la via orale e la via parenterale è di 1/3, ma può variare da 1/2 a 1/9. La durata dell'efficacia analgesica varia da 3 a 5 ore. La morfina cloridrato viene escreta per via renale e pertanto le pazienti che presentano una riduzione della clearance renale richiedono dosi minori di oppioide per raggiungere l'analgesia. Nella insufficienza renale la morfina può essere sostituita dal metadone che ha una escrezione prevalentemente fecale. La dose iniziale di morfina dipende dalle condizioni generali della paziente e dal trattamento farmacologico precedentemente instaurato. La malata e la sua famiglia saranno educati ad aumentare regolarmente il dosaggio del 50% fino a trovare la dose analgesica individuale. Per garantire il riposo notturno è indicato raddoppiare l'ultima dose serale e se la paziente riesce a passare una buona nottata non è necessario svegliarla per farle assumere il narcotico ad intervalli regolari. Nella fase di adattamento farmacologico il contatto continuo, anche telefonico, con il curante è doveroso. Quando, nonostante un uso corretto della soluzione di morfina, vi sono crisi di dolore unicamente dovute al movimento è indicato associare un antinfiammatorio non-steroido.

**La morfina per via orale**, preferita per la facilità di assunzione da parte della persona sofferente e di somministrazione da parte dei suoi familiari, è disponibile in soluzione acquosa o in compresse a lento rilascio. La soluzione acquosa può essere preparata al 5 per mille (1 cc = 5 mg di morfina cloridrato). Le concentrazioni maggiori (10 o 20 per mille) sono utilizzate quando la deglutizione è difficoltosa. La dose iniziale è di 10-15 mg per os ogni 4 ore. Se le condizioni sono scadute è preferibile iniziare con dosaggi più bassi come 5 mg ogni 4 ore. Le compresse a lento rilascio di morfina solfato sono reperibili alle dosi di 10-30-60-100 mg. Provocano una minore incidenza di nausea e vomito rispetto alla morfina in soluzione acquosa ed hanno il vantaggio di somministrazioni meno frequenti cioè ogni 12 ore o al massimo 8 ore. Nella fase di adattamento farmacologico è più indicato iniziare la terapia con morfina in soluzione acquosa ed una volta stabilito il dosaggio ottimale passare ad una dose equivalente di morfina compresse a lento rilascio suddivisa in due somministrazioni die.

### ***La morfina per via sub-linguale***

è indicata in presenza di disfagia, vomito, ostruzione intestinale; il salto del filtro epatico garantisce la biodisponibilità del farmaco. La dose iniziale è di 8 mg ogni 8 ore aumentando il dosaggio o riducendo l'intervallo di assunzione sino al raggiungimento dell'analgesia.

### ***La morfina per via rettale***

va creata utilizzando capsule di gelatina dura idrosolubile in cui viene iniettato, mediante un ago da insulina, il contenuto di una fiala di morfina cloridrato da 10 o da 20 mg. Questo preparato può essere somministrato ogni 6-8 ore. Tale via di somministrazione può avere un ruolo nel controllo del dolore acuto in pazienti già in trattamento con oppioidi ad orari prefissati mediante altra via.

**L'infusione sottocutanea continua di morfina** è indicata quando la paziente è impossibilitata ad assumere la morfina per bocca per intolleranza o inefficacia. Questo tipo di somministrazione presenta caratteristiche comuni alla via parenterale (bypass del metabolismo epatico di primo passaggio, biodisponibilità superiore al 90%, azione sui recettori spinali e sovraspinali).

**La somministrazione tramite una pompa** a siringa azionata elettricamente porta ad una minor incidenza di nausea, vomito e stipsi rispetto alla morfina per os probabilmente per la minor concentrazione di morfina a livello intestinale. Con questo sistema la percentuale di persone con dolore incontrollabile e necessitante la somministrazione di analgesici ed anestetici **per via spinale** (peridurale o subaracnoidea) si riduce al 10%. L'utilizzo del catetere spinale è da limitarsi a casi ben selezionati perché la gestione della terapia non è facile. Attraverso il catetere spinale è possibile somministrare i farmaci oppioidi a dosi singole o in infusione continua mediante pompe esterne. Per passare dalla via orale alla via peridurale il rapporto di conversione per un dosaggio equianalgescico può variare da 3:1 a 6:1, mentre per il passaggio alla via subaracnoidea tale rapporto è di 12:1. La somministrazione intravenosa a boli dà luogo ad un'analgesia molto rapida (da 10 a 15 minuti), ma di breve durata. L'infusione intravenosa continua dovrebbe essere considerata solo per le pazienti portatrici di un catetere venoso centrale precedentemente impiantato che presentano diatesi emorragica, malassorbimento, disfagia, notevole riduzione della massa muscolare, vomito, occlusione intestinale e difficoltà a raggiungere l'analgesia attraverso altre vie di somministrazione. Vi è un'ampia variabilità individuale nell'incremento di dosaggio durante l'infusione intravenosa continua. Le dosi medie di morfina iniziali si aggirano sui 15 mg/ora e quelle alla fine del trattamento sui 50 mg/ora. Le pazienti in trattamento con dosi parenterali ripetute passeranno all'infusione intravenosa continua con lo stesso farmaco, utilizzando lo stesso dosaggio nelle 24 ore. La somministrazione di un oppioide diverso deve prevedere la riduzione del dosaggio da 1/2 a 2/3. Gli effetti collaterali più importanti sono rappresentati da sedazione, confusione, stipsi e miocloni.

**Il metadone** è un analgesico oppioide sintetico che ha effetti simili a quelli della morfina reperibile in farmacia anche sotto forma di sciroppo. L'emivita plasmatica di una singola dose per via orale è di circa 15 ore; l'emivita può aumentare fino a 2 o 3 giorni in caso di assunzioni regolari con possibili problemi di accumulo. Anche se l'emivita è molto lunga l'analgesia dura da 6 a 8 ore. La dose iniziale è di 5 mg ogni 6 ore per via orale per tre giorni per poi passare a 15-20 mg suddivisi in 2 o 3 somministrazioni quotidiane. Le dosi di metadone devono essere monitorate giornalmente nelle pazienti anziane o con disturbi psichici o sintomi confusionali, in presenza di ipertensione endocranica, insufficienza respiratoria, epatica o renale. Sono state **dimostrate interazioni con la cimetidina** che ne inibisce il metabolismo e può portare ad un aumento della sonnolenza o al coma e la nifampicina che ne accelera il metabolismo e può, in qualche circostanza, provocare

sintomi di astinenza. **Gli effetti collaterali** dei farmaci oppioidi possono manifestarsi sia nella fase di induzione farmacologica sia in quella di mantenimento, ma solo raramente sono causa di interruzione della terapia.

### **Stipsi.**

Gli oppioidi esercitano un'azione diretta sui recettori del plesso mioenterico con riduzione delle secrezioni e della peristalsi. Il diminuito apporto di liquidi, la forzata inattività e la scarsa dieta aggravano la situazione. È necessario un trattamento profilattico che prevede una maggiore introduzione di liquidi e l'utilizzo di agenti osmotici (lattulosio), lubrificanti (paraffina liquida), catartici (magnesia citrato), stimolanti della funzionalità del grosso intestino (senna). Utile il clisma di pulizia. *Nausea e vomito.* Gli oppioidi, somministrati per via orale, stimolano direttamente la zona trigger chemorecettore; ritardano lo svuotamento gastrico, aumentano l'eccitabilità vestibolare. I farmaci antiemetici più efficaci sono quelli che agiscono sui recettori dopaminergici quali i butirrofenoni, le fenotiazine e la metoclopramide.

### **Sonnolenza.**

È frequente durante le prime 24-72 ore di trattamento. È causata sia dal sollievo del dolore che porta ad una riduzione dell'ansia ed a rilassamento, sia da un eccessivo dosaggio del farmaco che si manifesta con miosi bilaterale. Confusione. Si riscontra soprattutto nelle persone che hanno metastasi cerebrali, insufficienza epatica, renale, respiratoria, ipercalcemia, iponatremia, sepsi, febbre.

### **Depressione respiratoria.**

Non rappresenta un problema clinico rilevante. Dopo somministrazioni ripetute dell'oppioide si sviluppa una tolleranza fisica agli effetti della morfina sul centro respiratorio. Qualora venisse notata una depressione respiratoria verrà utilizzato il naloxone. *Tolleranza.* I farmaci oppioidi ed in particolare gli agonisti puri sviluppano fenomeni di tolleranza. Con questo termine si intende la riduzione di intensità degli effetti prodotti da una singola dose di farmaco dopo ripetute somministrazioni e la necessità di incrementare i dosaggi per ottenere lo stesso risultato analgesico. La tolleranza si sviluppa parallelamente alla dipendenza fisica, ma entrambe non costituiscono un limite all'uso degli oppioidi a scopo analgesico. L'assunzione degli oppioidi può essere sospesa in maniera graduale nell'arco di una settimana.

## **Linee guida per un corretto utilizzo dei farmaci oppioidi.**

Prescrivere un solo tipo di oppioide per volta; somministrare l'oppioide ad orari prefissati in base alla durata d'azione e all'emivita plasmatica e non al bisogno; ricercare la dose analgesica individuale; utilizzare la via orale quando possibile; utilizzare farmaci adiuvanti per prevenire gli effetti indesiderati; passare dagli agonisti parziali agli agonisti puri in caso di inefficacia con dosaggi pieni; non associare agonisti oppioidi puri o parziali ad oppioidi agonisti-antagonisti.

### **I farmaci adiuvanti**

**I corticosteroidi.** Possono essere utilizzati come analgesici, stimolanti dell'appetito ed eufonizzanti. Trovano specifica indicazione nei dolori da compressione nervosa (radicolare o midollare), nell'ipertensione endocranica (tranne i casi da ostacolato deflusso liquorale) e nel dolore da metastatizzazione ossea diffusa. I corticosteroidi più utilizzati sono il prednisone, il prednisolone e il desametasone.

**Nel dolore da compressione nervosa** sono indicati 10 mg di prednisone 3 volte al dì o 4 mg di desametasone al dì per 10 giorni con riduzione progressiva fino ad una dose minima di mantenimento. **Nell'ipertensione endocranica** è indicata una dose iniziale di 8 mg di desametasone 2 volte al dì. È possibile ridurre tali dosaggi dopo 7-10 giorni. **Nella compressione midollare** sono necessari dosaggi iniziali molto più elevati fino a 100 mg al dì, riducendoli progressivamente die durante la radioterapia.

#### **Gli effetti collaterali dei corticosteroidi**

sono: la sodio-ritenzione con possibile ipertensione arteriosa secondaria; il diabete steroideo; la dispepsia e il sanguinamento gastrointestinale; l'immunodepressione che condiziona un'alta incidenza di infezioni, specie la candidosi del cavo orale; l'agitazione psicomotoria fino alla psicosi acuta.

**Il medrossiprogesterone acetato ad alte dosi** (500-1000 die per os o i.m.) è efficace in più del 60% dei casi di metastasi ossee algiche con miglioramento della cenestesi. Va usato con cautela in pazienti con ipertensione arteriosa, diabete mellito, gastropatia.

**Gli antidepressivi triciclici.** Sono usati per la loro azione analgesica (bloccano il re-uptake della serotonina aumentandone la biodisponibilità a livello centrale); il potenziamento dell'attività analgesica degli oppioidi; la loro azione sedativa ipnotica. Vengono prescritti soprattutto nella nevralgia post-erpetica; nelle disestesie da lesione parziale o totale del tessuto nervoso (dolore da deafferentazione); negli stati depressivi reattivi. I più utilizzati sono l'**amitriptilina** 10-75 mg/die; la **clorimipramina** 10-75 mg/die; l'imipramina 10-75 mg/die. A questi a volte si associa la flufenazina 1-3 mg/die.

#### **Gli anticonvulsivanti.**

Sono utili nel dolore da deafferentazione (dolori riferiti come scosse, fitte, formicolii) poiché sopprimono la scarica neuronale spontanea. Vengono utilizzati la carbamazepina e la fenitoina: la dose iniziale di carbamazepina è 100 mg al dì aumentabile di 100 mg ogni 3-4 giorni sino ad una dose massima di 400 mg al dì; la dose iniziale di fenitoina è 100 mg al dì e va aumentata gradatamente di 25-50 mg sino ad una dose totale di 250- 300 mg al dì. I principali effetti collaterali comprendono nausea, vomito, atassia, vertigini, sonnolenza, leucopenia.

#### **I neurolettici.**

Sono farmaci ad attività antipsicotica ed antiemetica. Rientrano in questa categoria le fenotiazine ed i butirrofenoni. Piccole dosi di questi farmaci, associate alla morfina per via orale, possono essere utili nelle pazienti con forte componente psicologica e con vomito di origine centrale.

#### **Le benzodiazepine**

. Vengono usate quando il dolore è accompagnato da ansia, insonnia, contratture muscolari. I farmaci elettivi sono il diazepam e derivati e l'alprazolam per via orale. Nelle pazienti che necessitano solo di un ipnoinduttore sono indicate le benzodiazepine di sintesi, come l'oxazepam ed il triazolam avendo essi una breve emivita plasmatica.

#### **Effetti collaterali dei farmaci adiuvanti.**

Secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia, ipotensione posturale, sonnolenza, esantemi, aritmie. Interventi di blocco delle vie nervose. I trattamenti neurolesivi, indicati nei dolori radicolari, interrompono il passaggio della sensazione dolorosa, ma provocano spesso fenomeni disestesici e ipostenia. Per tali motivi sono poco prescritti.