

IL DOLORE E GLI ANTIDOLORIFICI

Parole chiave: morfina, antidepressivi triciclici, antagonisti NMDA, FANS, oppioidi, buprenorfina, associazioni farmacologiche, algie neonatali, prevenzione IVH, artropatie, anziani, depressione, qualità della vita, dolore oncologico, dolore chirurgico, dolore ostetrico, ricette speciali

Forse l'espressione più efficace del dolore è costituita dalla statua di Laocoonte ed i suoi due figlioli assaliti da serpenti marini per espiare la colpa di aver avvertito i troiani intorno al rischio di accogliere il cavallo come dono dei Greci. La statua scolpita probabilmente da scultori di Rodi nel 2° secolo d.C. è una delle attrazioni dei Musei Vaticani e l'espressione facciale del prete troiano di Apollo nella lotta disperata con i serpenti è un epitome del dolore fisionomico; in questa lotta impari vi è l'espressione di una angoscia, oltre che di una sofferenza fisica acuta e totalizzante(1).

Come ricorda Meldrum (2) il dolore costituisce una metafora centrale nella tradizione giudaico-cristiana ed è appena il caso di rilevare l'importanza del sacrificio di Giacobbe e la contrapposizione fra redenzione sacrificale e piacere. Dopo il 1680 Sydenham ha introdotto il laudano (una miscela di oppio e di sherry) utilizzato anche come anestetico chirurgico. In realtà come ricorda Meldrum la tradizione medica fino agli inizi dell'800 esaltava l'aspetto positivo del dolore come segnale di buon funzionamento del corpo e manifestazione di energia, per cui il dolore non solo veniva accettato ma accolto come un buon segno.

Ma poi l'affermazione dei Diritti dell'Individuo e la stessa ondata del Romanticismo hanno portato ad una rapida conversione di atteggiamenti; intanto agli inizi del secolo XIX molti chirurghi vantavano la rapidità dei loro interventi di asportazione come una riduzione del dolore del paziente.

Il 16 ottobre 1846 va ricordato nella storia della lotta contro il dolore in quanto in quella giornata il dentista americano William T.G. Morton ha fornito la prima dimostrazione di anestesia con etere; l'introduzione del cloroformio risale al 1848 ed ha avuto luogo in ostetricia. Non tutti i chirurghi, però accolsero con entusiasmo l'anestesia in quanto si ponevano sia problemi etici (un intervento su pazienti non coscienti veniva criticato come coercitivo), sia fisiologici (la possibilità che l'abolizione del dolore operatorio influisse negativamente sul processo di guarigione spontanea. Vi è stato successivamente tutto uno sviluppo neuro-chirurgico di blocco neurologico regionale.

Nel corso della seconda guerra mondiale da esperienze sul campo è emersa l'importanza dei fattori psico-ambientali e della componente emotiva mentre si affermava l'esigenza di dare priorità alla ricerca clinica. Importanti sono state le prime esperienze britanniche di gestione del dolore negli Hospices nei quali eroina e miscela di Brompton (morfina + gin). E' stato quindi proposto il meccanismo del controllo midollare nella trasmissione del dolore dalla periferia al cervello.

La teoria del "gate control" ha suggerito l'interpretazione del meccanismo terapeutico della contro-stimolazione "trans" sulle fibre sensitive ed attivazione del sistema analgesico delle endorfine. Del resto l'esperienza di impiego degli anti-depressivi triciclici (amitriptilina ed imipramina) come analgesici dimostra l'importanza dell'aumento dei livelli di norepinefrina nella analgesia mediata dalle endorfine, analgesia che rientra in una cascata di risposte endogene sinaptiche e cellulari allo stress o a traumi. Fra l'altro gli antidepressivi triciclici sono molto usati nel trattamento della nevralgia post-erpetica, una delle manifestazioni più gravi del dolore (3).

La ricerca attuale mira alla sintesi di farmaci indirizzati specificamente al blocco di composti specifici che a livello del sistema nervoso svolgono un ruolo nello sviluppo del dolore persistente. Alcuni di questi obiettivi sono costituiti dai mediatori dell'infiammazione nonché i canali del Sodio e quelli N del Calcio coinvolti nella trasmissione afferente oltre che da agonisti neurospecifici o recettori.

Un esempio per tutti è rappresentato dall'inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi-2 che è localizzato nei tessuti infiammati. In questo caso l'inibitore non interferisce con la ciclo-ossigenasi-1 che è ubiquitaria. Trattasi di sostanze che possono prevenire gli effetti gastrolesivi e quelli renali dovuti ai FANS.

Infine si è identificato nell'N-metil-D-aspartato (NMDA) il punto di sensibilizzazione centrale causa del dolore cronico, donde la proposta di utilizzare gli antagonisti del NMDA come analgesici.

Comunque non esiste una panacea in quanto i significati cognitivi, affettivi, comportamentali del dolore variano da soggetto a soggetto e spesso ha un ruolo decisivo la capacità empatica del terapeuta.

La proposta di trattare con analgesici il dolore neonatale e della prima infanzia supera ormai la discussione sulla percezione o meno del dolore da parte del neonato, soprattutto di quello prematuro. Ora si è sicuri intorno alla percezione del dolore da parte dei nati prima del termine. La proposta di attenuare e/o controllare il dolore come mezzo per favorire sopravvivenza ed accrescimento attraverso una somministrazione continua di morfina incontra a prima vista numerose obiezioni legate agli effetti a lungo termine della morfina (ipotensione, convulsioni, bradicardia, riduzione della motilità intestinale, ostruzione intestinale, ritenzione urinaria e, soprattutto, depressione respiratoria). D'altra parte, il trattamento con la morfina è vantaggioso per la prevenzione dell'emorragia intraventricolare (IVH) e per quella della leucomalacia (PVL), specie se il neonato è ventilato e, quindi, sottoposto a notevoli rischi accentuati dagli effetti del dolore.

La ricerca che presentiamo è tutta olandese. L'arruolamento ha avuto luogo nei primi tre giorni di vita sotto ventilazione artificiale da meno di 8 ore e cateterizzazione periferica od ombelicale. I 150 neonati sono stati a random suddivisi in gruppo con morfina endovena 100 µg/Kg e 10 µg/Kg per ora e gruppo con placebo, seguiti per 7 giorni. Il dolore è stato misurato attraverso le mutazioni della mimica facciale, mutazioni videoregistrate più volte nel corso della giornata. Le infermiere sono state addestrate al rilevamento semeiotico che comprende anche le modificazioni nelle caratteristiche della suzione.

Il presupposto di efficacia della morfina non si basa sull'evoluzione della sintomatologia algica ma soprattutto sull'esito neurologico e la frequenza di IVH; ora dal punto di vista proprio dell'IVH la morfina potrebbe ridurre l'intensità delle fluttuazioni del circolo cerebrale come volume e, quindi, della pressione intracranica provocata dalla reazione neonatale al dolore ed alle manovre terapeutiche dolorose. In tal modo la morfina protegge nei confronti dello sviluppo di emorragie venose nella matrice germinale o nel parenchima cerebrale. Dal punto di vista dei primi risultati non vi sono state conferme dell'ipotesi iniziale ma evidentemente la ricerca richiede un follow-up prolungato per valutare l'influenza sullo sviluppo neuropsicologico del prematuro, sempre su serie cliniche numericamente consistenti con base fisiopatologica comune (4).

Nel Mondo Occidentale almeno 1/3 degli individui >65 anni soffrono di artrosi del ginocchio, mentre se si considera l'insieme delle artropatie degenerative dopo i 70 anni si deve raggruppare almeno l'80% delle persone e calcolare l'incidenza economica e sociale del dolore e della ridotta funzionalità nei movimenti. Nello stesso gruppo di età la depressione è diffusamente rappresentata; un gruppo di psichiatri degli Stati occidentali degli USA facenti capo all'Università di Seattle ha intervistato 1.801 adulti classificati depressi attraverso l'Impact, un test impiegato per migliorare l'accesso ai trattamenti collaborativi; dopo tale intervista si sono estrapolati 1.001 casi di artropatia artrosica (osteoartrite). All'inizio e dopo 3, 6 e 12 mesi si è valutato il grado di depressione, l'intensità del dolore (su di una scala da 1 a 10), l'interferenza dell'artrosi sulle attività della vita quotidiana, lo stato generale di salute e la qualità della vita.

Al doppio cieco metà dei soggetti sono stati trattati con antidepressivi mentre la restante metà è stata sottoposta ai trattamenti usuali. E' stata confermata l'efficacia antidepressiva dei farmaci impiegati e soprattutto :

1. si è ridotta l'intensità del dolore;
2. è diminuita l'interferenza del dolore con le attività della vita quotidiana;

3. è migliorata la percezione del proprio stato di salute e la qualità della vita.

Fra gli anziani depressi ma non artropatici il trattamento con antidepressivi ha determinato egualmente miglioramenti nella percezione del proprio grado di salute. Va rilevato che a tutti gli anziani del gruppo era stata fornita una assistenza psicosociologica basata sulle tecniche di problem-solving.

Dal punto di vista pratico si suggerisce di effettuare lo screening per la depressione fra gli anziani che presentano sintomi di osteoartrite. In tal modo il menu del trattamento può includere farmaci antidepressivi, educazione del paziente, supporti per l'attività fisica e tutti gli interventi che possono massimalizzare lo stato funzionale e la qualità della vita (5).

La gestione del dolore percepito dal paziente in un Ospedale ad alta specializzazione è rientrata fra le indagini condotte dall'Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia ed il nosocomio investigato è costituito dal Policlinico Universitario a gestione diretta di Udine (313 posti letto); fra tutti i pazienti ricoverati in costanza di degenza o trattati presso il Day Hospital nel mese di novembre 2002 si è rilevata la percezione del dolore (nelle ultime 24 ore e negli ultimi 15 giorni). Si è utilizzata una scala numerico-verbale (VNS): 0 = assente, 1-3 = lieve, 4-7 = moderato, 8-10 = intenso.

Nelle cliniche di chirurgia generale, di ostetricia-ginecologia, ematologia, oncologia e reumatologia è stato domandato al personale infermieristico quale punteggio assegnerebbe a quel dato paziente sulla base del dolore percepito in questo momento. E' stato, quindi, calcolato il coefficiente Kappa di concordanza fra la risposta fornita dal paziente ed il giudizio dell'infermiere; l'età media dei pazienti era 51,1 e nel 37% dei casi avevano una licenza di scuola media superiore. Nel 45,5% erano malati oncologici, nel 17,2% partorienti e la degenza media era di 9,6. Alcuni risultati della distribuzione dell'intensità del dolore nel tempo sono ovvi: netta appare la prevalenza nel settore ostetrico-ginecologico seguito dal post-chirurgico.

La terapia antidolorifica è stata somministrata nel 25,8% dei pazienti oncologici, nel 32,3% fra le puerpere; prevale il ricorso ai FANS, mentre gli oppioidi sono stati utilizzati nel 22,7% (6). Per quanto riguarda la stima del grado del dolore da parte dell'infermiere nel 17,2% vi è stata una sovrastima, nel 13,2% una sottostima, ma nel 69,6% una concordanza fra le risposte del paziente ed il giudizio dell'infermiere.

Le condizioni morbose nelle quali il dolore è apparso più frequentemente sono quelle nelle quali l'algia preesisteva da almeno 24 ore; il post-operatorio ed il ricovero in reparto ostetrico-ginecologico. Non si sono, invece, rilevate differenze per quanto riguarda il sesso, le fasce di età ed il titolo di studio. Un quinto dei pazienti seguiva terapie antalgiche prima del ricovero ed in questi casi il dolore è persistito per almeno 15 giorni.

L'esigenza di una formazione del personale è avvertita e lo stesso consumo di farmaci antalgici appare maggiore nei reparti chirurgici presso i quali sono stati adottati protocolli per il trattamento del dolore post-operatorio. Viene comunque proposto l'inserimento nella cartella clinica di una scheda per la valutazione dello stato di sofferenza .

Le più recenti disposizioni regolamentari sulle prescrizioni di farmaci analgesici nel caso di patologie neoplastiche e degenerative sono illustrate sul Bollettino d'informazione sui farmaci (7). Nel D.M. 4 aprile 2003, che fa seguito alla Legge 8 febbraio 2001 n.12, sono state semplificate le modalità prescrittorie. In particolare:

1. non è più necessario scrivere la dose in tutte le lettere;
2. non è obbligatoria l'indicazione dell'indirizzo del paziente;
3. non vi è più l'obbligo della conservazione per 6 mesi della copia della ricetta;
4. viene aggiunta la buprenorfina in tutte le forme farmaceutiche.

Pertanto i farmaci che godono delle agevolazioni prescrittive sono, oltre alla buprenorfina, la codeina, la didrocodeina, il fentanyl, l'idrocodone, l'idromorfone, il metadone, la morfina, l'ossicodone, l'ossimorfone.

Possono essere prescritti due medicinali diversi fra loro o lo stesso medicinale con differenti dosaggi o diverse forme farmaceutiche; il ciclo di terapia non deve essere superiore a 30 giorni. Nel caso dei cerotti transdermici che vanno sostituiti ogni 3 giorni il limite di 30 gg è rappresentato dal giorno di applicazione dell'ultimo cerotto.

Per quanto riguarda la buprenorfina, quando prescritta in caso di dolore acuto non oncologico (es: colica renale, frattura, etc.) se in fiale si deve usare la ricetta ministeriale (ricetta gialla) per una cura non superiore ad otto giorni; in altre forme: ricetta da rinnovarsi per un periodo non superiore ad un mese.

I farmaci con principi attivi in associazione vanno prescritti sulla ricetta gialla (sempre per i casi di patologia neoplastica o degenerativa) allorquando uno dei farmaci è compreso nell'allegato III-bis. In questi casi inoltre vanno prescritti su ricetta autocopiante. Nel caso di trattamento di un dolore acuto (mal di denti, fratture, etc.) con ricetta ripetibile. Va rilevato che la ripetibilità della ricetta non è consentita quando contiene più di un farmaco tabellato.

I ricettari sono "personali" per cui il medico sostituto non può utilizzare il ricettario del titolare. Il farmacista è tenuto a conservare la ricetta autocopiante per 5 anni in quanto la ricetta è giustificativa dello scarico dal Registro della farmacia. Il farmacista è tenuto inoltre a controllare l'identità dell'acquirente per tutte le prescrizioni di farmaci compresi nelle tabelle con l'eccezione di quelle di buprenorfina per os o per via intradermica.

E' ammessa l'autoprescrizione per medici e veterinari, a proprie spese e con obbligo di conservazione dell'autoricetta per due anni. Nel Registro va segnalata da parte del medico la movimentazione dei farmaci per uso professionale urgente. Il Registro relativo non corrisponde ad un modello nazionale ma viene stabilito dalla Regione.

E' previsto il mantenimento della richiesta in triplice copia per il rifornimento di quelle Istituzioni sanitarie prive di farmacia interna ed i farmaci vanno registrati sotto la responsabilità del Direttore sanitario.

Per i pazienti in dimissione vanno forniti delle quantità necessarie per continuare la terapia. Nel caso di assistenza domiciliare va assicurata la continuità terapeutica secondo normative locali.

Bibliografia

1. De Angelis C.: *Pain management*, JAMA, 290: 2480-81, 2003
2. Meldrum M.L.: *A capsule history of pain management*, JAMA, 290: 2470-75, 2003
3. Block B.M.: *Efficacy of post-operative epidural analgesia: a meta-analysis*, JAMA, 290: 2455-63, 2003
4. Simons S., Van Dijk M., Van Lingen R.: *Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support - A randomized controlled trial*, JAMA, 290: 2419-27, 2003
5. Lin E., Katon W., Von Korff M.: *Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis*, JAMA, 290: 2428-34, 2003
6. Quattrin R., Regattin L., Lattuada L.: *Modalità di gestione del dolore percepito dal paziente in un Ospedale ad alta specializzazione*, Igiene e Sanità Pubblica, LIX (4): 239-52, 2003
7. Ministero della Salute: *Panorami e percorsi: come utilizzare i farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore*, Bollettino di Informazione sui Farmaci, 119-25, 2003