



IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DOLORE

Infermiere Baldazzi Paolo

TEMA DELLA RICERCA

Lo scopo della ricerca è stato quello di costruire uno schema a doppia entrata che paragoni le molecole attive contro il dolore per la loro efficacia (in linea di massima la capacità di dimezzare il sintomo dopo mezzora dalla somministrazione) e per la probabilità di insorgenza di effetti indesiderati. Lo schema si propone di distinguere, nell'ambito della seconda variabile in gioco, il tipo di dolore in questione definendolo in base alla localizzazione anatomica (p.e. muscolo-scheletrico o addominale), all'eziologia dello stesso (p.e. acuto o cronico, tumore o intervento chirurgico) e al tipo di soggetto da trattare (bambino, adulto, anziano).

La ricerca si è limitata ad indagare l'uso dei farmaci assimilabili per via sistemica (orale, cutanea, parenterale) non approfondendo l'uso di molecole in via locale o spinale.

Un altro obiettivo della ricerca è stato quello di rinvenire evidenze sugli aspetti più strettamente infermieristici della somministrazione dei farmaci. In modo particolare si è incentrata l'attenzione sulle modalità e sui tempi di somministrazione nonché sulle opportunità di scelta di una via piuttosto che di un'altra. Inoltre si è cercato di appurare quale sia l'efficacia di un'eventuale ruolo decisionale dell'infermiere nell'ambito di un modello o di un protocollo terapeutico pre-definito.

AMBITI DELLA RICERCA

Anche se il tema trattato è stato recentemente al centro di un dibattito pubblico a livello nazionale e quindi non sono mancati gli spunti anche a livello di divulgazione, la scelta, come ovvio, è andata sulle fonti di accertato atteggiamento di rigore scientifico raggiungibili attraverso Internet. Una fonte molto ricca è stata la **National guideline Clearinghouse**, come la **Canadian Medical Association** e il **College des médecins du Quebec**, lo **Scottish Intercollegiate Guidelines Network** nonché il sito **Health Services-Technology Assessment Text**.

Fondamentale per la varietà e qualità dei prodotti (revisioni sistematiche, randomised control trials, estratti di revisioni di efficacia) è stata la **Cochrane Library**; mentre i lavori più dettagliati e circostanziati è stato possibile rinvenirli, attraverso la rivista secondaria **Bandolier** nell'"Oxford Pain Internet Site".

Per quanto riguarda le tematiche più particolari, ossia gli aspetti infermieristici e procedurali, la ricerca è stata effettuata direttamente su **Medline**.

CARATTERISTICHE DEL MATERIALE RINVENUTO

Piuttosto vasta è stata la letteratura che è stato possibile consultare. Le diverse linee guida e revisioni sistematiche hanno consentito di effettuare un sufficiente inquadramento del problema iniziale della presente ricerca. Sono stati quindi identificati molti lavori validi, che in questa sede non è il caso di citare per esteso che hanno incrociato la tipologia di variabili citate precedentemente (p.e. dolore e cancro, trattamento del dolore acuto e cronico, dolore nel bambino, efficacia di vari tipi di farmaci - paracetamolo, aspirina, antiinfiammatori non steroidei, oppiacei, inibitori dei recettori cox2 sulle diverse tipologie di dolore). Seri e approfonditi sono stati anche i lavori che hanno focalizzato il problema degli effetti indesiderati.

Abbastanza deludente invece è stata la ricerca sugli aspetti più prettamente infermieristici. Anche se è stato possibile identificare numerosi titoli di lavori che affrontavano le tematiche sopra esposte cioè gli aspetti di discrezionalità dell'infermiere e anche del soggetto stesso, l'impossibilità di reperire revisioni sistematiche sugli argomenti (mancanza di accesso al sito CINHALL) o anche di ottenere il semplice abstract di un articolo, ha impedito di effettuare un serio approfondimento delle tematiche e una valutazione razionale delle conclusioni delle ricerche.

SELEZIONE

La selezione è avvenuta seguendo i principi dettati dal corso EBN 2000. Anche se non sempre è stato possibile controllare tutti gli aspetti di **esplicitazione** richiesti da una pubblicazione perché possa ritenersi scientificamente fondata, spesso si è deciso di includere certi lavori ritenendoli comunque il massimo di evidenza raggiunta al momento del controllo. Più ardua è stata la parte infermieristica, sulla quale è stato difficile anche identificare un contesto virtuoso dal quale partire per stabilire dei puntelli. La mancanza di disponibilità di certi testi impedisce di poter considerare "massima evidenza raggiunta" alcune asserzioni che non è stato possibile raffrontare in maniera contestuale.

CONCLUSIONI

Per quanto riguarda il primo obiettivo, la presentazione di una tabella analitica dettagliata in maniera qualitativa e quantitativa, si ritiene che questo possa essere raggiunto in un tempo relativamente breve. Si ritiene che una tabella riassuntiva possa avere un valore culturale molto elevato per tutti gli operatori (medici e infermieri) e anche, considerando l'uso e l'abuso dell'autoprescrizione, per gli utenti in maniera diretta.

Gli altri obiettivi possono, finora, considerarsi parzialmente raggiunti. Si ritiene che gli svantaggi (legati ad una certa scarsità di studi effettuati), dai quali partono le discipline infermieristiche, debbano essere colmati da una più ampia e reale disponibilità del materiale pubblicato nel mondo. Tuttavia non si può escludere, da qui alla presentazione dei lavori, che intensificando gli sforzi di ricerca non si possa raggiungere un livello più alto di evidenza scientifica di quello ottenuto finora.

CONTENUTO

IL DOLORE E I FARMACI

Lo scopo del presente lavoro è quello di dimostrare che i farmaci rappresentano un'arma fondamentale, irrinunciabile ed essenziale nel più vasto panorama della lotta dell'uomo

contro il dolore. Non si ritiene di poter fare nessuna concessione all'affermazione che il dolore, di qualsiasi tipo, rappresenti un valore di per sé. Il suo unico senso è quello di avvertire l'organismo "che qualcosa non va", quindi una volta identificata la causa del dolore, o messe in atto le procedure clinico-diagnostiche per identificarla, la sua persistenza non ha più senso e l'uomo ha diritto di liberarsene.

La discussione che nei mesi recenti ha investito l'intero paese ed i buoni risultati di legge ottenuti credo siano andati nella direzione di una maggiore consapevolezza generale del problema e quindi di una domanda più forte nei confronti di tutti gli operatori sanitari. Si può sostenere inoltre che sussista un obbligo di intervento anche laddove manchi una chiara richiesta, essendo dimostrato che il sintomo-dolore venga più trascurato nei soggetti cognitivamente svantaggiati: anziani, portatori di patologie mentali o danni neurologici o anche appartenenti a culture o etnie diverse.

PLACEBO

L'effetto placebo, oltre che per altri eventi quali allergie o asma, è per il dolore piuttosto alto. Si calcola che oltre il 20% dei soggetti possa avere un effetto benefico dalla somministrazione di placebo. Si ritiene tuttavia che la somministrazione di placebo sia anti-etica, in quanto è verosimile che l'effetto placebo possa sommarsi all'effetto proprio del farmaco e che la disponibilità attuale di molecole valide non giustifichi assolutamente tale pratica.

Unica eccezione a questa regola riguarda i bambini. Se eseguito all'interno di una linea guida e di un controllo attento ed accurato, ed abbinato a tecniche non farmacologiche, può essere ammesso.

Broome ME, Lillis PP. A descriptive analysis of the pediatric pain management research. *Appl Nurs Res* 1989; 2:74-81.

Broome ME, Lillis PP, Smith MC. Pain interventions with children: a meta analysis of research. *Nurs Res* 1989; 38:154-8.

McCaffery M, Ferrell B, Pasero C

Fink R

Wallace R

Donovan H, Greiner L, Gunnarsdottir S, Hughes S, Murphy-Ende K, Rice E, Ward S, Kwekkeboom K

Mulvenon C

No justified use of placebos for pain.

J Nurs Scholarsh 2000;32(2):115

IL DOLORE ACUTO

PARACETAMOLO

Il Paracetamolo 600/650 mg e 1000 mg è superiore al placebo. Questo non è vero per una dose di 500 mg. Una singola dose di 1000 mg di paracetamolo contro il placebo genera un NNT di 4.6 (3.9-5.4) per (come minimo) una riduzione del 50% del dolore dopo 4-6 ore in pazienti con dolore moderato o severo. Una dose di 600/650 mg dose ha un NNT di 5.3 (4.1-7.2).

Non ci sono studi che riportano significative differenze nel numero degli effetti indesiderati tra paracetamolo e placebo. Questi effetti sono variabili, lievi e passeggeri.

Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997; 70:193-201. Data used are updated from an in-process Cochrane review.

Nei disturbi reumatici è dimostrato che per una significativa minoranza dei pazienti il paracetamolo è efficace e considerandone i costi e la sicurezza è ragionevole considerarlo come farmaco di prima scelta o in aggiunta ai FANS. E' inoltre dimostrato che per molti pazienti esso non è abbastanza efficace e che i pazienti non possono essere aiutati a lungo con un farmaco scarsamente efficace.

F Wolfe, S Zhao, N Lane. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients. *Arthritis & Rheumatism* 2000 43: 378-385.

ANTI-INFIAMMATORI NON STEROIDEI

ASPIRINA

L'aspirina è superiore al placebo in maniera significativa con una singola dose orale di 600/650 mg, 1000 mg e 1200 mg. Una dose of 600/650 mg ha un NNT di 4.4 (4.0 to 4.9). L'Aspirina 500 mg non è efficace per il sollievo dal dolore acuto. Non ci sono sufficienti dati per stabilire l'efficacia di 300/325 mg e 900 mg.

Per quanto riguarda gli effetti avversi, una meta-analisi è stata impostata solo per l'aspirina 600/650 mg contro il placebo. Tutti gli effetti contrari generano un rischio relativo di 1.2 (1.03 a 1.4), e un NNH di 44 (23 to 345).

A questa dose dose c'è un'alta incidenza di sonnolenza NNH 28 (19 a 52), irritazione gastrica NNH 38 (22 a 174), ma non nausea, vomito, vertigini o mal di testa.

JE Edwards, AD Oldman, LA Smith, PJ Wiffen, D Carroll, HJ McQuay, RA Moore. Oral aspirin in postoperative pain: a quantitative systematic review. *Pain* 81 (1999) 289-97.

BROMFENAC

Bromfenac sodium è un potente non steroideo, non narcotico agente analgesico con proprietà anti-infiammatorie, antipiretiche ed inibitorie della sintesi delle prostaglandine. E' strutturalmente relato al diclofenac e al ketoprofen ed è comunemente usato negli Stati Uniti per il sollievo del dolore a breve termine. Non è disponibile in Europa.

Bromfenac è significativamente superiore al placebo a tutte le dosi (5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg and 100 mg). Una dose di 25 mg ha un NNT di 2.2 (1.9 a 2.6).

AD Oldman et al. Unpublished review being prepared for Cochrane Library

DICLOFENAC (Voltaren)

Singole dosi orali di diclofenac 25 mg, 50 mg and 100 mg sono superiori al placebo in maniera significativa. Una dose di 50 mg genera un NNT of 2.3 (2 a 2.7). Per il diclofenac c'è una risposta all'aumento della dose.

Gli effetti contrari riportati erano lievi e passeggeri. In una singola somministrazione orale gli studi non mostrano differenze tra il diclofenac e il placebo per quanto concerne gli effetti indesiderati.

SL Collins, RA Moore, HJ McQuay, PJ Wiffen. Oral ibuprofen and diclofenac in postoperative pain: a quantitative systematic review. *European Journal of Pain* 1998 2: 285-291.

IBUPROFEN (Brufen, Cibalgina, Moment)

Ibuprofen a 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg and 800 mg sono superiori al placebo in maniera significativa. Questo non è vero per i 50 mg. Ad una dose di 400 mg abbiamo un NNT of 2.7 (2.5 to 3.0). I dati sono stati riuniti dai trials che prendevano in considerazione la formula standard e quella solubile dell'ibuprofen a 400 mg e non sono state notate differenze nell'NNT che si generava. C'è una risposta chiara per quanto riguarda la dose dell'ibuprofen.

In una singola somministrazione orale gli studi non mostrano differenze tra il ibuprofen e il placebo. Gli effetti contrari riportati erano lievi e passeggeri

SL Collins, RA Moore, HJ McQuay, PJ Wiffen. Oral ibuprofen and diclofenac in postoperative pain: a quantitative systematic review. European Journal of Pain 1998 2: 285-291.

KETOROLAC (Lixidol, Toradol)

Ketorolac 10 mg intramuscolare

Due trials in 142 pazienti sono stati inclusi. Il Ketorolac è più efficace del placebo in modo significativo con un NNT di 5.7 (3.0 a 53).

Ketorolac 30 mg intramuscolare

Cinque trials in 359 pazienti sono stati inclusi. Il Ketorolac è più efficace del placebo in modo significativo con un NNT di 3.4 (2.5 a 4.9).

Ketorolac 60 mg intramuscolare

Un trial con 116 pazienti è stato incluso. Il Ketorolac è più efficace del placebo in modo significativo con un NNT di 1.8 (1.5 a 2.3).

Ketorolac 10 mg intravenoso

Un trial con 74 pazienti è stato incluso. Il Ketorolac è più efficace del placebo in modo significativo con un NNT di 3.4 (2.1 a 7.9).

Ketorolac 10 mg orale

Otto trials in 790 pazienti sono stati inclusi. Il Ketorolac è più efficace del placebo in modo significativo con un NNT di 2.6 (2.3 a 3.1).

Ketorolac 5 mg orale

Un trial con 60 pazienti è stato incluso. Il Ketorolac 5 mg è più efficace del placebo in modo significativo, rischio relativo 1,2 (0.8 a 1.8).

Ketorolac 20 mg orale

Un trial con 69 pazienti è stato incluso. Il Ketorolac 20 mg è più efficace del placebo in modo significativo, con un NNT di 1.8 (1.4 a 2.5)

Non ci sono seri effetti indesiderati riportati per ogni dose di ketorolac. Un paziente ha accusato secchezza delle fauci dopo 30 mg di ketorolac i.m.. A 10 e 30 mg tutti gli effetti indesiderati sono considerati clinicamente non seri e sono descritti di lieve o moderata severità.

Solo in Italia il Ketorolac è segnalato in alcuni studi con alte percentuali di complicazioni gastriche severe.

Smith LA, Carroll D, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain: a systematic review. (Unpublished).

NABUMETONE (Nabuser)

Sono stati presi in considerazione tre trials.

Nabumetone contro placebo

La valutazione del ricovero effettuata dai medici dopo 7 giorni, in pazienti con lesioni cutanee e dei tessuti molli, non mostrava significative differenze. 82% dei pazienti trattati col nabumetone e l'84% di quelli trattati col placebo.

Nabumetone contro ibuprofen.

La comparazione è stata fatta tra Nabumetone 1 gr contro 800 mg di ibuprofen seguito da 400 mg per 4 giorni. Non c'erano significative differenze per quanto riguarda la misurazione del dolore, il gonfiore o la limitazione funzionale.

Nabumetone versus naproxen.

La comparazione tra nabumetone 1 g alla sera contro 500 mg di naproxen due volte al giorno per 14 giorni. Non c'erano significative differenze per quanto riguarda la misurazione del dolore, il gonfiore o la limitazione funzionale.

Effetti indesiderati

Sono riportati tutti i ritiri dai trials. Di tutti i pazienti che hanno ricevuto il nabumetone solo due si sono ritirati per mancanza di efficacia. Tra i gruppi di comparazione c'è stato un ritiro causato dal farmaco: era per mancanza di efficacia nel gruppo del naproxen.

Jenner PN. Nabumetone in the treatment of skin and soft tissue injury. American Journal of Medicine 1987; 83(suppl 4B):101-106

NAPROXENE (Naprosyn, Momendol)

Ci si riferisce a cinque trials con naproxen sodium e uno con naproxen. Quello col naproxen 250 mg è stato riunito con quello del naproxen sodium 220 mg, considerandoli farmacologicamente equivalenti.

Tutte le dosi (220/250 mg, 440 mg, 550 mg) erano superiori al placebo.

In due trials di 169 pazienti è stata data una singola dose di 550 mg di naproxen o il placebo, il naproxen aveva un NNT di 3.0 (2.2 a 4.8) per (come minimo) il 50% del sollievo dal dolore dopo 4-6 ore in pazienti con moderato o severo dolore comparato con il placebo.

In due trials di 257 pazienti è stata data una singola dose di 440 mg naproxen o placebo, il naproxen aveva un NNT di 2.3 (2.0 to 2.9) per (come minimo) il 50% del sollievo dal dolore dopo 4-6 ore in pazienti con moderato o severo dolore comparato con il placebo.

In due trials a 181 pazienti è stata data una singola dose di 220/250 mg di naproxen o placebo, il naproxen aveva un NNT di 3.1 (2.2 - 5.2) per (come minimo) il 50% del sollievo dal dolore dopo 4-6 ore in pazienti con moderato o severo dolore comparato con il placebo.

Cinque dei sei trials riportavano effetti indesiderati. Nausea, vomito, mal di testa irritazione gastrica, vertigini e sonnolenza erano i più comuni effetti indesiderati, ed erano prevalentemente di lieve o moderata severità. Non si sono registrati ritiri dovuti ai farmaci. Per tutte le dosi tutti gli effetti indesiderati sono stati successivamente analizzati e c'erano significativi effetti indesiderati con il naproxene piuttosto che con il placebo, con un rischio relativo di 1,5(1.0 a 2.1) e un NNH di 16(8.2 a 350).

Smith LA, Moore RA, McQuay HJ. Oral naproxen in acute postoperative pain: a systematic review.

KETOPROFENE (Orusis, Flexen)

Non rinvenute revisioni sistematiche. Molto usato per i dolori osteo-muscolari. Nel post-operatorio alcuni lavori

lo indicano più efficace della petidina. Altri lo indicano meno efficace del dexketoprofene (Enantyum). Altri studi lo ritengono leggermente inferiore al diclofenac e al ketorolac.

Alam K, Takroui MS

Analgesic effects of intra-muscular ketoprofen (Profenid) and pethidine for squint surgery in children.

Middle East J Anesthesiol 1999 Feb;15(1):31-8

Anesthesia section, King Abdel-Aziz University Hospital, Riyadh.

Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain.

McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, Munoz G, Mauleon D

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Guy's Hospital, London, UK.

J Clin Pharmacol 1998 Dec;38(12 Suppl):46S-54S

Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults?

Tarkkila P, Saarnivaara L

Department of Anaesthesia, Otolaryngological Hospital, Helsinki University Central Hospital, Finland.

Br J Anaesth 1999 Jan;82(1):56-60

NIMESULIDE (Aulin, Mesulid)

E' un inibitore preferenziale COX-2 e ha minori effetti sulla mucosa gastrica rispetto ai FANS standard, ma non è esente da rischi ad alte dosi. Rispetto al placebo procura serie lesioni gastriche in maniera significativa. Rispetto all'aspirina i rischi sono di minore entità. I ricercatori concordano che il nimesulide deve essere usato attentamente perché come gli altri analgesici può provocare lesioni gastriche.

L'analgesia viene indotta entro 15 minuti dalla somministrazione ed è più alta del diclofenac in maniera significativa.

Does nimesulide induce gastric mucosal damage? "A double-blind randomized placebo-controlled trial".

Kapicioglu S, Baki AH, Sari M, Ozdemir F, Kavgaci H

Hepatogastroenterology 2000 Jul-Aug;47(34):1183-5

Black Sea Technical University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Trabzon, Turkey

Non-steroidal anti-inflammatory agents with selective inhibitory activity on cyclooxygenase-2. Interest and future prospects.

Blain H, Jouzeau JY, Netter P, Jeandel C

Service de medecine interne C et gerontologie clinique, centre Antonin-Balmes, CHU, Montpellier, France *Rev Med Interne* 2000 Nov;21(11):978-88

Gupta SK, Velpandian T, Mathur P, Sengupta S

Comparative analgesic activity of nimesulide and diclofenac by intramuscular route: correlation with pharmacokinetic profile of nimesulide.

Pharmacology 1998 Mar;56(3):137-43

Department of Pharmacology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India.
skgupta@medinst.emet.in

Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H

Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen.

Spine 2000 Jun 15;25(12):1579-85

PIROXICAM (Feldene)

Non sono stati trovati trial per il piroxicam intramuscolare

Piroxicam 20 mg

Tre trials comparano 141 pazienti che hanno assunto piroxicam con 139 con placebo. Una singola dose da 20 mg di Piroxicam è più efficace del placebo ed ha un NNT di 2.7 (2.1 a 3.8).

Piroxicam 40 mg

Un trial compara 15 pazienti che hanno assunto il piroxicam con 15 che hanno preso il placebo. Una singola dose orale di piroxicam 40 mg è più efficace per l'alleviamento del dolore con un NNT di 1.9 (1.2 a 4.3). Tuttavia questo studio è basato su una porzione troppo piccola di pazienti e deve essere preso con cautela.

Edwards JE, Loke YK, Moore RA, McQuay HJ. Single dose piroxicam in acute postoperative pain: a quantitative systematic review. 1999 Cochrane Library, Database of Cochrane Reviews.

FANS NELLA COLICA RENALE

Trenta trials hanno esaminato il diclofenac intramuscolare e un trial ha esaminato il diclofenac rettale. Sei trials hanno esaminato l'indoprofen endovenoso, e due trial hanno guardato al ketorolac intramuscolare.

Molti altri studi sono stati fatti su: spasmofen, scopolamine, prochlorperazine, avafortan, meperidine, dipyron, ketogan, baralgan, hydromorphone with atropine, prochlorperazine, metamizole, papaverine and oxycodone.

Non è possibile confrontare trials con diverse vie di somministrazione, diverse dosi dei farmaci o differenti principi attivi contemporanei. I risultati presentati sotto riguardano i trials che è stato possibile combinare fra loro.

FANS contro placebo

Due trials hanno preso in considerazione il diclofenac 75 mg intramuscolo contro placebo, con 85 diclofenac-pazienti e 96 placebo-pazienti. Entrambi i trials hanno trovato che il diclofenac è significativamente superiore al placebo nel completo sollievo dal dolore.

FANS contro altri analgesici

Non è possibile combinare i dati dai trials dove vi siano diversi principi attivi o dosaggi.

Labrecque M, Dostaler LP, Rousselle R, Nguyen T, Poirier S. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute renal colic. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154:1381-7.

FANS NEL MAL DI SCHIENA

Fans paragonati ad altri interventi farmacologici

Sono stati inclusi nove trials. Solo uno può vantare una valutazione di alta qualità. Questo trial è molto piccolo ma riporta che pazienti basso mal di schiena cronico preferiscono diflunisal 500 mg due volte al giorno piuttosto che Paracetamolo 1000 due volte al giorno. (10/16 contro 4/12 ritiene il trattamento buono o eccellente) Solo tre dei restanti otto trials riportano significativi benefici dei FANS rispetto ad una serie di altri trattamenti. Non è chiaro se ognuno di questi trials sia adeguatamente disegnato per misurare la differenza.

Koes BK, Scholten RJPM, Mens JMA, Bouter LM. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review of randomised clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56:214-223.

DISMENORREA

Il Naproxen (550 mg or 275 mg quattro volte al giorno), l'ibuprofen (400 mg quattro volte al giorno), l'acido mefenamico (250-500 mg quattro volte al giorno) e l'aspirina (650 mg quattro volte al giorno) sono superiori al placebo. Il Paracetamolo (650 mg quattro volte al giorno) non lo è.

I Response rate ratios sono 3.17 (2.72 a 3.70) per il naproxen, 2.41 (1.58 a 3.68) per l'ibuprofen, 2.03 (1.65 a 2.48) per l'acido mefenamico e 1.60 (1.12 a 3.63) per l'aspirina. Ciò dimostra che non c'è reale differenza tra naproxen, ibuprofene e acido mefenamico, con un NNT variante tra 2.4 e 3.0. L'Aspirina ha il più alto NNT di 9.2 dimostrando limitata efficacia. Una comparazione col paracetamolo non dimostra differenze tra quest'ultimo e il placebo.

Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998; 105: 780-9.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Dolore post-operatorio

Ci sono cinque comparazioni attraverso diverse vie di somministrazioni (con ketorolac and diclofenac). Solo uno su tre trials dimostra una diminuzione della percentuale di dolore con la via endovenosa rispetto a quella intramuscolare.

Un trial confronta i FANS per via intramuscolare ed endovenosa con la somministrazione orale all'induzione un'ora prima dell'intervento e dimostra significativamente più bassa percentuale di dolore con entrambe le vie di somministrazione (ev e im) comparate con la somministrazione orale.

Uno dei due trials ha ripetuto questa ricerca con somministrazione intramuscolare contro orale. Alcuni difetti di impostazione nei trials rendono difficile arrivare a risposte definitive.

Colica renale

Un trial riguarda la somministrazione intramuscolare contro quella endovenosa di dipyrone and diclofenac. L'inizio della azione è analgesica era più rapida con la via intramuscolare. In due trials su due l'indometacina endovenosa contro indometacina rettale era associata a miglior sollievo dal dolore (anche, in un trial a dosi minori) Tuttavia tutti i trials positivi riportano miglioramenti da dieci a venti minuti dopo la somministrazione del farmaco, il che è da considerare probabilmente clinicamente rilevante in questo contesto.

Effetti indesiderati

Nei vari lavori vengono riportati i tipici effetti indesiderati da FANS. Quelli legati alla via di somministrazione vengono più spesso collegati per i regimi intramuscolare e rettale. I principali sono: discomfort alla sede dell'iniezione (i.m), diarrea, irritazione rettale e mancata ritenzione della supposta.

Tramèr M, Williams J, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes for acute and chronic pain. Acta Anaesth Scand 1998; 42:71-9.

COMPLICANZE DEI FANS

In una relazione piena di dettagli emerge la seguente situazione. In generale il 7% degli uomini e il 12% delle donne usano analgesici normalmente prescritti mentre rispettivamente il 20% e 30% usano analgesici non prescritti. L'uso di analgesici prescritti aumenta con l'età in uomini e donne, ma l'uso senza prescrizione è simile nei gruppi di tutte le età. I FANS provocano ulcere in molte persone, molti di questi hanno sintomi, incluso il sanguinamento. In

alcuni di coloro che hanno ulcere sanguinanti, esse sono così severe da richiedere il ricovero ospedaliero e possono causare la morte. Questa è una versione semplice e imparziale degli eventi e molti testi dei paesi sviluppati hanno qualcosa come 10 differenti classificazioni per le complicanze del tratto gastrointestinale superiore. Ogni giorno nel mondo almeno 30 milioni persone assumono FANS. Negli Stati Uniti la mortalità legata ai FANS (specie di tipo gastroenterico) è la stessa di quella dell'AIDS e dieci volte superiore di quella del linfoma di Hodgkin.

Rischio-relativo di complicanze gastro-intestinali coi FANS

Drug	Case-control studies [12]	Cohort study [7]	Italian case-control [13]
Nonuse			1.0
Ibuprofen	1.0	1.0	2.1 (0.6 to 7.1)
Fenoprofen	1.6 (1.0 to 2.5)	3.1 (0.7 to 13)	
Aspirin	1.6 (1.3 to 2.0)		
Diclofenac	1.8 (1.4 to 2.3)	1.4 (0.7 to 2.6)	2.7 (1.5 to 4.8)
Sulindac	2.1 (1.6 to 2.7)		
Diflusinal	2.2 (1.2 to 4.1)		
Naproxen	2.2 (1.7 to 2.9)	1.4 (0.9 to 2.5)	4.3 (1.6 to 11.2)
Indomethacin	2.4 (1.9 to 3.1)	1.3 (0.7 to 2.3)	5.4 (1.6 to 18.9)
Tolmetin	3.0 (1.8 to 4.9)		
Piroxicam	3.8 (2.7 to 5.2)	2.8 (1.8 to 4.4)	9.5 (6.5 to 13.8)
Ketoprofen	4.2 (2.7 to 6.4)	1.3 (0.7 to 2.6)	3.2 (0.9 to 11.9)
Azopropazone	9.2 (2.0 to 21)	4.1 (2.5 to 6.7)	
Ketorolac			24.7(9.6 to 63.5)
Note that the Italian case-control study (shaded) compares risk of gastrointestinal event with non-use, while the other two reports make the comparison with ibuprofen.			

Vi sono diverse strategie per prevenire le complicanze dei FANS che non è possibile interrompere (tipicamente per i dolori osteo-muscolari): terapia antisecretiva (omeprazolo 20-40 mg/die per 8 settimane), PPI o misoprostolo, endoscopia, eradicazione dell'elicobacter pylori.

KIM Antonov, DGL Isacson. Prescription and nonprescription analgesic use in Sweden. *Annals of Pharmacotherapy* 1998 32: 485-94.

R Tamblin, L Berkson, WD Dauphinee et al. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Annals of Internal Medicine* 1997 127: 429-38.

D Henry, A Dobson, C Turner. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993 105: 1078-88.

Whittle BJ (1999) Pharmacological approach to the prevention of non steroidal anti-inflammatory drug induced gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31 [suppl 1]: G462-G467

Morise Z et al (1999) Molecular mechanism involved in NSAID- induced gastropathy. *J Clin Gastroenterol* 27 [suppl] 1:S87-89

D Henry, L Lim, L Garcia Rodriguez et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *British Medical Journal* 1996 312: 1563-6.

LA Garcia Rodriguez et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Archives of Internal Medicine* 1998 158: 33-39.

ANTI COX-2

E' noto che i farmaci anti-infiammatori tradizionali inibiscono sia i recettori delle ciclo-ossigenasi 1 (deputate tra l'altro alla produzione di prostaglandine utili alla protezione del tratto gastro-intestinale) sia quelli delle ciclo-ossigenasi 2 (deputati alla produzione di prostaglandine implicate nel meccanismo infiammazione-dolore). Gli anti cox-2 inibirebbero selettivamente solo i recettori del secondo tipo.

Ci sono ancora limitate pubblicazioni a proposito di questi nuovi farmaci sia per il dolore acuto che per quello cronico, benchè studi molto estesi e di alta qualità siano già stati fatti. I trials clinici richiedono molto tempo e ottengono la pubblicazione solo se prolungati. Così mentre c'è una ricchezza di abstracts, abbiamo poche pubblicazioni integrali. Tuttavia assistiamo agli inizi di una letteratura di efficacia nel dolore acuto, nella dismenorrea e nell'artrite ossea e reumatoide.

Ci sono tre rapporti pubblicati sugli effetti sul dolore acuto degli anti cox-2 in studi randomizzati in doppio-cieco. I risultati mostrano che questi farmaci hanno efficacia analgesica equivalente ai migliori attualmente disponibili con NNT di 1,9 (per un paziente che abbia come minimo un sollievo del dolore del 50% dopo sei ore) per il rofecoxib 50 mg e 2.8 per il celecoxib 200 mg

Uno studio randomizzato in doppio cieco ha esaminato l'efficacia del rofecoxib 25 mg e 125 mg in un'unica somministrazione giornaliera, in sei settimane di studio su 219 pazienti con osteo-artrite del ginocchio (età media 64 anni). Le due dosi di rofecoxib erano indistinguibili, ma entrambe erano significativamente migliori del placebo per i risultati di analgesia. Per ora non è stato possibile comparare i risultati di queste con quelli derivati dalla revisione Cochrane sull'osteo-artite del ginocchio.

Uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine, che raffronta il rofecoxib (50 mg/die) con il naprossene 500 mg due volte al giorno), sembra confermare che gli effetti indesiderati a carico del tratto gastro-enterico del primo siano circa la metà del secondo.

EW Ehrich et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1999 65: 336-347.

BW Morrison et al. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clinical Therapeutics* 1999 21: 943-953.

K Malmstrom et al. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo and active comparator controlled clinical trial. *Clinical Therapeutics* 1999 21: 1653-1663.

JE Edwards et al. Oral aspirin in postoperative pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1999 81: 289-297. BW

Morrison et al. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 1999 94: 504-508. Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhea: a systematic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998; 105: 780-9.

Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ, Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group.

N Engl J Med 2000 Nov 23;343(21):1520-8, 2 p following 1528

Institute for Work and Health, Mount Sinai Hospital, and the University Health Network, Toronto, ON, Canada. claire.bombardier@utoronto.ca

OPPIACEI

Sugli oppiacei il dibattito nei recenti mesi è stato abbastanza fitto e si è concluso, per fortuna, con una legge approvata dal parlamento che facilita la prescrizione di tali farmaci, visto che il nostro, tra i paesi sviluppati, è all'ultimo posto in quanto a prescrizioni di oppiacei (solo 87 per milione di abitante in Italia, 2500 in Inghilterra, 6430 in Danimarca. Negli Stati Uniti si parla proprio di "oppiofobia", nozione legata ad una serie di considerazioni errate sulle quali non c'è alcuna evidenza scientifica se non l'evidenza del contrario.

I pregiudizi riguardano clamorose sopravvalutazioni riguardo:

LA TOSSICITA' - Non ci sono evidenze di danni rimarchevoli ad organi o apparati

LA DEPRESSIONE RESPIRATORIA - che si presenterebbe solo in rari casi di somministrazioni incongruamente eccessive endovena e subaracnoidea

LA DIPENDENZA - Nel trattamento del dolore è stata registrata solo in 4 casi su 12000 e in fin dei conti anche quei quattro casi rimangono trattabili.

L'ASSUEFAZIONE La morfina, al contrario dei FANS, non presenta "effetto tetto" e quindi è possibile aumentare la dose fino all'effetto analgesico sperato.

L'EUFORIZZAZIONE del soggetto. Al contrario un effetto collaterale è la sonnolenza, ma solo nei primo giorni del trattamento. Uno studio dimostra che è possibile condurre una vita normale anche assumendo morfina.

PEGGIORAMENTO DELLA QUALITA' DELLA VITA - Questi tipi di valutazione omettono spesso un corretto calcolo costi-benefici, anche in relazione agli aspetti prognostici.

Kloke M, Rapp M, Bosse B, Kloke O

Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. *Support Care Cancer* 2000 Nov;8(6):479-86

Department of Internal Medicine (Cancer Research), University of Essen, Medical School, Germany. ttu070@sp2.power.uni-essen.de

Penson RT, Joel SP, Bakhshi K, Clark SJ, Langford RM, Slevin ML

Randomized placebo-controlled trial of the activity of the morphine glucuronides. *Clin Pharmacol Ther* 2000 Dec;68(6):667-76

Department of Medical Oncology, St Bartholomew's Hospital, London, England. rperson@partners.org

Allsopp T

Pain relief--uncoupling morphine tolerance from dependency.

Trends Neurosci 2001 Feb;24(2):75-6
timothy.allsopp@ed.ac.uk

Light RW, Stansbury DW, Webster JS

Effect of 30 mg of morphine alone or with promethazine or prochlorperazine on the exercise capacity of patients with COPD.

: *Chest* 1996 Apr;109(4):975-81

Department of Medicine, Veterans Affairs Medical Center, Long Beach, Calif., USA.

MORFINA

Per quanto concerne il dolore acuto, la morfina è stata data con iniezione intramuscolare in tutti i trials eccetto in uno in cui è stata usata la via endovenosa. Ci sono dati sufficienti per eseguire una meta-analisi solo per 10 mg di morfina per via intramuscolare. Il NNT per questo dosaggio è di 2,9 (2,6 a 3,6)

Effetti indesiderati minori si presentano nel 34% dei pazienti confrontati con il 23% che avevano assunto placebo. Questi sono significativamente più alti del placebo con un NNH di 9.1 (5.6 a 27). Non c'erano differenze tra morfina e placebo per gli effetti (considerando anche i ritiri dallo studio)

PETIDINA

Non ci sono trials sulla petidina orale o endovena che rispondono ai criteri di inclusione.

Pethidina 50 mg i.m.

Due trials su 104 pazienti non mostrano significativi benefici della petidina 50 mg sul placebo, con un beneficio relativo di 1.7 (0.9 a 3.0)

Pethidina 100 mg

Otto trials su 364 pazienti mostrano significativo sollievo dal dolore rispetto al placebo con un NNT di 2.9 (2.3 a 3.9)

HJ McQuay, D Carroll, RA Moore. Injected morphine in postoperative pain: a quantitative systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999; 17:164-74.

CODEINA

Le meta-analisi si sono basate su otto trials post-chirurgici e su nove trials concernenti l'estrazione di denti.

La codeina 60 mg ha un NNT di 16.7 (11-48).

Vertigini e sonnolenza era significativamente più presenti con la codeina. Mal di testa, nausea e vomito non si sono presentati.

Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative pazienti: Oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997; 69:287-294.

DI-IDROCODEINA

Dihydrocodeina orale vs. placebo

I dati sulla Dihydrocodeina 60 mg non sono disponibili dai trials inclusi. Dihydrocodeine 30 mg (dihydrocodeine tartrate) non era significativamente diversa dal placebo .

Dihydrocodeina orale vs. ibuprofen

L'ibuprofen era significativamente più efficace che la dihydrocodeina 30 mg e 60 mg.

HJ McQuay, RA Moore. An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press March 1998 ISBN 0-19-262718-X.

Koes BK, Scholten RJPM, Mens JMA, Bouter LM. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review of randomised clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56:214-223.

LA PRESCRIZIONE DEGLI OPIACEI NEL DOLORE NON DA CANCRO

Vi sono scarsi lavori sull'uso degli oppiacei al di fuori della terapia per il dolore da cancro. Prevalentemente gli oppiacei vengono prescritti per il dolore neuropatico e in caso di dolore da incidente. Altri casi sono la somministrazione in corso di infarto acuto del miocardio o di edema polmonare acuto.

McQuay HJ. Opioids in chronic pain. *British Journal of Anaesthesia* 1989; 63:213-26.

TRAMADOLO (Contramal, Fortradol)

E' un oppiaceo non prescritto come stupefacente. Ha effetti antidepressivi in quanto inibisce la ricaptazione della serotonina.

La meta-analisi è stata effettuata su nove trials post-chirurgici e nove sull'estrazione dentaria. Tutti i trials dimostrano una significativa superiorità dell'analgesico sul placebo, con un chiaro responso di dose del tramadolo (più alta era la dose più chiaro il beneficio e basso il NNT). Il Tramadolo 100 ha un NNT di 4.6 (3.6-6.4).

ANTIDEPRESSIVI

Gli antidepressivi nel dolore cronico.

Gli antidepressivi sono usati ampiamente per trattare sintomi oltre alla depressione, molti di questi entrano nella categoria del dolore. E' incluso il dolore neuropatico (neuralgia post-herpetica, neuropatia diabetica, sindrome del colon irritabile, disfunzione del giunto temporo mandibolare, dolore facciale atipico e fibromialgia. Nonostante le prescrizioni siano molto rare ci sono serie evidenze derivanti da revisioni sistematiche di trials randomizzati che gli antidepressivi triciclici siano efficaci in diverse di queste condizioni

McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68:217-227.

Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992; 49:205-19.

Volmink J, Lancaster T, Gray S, Silagy C. Treatments for postherpetic neuralgia: A systematic review of randomized controlled trials. *Family Practice* 1996; 13:84-91.

McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311:1047-52.

McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain. *Anaesthesia* 1993; 48:281-5.

Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SF, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *New England Journal of Medicine* 1992; 326:1250-1256.

ANTICONVULSIVI

Gli anticonvulsivi sono utili nella nevralgia del trigemino con un NNT di 2,6 (da 2.2 a 3.3) con sollievo del 50% a 5-14 giorni.

Nessuna evidenza di efficacia nel dolore acuto. Un trial ha confrontato sodio valproato con Ketoprofene nel dolore post-operatorio e non si sono registrate, per il sodio valproato, riduzioni significative rispetto al placebo.

Martin C, Martin A, Rud C, Valli M

[Comparative study of sodium valproate and ketoprofen in the treatment of postoperative pain].

Ann Fr Anesth Reanim 1988;7(5):387-92 Departement d'Anesthesie-Reanimation, Hopital Sainte-Marguerite, Marseille.

Un altro studio confronta carbamazepina (Tegretol) e prednisolone (Urbason, Solu-Medrol) nell'herpes zoster acuto. Un numero significativo minore di pazienti (3/20) aveva nevralgia post-herpetica con prednisolone piuttosto che con carbamazepina 13/20.

Keczkes K, Basheer AM

Do corticosteroids prevent post-herpetic neuralgia?

Br J Dermatol 1980 May;102(5):551-5

Anche i pazienti con dolore neuropatico legato al cancro possono quindi esser trattati con antidepressivi triciclici o anticonvulsivi. Un tentativo terapeutico può essere fatto con una alta dose di dexametasona orale che può essere utile nei casi di rialzo della pressione intracranica, di dolore severo alle ossa, compressione o infiltrazione dei nervi, compressione del midollo spinale o dolore della capsula epatica (a meno che non vi siano

contrindicazioni). In alcune situazioni cliniche, ad esempio pazienti che vomitano, è necessaria la via endovenosa.

La mexiletina non deve essere usata routinariamente come adiuvante analgesico.

Turp JC, Gobetti JP
Trigeminal neuralgia--an update.

Compend Contin Educ Dent 2000 Apr;21(4):279-82, 284, 287-8 passim; quiz 292
Department of Biologic and Materials Sciences, University of Michigan School of Dentistry,
Ann Arbor, Michigan, USA.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Control of pain in patients with cancer - June
2000

TETRAIDROCANNABIDOLO

Accertate le proprietà antiemetiche e antinausea, fondamentali per contrastare gli effetti collaterali nei farmaci usati nella cura dell'AIDS, sono in corso studi per accertare l'efficacia come coadiuvante nel trattamento degli spasmi muscolari nella sclerosi multipla.

Vaughan CW, Christie MJ
An analgesic role for cannabinoids.
Department of Pharmacology, University of Sydney, NSW.

I cannabinoidi hanno significative proprietà analgesiche in modelli animali, particolarmente per gli stati di dolore cronico, ma ci sono ancora pochi studi sugli umani. Recentemente è stato scoperto un sistema di cannabinoidi endogeno con specifici recettori e trasmettitori. Questa scoperta ha indotto i farmacologi a esplorare le potenzialità dei cannabinoidi sintetici selettivamente sugli obiettivi dei disturbi da dolore cronico senza produrre gli effetti associati alla cannabis. Ora sono richiesti buoni trials ben controllati.

Siegling A, Hofmann HA, Denzer D, Mauler F, De Vry J

Cannabinoid CB(1) receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain.
Eur J Pharmacol 2001 Mar 9;415(1):R5-7
CNS Research, Bayer AG, Aprather Weg 18a, D-42096, Wuppertal, Germany

ASSOCIAZIONI

ASPIRINA E CODEINA

La meta-analisi è stata effettuata su due trials post-chirurgici e sei sull'estrazione dentaria. Aspirina 650 mg plus codeina 60 mg hanno un NNT di 5.3 (4.1-7.4) per come minimo il 50% del sollievo dal dolore. Questa dose di aspirina e codeina è significativamente più efficace del placebo.

Aspirina 650 mg plus codeina 60 mg sono state associate con significativo aumento di vertigini sonnolenza e nausea rispetto al placebo.

Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative pazienti: Oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. Pain 1997; 69:287-294.

PARACETAMOLO E CODEINA

Una singola dose orale di paracetamolo 600/650 mg plus codeina 60 mg genera un NNT di 3.1 (2.6-3.9) per (come minimo) il 50% del sollievo dal dolore dopo 46 ore in pazienti con dolore moderato o severo comparato col placebo. Una dose singola da 1000 mg sembra che abbia un NNT meno efficace, ma questo è basato su appena due trials. L'aggiunta di 60mg di codeina è associata con un significativo effetto extra-analgesico se comparato col solo paracetamolo. C'è un 14% in più di responso con la codeina 60 mg a tutte le dosi.

Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. Pain 1997; 70:193-201; currently being updated (and updated data used here) for a Cochrane review.

IL DOLORE NEOPLASTICO

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico del dolore neoplastico sono a disposizione diverse linee guida. Tutte prevedono livelli diversi di trattamento (steps) a seconda dell'intensità e delle caratteristiche del dolore che viene rilevato. Abbiamo scelto le linee guida della Scottish Intercollegiate Guidelines Network - (Control of pain in patients with cancer - June 2000.)

STEP 1: LIEVE DOLORE (non-oppioidi ± adiuvanti)

- paracetamolo
- aspirina
- FANS

Ai pazienti che assumono FANS che sono a rischio di effetti gastro-intestinali è necessario prescrivere misoprostolo 200 mg due o tre volte al giorno oppure omeprazolo 20 mg una volta la giorno.

STEP 2: DOLORE DA LIEVE A MODERATO (oppioidi plus un non-oppioide ± adiuvanti)

Opzioni:

- codeina
- dihydrocodeina
- dextro-propoxyphene
- + step 1 non-oppioidi

Composti analgesici contenenti dosi subterapeutiche di oppioidi per il dolore da lieve a moderato possono essere usati per il controllo analgesico nei pazienti con neoplasie. Se l'effetto di un oppiaceo per il dolore lieve-moderato non è soddisfacente, non è consigliato cambiarlo con un altro dello stesso livello: è più opportuno passare allo step 3. I pazienti con dolore lieve-moderato possono ricevere codeina, dihydrocodeina or dextropropoxyphene più paracetamolo o un FANS.

STEP 3: DOLORE DA MODERATO A SEVERO
(oppioide per il dolore da moderato a severo
plus un non-oppioide ± adiuvante)

Opzioni

Prima scelta

– morfina

– diamorfina

+ step 1 non-oppioidi

alternative

– fentanyl

– hydromorphone

– methadone

– oxycodone

– pentazocina

+ step 1 non-oppioidi

Morfina o diamorfina possono essere usate per trattare il dolore da moderato a severo nei pazienti con neoplasie. La via di somministrazione raccomandata è quella orale, quando possibile. Una prova con oppioidi alternativi deve essere presa in considerazione dove la dose prescritta debba essere limitata a causa degli effetti secondari

Scottish intercollegiate guidelines Network - June 2000

TABELLA RIASSUNTIVA

PRINCIPIO ATTIVO	ACUTO (POST-OPERATORIO)	CRONICO (CANCRO)	DISMENO RREA	OSTEO-MUSCOLARE	EMICRANIA CEFALEA	BAMBINI	EFFETTOTO	MORTE	SANGUINAMENTO	DIPENDEZA	VERTIGINI	VOMITO	NAUSEA	SONNO	PIRISIGASTRICA	STIPSI
PLACEBO	1 SU 6	anche 1 su 3	1 SU 4													
PARACETAMOLO	1000= 4,6	step 1		40% dei pz lo considera = ai FANS			si									
PARACETAMOLO + ASPIRINA		step 1		++	++		si		+							
PARACETAMOLO + CODEINA	1000+60= 2 600+60=3,2															
PARACETAMOLO + PROPIFENAZON																
PARACETAMOLO +DESTROPROPOXIFENE	4,4	step 2														
ASPIRINA	650 MG = 4,4 1200 mg = 2,4	step 1	9,2 restriz di vita 8		+		si	+	+			RR= 3,1	RR= 3,1		RR= 3,1	
ASPIRINA + CODEINA	650+60 = 5,3							+	+		nnh= 25		nnh= 14	nnh= 8,3		
IBUPROFEN	600= 2,4 800=1,6 400= 2,7	step 1	2,6 restriz di vita 2,4	+++	++		si	+	+			RR= 2,1	RR= 2,1		RR= 2,1	
NAPROXENE	550 = 3 1000 = 4,6	step 1	2,4 restriz di vita 3,8	+++	++			+	+			RR= 4,3	RR= 4,3		RR= 4,3	
ACIDO MEFENAMINICO			3	++	+											
KETOPROFENE		step 1		+++	++			+	+			RR= 3,2	RR= 3,2		RR= 3,2	
KETOROLAC	20 MG OS = 1,8 60 MG IM = 1,8 10 MG EV = 3,4	step 1		+++	++			+	+							
DICLOFENAC	50MG = 2,3 100 MG = 1,8	step 1		++	++			+	+			RR= 2,7	RR= 2,7		RR= 2,7	
BROMFENAC (non dispo)	2,2			++	++											
PIROXICAM (feldene)	20 MG = 2,7 40 MG = 1,9			++				+	+			RR= 9,5	RR= 9,5		RR= 9,5	
NIMESULIDE		step 1		***				+/-	+/-							
ANTI COX-2				***												RR= 1,5
MORFINA CLORIDRATO	10 MG IM = 2,9	step3					no									
PETIDINA	100 MG = 2,9															
FENTANIL		step3														
METADONE		step3														
PENTAZOCINA																
CODEINA	60 MG = 16,7	step 2														
DIHYDROCODEIN		step 2														
BUPRENORFINA																
TRAMADOLO	75MG = 5,3 150=2,9															