

L'UTILIZZO DEGLI OPIOIDI NELL'AMBITO TERAPEUTICO DEL DOLORE PEDIATRICO

USE OF OPIOIDS IN THE TREATMENT OF PAEDIATRIC PAIN

Franca Benini

*Responsabile Servizio Terapia Antalgica e Cure Palliative,
Dipartimento Pediatria, Università degli Studi di Padova*

RIASSUNTO

Il ruolo degli oppioidi nel trattamento del dolore pediatrico viene analizzato approfonditamente dall'autore, alla luce delle più recenti acquisizioni farmacocinetiche e cliniche, evidenziando le caratteristiche e, soprattutto, i benefici che questi farmaci possono apportare nell'approccio a questo tipo di paziente. In particolare, vengono elencate alcune sintetiche linee-guida da adottare nel bambino con dolore grave, con una particolare attenzione alla gestione degli effetti collaterali.

Parole chiave

Dolore pediatrico, oppioidi, dosaggi, effetti collaterali, linee-guida

SUMMARY

The role of opioids in the treatment of paediatric pain is deeply reviewed by the author, taking in account the most recent pharmacokinetic and clinical evidence, showing properties and, mostly, advantages associated with these drugs in the approach to this kind of patient. In particular, the author suggests some essential guidelines to be adopted in the children with severe pain, considering also the approach to side effects.

Key words

Paediatric pain, opioids, dosages, side effects, guidelines

INTRODUZIONE

Fino a qualche tempo fa, per un insieme di fattori (alcuni reali altri mistificati) l'uso degli oppioidi in ambito pediatrico era molto limitato. La particolare sensibilità ai derivati dell'oppio nel bambino, il timore dell'asuefazione, la paura della depressione respiratoria e una reale difficoltà nella valutazione e quantificazione del dolore, supportavano un'istintiva riluttanza,

confermata da un'antica tradizione clinica, a non somministrare analgesici maggiori in età pediatrica.

Negli ultimi anni la situazione è cambiata: studi di farmacocinetica e farmacodinamica hanno puntualizzato indicazioni e limiti all'uso di farmaci oppioidi; l'OMS ha stabilito una scala graduata di interventi in base alle caratteristiche e all'entità del dolore; le paure legate alla dipendenza e alla tolleranza sono state ridimensionate; molte le modalità messe a disposizio-

ne per la somministrazione e codificati sono i parametri per un adeguato monitoraggio di efficacia e sicurezza d'uso.¹⁻⁵

Quindi molti "miti" sono caduti e attualmente, nell'ambito del controllo del dolore nel bambino, gli oppioidi occupano un posto rilevante, sia per la loro efficacia che per l'ampia possibilità di utilizzazione clinica.

Infatti la scelta oculata del farmaco in rapporto all'età e al tipo di dolore, una metodologia di somministrazione (timing e via) corretta e un monitoraggio stretto sia dell'efficacia sia degli eventuali effetti indesiderati, permettono di impostare delle terapie farmacologiche efficaci e sicure.^{3,5,7}

Tabella 1
Recettori degli oppioidi
ed effetti farmacologici

Recettore	Effetti farmacologici
$\mu 1$	Analgesia sopraspinale Dipendenza fisica
$\mu 2$	Depressione respiratoria Inibizione della motilità intestinale Bradycardia
κ	Analgesia spinale Sedazione Miosi Inibizione secrezione ADH
δ	Analgesia Euforia Dipendenza fisica
σ	Effetti psicomimetici (disforia, allucinazioni) Midriasi

GLI OPIOIDI IN PEDIATRIA

L'attività farmacologica deriva dal legame con siti recettoriali presenti in molte aree del SNC e a livello periferico (*Tabella 1*).

Sono effetti desiderati e terapeutica-mente utili degli oppioidi, l'analgesia, l'euforia, la rimozione dell'ansia, e l'attenuazione di tutte le risposte integrate all'attivazione del sistema nocicettivo.

Diversi gli effetti collaterali: tolleranza, dipendenza fisica e psichica, depressione respiratoria, nausea, vomito e costipazione. Si possono verificare inoltre, spasmo dello sfintere di Oddi e della muscolatura liscia delle vie biliari, ritenzione urinaria, arrossamenti e sudorazione al volto e alla parte alta del torace, ipotensione e brancospasmo.^{3,5}

I farmaci più frequentemente usati in età pediatrica sono codeina, tramadolo, morfina, petidina, fentanyl e meta-

done (Tabella 2).⁸⁻¹⁴

La morfina è l'oppioide di riferimento, il più studiato e usato in ambito pediatrico, per la gestione del dolore sia acuto che cronico;

Codeina e tramadolo sono oppioidi deboli: hanno una potenza paragonabile al 10% rispetto alla morfina. Questi farmaci trovano indicazione nella gestione del dolore acuto e cronico di media intensità.

La petidina è 10 volte più potente della morfina e poche e molto discusse le indicazioni elettive (pancreatite) e allo stato attuale non sembra presentare alcun beneficio d'uso rispetto agli altri oppioidi.

Il fentanyl è 80/100 volte più poten-

te della morfina e trova il suo utilizzo elettivo in ambito operatorio e intensivo. La rapidità di azione e la breve emivita lo rende il farmaco di scelta per la gestione del dolore procedurale.

Il metadone è un composto sintetico leggermente più potente della morfina, ma con minore capacità di indurre dipendenza. Particolare caratteristica farmacocinetica è la lenta eliminazione, la lunga durata di azione e l'elevata biodisponibilità se somministrato per via orale.

Attualmente si usa nel dolore cronico del bambino e nel divezzamento da altri oppioidi.

Alcune peculiarità farmacocinetiche

e farmacodinamiche condizionano scelte, modalità di somministrazione e monitoraggio degli oppioidi in ambito pediatrico-neonatale.^{2,3,5,12}

MODALITÀ D'USO NELLE ETÀ NEONATALE

Diverso è in età neonatale rispetto alle età successive il numero dei recettori; in particolare diversa è la proporzione in cui sono rappresentati i recettori Mu2 e Mu1: i primi sono più numerosi dei secondi e ciò spiega la particolare sensibilità agli effetti depressori sul respiro.

Il metabolismo dei farmaci oppioidi

Tabella 2
Farmaci oppioidi più usati nel controllo del dolore in ambito pediatrico

<i>Farmaco</i>	<i>Vie di somministrazione</i>	<i>Dose/kg</i>	<i>N. somm./die</i>
Tramadolo	os, ev	1-2mgg	4-6
Codeina	os	0.5-1mg	4-6
Morfina	os, im, sc, ev, os im, sc, iv iv, sc: inf continua:	0.15-0.3mg 0.05-0.1mg 5-30mcg/ora	4 4-6 -
Morfina a lento rilascio	os	0.9mg 0.6	2 3
Fentanyl	ev, os, iv: inf. continua: os	0.05-5mgc/ora 15-20 mcg	
Metadone	os	0.1mg	3-2

Caso clinico 1
Gestione di un bambino con dolore grave

- bolo iniziale di 0.1 mg/kg di morfina ev
- rivalutazione efficacia terapeutica dopo 30' dalla somministrazione
- se il dolore è ancora importante e il bambino non è sedato, ripetere bolo iniziale 0.1 mg/kg
- se il dolore è ancora importante ma il bambino è lievemente sedato, ripetere una dose pari al 50-25% della dose iniziale;
- rivalutazione dopo altri 30'
- se il controllo del dolore è buono, iniziare l'infusione continua di morfina (dose 0.03 mg/kg/ora) prevedendo boli aggiuntivi in caso di recidiva di dolore pari al 50-100% della dose oraria
- se nelle prime 24 ore sono stati necessari diversi boli aggiuntivi per ottenere un buon controllo del sintomo, nelle 24 ore successive, aumentare del 25% l'infusione della dose oraria, oppure, in alternativa, calcolare come dose giornaliera la dose globale di morfina (infusione continua più boli) delle 24 ore precedenti

Caso clinico 2
Trattamento degli effetti collaterali degli oppioidi

- Costipazione: modificazioni della dieta (più liquidi e fibre), uso di blandi lassativi
- Prurito: uso di antistaminici, eventuale cambio di oppioide (per esempio, l'uso di fentanyl è meno gravato dalla presenza di tale sintomo):
- Nausea e vomito: è indicato l'uso concomitante di antiemetici e /o antistaminici
- Sedazione: rivalutare il dosaggio e il timing di somministrazione
- Allucinazioni: rivalutare il dosaggio del farmaco, considerare l'eventuale cambio con altro oppioide, o programmare l'uso di farmaci neurolettici
- Problemi respiratori. Bradipnea: stimolazione del bambino e riduzione delle dosi successive di farmaco; apnea: stimolazione del bambino, ossigenoterapia ed eventuale supporto respiratorio. Situazione acuta: naloxone e intervento rianimatorio

è sovrapponibile per tutte le molecole (unica eccezione il remifentanyl): metabolismo epatico e escrezione renale. Nel periodo neonatale l'emivita degli oppioidi è prolungata, la clearance è ridotta: risultano livelli sierici più alti che si riducono più lentamente. Minore è anche il legame proteico con maggiore quota di farmaco libero e quindi una maggiore quantità di farmaco attivo entra in contatto con i recettori.

Precoce (già dopo 5 giorni di terapia) in ambito neonatale e pediatrico è l'instaurarsi della tolleranza e della dipendenza fisica.

Più limitata è la disponibilità di scelta sulla modalità di somministrazione: la sottocute, la transdermica o transmucosa sono precluse in una buona fascia dell'età pediatrica; la somministrazione PCA è limitata, per lo più, ai bambini di età superiore ai 6 anni; la posologia minima delle preparazioni farmaceutiche della morfina a lento rilascio eccede frequentemente le necessità terapeutiche dei pazienti più piccoli. Sulla base di quanto detto finora, si possono puntualizzare alcune raccomandazioni pratiche d'uso degli oppioidi, in ambito neonatale-pediatrico.

**RACCOMANDAZIONI
PRATICHE PER L'USO
DI OPIOIDI NEL BAMBINO**

- *Gli oppioidi non hanno effetto tetto: a differenza dei farmaci non oppioidi; gli oppioidi non hanno effetto tetto: pertanto la dose corretta è quella che permette un adeguato controllo del dolore, con un accettabile livello di effetti collaterali.*

- *E' importante monitorare l'efficacia a tempi brevi e riproporre immediatamente l'eventuale correzione terapeutica; bisogna "rincorrere" il sintomo.*

La morfina è il farmaco di scelta per la gestione del dolore grave nella maggior parte dei bambini. L'efficacia terapeutica dopo il bolo iniziale di morfina deve essere valutata in maniera ravvicinata (al massimo dopo circa 30 minuti), e l'ulteriore somministrazione di farmaco o modificazione del piano terapeutico, devono essere riprese in considerazione fino a che non si sia instaurato un adeguato e accettabile livello di controllo del dolore (*Caso clinico 1*).

- *Scegliere dose e timing in base all'età e condizioni cliniche e valutare e modificare il dosaggio in base alla presenza di disfunzioni d'organo.* L'età, le condizioni cliniche del paziente (per es. insufficienza epatica, ipodisproteidemia, insufficienza renale, interventi chirurgici, squilibri metabolici sistemici derivati da sepsi, ipovolemia o shock) e la prognosi sono elementi guida fondamentali nella prescrizione del farmaco, nella scelta del dosaggio iniziale e della modalità di somministrazione.

- *Dato il meccanismo recettoriale (con poche eccezioni), è controindicato l'uso concomitante di oppioidi diversi, mentre utile è l'associazione con altre categorie di analgesici (non oppioidi o adiuvanti).*

D'altro canto, quando gli effetti collaterali diventano importanti e precludono il proseguimento della terapia oppioide, risolutivo può essere il ricorso a un oppioide alternativo.

- *E' necessario porre attenzione alla dipendenza: sospendere gradualmente e istaurare adeguato monitoraggio della sindrome di astinenza in corso di terapie di durata superiore a 5 giorni.*

- *E' necessario inoltre porre attenzione alla tolleranza, verificando routinariamente l'efficacia terapeutica e adeguando il dosaggio, e agli effetti collaterali, prevenendoli quando possibile o in alternativa trattando immediatamente (*Caso clinico 2*).*

Molti passi avanti sono stati fatti nella gestione del dolore del bambino in questi ultimi anni, e i farmaci oppioidi costituiscono un elemento essenziale e insostituibile di questo percorso.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Anand KJS, Sippel WG, Aynsley-Green A. Randomized trial of fentanyl anesthesia in pre-term babies undergoing surgery: effects on stress response. *Lancet* 1987; 1:243-248.
- 2) Mc Grath PJ, Unruh AM. Pain in children and adolescent. Amsterdam: Elsevier, 1987.
- 3) Yaster M, Deshpande JK. Management of pediatric pain with opioid analgesics. *J Pediatr* 1988; 113:421-429.
- 4) Maunuskela E, Olkkola K. Pediatric pain management. *International Anesthesiology Clinics* 1991; 29:37-55.
- 5) Schechter NL, Berde CD, Yaster M. Pain in infants children and adolescents. Philadelphia: Williams&Wilkins, 1993.
- 6) Babul N, Darke AC. Evaluation and use of opioid analgesics in pediatric cancer pain. *J Palliat Care* 1993; 9:19-25.
- 7) Third International Symposium on Pediatric Pain. "Children and Pain"- Integrating Science and Care. Philadelphia, Pennsylvania. June 6-9. 1994.
- 8) Collins JJ, Grier He, Kinney HC, Berde CB. Control of severe pain in children with terminal malignancy. *J Pediatr* 1995; 126:653-657.
- 9) Pichard- Leandri E. Strategy of treatment of cancer pain in children. *Rev Med Interne* 1995; 16 suppl 1: 12-15.
- 10) Masera G, Spinetta JJ, Jankovic M, Ablin AR, D'Angio GJ, Van Dongen Melman J, Eden T, Martins AG, Mulhern RK, Oppenheim D, Topf R, Cesler MA. Guidelines for assistance to terminally ill children with cancer: a report of the SIOP Working Committee on psychosocial issues in pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol* 1999; Jan 32 (1): 44-48.
- 11) Krauss BK, Brustowicz M. Pediatric Procedural Sedation ana Analgesia. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999.
- 12) Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ. Pain in Neonates. 2nd Revised and Enlarged Edition. Amsterdam: Elsevier, 2000.
- 13) Oakesll. Assessment and management of pain in the critically ill pediatric patient. *Crit Car Nurs of North America*. 2001 Jun; 13 (2): 281-295.
- 14) Collins JJ. Cancer pain management in children. *Eur J Pain*. 2001; 5 Suppl: 37-41.