**Università degli studi di Genova**

****

***FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA***

*ANNO ACCADEMICO 2015/2016*

**TESI DI LAUREA:**

**“La prescrizione dei farmaci oppiodi nella medicina di famiglia prima e dopo la legge 38/2010”**

*Relatore: Prof. ANDREA STIMAMIGLIO*

*Candidata: ALESSANDRA EMANUEL*

*“A mia mamma Chiara e mio papà Biagio”*

***INDICE***

**INTRODUZIONE**……………………………………………………………………… **4**

I- CAPITOLO: ***IL DOLOR*E**…………………………………………………………….**7**

1.1-FISIOLOGIA DEL DOLORE

1.2 -TIPOLOGIE DI DOLORE

1.3-VALUTAZIONE DEL DOLORE

II- CAPITOLO: ***CLASSI DI FARMACI ANTIDOLORIFICI***…………………… ***13***

2.1- FANS

2.2- FARMACI ANALGESICI OPPIOIDI

III- CAPITOLO: ***INTERVENTI LEGISLATIVI*** …………………………………… ***28***

IV-CAPITOLO: ***LO STUDIO***……………………………………………………… **44**

4.1 METODO

4.2 RISULTATI

V-CAPITOLO: ***CONCLUSIONI*** …......................................................................... .**56**

***BIBLIOGRAFIA***…………………………………………………………………. ***57***

***RINGRAZIAMENTI***……………………………………………………………… ***58***

***INTRODUZIONE***

La definizione ufficiale di dolore è stata delineata dalla IASP, International Association for the Study of Pain, che nel 1979 la descrive come " un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale.”

Il dolore è intrinsecamente legato all'evoluzione della specie umana, è la nostra “sentinella” pronta a scattare quando qualcosa non funziona nel nostro corpo ma purtroppo non tutte le malattie sono curabili e la sofferenza fisica in tali casi resta una cattiva compagna di viaggio con la quale ci si rassegna a vivere quando il dolore non ha più alcuna funzione diagnostica e diviene esso stesso malattia da “curare”, succede ciò in tante patologie degenerative che conducono ad invalidità e tale condizione si accompagna frequentemente alla presenza di dolore persistente che non ha più alcuna funzione biologica, è fine a se stesso. Anche il dolore oncologico non ha alcun senso se non quello, come il precedente, di infliggere una punizione a chi sa di non avere più tanto da vivere. Questo dolore è superfluo, deve essere eliminato e la stessa attenzione merita il dolore acuto post-operatorio, che, benchè di durata più limitata, raggiunge intensità insopportabili e laceranti.

Questi tipi di dolore per lunghi anni in Italia non sono stati adeguatamente curati per condizionamenti culturali di varia natura: il pregiudizio che il dolore sia inevitabile perchè connaturato alla malattia, il vissuto del dolore in chiave spirituale, l'associazione della morfina per uso terapeutico con le sostanze stupefacenti che inducono assuefazione, le difficoltà burocratiche nella prescrizione dei farmaci oppioidi, la resistenza degli stessi malati che non di rado rifiutano l'accesso alle cure con oppioidi ritenendo la morfina un farmaco di fine vita e quindi psicologicamente da respingere,l'accettazione rassegnata alla sofferenza fisica,ecc. Tutti tali elementi hanno impedito di concepire la terapia del dolore come un obbligo terapeutico e un preciso dovere di cura e non un prezzo da pagare sempre e comunque nella malattia facendo si che l'Italia rimanesse per lunghi anni fanalino di coda in Europa per consumo di oppioidi, indicatore utilizzato dall'OMS (Organizzazione mondiale della Sanità) per stimare l'efficacia dei programmi di controllo del dolore da cancro .

Inoltre, per quanto concerne il dolore cronico non oncologico,l'indagine Pain in Europe del 2004 rivelava che nel nostro Paese un quarto della popolazione soffriva di dolore da circa 7 anni ed il 22% in conseguenza di esso si era ammalato di depressione che va ad incrementare il vissuto del dolore e ne amplifica la sua componente emozionale.

Tal problema non riguardava solo l'ambiente ospedaliero ma anche i medici di famiglia infatti emergeva che solo il 20% di loro si interessava oltre alla patologia anche al dolore che l'accompagnava.

Per sradicare tali errate convinzioni nel 2003 a Pisa venne organizzato il primo Convegno nazionale sul dolore che diede inizio ufficialmente alla lotta contro il “dolore inutile” e che fu seguito dalla pubblicazione il 2 giugno 2004 del Manifesto etico contro il “dolore non necessario”sottoscritto da nomi illusri della medicina.

Nel 2005 venne promossa da un gruppo del “Tribunale per i diritti del malato” la “Carta dei diritti sul dolore inutile” con l’obiettivo di dichiarare e tutelare otto diritti ancora troppo spesso violati:

-1) ***Diritto a non soffrire inutilmente:*** ciascun individuo ha diritto a vedere alleviata la propria sofferenza nella maniera più efficace e tempestiva possibile.

- 2) ***Diritto al riconoscimento del dolore:*** tutti gli individui hanno diritto ad essere ascoltati e creduti quando riferiscono del loro dolore

-3) ***Diritto di accesso alla terapia del dolore:*** ciascun individuo ha diritto ad accedere alle cure necessarie per alleviare il proprio dolore.

-4) ***Diritto ad un’assistenza qualificata:*** ciascun individuo ha diritto a ricevere assistenza al dolore, nel rispetto dei più recenti e validati standard di qualità.

-5) ***Diritto ad un’assistenza continua:*** ogni persona ha diritto a vedere alleviata la propria sofferenza con continuità e assiduità, in tutte le fasi della malattia.

-6) ***Diritto ad una scelta libera e informata:*** ogni persona ha diritto a partecipare attivamente alle decisioni sulla gestione del proprio dolore

-7) ***Diritto del bambino, dell’anziano e dei soggetti che “non hanno voce”:*** i bambini, gli anziani e i soggetti che “non hanno voce” hanno lo stesso diritto a non provare dolore inutile.

-8) ***Diritto a non provare dolore durante gli esami diagnostici invasivi e non:*** chiunque debba sottoporsi ad esami diagnostici, in particolare quelli invasivi, deve essere trattato in maniera da prevenire eventi dolorosi.

Parallelamente a tali iniziative, si susseguirono diversi interventi legislativi volti a semplificare la prescrizione e l'uso dei farmaci oppioidi che culminarono nella legge del 15 marzo 2010 n.38 “*Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative ed alla terapia del dolore*” su cui si fonda la tesi.

***I- IL DOLORE***

**1.1 FISIOLOGIA DEL DOLORE**

Il dolore è la percezione di una sensazione spiacevole derivata dall’attivazione dei nocicettori, integrata poi dalle percezioni soggettive.

La trasmissione del dolore prevede una *processazione primaria* che avviene a livello periferico ed una *processazione secondaria*a livello centrale, per cui il dolore viene analizzato, percepito e arricchito di una componente emozionale.

La processazione primaria comprende l’attivazione dei nocicettori, recettori con una soglia elevata, la sensazione dolorosa infatti inizia quando l’intensità di uno stimolo raggiunge una certa soglia a partire dalla quale si verificano dei danni ai tessuti. Questo livello-soglia può essere raggiunto singolarmente (es. puntura di spillo) o attraverso processi di sommazione, con tanti stimoli sottosoglia che si sommano (avviene spesso nel dolore viscerale, dove gli stimoli si sommano spazialmente, oppure nei tessuti, dove gli stimoli si sommano temporalmente).

I nocicettori possono essere divisi in:

 **Meccanocettori ad alta soglia:** sono attivati solo da stimoli meccanici importanti (tagli, punture, forti stiramenti), presenti solo sulla cute e connessi con fibre afferenti Aδ.

 **Meccanotermocettori*:*** sono attivati da stimoli meccanici e da elevate temperature (>45°C). Sono connessi con fibre afferenti Aδ

 **Recettori polimodali:** sono attivati da stimoli di varia natura (termici, meccanici e chimici) sono presenti sia sulla cute che nei tessuti profondi e nei visceri e sono molto sensibili alle variazioni del microambiente biochimico. Sono connessi a fibre C.

 **Recettori viscerali del dolore:** sono coinvolti anche nella regolazione riflessa delle funzioni del viscere stesso. Sono connessi a fibre C e Aδ (circa 8:1)

Normalmente lo stimolo nocicettivo si propaga in senso *ortodromico*(dalla periferia verso il centro), tuttavia è possibile che si verifichi anche una stimolazione *antidromica*di fibre nocicettive sottili (*riflesso assonico*) con rilascio di neuropeptidi, come la sostanza P, che insieme ad istamina e altri mediatori determinano l’infiammazione locale che potenzia la risposta.

Le fibre nervose coinvolte nella conduzione ascendente del dolore sono le *Aδ*e le ***C****.* Le prime sono fibre mieliniche a grosso diametro (quindi rapide), che trasportano il dolore ben definito, mentre le seconde sono più lente perché amieliniche e a piccolo diametro, e trasportano il dolore non ben discriminato. Le fibre Aδ si attivano per prime dando una percezione del dolore breve e intensa, dopodiché si attivano le fibre C che invece danno una stimolazione più ritardata e prolungata.

Intervengono nella nocicezione anche le fibre Aβ che trasportano la meccanocezione, ed hanno un ruolo nelle vie di modulazione del dolore (cancello): infatti appena ci si fa male involontariamente ci si massaggia la parte lesa.

Le fibre Aδ e C giungono ai neuroni di proiezione delle seguenti lamine nelle corna posteriori del midollo spinale:

*Lamine 1 e 5*: qui si trovano i neuroni di proiezione sopraspinale che danno origine alle vie principali di proiezione degli impulsi ai centri superiori.

*Lamina 2*: forma la cosiddetta sostanza gelatinosa di Rolando*,* implicata nella modulazione dell'informazione nocicettiva.

*Lamina 4*: p*e*netrano rami collaterali delle fibre Aβ che si distribuiscono diffusamente alle altre lamine.

Le vie ascendenti che originano dal midollo e si dirigono al talamo comprendono le vie *spinotalamica*, *spinoreticolare*e *spinomesencefalica*: quest’ultima via si dirige al grigio periacqueduttale, che è una stazione di integrazione tra stimoli dolorosi ascendenti e vie discendenti dell’analgesia endogena, che regolano l’intensità della stimolazione.

Le prime due si dirigono invece al talamo soprattutto ai nuclei ventroposteromediale e ventroposterolaterale (VPM e VPL) da cui si originano delle fibre che si dirigono alla corteccia somestesica primaria (aree 3, 1 e 2) che attribuisce alle sensazioni la coscienza e la localizzazione.

Integrazioni con il sistema limbico permettono invece che il dolore richiami alla memoria esperienze simili e che riceva una connotazione emotiva.

Senza giungere ai centri superiori, le afferenze al corno posteriore del midollo spinale possono collegarsi anche, attraverso interneuroni, ai motoneuroni delle corna anteriori, provocando movimenti riflessi come ad esempio la retrazione di un arto colpito da uno stimolo nocicettivo.

Ci sono due meccanismi fisiologici che permettono il controllo del dolore, uno a livello spinale ed uno a livello superiore che agisce attraverso le vie discendenti cortico-spinali:

1-*Teoria del cancello*

Partendo dal controllo a livello spinale, questo viene descritto di norma attraverso la teoria del cancello, in cui il cancello si trova nella lamina 2**.** Su questa lamina intervengono molti neuroni, come:

 *Interneuroni inibitori*(ININ): sono oppioidergici e GABAergici, i primi proiettano brevi assoni nelle lamine 1 e 5 dove inibiscono il rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori dalle terminazioni delle fibre Aδ e C; i secondi intervengono controbilanciando l’attività degli EXIN

 *Interneuroni eccitatori*(EXIN) glutammatergici, le afferenze non nocive meccano-sensibili e le vie discendenti inibitorie serotoninergiche e noradrenergiche.

 *Vie discendenti*: sono soprattutto serotoninergiche e noradrenergiche e giocano un ruolo fondamentale sia attivando gli ININ oppioidergici e GABAergici, sia inibendo le vie ascendenti di trasmissione dolorifica

Il cancello funziona praticamente così: gli ININ collegano le fibre Aδ e C alle fibre Aβ, se si ha un’esclusiva attivazione delle fibre Aδ/C non si ha l’attivazione dell’interneurone inibitorio, per cui lo stimolo nocicettivo giunge intero al midollo spinale e prosegue il suo cammino verso i centri superiori (cancello aperto).

Se insieme al dolore giunge una stimolazione meccanica (es. massaggio di una zona cutanea traumatizzata) si ha l’attivazione anche delle fibre Aβ, che attivano l’interneurone inibitorio regolando in negativo la stimolazione nocicettiva al midollo spinale, che quindi si indebolisce di molto (cancello chiuso).

In tutto ciò, comunque, intervengono sempre dall’alto le vie discendenti inibitorie.

2- *Vie discendenti corticospinali*

Sono soprattutto serotoninergiche e noradrenergiche ma anche oppioidergiche, hanno origine dalla corteccia, dal grigio periacqueduttale e dal nucleo magno del rafe (formazione reticolare) e scaricano sulle corna posteriori del midollo spinale, chiudendo ulteriormente il cancello.

Esistono farmaci (sostanzialmente antidepressivi) che aumentano la produzione di noradrenalina e serotonina, per cui vengono utilizzati come adiuvanti nella terapia del dolore.

**1.2 TIPOLOGIE DI DOLORE**

Il dolore è stato classificato in molteplici tipologie.

1- Classificazione secondo un MECCANISMO PATOGENETICO:

-*DOLORE NOCICETTIVO* quello che compare in seguito ad un evento lesivo (per esempio un trauma o un intervento chirurgico). Lo stimolo viene percepito a livello periferico e trasmesso al sistema nervoso centrale, dove viene memorizzato. Può essere ***somatico***, se causato da una lesione dei tessuti (soma), come la pelle e i muscoli, o ***viscerale*** se causato da alterazioni a carico degli organi interni. L'intensità del dolore è correlata all'entità del danno subìto e si risolve, in genere, al risolversi della causa.

*-DOLORE NEUROPATICO* è un dolore continuo, che si manifesta in assenza di stimoli, oppure come conseguenza di stimoli talmente lievi da essere normalmente innocui (allodinia) o poco dolorosi (iperalgesia). Questo tipo di dolore può essere attivato da lesioni o alterazioni del sistema nervoso centrale o periferico ma, secondo gli studi più recenti, anche da traumi di varia natura ed intensità. Tra le cause scatenanti, il piede del diabetico e altre neuropatie correlate alla malattia, le infezioni da herpes, l’amputazione, la paraplegia. In alcuni casi, inoltre, il danno neuropatico può manifestarsi come un’assenza di sensibilità a stimoli dolorifici, al calore o al tatto.

*-DOLORE MISTO*è un dolore con caratteristiche tipiche sia del dolore nocicettivo che del dolore neuropatico ed è probabilmente quello di più frequente riscontro sia nel dolore cronico oncologico che in molte altre patologie di frequente osservazione ambulatoriale come il comune mal di schiena, alcune lombosciatalgie, il dolore toracico, ecc.

*-DOLORE PSICOGENO* l'insieme di tutti quei dolori di natura psicosomatica maggiormente riscontrabili in soggetti con carattere ansioso ed emotivo o che vivono situazioni di stress. Sono dolori che si auto perpetuano e durano a lungo anche quando è superato l'evento scatenante. Gli studi hanno evidenziato la notevole correlazione fra vari tipi di fattori stressanti e processi biologici, biochimici, neuroendocrini ed immunitari che possono correlarsi al dolore.

2 Classificazione in base alla DURATA:

- *DOLORE ACUTO* quando lo stimolo lesivo si accompagna a una serie di reazioni di difesa che tendono a compensare o allontanare la causa del dolore stesso, spesso con attivazione di alcune funzioni neurovegetative (aumento dell'attività respiratoria, tachicardia, aumento della pressione arteriosa) e ansia.

*-DOLORE CRONICO* dolore che perdura per almeno 3 mesi o che permane oltre il tempo normale di guarigione (Bonica, 1953), viene meno la sua utilità biologica e diviene essa stessa vera e propria malattia. Può determinare modificazioni affettive e comportamentali, può condurre a invalidità o disabilità, con il rischio di incidere negativamente sulla qualità di vita e sulle perfomance lavorative. Nel dolore cronico, infatti, si sviluppano gradualmente debolezza, disturbi del sonno, perdita dell'appetito e depressione. Il risultato ultimo è spesso l’isolamento sociale. Mal di schiena, emicrania, artrosi, nevralgie, dolori alle articolazioni, fuoco di Sant’Antonio sono alcuni esempi di malattie caratterizzate da dolore che, se non diagnosticato in tempo e curato in modo adeguato, può cronicizzarsi. Il 7% dei casi di dolore cronico è legato alle forme tumorali, nel qual caso si parla di dolore oncologico. Questo dolore si presenta come un dolore acuto, ma nel tempo diviene un classico dolore cronico che, soprattutto nelle fasi avanzate della malattia, assume le caratteristiche di "dolore globale", ovvero di vera e propria sofferenza personale che riconosce cause non soltanto fisiche, ma anche psicologiche e sociali, che lo sostengono e lo perpetrano.

***1.3 VALUTAZIONE DEL DOLORE***

Esistono diversi tipi di scale di misurazione del dolore, suddivise in due grandi categorie: *scale multidimensionali* e *scale unidimensionali.*

-***LE SCALE MULTIDIMENSIONALI***(Mc. Gill Pain Questionary, Wisconsin-Madison, Brief Pain Inventory ecc.) più complete e sensibili, misurano le diverse componenti del dolore (sensoriale, affettiva, cognitivo-valutativa), ma per la loro complessità, sono utilizzate solo nella pratica clinica.

-***LE SCALE UNIDIMENSIONALI*** (VAS, NRS, VRS) misurano solo l’intensità del dolore, e per la facilità di utilizzo sono un ottimo strumento di autovalutazione: è lo stesso paziente a misurarsi l'intensità del dolore:

-VAS (Scala Visiva Analogica) La scala è una retta di 10 cm con due estremità che corrispondono a “nessun dolore” e “massimo dolore” (il massimo di cui si ha avuto esperienza). Quantifica ciò che si percepisce come dolore oppure come sollievo, nel complesso, senza rintracciare quale componente abbia un ruolo maggiore.  -VRS (Scala verbale) La scala verbale semplice, sempre unidimensionale, ripropone l’asta di 10 cm in cui la scelta viene facilitata (ma anche condizionata) dalla presenza di aggettivi che quantificano il dolore. Si ottengono migliori risultati quando vi sono almeno sei livelli di intensità.  -NRS (Scala numerica) Si considera una scala da 0 a 10 in cui a 0 corrisponde l’assenza di dolore e a 10 il massimo di dolore immaginabile.  -Wong-Baker faces Pain Rating Scale Scala di valutazione del dolore utilizzata per i bambini fra i 3 e gli 8 anni di età. Si basa sull’indicazione da parte del bambino di una faccia, tra una serie di sei, in cui si rispecchia in quel momento, ovvero che rappresenta l’intensità del dolore che sta provando.

**II- CLASSI DI FARMACI CONTRO IL DOLORE**

***2.1 FANS (FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI)***

*EFFETTI TERAPEUTICI:*

***1-*** AZIONE ANTINFIAMMATORIA

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono farmaci che vengono impiegati nei processi flogistici, integrando bene la loro azione con quella dei corticosteroidi (anch’essi antinfiammatori): entrambe le classi, infatti, agiscono su diverse tappe nella sequenza dell’infiammazione interrompendola, e arrestando quindi i segni e i sintomi tipici dell’infiammazione stessa (tumor, rubor, dolor, calor, functio laesa).

2- AZIONE ANTIDOLORIFICA

Questi farmaci, oltre che antinfiammatori, sono anche analgesici perché i fattori dell’infiammazione sono anche in grado di abbassare la soglia del dolore.

Nell’ambito del dolore, i FANS sono molto validi contro quello nocicettivo di tipo infiammatorio come quello di natura osteoarticolare, derivante da un ascesso dentale, un trauma ecc.: questo è un motivo per cui la terapia con i FANS va iniziata il più precocemente possibile, in modo da far sì che il dolore venga possibilmente ridotto se non interrotto, impedendo all’organismo di organizzarsi su sensazioni nocicettive intense. Nella scala di terapia del dolore infiammatoria, redatta dall’OMS, l’uso dei FANS è al primo posto.

3- AZIONE ANTIPIRETICA

le citochine infiammatorie, inoltre, disregolano il termostato ipotalamico, facendo produrre prostaglandina E2 (PGE2) che è l’unica in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Questa prostaglandina aumenta la produzione di cAMP, che stimola la produzione di calore nel centro della termoregolazione. Bloccando anche le prostaglandine, i FANS possono essere usati anche come ***farmaci antipiretici ( in particolare l'acido acetilsalicidico ed il paracetamolo)***

*4: ANTIAGGREGANTE PIASTRINICO*

*MECCANISMO D'AZIONE*

I FANS, sostanzialmente, controllano la produzione dei cosiddetti *eicosanoidi*(prostacicline, prostaglandine, trombossani), liberati nella sede dell’infiammazione in seguito alle lesioni a carico delle membrane cellulari: questi mediatori, infatti, derivano dall’acido arachidonico, che a sua volta proviene dai fosfolipidi di membrana divenuti liberi, che vengono trasformati grazie alla fosfolipasi A2.

L’acido arachidonico può poi subire due diversi destini:

 Attraverso le *lipossigenasi*si producono leucotrieni (LTB4, LTD4)

 Attraverso le *ciclossigenasi*(COX) si producono prostaglandine, prostacicline, trombossani

I FANS inibiscono l’azione delle COX.

Le COX possono essere di due tipi:

***COX1***: codificata dal cromosoma 9, ha un ruolo nel mantenimento dell’omeostasi di vari tessuti; tra le sue azioni principali si ha il controllo della secrezione mucosa gastrica (che crea gastroprotezione), il controllo dell’aggregazione piastrinica, la regolazione del flusso ematico renale. È un enzima costitutivo, cioè sempre presente nell’organismo.

***COX2***: codificata dal cromosoma 1, originariamente è stata correlata proprio con il processo infiammatorio, infatti lo stimolo flogogeno è in grado di indurre la sua sintesi (è quindi un enzima inducibile). È vero che la COX2 è presente nei tessuti infiammati, però si è visto che ha anch’essa funzioni fisiologiche, come un controllo del rene, un ruolo nella guarigione delle ferite, nella riproduzione femminile, nella riparazione ossea e soprattutto nell’ambito cardiovascolare. Questo concetto è alla base dei problemi che creano i farmaci inibitori selettivi della COX2 (detti coxib, vedi dopo).

CLASSIFICAZIONE DEI FANS

Sulla base del fatto che esistono almeno due COX, e avendo stabilito che la COX2 è quella responsabile dell’infiammazione, si è cercato di caratterizzare i farmaci sulla selettività verso le COX:

*-Farmaci non selettivi*: i più comuni FANS usati, agiscono indifferentemente su entrambe le COX.

Si differenziano a sua volta in ACIDI e NON ACIDI.

Quelli ACIDI derivano dall' ACIDO ENOLICO (più lunga emivita quindi necessitano di un'unica somministrazione giornaliera ma con molti effetti collaterali) e dall'ACIDO CARBOSSILICO molto più usati in cui troviamo i derivati dall'ACIDO SALICIDICO (Aspirina) e i derivati dall'ACIDO ACETICO.

*- Farmaci di nuova sintesi*: sono i Coxib,questi farmaci inibiscono selettivamente le COX2. Sono pericolosi dal punto di vista cardiovascolare perché causano ischemia, infarto e ictus. Sono inoltre antiaggreganti ma protrombotici: questo è dovuto allo squilibrio nelle funzioni di prostaglandine, prostacicline e trombossani tra COX1 e COX2; cioè, sulla cellula endoteliale sono espresse sia COX1 che COX2, entrambe che producono prostaciclina che fa vasodilatare ed è antiaggregante sulle pareti del vaso. Sulle piastrine però c’è solo la COX1, che fa sintetizzare trombossano, che invece vasocostringe e promuove l’aggregazione tra le piastrine a formare il tappo piastrinico (e aumenta il rischio di trombosi).

I FANS non selettivi inibiscono COX1 e COX2 e l’effetto prevalente è antiaggregazione tra le piastrine (predomina il blocco sul trombossano).

I vantaggi dell’uso dei Coxib, però, sono un alto effetto analgesico in patologie reumatologiche come l’artrite reumatoide, un minore effetto dannoso a livello gastrointestinale e si pensa anche che possano prevenire le neoplasie intestinali più efficacemente dei FANS non specifici.

Tuttora in commercio i farmaci appartenenti a questa classe sono:

*Etoricoxib* (*Arcoxia*): usato per l’osteoartrosi, l’artrite reumatoide, la spondilite anchilosante e l’atrite gottosa acuta

*Celecoxib* (*Celebrex*): usato nell’osteoartrosi, nell’artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante

*Parecoxib*(*Dynastat*): si usa a breve termine nel dolore post-operatorio.

*-Inibitori preferenziali delle COX2*: es. Aulin (nimesulide) Oggi è un farmaco meno usato rispetto al passato poiché molto epatotossico: questo è un motivo per cui molti paesi hanno deciso di sospenderne la vendita.

-*Paracetamolo*: nasce verso la fine dell'800 come metabolita della fenacetina che ai tempi veniva usata come antinfiammatorio ma arrecava gravi danni renali. Il paracetamolo, a differenza del precursore, non ha tossicità renale a dosaggi terapeutici però diventa molto labile davanti ai perossidi dell'ambiente in cui si presenta per cui non può essere utilizzato come antinfiammatorio perchè l'ambiente infiammato è ricco di radicali dell'ossigeno quindi è un FANS perchè inibitore delle COX ma solo con azione antidolorifica e antipiretica, manca anche dell'azione antiaggregante venendo degradato dai perossidi ematici.

CINETICA

**ASSORBIMENTO**

I FANS vengono assunti solo per bocca, hanno biodisponibilità in genere alta (tra il 70 e il 90%). L’assunzione va preferita a stomaco pieno (per evitare effetti irritanti), la presenza di cibo non costituisce comunque un problema perché l’assorbimento non viene particolarmente limitato.

**DISTRIBUZIONE**

I FANS hanno una distribuzione buona (si distribuiscono in un volume di liquidi pari a quello dei liquidi extracellulari). La quota di legame alle proteine plasmatiche è del 99%, e questo può essere un problema se vengono somministrati insieme ad altri farmaci che si legano molto (sono stati visti fenomeni di spiazzamento con il Warfarin).

**METABOLISMO**

I FANS sono metabolizzati a livello epatico attraverso le reazioni sia di fase 1 che di fase 2, in caso di sovradosaggio può esserci saturazione dei sistemi metabolizzanti

**ELIMINAZIONE**

Sono prevalentemente eliminati per via renale, (pochi hanno anche una componente di eliminazione biliare). Il sistema di eliminazione per via urinaria può saturarsi in caso di sovradosaggio di farmaco, allungandone l’emivita.

**EMIVITA**

E' tra le 3 e le 5 ore per i derivati acidi classici, un po’ più lunga per i derivati degli acidi enolici.

**EFFETTI COLLATERALI**

1. *- GASTROPATIA DA FANS*:caratterizzata da pirosi, dolore retrosternale, ulcerazioni multiple e sanguinamenti. Di solito si manifesta dopo somministrazioni ripetute ma può anche essere molto precoce. Essa si sviluppa principalmente per inibizione dell'azione delle prostaglandine che hanno un effetto protettivo sulla mucosa gastrica, a questo si aggiunge anche l'effetto irritante diretto dovuto alla natura debolmente acida dei FANS. (Il paracetamolo è l'unico a non indurla).
2. *- NEFROPATIA da FANS* con necrosi papillare e nefrite interstiziale cui si aggiunge l'azione di riduzione della filtrazione per mancata vasodilatazione mediata dalle prostaglandine, il problema riguarda soprattutto gli anziani.
3. - *RISCHIO EMORRAGICO* per diminuità adesività delle piastrine.
4. - *NECROSI EPATICA CENTROLOBULARE*
5. - *SINDROME di REYE* nei bambini che assumono FANS in concomitanza di infezioni virali
6. - *REAZIONI DI IPERSENSIBILITA'* la via dell'acido arachidonico non potendo seguire le reazioni catalizzate dalle ciclossigenasi segue solo quelle catalizzate dalle lipossigenasi con una consequenziale iperproduzione di leucotrieni i quali in tal caso provocano il fenomeno noto come “asma da leucotrieni”.

**2.3 FARMACI OPPIOIDI**

I tipi di dolore su cui agiscono gli oppiacei sono il dolore *nocicettivo acuto, nocicettivo da danno tissutale* e *il dolore neuropatico da danno alla fibra nervosa.*

Gli oppiacei agiscono meglio però sul dolore nocicettivo, soprattutto se cronico (che ha una facilitazione nella trasmissione del dolore e una minore attivazione dei circuiti di analgesia endogena).

*FARMACODINAMICA*

Gli oppiacei agiscono su 3 recettori nello specifico: **μ**, **k** e **δ**, denominati più recentemente **MOR**, **KOR** e **DOR.**

Ai recettori MOR è correlata l’azione analgesica a livello centrale, i KOR si trovano di più nel midollo, mentre la funzione dei DOR è ancora poco conosciuta forse sono responsabili delle azioni collaterali degli oppiacei che agiscono sul tono dell’umore.

Questi recettori sono tutti associati a *proteine G***,**  sono in grado di trasformare stimoli derivanti dal legame con sostanze agoniste in modifiche biochimiche e funzionali all'interno della cellula stessa mediante l'azione di un secondo messaggero che in genere è l'cAMP, in termini funzionali le conseguenze sono due: l' *inibizione dell'enzima adenilciclasi* e *l'aumento della conduttanza del k e riduzione di quella del Ca* che conducono a minor disponibilità energetica cellulare e ridotti scambi ionici fra interno ed esterno della cellula per cui il neurone si trova in uno stato ipofunzionale e lo stimolo doloroso non riesce a proseguire.

Il ligando naturale di questi recettori è dato dagli oppioidi endogeni, peptidi piuttosto corti che comprendono *encefaline*, *endorfine*e *dinorfine*. Questi peptidi si formano dalla POMC, condividono una sequenza amminoacidica (tyr-gly-gly-phe-met o leu) che probabilmente conferisce agli oppioidi endogeni la capacità di legarsi coi propri recettori.

I recettori meglio identificati tra tutti sono i *MOR*, che sono stati individuati soprattutto nel grigio periacqueduttale, dove sarebbero responsabili di un’azione inibitoria sulle terminazioni GABAergiche (che sono inibitorie): viene così a mancare l’inibizione sulla via discendente inibitoria del dolore, favorendo un miglior controllo del dolore stesso. Gli oppioidi però attivano anche la via ascendente, cioè attraverso i recettori MOR è anche favorito il rilascio di noradrenalina e serotonina che nella via ascendente smorzano la trasmissione del dolore. Un altro punto cruciale in cui si trovano i recettori MOR sono le corna posteriori del midollo spinale, in cui probabilmente si ha un controllo della via ascendente di trasporto della sensibilità nocicettiva.

Il problema legato alla somministrazione di oppiacei è che questi legano tutti i recettori MOR anche in tutto il resto dell’organismo, dando effetti un po’ ovunque.

*CLASSIFICAZIONE DEGLI OPPIACEI*

Gli oppiacei, a seconda della loro azione sui recettori, vengono classificati in:

 ***Agonisti***: attivano il recettore come il ligando endogeno. Questi si dividono ancora in agonisti forti ed agonisti deboli a seconda dell'efficacia, in più quest'ultimi hanno un effetto tetto oltre il quale la loro azione analgesica termina per cui bisogna passare agli agonisti forti.

 ***Agonisti parziali***: attivano alcuni recettori ma non tutti. Un paziente in trattamento con agonista parziale che passa all’agonista pieno vede un aumento dell’effetto analgesico, ma se si fa il contrario l’effetto ovviamente viene ridotto.

 ***Antagonisti***: si legano al recettore creando un ingombro sterico che impedisce il legame del ligando endogeno.

A. AGONISTI DEBOLI

In questa classe l’oppiaceo più importante è la **codeina** (o **metilmorfina**), un oppiaceo naturalmente contenuto nell’oppio. La codeina è più debole della morfina perché deve essere metabolizzata prima di legarsi al recettore. Un altro agonista debole è il **tramadolo** (*Contramal*), che agisce sul recettore degli oppioidi ma aumenta anche la quantità di NA e serotonina, con anche un effetto più diretto sulla via ascendente (sarebbe più efficace teoricamente nel dolore neuropatico). Infine, il **tapentadolo** (*Palexia*) ha la componente oppiacea anche questo, ma inibisce la ricaptazione della sola noradrenalina provocando qualche effetto indesiderato.

B. AGONISTI FORTI

Sono i farmaci utilizzati nella fase finale della scala del dolore. Il più importante è la **morfina**, la cui dose di riferimento è 10 mg (una fiala); altri sono l’**idromorfone** (*Jurnista*), che sembrerebbe più potente della morfina (agendo a dosi più basse), però il numero di recettori su cui agire è uguale per tutti i farmaci, quindi in pratica come efficacia non cambia niente.

Ancora, in questa classe esistono l’**ossicodone** (*Ossicontin*), che è praticamente morfina ma, dato che ha un nome commerciale che non lascia intendere che si tratti di un oppiacei, evita al paziente l’ansia di subire un trattamento farmacologico importante; il **metadone** (somministrabile praticamente solo per bocca con una dose di 10 mg) e la **meperidina** (*Demerol*), che causava convulsioni e quindi è stata abbandonata. Infine c’è l’**eroina** (**diacetilmorfina**), che rispetto alla morfina attraversa meglio la barriera ematoencefalica e quindi è più rapida, ma anche questa deve essere trasformata in morfina.A questa classe appartengono anche gli **oppioidi sintetici derivate dalle fenilpiperidine e dalle piperidine (** alla prima classe appartengono il **Fentanyl, Remifentanil,...),** nascono per smorzare il dolore intraoperatorio vista la loro durata brevissima (10 min) sono adatti a tal funzione senza causare eccessiva depressione centrale come succederebbe si usasse la morfina.

Un’ulteriore elaborazione di questi sono i derivati piperidinici che non hanno effetti importanti a livello centrale: un esempio di questi è il **loperamide** (*Imodium*), utilizzato nella terapia della diarrea profusa.

C. AGONISTI PARZIALI

Il più noto oppiaceo di questa classe è la **buprenorfina** (*Temgesic*, *Subbutex*), c.d. per le sue proprietà agoniste parziali a livello del recettore MOR (ad alte dosi diventa anche qui antagonista ) e antagoniste a livello del recettore KOR.

D. ANTAGONISTI

I più noti solo il **naloxone** (*Narcan*), il **naltrexone** e il **metilnaltrexone**. Non sono analgesici.

*FARMACOCINETICA*

**MORFINA**

 *Somministrazione*: avviene per via parenterale (cioè per vie diverse dall’assorbimento intestinale), perché somministrandola per bocca subisce l’effetto di primo passaggio epatico e quindi non si sa quanta ne arriva attiva in circolo (le dosi date per os sono comunque molto più alte di quelle date per via parenterale).

*Legame alle proteine e metabolismo*: la morfina è poco legata alle proteine plasmatiche e viene metabolizzata per glucuronazione creando un metabolita ancora attivo

 *Escrezione*: avviene per via renale.

 *Emivita*: è di circa 2 ore, anche se l’effetto sul recettore è un po’ più lungo (si danno 4 somministrazioni di morfina al giorno per coprire le 24 h).

**CODEINA**

È un profarmaco in quanto prima di agire va demetilata, viene metabolizzata ad opera del citocromo 2D6, poco rappresentato a livello epatico, che comunque è espresso in maniera soggettiva. Questo è un problema per la codeina perché ci vuole un po’ di tempo prima che si attivi, e in certi pazienti non funziona perché non viene attivata a sufficienza. Essa inoltre viene utilizzato come calmante della tosse.

**METADONE**

Il metadone ha una cinetica diversa e si somministra per os (sciroppo), esiste anche in fiale ma si usa raramente. Si lega molto alle proteine plasmatiche ed è metabolizzato lentamente, quindi ha un’emivita più lunga (12-40 h), questo è il motivo per cui è stato scelto come terapia sostitutiva nei tossicodipendenti. Il metadone fino a un po’ di tempo fa era somministrabile solo ai tossicodipendenti, e non veniva dato ai pazienti che soffrivano di dolore da massa tumorale (a meno che non si dichiarassero tossicodipendenti).

**OSSICODONE**

L’ossicodone si somministra bene per bocca, è simile alla morfina, viene metabolizzato dando un metabolita parzialmente attivo. Ha un’emivita di circa 2 ore, oggi si usano compresse a rilascio lento.

**TRAMADOLO e TAPENTADOLO**

Il tramadolo è un profarmaco come la codeina, deve essere trasformato in un prodotto demetilato dal citocromo 2D6 (quindi anche qui funziona su alcuni pazienti e su altri no). L’emivita è circa 6 ore. Inibisce il reuptake di noradrenalina e serotonina.

Il tapentadolo è simile al tramadolo ma, come già detto, inibisce solo la ricaptazione della noradrenalina.

**DERIVATI DELLE FENILPIPERIDINE**

Il fentanyl ha un effetto rapido, passa molto velocemente la barriera ematoencefalica (5 min). L’effetto è breve ma l’emivita è relativamente lunga perché richiede metabolizzazione. Oggi si usa di più il remifentanyl, perché agisce in 1 – 1,5 minuti e viene metabolizzato dalle esterasi plasmatiche, con un’emivita di 8-20 minuti. Oggi si usa anche come cerotto, che è molto comodo per certi pazienti (soprattutto quelli con tumore) ma può dare origine a dei sovradosaggi perché il paziente, soprattutto nelle fasi finali del tumore, può avvertire comunque dolore.

**BUPRENORFINA**

La bruprenorfina è un agonista parziale sui recettori MOR, ma non si è ancora ben capito che azione abbia sugli altri recettori. È potente, si usa quindi a dosi basse, se si usa come analgesico si somministra per via sublinguale (l’assorbimento è molto rapido). Alzando un po’ la dose si saturano i sistemi e quindi si passa da una cinetica di primo ordine a una cinetica di ordine zero: questo spiega perché la bruprenorfina si possa usare nei tossicodipendenti, in cui la si somministra in dosi altissime che vengono metabolizzate lentamente e si dissociano lentamente dal recettore, per cui l’effetto dura a lungo.

**NALOXONE, NALTREXONE, METILNATREXONE**

 Il N*aloxone* (*Narcan*) va somministrato solo per via parenterale, si usa in caso di sovradosaggio acuto da oppiacei come antidoto perché interrompe nel giro di qualche minuto l’effetto degli agonisti: viene somministrato ai tossicodipendenti ma anche ai pazienti che hanno subito errori di prescrizione. La durata però è di circa 1 ora, quindi bisogna assumerne parecchie dosi.

 Il Naltrexone ha un’emivita molto più lunga ma non lo si può usare nelle intossicazioni acute perché non funziona come antidoto, serve soprattutto nei tossicodipendenti per mantenere una disassuefazione già ottenuta: ad esempio, se un tossicodipendente in trattamento con naltrexone assumesse eroina, questa non funzionerebbe perché il naltrexone occupa tutti i recettori.

 Il Metilnaltrexone viene usato per os, anche se si assorbe pochissimo e a fatica: serve per contrastare la stipsi nei trattamenti cronici da oppioidi.

*EFFETTI INDESIDERATI*

1- *DEPRESSIONE RESPIRATORIA*: è potenzialmente il più serio degli effetti prodotti dagli oppioidi ed è uno dei motivi che ha determinato un importante freno all'uso di tali farmaci su basi non sempre giustificate perchè la sua prevalenza nell'assunzione cronica è dell'1% e spesso si accompagna a fattori prevedibili come la somministrazione di una dose eccessiva, accumulo del farmaco per ridotta funzionalità renale o disidratazione, concomitanti patologie polmonari o l'uso concomitante di farmaci depressivi a livello SNC. E' conseguente all'occupazione dei chemocettori a livello bulbare con diminuzione della sensibilità allo stimolo ipercapnico

La depressione respiratoria risponde alla somministrazione di naloxone come antidoto.

**2-***SEDAZIONE*: ha un'incidenza stimata fra il 10-20% dei casi e si presenta frequentemente agli inizi del trattamento. Si associa in genere a sonnolenza e confusione ma tende a risolversi spontaneamente in pochi giorni per il sopraggiungere della tolleranza.Eziopatogeneticamente sembra collegata all'attività anticolinergica degli oppioidi.

3-*NAUSEA e VOMITO*: con incidenza fra il 10- 40% in base all'oppioide utilizzato e allo stadio della malattia oncologica se si somministra per tal motivo. Frequenti soprattutto all’inizio della terapia, perché il centro del vomito si trova in una zona del cervello non protetta dalla barriera ematoencefalica e per stasi gastrica. Per ridurre quest’ultimo effetto si fanno somministrazioni molto graduali dell’oppiaceo, partendo da dosi molto basse, in modo che il centro del vomito si abitui.

5-*ALTERAZIONE DELLA MOTILITA' GASTROINTESTINALE* con stipsi (perché il plesso mioenterico è pieno di recettori MOR) e blocco della peristalsi propulsiva.

6-*RALLENTAMENTO DELLO SVUOTAMENTO VESCICALE*(attenzione al trattamento di pazienti con patologie come il carcinoma prostatico).

**7-***ALTERAZIONE DELLA PRODUZIONE E DEL RILASCIO ORMONALE DEL SISTEMA IPOTALAMO-IPOFISARIO**(CRH e GnRH)* tale da coniare il termine “endocrinopatia da oppioidi”. Questo fenomeno si presenta però in modo diseguale fra i soggetti trattati con risposte fortemente individuali.

8- *RIDUZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO* questo perchè a livello periferico i MOR si trovano in molte cellule implicate nelle reazioni infiammatorie ed immunitarie per esempio la morfina legandosi ai suoi recettori inibisce la sintesi dell'interleuchina 2 così il Fentanyl, al contrario la buprenorfina sembra non essere coinvolta in tal meccanismo.

ANALGESIA INDOTTA DA OPPIOIDI

Il dolore è un esperienza soggettiva e la sua misurazione riflette la soggettività di giudizio della persona sofferente, per una misurazione più appropriata dell'effetto analgesico di chi sta assumendo oppiacei consiste nel fornire al malato uno strumento idoneo a valutare il più rilevante dei parametri inerenti il dolore: la sua intensità. Attualmente la clinica tende ad utilizzare una scala numerica da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore massimo). L'intensità del dolore dovrebbe essere valutata ad ogni visita cosìcche diventi facile valutare la differenza fra il valore basale ed i valori successivi e si può distinguere una buona da una cattiva risposta al trattamento. Su tali premesse sono stati quantificati i soggetti RESPONDERS (R) e NON-RESPONDERS (NR)per l'effetto analgesico in base al doppio criterio: i soggetti responders agli analgesici oppioidi ottengono una riduzione della ID almeno del 30% e punteggio finale sul loro dolore minore di 4, relativamente alle variazioni di dose è stato applicato l'*Opioid Escalation Index* % per cui la risposta è positiva se l'aumento medio giornaliero della dose, in un determinato periodo, non supera il 5% rispetto alla dose iniziale. I pazienti che non rientrano in questi valori sono considerati NR o per l'effetto analgesico o per la dose escalation o per entrambi: i risultati indicano che i pazienti con doppia risposta positiva sono il 56% del campione; quelli con risposta positiva per l'analgesia ma negativa per l'aumento di dose sono il 10%; quelli con analgesia insufficiente senza aumento di dose sono il 15% e quelli con doppia risposta negativa il 19%, per quest'ultimi l'unica soluzione è l'abbandono della terapia con oppioidi e la ricerca di scelte alternative quali il ricorso a farmaci non oppioidi o a tecniche interventistiche non farmacologiche.

*LA PERDITA DELL'ANALGESIA*

Gli oppioidi, quando utilizzati per periodi prolungati, determinano delle risposte di adattamento da parte dell'organismo tra i quali la *tolleranza* rappresenta il meccanismo adattativo più frequentemente coinvolto. Man mano che la tolleranza s'instaura gli effetti prodotti dagli oppioidi, analgesia,ed altri effetti si riducono fino a scomparire, per tal motivo la tolleranza è stata definita come “ una richiesta di dosi di farmaco per ottenere l'effetto desiderato”.

Il motivo di fondo è che gli oppioidi causano delle alterazioni importanti, prevalentemente di tipo inibitorio,nel funzionamento dei neuroni, fra cui la riduzione degli scambi ionici transmenmbranari e della depolarizzazione della cellula, per i neuroni, che svolgono la loro funzione in una continua alternanza fra stato di riposo ed eccitazione, questo “congelamento”è un importante limitazione funzionale.I meccanismi adattivi sembrano orientati a ridurre questo effetto rimuovendo in parte la causa, cioè l'azione inibitoria continua indotta dagli oppioidi.

Diverse sono le opzioni per affrontare il problema della perdita di analgesia:

* 1. *AUMENTO DELLA DOSE DELL'OPPIOIDE: t*ali aumenti di dose funzionano finchè ci sono recettori ancora liberi che possono essere occupati. Quando tutti saranno raggiunti, ogni ulteriore aumento di dose sarà inutile. Inoltre ogni aumento della dose è un meccanismo di compenso a termine anche perchè, man mano che si applica, induce un'ulteriore progressione della tolleranza.
* 2. CAMBIO DELL'OPPIOIDE (SWITCH) Esaurita la possibilità di compensare attraverso aumenti di dose si devono scegliere altre strade.La principale consiste nel cambio dell'oppioide: si parla di switch per indicare il semplice cambiamento o di rotazione prevedendo una possibile sequela di switch che riporterebbe con il tempo all'uso del farmaco di partenza.
* Le indicazioni allo switch riguardano l'inefficacia analgesica, la presenza di effetti collaterali non controllabili o entrambe le cause.

Lo switch produce effetti per diversi motivi:

- gli oppioidi hanno proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche diverse

- la variabilità dell'internalizzazione e del riciclo dei recettori varia in base all'agonista utilizzato

* - ci sono diversi tipi e sottotipi di recettori
* - l'affinità fra recettore e oppioide varia da molecola e molecola.

Il ricorso allo switch nella clinica è stimato intorno al 30-40% nei trattamenti prolungati mentre meno documentata e controversa è l'efficacia dello stesso nel ripristiare l'analgesia di partenza, in parte sarebbe da ascrivere alla correttezza dello switch. Bisognerebbe attenersi alla “dose equianalgesica” cioè il rapporto di dose tra due oppioidi da applicare per ottenere lo stesso effetto analgesico secondo la Società Europea di Cure Palliative:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ***RAPPORTO DI POTENZA ANALGESICA*** | **FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE** |
| Da MORFINA ORALE a OSSICODONE ORALE | 1:1,5 | Forte |
| Da OSSICODONE ORALE a IDROMORFONE ORALE | 1:4 | Forte |
| Da MORFINA ORALE a IDROMORFONE ORALE | 1:5 | Debole |
| Da MORFINA ORALE a BUPRENORFINA TD | 1:75 | Debole |
| Da MORFINA ORALE a FENTANYL TD | 1:100 | Forte |

Questi rapporti sono utili riferimenti ma ogni conversione va personalizzata al singolo caso.

*IPERALGESIA DA OPPIOIDI (OIH opioids induced-hyperalgesia)*

L'iperalgesia è definita come una risposta dolorosa eccessiva per lo stimolo inducente dovuta ad un abbassamento della soglia del dolore. Tale situazionè è inaspettata quando compare come effetto di un'esposizione prolungata al trattamento con oppioidi che, paradossalmente, producono un nuovo dolore.

Alla base ci sono meccanismi biochimici cellulari fra i quali rivestono particolare importanza il ruolo della dinorfina,l'aumentata attività del sistema discendente facilitatorio, l'attivazione della glia, la liberazione di citochine, l'aumentata attività di alcune cinasi, l'incremento dell'attività del glutammato, neurotrasmettitore legato al trasporto degli stimoli dolorosi (per esempio la prolungata somministrazione di morfina produce un aumento della dinorfina spinale che a sua volta determina iperalgesia).

Gli aspetti salienti della OIH sono:

* inefficacia della terapia con oppioidi che, al contrario produce aumento dell'intensità del dolore;
* comparsa di segni/sintomi che si avvicinano a quelli del dolore neuropatico (dolore urente, presenza di disestesie e parestesie, iperalgesia e allodinia);
* mancanza di una precisa localizzazione del dolore a favore di una forma dolorosa generalizzata;
* possibile comparsa di sintomi che ricordano una crisi di astinenza dopo sospensione acuta del trattamento con oppioidi: tremori, diarrea, agitazione;
* peggioramento del dolore proseguendo il trattamento dell'oppioide o aumentandone la dose.
* Nel trattamento della OIH va considerata la riduzione della dose o la sospensione dell'oppioide sostituendolo, ove possibile, con FANS e ADIUVANTI (fra questi vanno considerati i gabapentinoidi che possono ridurre la componente neuropatica del dolore).

*GLI OPPIOIDI PER IL BREAKTHROUGH PAIN*

In italiano denominato DEI (dolore episodico intenso) è stato definito come “un'esacerbazione transitoria del dolore che avviene sia spontaneamente sia in seguito a prevedibili o imprevedibili fattori scatenanti a fronte di un dolore di base adeguatamente controllato da un trattamento around the clock.” E' un quadro molto grave per l'intensità dolorosa e frequente. Fino a tempi recenti solo gli oppioidi somministrati per via endovenosa o quelli orali a immediato rilascio erano disponibili per il trattamento rescue però la somministrazione endovenosa non è sempre agevole e fattibile mentre quella orale inizia a far effetto dopo trenta minuti. Da una decina di anni la situazione è cambiata con l'arrivo dei *Rapid-Onset-Opioids (ROOs):* farmaci a base di Fentanyl che sono ceduti per via transmucosale a livello del cavo orale o nasale ed iniziano a far effetto dopo circa dieci minuti potendo così smorzare in poco tempo tal dolore.

**IV – GLI INTERVENTI LEGISLATIVI**

In questo capitolo si ripercorrono le principali tappe normative attraverso le quali si è reso più facile l’accesso alla terapia del dolore con i farmaci analgesici stupefacenti e le sostanze psicotrope dal DPR. 309/90 ad oggi.

***1)DPR. 9 ottobre 1990 n. 309***“*TESTO UNICO DELLE LEGGI IN MATERIA DI DISCIPLINA DEGLI STUPEFACENTI E SOSTANZE PSICOTROPE, PREVENZIONE, CURA E RIABILITAZIONE DEI RELATIVI STATI DI TOSSICODIPENDENZA*”.

*All’art 41 (Modalità di trasporto) comma 1-bis.* stabilisce che in deroga alle disposizioni di cui al comma 1, la consegna di sostanze sottoposte a controllo può essere fatta anche da parte di operatori sanitari, per quantità terapeutiche di *medicinali* di cui all'[allegato III-bis](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-aIIIbis.htm), accompagnate da dichiarazione sottoscritta dal medico di medicina generale, di continuità assistenziale o dal medico ospedaliero che ha in cura il paziente, che ne prescriva l'utilizzazione anche nell'assistenza domiciliare di pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa, ad esclusione del trattamento domiciliare degli stati di tossicodipendenza da oppiacei.  
*(vedi modifica introdotta dall'*[*articolo 10, comma 1, lettera d), della legge 38/10*](http://www.medicoeleggi.com/argomenti000/italia2010/402087-10.htm#d))*- ndr)*

#### *Inoltre all’art. 43 (* *Obblighi dei medici chirurghi e dei medici veterinari)*

#### 1. I medici chirurghi e i medici veterinari prescrivono i medicinali compresi nella [tabella II, sezione A](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-tIIa.htm), di cui all'articolo 14, su apposito ricettario approvato con decreto del Ministero della salute.

2. La prescrizione dei medicinali indicati nella [tabella II, sezione A](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-tIIa.htm), di cui all'articolo14 può comprendere un solo medicinale per una cura di durata non superiore a trenta giorni, ad eccezione della prescrizione dei medicinali di cui all'[allegato III-bis](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-aIIIbis.htm) per i quali la ricetta può comprendere fino a due medicinali diversi tra loro o uno stesso medicinale con due dosaggi differenti per una cura di durata non superiore a trenta giorni.

3. Nella ricetta devono essere indicati:

a) cognome e nome dell'assistito ovvero del proprietario dell'animale ammalato;

b) la dose prescritta, la posologia ed il modo di somministrazione;

c) l'indirizzo e il numero telefonico professionali del medico chirurgo o del medico veterinario da cui la ricetta è rilasciata;

d) la data e la firma del medico chirurgo o del medico veterinario da cui la ricetta è rilasciata;

e) il timbro personale del medico chirurgo o del medico veterinario da cui la ricetta è rilasciata.

4. Le ricette di cui al comma 1 sono compilate in duplice copia a ricalco per i medicinali non forniti dal Servizio sanitario nazionale, ed in triplice copia a ricalco per i medicinali forniti dal Servizio sanitario nazionale. Una copia della ricetta è comunque conservata dall'assistito o dal proprietario dell'animale ammalato. Il Ministero della salute stabilisce con proprio decreto la forma ed il contenuto del ricettario di cui al comma 1.(vedi modifica introdotta dall'[articolo 10, comma 1, lettera e), della legge 38/10](http://www.medicoeleggi.com/argomenti000/italia2010/402087-10.htm#e)) - ndr)

5. La prescrizione dei medicinali compresi nella [tabella II, sezione A](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-tIIa.htm), di cui all'articolo14, qualora utilizzati per il trattamento di disassuefazione dagli stati di tossicodipendenza da oppiacei o di alcool dipendenza, è effettuata utilizzando il ricettario di cui al comma 1 nel rispetto del piano terapeutico predisposto da una struttura sanitaria pubblica o da una struttura privata autorizzata ai sensi dell'[articolo 116](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-116.htm) e specificamente per l'attività di diagnosi di cui al [comma 2, lettera d), del medesimo articolo](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-116.htm#d) presenza). La persona alla quale sono consegnati in affidamento i medicinali di cui al presente comma è tenuta ad esibire a richiesta la prescrizione medica o il piano terapeutico in suo possesso.

6. I medici chirurghi e i medici veterinari sono autorizzati ad approvvigionarsi attraverso autoricettazione, a trasportare e a detenere i medicinali compresi nell'[allegato III-bis](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-aIIIbis.htm) per uso professionale urgente, utilizzando il ricettario di cui al comma 1. Una copia della ricetta è conservata dal medico chirurgo o dal medico veterinario che tiene un registro delle prestazioni effettuate, annotandovi le movimentazioni, in entrata ed uscita, dei medicinali di cui si è approvvigionato e che successivamente ha somministrato. Il registro delle prestazioni non è di modello ufficiale e deve essere conservato per due anni a far data dall'ultima registrazione effettuata; le copie delle autoricettazioni sono conservate, come giustificativo dell'entrate, per lo stesso periodo del registro.

7. Il personale che opera nei distretti sanitari di base o nei servizi territoriali o negli ospedali pubblici o accreditati delle aziende sanitarie locali è autorizzato a consegnare al domicilio di pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa, ad esclusione del trattamento domiciliare degli stati di tossicodipendenza da oppiacei, le quantità terapeutiche dei medicinali compresi nell'[allegato III-bis](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-aIIIbis.htm) accompagnate dalla certificazione medica che ne prescrive la posologia e l'utilizzazione nell'assistenza domiciliare.  
(vedi modifica introdotta dall'[articolo 10, comma 1, lettera f), della legge 38/10](http://www.medicoeleggi.com/argomenti000/italia2010/402087-10.htm#f)) - ndr)

8. Gli infermieri professionali che effettuano servizi di assistenza domiciliare nell'ambito dei distretti sanitari di base o nei servizi territoriali delle aziende sanitarie locali e i familiari dei pazienti, opportunamente identificati dal medico o dal farmacista che ivi effettuano servizio, sono autorizzati a trasportare le quantità terapeutiche dei medicinali compresi nell'[allegato III-bis](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-aIIIbis.htm) accompagnate dalla certificazione medica che ne prescrive la posologia e l'utilizzazione a domicilio di pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa, ad esclusione del trattamento domiciliare degli stati di tossicodipendenza da oppiacei.  
(vedi modifica introdotta dall'[articolo 10, comma 1, lettera f), della legge 38/10](http://www.medicoeleggi.com/argomenti000/italia2010/402087-10.htm#f)) - ndr)

9. La prescrizione dei medicinali compresi nella [tabella II, sezioni B](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-tIIb.htm), [C](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-tIIc.htm) e [D](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-tIId.htm), di cui all'articolo14 è effettuata con ricetta da rinnovarsi volta per volta e da trattenersi da parte del farmacista.

10. La prescrizione dei medicinali compresi nella [tabella II, sezione E](http://www.medicoeleggi.com/argomenti00/italia2006/19067-tIIe.htm), di cui all'articolo14 è effettuata con ricetta medica.

###### *Allegato III-bis*

###### Farmaci che usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate: Buprenorfina, Codeina, Diidrocodeina, Fentanyl, Idrocodone, Idromorfone, Metadone, Morfina, Ossicodone, Ossimorfone.

***2)LEGGE 8 febbraio 2001, n. 12*** “*NORME PER AGEVOLARE L’IMPIEGO DEI FARMACI ANALGESICI OPPIACEI NELLA TERAPIA DEL DOLORE”*

Tal legge integra e modifica il testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza (DPR n. 309/1990) volendo così assicurare un più efficace trattamento del dolore nei malati terminali e in quelli affetti da dolore severo che non rispondono ai comuni trattamenti antalgici, così come dettano le linee guida dell’Organizzazione Mondiale della Sanità. A tal scopo, per garantire un accesso più facile ai farmaci analgesici oppiacei e per facilitare l’atto della prescrizione da parte del medico a tali pazienti, uno degli elementi fondamentali ed innovativi della legge n.12/2001 è stata la predisposizione di un nuovo ricettario per le seguenti sostanze stupefacenti (e riportate nell’allegato III-bis della stessa legge): Buprenorfina; Codeina; Diidrocodeina; Fentanyl; Idrocodone; Metadone; Morfina; Ossicodone; Ossimorfone; Idromorfone, Tapentadolo (introdotto con D.M. 31/03/2011).

Le principali novità, che riguardano il nuovo ricettario e le modalità di prescrizione dei 10 principi attivi sopra citati quando trovano indicazione nel trattamento del dolore grave dovuto a cancro o ad altra patologia degenerativa, sono così riassumibili:

* Viene introdotta la RMR ( Ricetta Ministeriale a Ricalco) su cui è possibile prescrivere con ogni ricetta sino a due farmaci o due dosaggi diversi dello stesso farmaco . Inoltre può essere prescritta una terapia per un periodo non superiore a 30 giorni. La posologia indicata deve comportare che l’assunzione dei medicinali prescritti sia completata entro trenta giorni. Fatti salvi i casi in cui è necessario adeguare la terapia, la prescrizione non può essere ripetuta prima del completamento della terapia indicata con la precedente prescrizione.

• La ricetta ha validità di trenta giorni, escluso quello di emissione.

• Il ricettario è in triplice copia autocopiante: si dovrà così compilare una sola volta la ricetta per ogni prescrizione. Per le prescrizioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) il medico rilascia all’assistito la ricetta originale e la copia per il SSN; per le prescrizioni non a carico del SSN il medico rilascia solo la ricetta originale. La ricetta risulterà firmata dal medico in originale sulla prima pagina e in copia sulle altre. Il medico conserverà le copie non rilasciate all’assistito, per sei mesi e quindi provvederà alla loro distruzione nel rispetto delle norme sulla riservatezza dei dati personali.

* Il ricettario è personale, il sostituto del medico titolare deve munirsi di uno proprio.

Il Ministero della Salute, con decreto del 24 maggio 2001 (GU n.133 dell’11 Giugno 2001), ha stabilito il modello delle RMR idonee alla prescrizione dei farmaci di cui all’allegato III-bis ed ha dettato precise norme da rispettare nella loro compilazione a cui si rimanda per ulteriori approfondimenti.

Inoltre la legge 12/2001 autorizza il medico ad approvvigionarsi dei farmaci di cui allegato III-Bis attraverso autoricettazione, a trasportare e a detenere, la quantità necessaria di medicinali per uso professionale urgente e permette al personale sanitario che opera nei distretti sanitari di base o nei servizi territoriali o negli ospedali pubblici o accreditati a consegnare a domicilio tali farmaci così come gli infermieri professionali che effettuano servizi di assistenza domiciliare e i familiari del paziente, opportunamente identificati dal medico o dal farmacista ospedaliero possono trasportare le quantità terapeutiche dei medicinali compresi nell’allegato III-Bis accompagnate dalla certificazione medica che ne prescrive la posologia e l’utilizzazione nell’assistenza.

***D.M. 4 aprile 2003*** “ULTERIORI ELEMENTI DI FACILITAZIONE NELLA PRESCRIZIONE DEI FARMACI OPPIACEI”.

Reso disponibile anche nelle versioni italiano-tedesco e italiano-francese sancisce la possibilità di utilizzare caratteri numerici e le normali contrazioni per la sua compilazione della ricetta.

Elimina l’obbligo di indicare la residenza del paziente.

Elimina l’obbligo per il prescrittore di conservare per sei mesi copia della ricetta.

***3)Legge 21 febbraio 2006 n.49*** (Legge Fini-Giovanardi) *“….MODIFICHE AL TESTO UNICO DELLE LEGGI IN MATERIA DI DISCIPLINA DEGLI STUPEFACENTI E SOSTANZE PSICOTROPE, PREVENZIONE, CURA E RIABILITAZIONE DEI RELATIVI STATI DI TOSSICODIPENDENZA, DI CUI AL DPR 309/90”*

Distingue le sostanze stupefacenti e psicotrope in due tabelle : tabella I (sostanza d’abuso) e tabella II (medicinali stupefacenti e psicotropi) quest’ultima la divide in cinque sottosezioni di farmaci( A,B,C,D,E) a seconda della loro potenza, di cui per le prime tre oltre alla RMR è necessario appuntare la prescrizione in un registro apposito.

Inoltre la legge stabilisce che:

- la RMR diventi l’unica ricetta speciale prevista dalla normativa per prescrivere tutti i medicinali stupefacenti compresi nella tabella II sezione A;

- la RMR abbia una validità unica di 30 gg escluso il giorno di redazione e la prescrizione massima sia per 30 gg di terapia;

- sia ridotto a 2 anni (dall’ ultima registrazione sul registro) l’obbligo di conservazione delle ricette delle sezioni A, B e C.;

- il paziente debba conservare la terza copia della RMR che gli viene consegnata dal medico per giustificare il possesso di tali farmaci;

- tutte le sanzioni relative alla dispensazione degli medicinali stupefacenti diventino di carattere amministrativo.

A tali leggi seguono ulteriori semplificazioni contenuti in:

***DM 18 aprile 2007***

***DM 21 dicembre 2007*** decreta che Ossicodone transiti dalla Tabella II-A in II-D

***ORDINANZA MINISTERIALE del 16.06.2009*** iscrive temporaneamente nella tabella II-D i medicinali all’allegato III bis per somministrazione diversa da quella parenterale tranne metadone e buprenorfina per os***.***

Fino ad arrivare alla redazione di una legge davvero innovativa anche nel confronto con il panorama legislativo europeo.In Italia, per la prima volta, attraverso questa legge, si tutela e si garantisce l’accesso alle cure palliative ed alla terapia del dolore a favore del malato con malattia inguaribile o affetta da patologia cronica dolorosa nell’obiettivo di assicurare il rispetto e la dignità della persona umana, il bisogno di salute,l’equità nell’accesso all’assistenza su tutto il territorio nazionale, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze:

**4)Legge 15 marzo 2010 n. 38** “DISPOSIZIONI PER GARANTIRE L’ACCESSO ALLE CURE PALLIATIVE ED ALLA TERAPIA DEL DOLORE”

Gli aspetti di maggior rilevanza e innovazione della legge sono:

* La rilevazione del dolore in cartella clinica
* La promozione e l’integrazione di reti nazionali per le cure palliative e per la terapia del dolore.
* La semplificazione delle procedure d’accesso ai medicinali impiegati nella terapia del dolore.
* La formazione del personale medico e sanitario nello specifico ambito delle terapie antalgiche.

Per la sua importanza e perché fondamento della tesi seguirà il testo completo della legge:

Art.1

(Finalità).

1. La presente legge tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore.

2. È tutelato e garantito, in particolare, l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore da parte del malato, come definito dall'articolo 2, comma 1, lettera c), nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza di cui al decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 29 novembre 2001, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 33 dell'8 febbraio 2002, al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze, ai sensi dell'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni.

3. Per i fini di cui ai commi 1 e 2, le strutture sanitarie che erogano cure palliative e terapia del dolore assicurano un programma di cura individuale per il malato e per la sua famiglia, nel rispetto dei seguenti princìpi fondamentali:

a) tutela della dignità e dell'autonomia del malato, senza alcuna discriminazione;

b) tutela e promozione della qualità della vita fino al suo termine;

c) adeguato sostegno sanitario e socio-assistenziale della persona malata e della famiglia

Art 2

(Definizioni).

1. Ai fini della presente legge si intende per:

a) «cure palliative»: l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici;

b) «terapia del dolore»: l'insieme di interventi diagnostici e terapeutici volti a individuare e applicare alle forme morbose croniche idonee e appropriate terapie farmacologiche, chirurgiche, strumentali, psicologiche e riabilitative, tra loro variamente integrate, allo scopo di elaborare idonei percorsi diagnostico-terapeutici per la soppressione e il controllo del dolore;

c) «malato»: la persona affetta da una patologia ad andamento cronico ed evolutivo, per la quale non esistono terapie o, se esse esistono, sono inadeguate o sono risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita, nonché la persona affetta da una patologia dolorosa cronica da moderata a severa;

d) «reti»: la rete nazionale per le cure palliative e la rete nazionale per la terapia del dolore, volte a garantire la continuità assistenziale del malato dalla struttura ospedaliera al suo domicilio e costituite dall'insieme delle strutture sanitarie, ospedaliere e territoriali, e assistenziali, delle figure professionali e degli interventi diagnostici e terapeutici disponibili nelle regioni e nelle province autonome, dedicati all'erogazione delle cure palliative, al controllo del dolore in tutte le fasi della malattia, con particolare riferimento alle fasi avanzate e terminali della stessa, e al supporto dei malati e dei loro familiari;

e) «assistenza residenziale»: l'insieme degli interventi sanitari, socio-sanitari e assistenziali nelle cure palliative erogati ininterrottamente da équipe multidisciplinari presso una struttura, denominata «hospice»;

f) «assistenza domiciliare»: l'insieme degli interventi sanitari, socio-sanitari e assistenziali che garantiscono l'erogazione di cure palliative e di terapia del dolore al domicilio della persona malata, per ciò che riguarda sia gli interventi di base, coordinati dal medico di medicina generale, sia quelli delle équipe specialistiche di cure palliative, di cui il medico di medicina generale è in ogni caso parte integrante, garantendo una continuità assistenziale ininterrotta;

g) «day hospice»: l'articolazione organizzativa degli hospice che eroga prestazioni diagnostico-terapeutiche e assistenziali a ciclo diurno non eseguibili a domicilio;

h) «assistenza specialistica di terapia del dolore»: l'insieme degli interventi sanitari e assistenziali di terapia del dolore erogati in regime ambulatoriale, di day hospital e di ricovero ordinario e sul territorio da équipe specialistiche.

Art.3

(Competenze del Ministero della salute e della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano).

1. Le cure palliative e la terapia del dolore costituiscono obiettivi prioritari del Piano sanitario nazionale ai sensi dell'articolo 1, commi 34 e 34-bis, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, e successive modificazioni.

2. Nel rispetto delle disposizioni sul riparto delle competenze in materia tra Stato e regione, il Ministero della salute, di concerto con il Ministero dell'economia e delle finanze, definisce le linee guida per la promozione, lo sviluppo e il coordinamento degli interventi regionali negli ambiti individuati dalla presente legge, previo parere del Consiglio superiore di sanità, tenuto conto anche dell'accordo tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano in materia di cure palliative pediatriche sottoscritto il 27 giugno 2007 e del documento tecnico sulle cure palliative pediatriche approvato il 20 marzo 2008 in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.

3. L'attuazione dei princìpi della presente legge in conformità alle linee guida definite ai sensi del comma 2 costituisce adempimento regionale ai fini dell'accesso al finanziamento integrativo del Servizio sanitario nazionale a carico dello Stato.

4. Il Comitato paritetico permanente per la verifica dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 9 dell'intesa sottoscritta il 23 marzo 2005 tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 105 del 7 maggio 2005, valuta annualmente lo stato di attuazione della presente legge, con particolare riguardo all'appropriatezza e all'efficienza dell'utilizzo delle risorse e alla verifica della congruità tra le prestazioni da erogare e le risorse messe a disposizione.

Art. 4.

(Campagne di informazione).

1. Il Ministero della salute, d'intesa con le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, promuove nel triennio 2010-2012 la realizzazione di campagne istituzionali di comunicazione destinate a informare i cittadini sulle modalità e sui criteri di accesso alle prestazioni e ai programmi di assistenza in materia di cure palliative e di terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative, anche attraverso il coinvolgimento e la collaborazione dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, delle farmacie pubbliche e private nonché delle organizzazioni private senza scopo di lucro impegnate nella tutela dei diritti in ambito sanitario ovvero operanti sul territorio nella lotta contro il dolore e nell'assistenza nel settore delle cure palliative.

2. Le campagne di cui al comma 1 promuovono e diffondono nell'opinione pubblica la consapevolezza della rilevanza delle cure palliative, anche delle cure palliative pediatriche, e della terapia del dolore, al fine di promuovere la cultura della lotta contro il dolore e il superamento del pregiudizio relativo all'utilizzazione dei farmaci per il trattamento del dolore, illustrandone il fondamentale contributo alla tutela della dignità della persona umana e al supporto per i malati e per i loro familiari.

3. Per la realizzazione delle campagne di cui al presente articolo è autorizzata la spesa di 50.000 euro per l'anno 2010 e di 150.000 euro per ciascuno degli anni 2011 e 2012.

Art.5

(Reti nazionali per le cure palliative e per la terapia del dolore).

1. Al fine di consentire il costante adeguamento delle strutture e delle prestazioni sanitarie alle esigenze del malato in conformità agli obiettivi del Piano sanitario nazionale e comunque garantendo i livelli essenziali di assistenza di cui all'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, il Ministero della salute attiva una specifica rilevazione sui presìdi ospedalieri e territoriali e sulle prestazioni assicurati in ciascuna regione dalle strutture del Servizio sanitario nazionale nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, al fine di promuovere l'attivazione e l'integrazione delle due reti a livello regionale e nazionale e la loro uniformità su tutto il territorio nazionale.

2. Con accordo stipulato entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, su proposta del Ministro della salute, sono individuate le figure professionali con specifiche competenze ed esperienza nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, anche per l'età pediatrica, con particolare riferimento ai medici di medicina generale e ai medici specialisti in anestesia e rianimazione, geriatria, neurologia, oncologia, radioterapia, pediatria, ai medici con esperienza almeno triennale nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, agli infermieri, agli psicologi e agli assistenti sociali nonché alle altre figure professionali ritenute essenziali. Con il medesimo accordo sono altresì individuate le tipologie di strutture nelle quali le due reti si articolano a livello regionale, nonché le modalità per assicurare il coordinamento delle due reti a livello nazionale e regionale.

3. Entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, su proposta del Ministro della salute, in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, mediante intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, sono definiti i requisiti minimi e le modalità organizzative necessari per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e della terapia del dolore domiciliari presenti in ciascuna regione, al fine di definire la rete per le cure palliative e la rete per la terapia del dolore, con particolare riferimento ad adeguati standard strutturali qualitativi e quantitativi, ad una pianta organica adeguata alle necessità di cura della popolazione residente e ad una disponibilità adeguata di figure professionali con specifiche competenze ed esperienza nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, anche con riguardo al supporto alle famiglie. Per le cure palliative e la terapia del dolore in età pediatrica, l'intesa di cui al precedente periodo tiene conto dei requisiti di cui all'accordo tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sottoscritto il 27 giugno 2007 in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e del documento tecnico approvato il 20 marzo 2008.

4. L'intesa di cui al comma 3 prevede, tra le modalità organizzative necessarie per l'accreditamento come struttura appartenente alle due reti, quelle volte a consentire l'integrazione tra le strutture di assistenza residenziale e le unità operative di assistenza domiciliare. La medesima intesa provvede a definire un sistema tariffario di riferimento per le attività erogate dalla rete delle cure palliative e dalla rete della terapia del dolore per permettere il superamento delle difformità attualmente presenti a livello interregionale e per garantire una omogenea erogazione dei livelli essenziali di assistenza.

5. All'attuazione del presente articolo si provvede, ai sensi dell'articolo 12, comma 2, nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

Art. 6.

(Progetto «Ospedale-Territorio senza dolore»).

1. Al fine di rafforzare l'attività svolta dai Comitati «Ospedale senza dolore» istituiti in attuazione del progetto «Ospedale senza dolore» di cui all'accordo tra il Ministro della sanità, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, in data 24 maggio 2001, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 149 del 29 giugno 2001, che assume la denominazione di progetto «Ospedale-Territorio senza dolore», è autorizzata la spesa di 1.450.000 euro per l'anno 2010 e di 1.000.000 di euro per l'anno 2011.

2. Con accordo stipulato in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, le risorse di cui al comma 1 sono ripartite e destinate a iniziative, anche di carattere formativo e sperimentale, volte a sviluppare il coordinamento delle azioni di cura del dolore favorendone l'integrazione a livello territoriale.

3. Con l'accordo di cui al comma 2 sono altresì stabiliti modalità e indicatori per la verifica dello stato di attuazione a livello regionale del progetto di cui al comma 1.

Art. 7.

(Obbligo di riportare la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica).

1. All'interno della cartella clinica, nelle sezioni medica ed infermieristica, in uso presso tutte le strutture sanitarie, devono essere riportati le caratteristiche del dolore rilevato e della sua evoluzione nel corso del ricovero, nonché la tecnica antalgica e i farmaci utilizzati, i relativi dosaggi e il risultato antalgico conseguito.

2. In ottemperanza alle linee guida del progetto «Ospedale senza dolore», previste dall'accordo tra il Ministro della sanità, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, in data 24 maggio 2001, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 149 del 29 giugno 2001, le strutture sanitarie hanno facoltà di scegliere gli strumenti più adeguati, tra quelli validati, per la valutazione e la rilevazione del dolore da riportare all'interno della cartella clinica ai sensi del comma 1.

Art. 8.

(Formazione e aggiornamento del personale medico e sanitario in materia di cure palliative e di terapia del dolore).

1. Entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge il Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca, di concerto con il Ministro della salute, ai sensi dell'articolo 17, comma 95, della legge 15 maggio 1997, n. 127, e successive modificazioni, individua con uno o più decreti i criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici percorsi formativi in materia di cure palliative e di terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative. Con i medesimi decreti sono individuati i criteri per l'istituzione di master in cure palliative e nella terapia del dolore.

2. In sede di attuazione dei programmi obbligatori di formazione continua in medicina di cui all'articolo 16-bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, la Commissione nazionale per la formazione continua, costituita ai sensi dell'articolo 2, comma 357, della legge 24 dicembre 2007, n. 244, prevede che l'aggiornamento periodico del personale medico, sanitario e socio-sanitario, impegnato nella terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative e nell'assistenza nel settore delle cure palliative, e in particolare di medici ospedalieri, medici specialisti ambulatoriali territoriali, medici di medicina generale e di continuità assistenziale e pediatri di libera scelta, si realizzi attraverso il conseguimento di crediti formativi su percorsi assistenziali multidisciplinari e multiprofessionali.

3. L'accordo di cui all'articolo 5, comma 2, individua i contenuti dei percorsi formativi obbligatori ai sensi della normativa vigente ai fini dello svolgimento di attività professionale nelle strutture sanitarie pubbliche e private e nelle organizzazioni senza scopo di lucro operanti nell'ambito delle due reti per le cure palliative e per la terapia del dolore, ivi inclusi i periodi di tirocinio obbligatorio presso le strutture delle due reti.

4. In sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, su proposta del Ministro della salute, mediante intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, sentite le principali società scientifiche e organizzazioni senza scopo di lucro operanti nel settore delle cure palliative e della terapia del dolore, sono definiti percorsi formativi omogenei su tutto il territorio nazionale per i volontari che operano nell'ambito delle due reti.

5. All'attuazione del presente articolo si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

Art. 9.

(Monitoraggio ministeriale per le cure palliative e per la terapia del dolore).

1. Presso il Ministero della salute è attivato, eventualmente anche attraverso l'istituzione di una commissione nazionale, avvalendosi delle risorse umane disponibili a legislazione vigente, il monitoraggio per le cure palliative e per la terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano forniscono tutte le informazioni e i dati utili all'attività del Ministero e possono accedere al complesso dei dati e delle informazioni in possesso del Ministero. Il Ministero, alla cui attività collaborano l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, la Commissione nazionale per la formazione continua, l'Agenzia italiana del farmaco e l'Istituto superiore di sanità, fornisce anche alle regioni elementi per la valutazione dell'andamento della prescrizione dei farmaci utilizzati per la terapia del dolore, del livello di attuazione delle linee guida di cui all'articolo 3, comma 2, nonché dello stato di realizzazione e di sviluppo delle due reti su tutto il territorio nazionale, con particolare riferimento alle disomogeneità territoriali e all'erogazione delle cure palliative in età neonatale, pediatrica e adolescenziale. Il Ministero provvede a monitorare, in particolare:

a) i dati relativi alla prescrizione e all'utilizzazione di farmaci nella terapia del dolore, e in particolare dei farmaci analgesici oppiacei;

b) lo sviluppo delle due reti, con particolare riferimento alla verifica del rispetto degli indicatori e dei criteri nazionali previsti dalla normativa vigente;

c) lo stato di avanzamento delle due reti, anche con riferimento al livello di integrazione delle strutture che ne fanno parte;

d) le prestazioni erogate e gli esiti delle stesse, anche attraverso l'analisi qualitativa e quantitativa dell'attività delle strutture delle due reti;

e) le attività di formazione a livello nazionale e regionale;

f) le campagne di informazione a livello nazionale e regionale;

g) le attività di ricerca;

h) gli aspetti economici relativi alla realizzazione e allo sviluppo delle due reti.

2. Entro il 31 dicembre di ciascun anno, il Ministero della salute redige un rapporto, finalizzato a rilevare l'andamento delle prescrizioni di farmaci per la terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative, con particolare riferimento ai farmaci analgesici oppiacei, a monitorare lo stato di avanzamento delle due reti su tutto il territorio nazionale e il livello di omogeneità e di adeguatezza delle stesse, formulando proposte per la risoluzione dei problemi e delle criticità eventualmente rilevati, anche al fine di garantire livelli omogenei di trattamento del dolore su tutto il territorio nazionale.

3. Nei limiti delle risorse disponibili a legislazione vigente e senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica, il Ministero della salute può avvalersi di figure professionali del Servizio sanitario nazionale con dimostrate competenze specifiche e, anche tramite apposite convenzioni, della collaborazione di istituti di ricerca, società scientifiche e organizzazioni senza scopo di lucro operanti nei settori delle cure palliative e della terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative.

4. Per le spese di funzionamento di tale attività, fatto salvo quanto previsto dal comma 3, è autorizzata la spesa di 150.000 euro annui a decorrere dall'anno 2010.

Art. 10.

(Semplificazione delle procedure di accesso ai medicinali impiegati nella terapia del dolore).

1. Al testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, sono apportate le seguenti modificazioni:

a) all'articolo 14, comma 1, lettera e), dopo il numero 3) è aggiunto il seguente:

«3-bis) in considerazione delle prioritarie esigenze terapeutiche nei confronti del dolore severo, composti medicinali utilizzati in terapia del dolore elencati nell'allegato III-bis, limitatamente alle forme farmaceutiche diverse da quella parenterale»;

b) nel titolo II, dopo l'articolo 25 è aggiunto il seguente:

«Art. 25-bis. - (Distruzione delle sostanze e delle composizioni in possesso dei soggetti di cui all'articolo 17 e delle farmacie). - 1. Le sostanze e le composizioni scadute o deteriorate non utilizzabili farmacologicamente, limitatamente a quelle soggette all'obbligo di registrazione, in possesso dei soggetti autorizzati ai sensi dell'articolo 17, sono distrutte previa autorizzazione del Ministero della salute.

2. La distruzione delle sostanze e composizioni di cui al comma 1 in possesso delle farmacie è effettuata dall'azienda sanitaria locale ovvero da un'azienda autorizzata allo smaltimento dei rifiuti sanitari. Delle operazioni di distruzione di cui al presente comma è redatto apposito verbale e, nel caso in cui la distruzione avvenga per il tramite di un'azienda autorizzata allo smaltimento dei rifiuti sanitari, il farmacista trasmette all'azienda sanitaria locale il relativo verbale. Gli oneri di trasporto, distruzione e gli altri eventuali oneri connessi sono a carico delle farmacie richiedenti la distruzione.

3. Le Forze di polizia assicurano, nell'ambito delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente, adeguata assistenza alle operazioni di distruzione di cui al presente articolo»;

c) all'articolo 38, il primo e il secondo periodo del comma 1 sono sostituiti dal seguente: «La vendita o cessione, a qualsiasi titolo, anche gratuito, delle sostanze e dei medicinali compresi nelle tabelle I e II, sezioni A, B e C, di cui all'articolo 14 è fatta alle persone autorizzate ai sensi del presente testo unico in base a richiesta scritta da staccarsi da apposito bollettario "buoni acquisto" conforme al modello predisposto dal Ministero della salute»;

d) all'articolo 41, comma 1-bis, le parole: «di pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa» sono sostituite dalle seguenti: «di malati che hanno accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore secondo le vigenti disposizioni»;

e) all'articolo 43, dopo il comma 4 è inserito il seguente:

«4-bis. Per la prescrizione, nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, di farmaci previsti dall'allegato III-bis per il trattamento di pazienti affetti da dolore severo, in luogo del ricettario di cui al comma 1, contenente le ricette a ricalco di cui al comma 4, può essere utilizzato il ricettario del Servizio sanitario nazionale, disciplinato dal decreto del Ministro dell'economia e delle finanze 17 marzo 2008, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 86 dell'11 aprile 2008. Il Ministro della salute, sentiti il Consiglio superiore di sanità e la Presidenza del Consiglio dei ministri - Dipartimento per le politiche antidroga, può, con proprio decreto, aggiornare l'elenco dei farmaci di cui all'allegato III-bis»;

f) all'articolo 43, commi 7 e 8, le parole: «di pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa» sono sostituite dalle seguenti: «di malati che hanno accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore secondo le vigenti disposizioni»;

g) all'articolo 45, comma 1, le parole: «che si accerta dell'identità dell'acquirente e prende nota degli estremi di un documento di riconoscimento da trascrivere sulla ricetta» sono sostituite dalle seguenti: «che annota sulla ricetta il nome, il cognome e gli estremi di un documento di riconoscimento dell'acquirente»;

h) all'articolo 45, comma 2, le parole: «sulle ricette previste dal comma 1» sono sostituite dalle seguenti: «sulle ricette previste dai commi 1 e 4-bis»;

i) all'articolo 45, dopo il comma 3 è inserito il seguente:

«3-bis. Il farmacista spedisce comunque le ricette che prescrivano un quantitativo che, in relazione alla posologia indicata, superi teoricamente il limite massimo di terapia di trenta giorni, ove l'eccedenza sia dovuta al numero di unità posologiche contenute nelle confezioni in commercio. In caso di ricette che prescrivano una cura di durata superiore a trenta giorni, il farmacista consegna un numero di confezioni sufficiente a coprire trenta giorni di terapia, in relazione alla posologia indicata, dandone comunicazione al medico prescrittore»;

l) all'articolo 45, dopo il comma 6 è inserito il seguente:

«6-bis. All'atto della dispensazione dei medicinali inseriti nella sezione D della tabella II, successivamente alla data del 15 giugno 2009, limitatamente alle ricette diverse da quella di cui al decreto del Ministro della salute 10 marzo 2006, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 76 del 31 marzo 2006, o da quella del Servizio sanitario nazionale, disciplinata dal decreto del Ministro dell'economia e delle finanze 17 marzo 2008, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 86 dell'11 aprile 2008, il farmacista deve annotare sulla ricetta il nome, il cognome e gli estremi di un documento di riconoscimento dell'acquirente. Il farmacista conserva per due anni, a partire dal giorno dell'ultima registrazione, copia o fotocopia della ricetta ai fini della dimostrazione della liceità del possesso dei farmaci consegnati dallo stesso farmacista al paziente o alla persona che li ritira»;

m) all'articolo 45, dopo il comma 10 è aggiunto il seguente:

«10-bis. Su richiesta del cliente e in caso di ricette che prescrivono più confezioni, il farmacista, previa specifica annotazione sulla ricetta, può spedirla in via definitiva consegnando un numero di confezioni inferiore a quello prescritto, dandone comunicazione al medico prescrittore, ovvero può consegnare, in modo frazionato, le confezioni, purché entro il termine di validità della ricetta e previa annotazione del numero di confezioni volta per volta consegnato»;

n) all'articolo 60:

1) al comma 1, sono aggiunti, in fine, i seguenti periodi: «Lo stesso termine è ridotto a due anni per le farmacie aperte al pubblico e per le farmacie ospedaliere. I direttori sanitari e i titolari di gabinetto di cui all'articolo 42, comma 1, conservano il registro di cui al presente comma per due anni dal giorno dell'ultima registrazione»;

2) il comma 2 è sostituito dal seguente:

«2. I responsabili delle farmacie aperte al pubblico e delle farmacie ospedaliere nonché delle aziende autorizzate al commercio all'ingrosso riportano sul registro il movimento dei medicinali di cui alla tabella II, sezioni A, B e C, secondo le modalità indicate al comma 1 e nel termine di quarantotto ore dalla dispensazione»;

3) al comma 4, dopo le parole: «Ministero della salute» sono aggiunte le seguenti: «e possono essere composti da un numero di pagine adeguato alla quantità di stupefacenti normalmente detenuti e movimentati»;

o) all'articolo 62, comma 1, le parole: «sezioni A e C,» sono sostituite dalle seguenti: «sezioni A, B e C,»;

p) all'articolo 63:

1) al comma 1, è aggiunto, in fine, il seguente periodo: «Tale registro è conservato per dieci anni a far data dall'ultima registrazione»;

2) il comma 2 è abrogato;

q) all'articolo 64, comma 1, le parole: «previsto dagli articoli 42, 46 e 47» sono sostituite dalle seguenti: «previsto dagli articoli 46 e 47»;

r) all'articolo 68, dopo il comma 1 è aggiunto il seguente:

«1-bis. Qualora le irregolarità riscontrate siano relative a violazioni della normativa regolamentare sulla tenuta dei registri di cui al comma 1, si applica la sanzione amministrativa del pagamento di una somma da euro 500 a euro 1.500»;

s) all'articolo 73, comma 4, le parole: «e C, di cui all'articolo 14» sono sostituite dalle seguenti: «, C e D, limitatamente a quelli indicati nel numero 3-bis) della lettera e) del comma 1 dell'articolo 14»;

t) all'articolo 75, comma 1, le parole: «e C» sono sostituite dalle seguenti: «, C e D, limitatamente a quelli indicati nel numero 3-bis) della lettera e) del comma 1 dell'articolo 14».

Art. 11.

(Relazione annuale al Parlamento).

1. Il Ministro della salute, entro il 31 dicembre di ogni anno, presenta una relazione al Parlamento sullo stato di attuazione della presente legge, riferendo anche in merito alle informazioni e ai dati raccolti con il monitoraggio di cui all'articolo 9.

2. Ai fini di cui al comma 1, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano trasmettono al Ministro della salute, entro il 31 ottobre di ciascun anno, tutti i dati relativi agli interventi di loro competenza disciplinati dalla presente legge.

Art. 12.

(Copertura finanziaria).

1. Agli oneri derivanti dall'articolo 4, comma 3, dall'articolo 6, comma 1, e dall'articolo 9, comma 4, pari a 1.650.000 euro per l'anno 2010, a 1.300.000 euro per l'anno 2011, a 300.000 euro per l'anno 2012 e a 150.000 euro a decorrere dall'anno 2013, si provvede, quanto a 650.000 euro per l'anno 2010, mediante corrispondente riduzione dell'autorizzazione di spesa di cui all'articolo 48, comma 9, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, come rideterminata dalla Tabella C allegata alla legge 23 dicembre 2009, n. 191, e, quanto a 1.000.000 di euro per l'anno 2010, a 1.300.000 euro per l'anno 2011 e a 300.000 euro per l'anno 2012, mediante corrispondente riduzione dello stanziamento del fondo speciale di parte corrente iscritto, ai fini del bilancio triennale 2010-2012, nell'ambito del programma «Fondi di riserva e speciali» della missione «Fondi da ripartire» dello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze per l'anno 2010, allo scopo parzialmente utilizzando gli accantonamenti di cui alla tabella 1 annessa alla presente legge.

2. Per la realizzazione delle finalità di cui alla presente legge, il Comitato interministeriale per la programmazione economica, in attuazione dell'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, vincola, per un importo non inferiore a 100 milioni di euro annui, una quota del Fondo sanitario nazionale su proposta del Ministro della salute, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.

3. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

Tabella 1  
(Articolo 12, comma 1)

(migliaia di euro)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 2010 | 2011 | 2012 |
| Ministero dell'economia e delle finanze | 200 | - | 250 |
| Ministero dell'interno | 800 | 1.300 | 50 |
| Totale | 1.000 | 1.300 | 300 |

DL 20/03/2014 n. 36 "”DISPOSIZIONI URGENTI IN MATERIA DI DISCIPLINA DEGLI STUPEFACENTI E SOSTANZE PSICOTROPE,PREVENZIONE, CURA E RIABILITAZIONE DEI RELATIVI STATI DI TOSSICODIPENDENZA IN CUI AL [D.P.R. 9 ottobre 1990, n. 309](http://www.altalex.com/documents/codici-altalex/2014/06/04/testo-unico-sulla-droga-ed-aprile-2014), NONCHE’ DI IMPIEGO DI MEDICINALI".

Con il Decreto legge 20 marzo 2014, n. 36 sono state apportate alcune modifiche al Testo unico sugli stupefacenti (DPR 309/90), a seguito della sentenza  32/2014 della Corte Costituzionale che ha decretato l’illegittimità della legge 49/2006 ripristinando il sistema sanzionatorio collegato agli illeciti relativi alle sostanze stupefacenti e psicotrope suddivise in quattro tabelle (I e III sanzioni maggiori; II e IV sanzioni minori), che sono state aggiornate con i nuovi inserimenti riportati nella sezione B della tabella I.Per quanto riguarda  i medicinali, è stata istituita una nuova tabella dei medicinali  che consente la completa continuità nella produzione, prescrizione, distribuzione e dispensazione dei medicinali  a base di sostanze stupefacenti o psicotrope, con particolare riferimento alle prescrizioni dei medicinali per la terapia del dolore e dei medicinali  impiegati in corso di trattamento per la disassuefazione  degli stati di dipendenza.Le modalità di prescrizione e di dispensazione restano pertanto invariate per tutte le terapie con medicinali a base di stupefacenti, restano invariate anche le modalità di gestione dei medicinali da parte degli operatori del settore farmaceutico.

# **IV – LO STUDIO**

La tesi si focalizza sulla legge 38/2010 “Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative ed alla terapia del dolore”(di cui il testo sopra) e va a sondare se ci sono stati cambiamenti nel numero di prescrizioni di farmaci analgesici oppioidi fra i medici di famiglia liguri negli anni successivi alla sua entrata in vigore.

## **4.1 METODO**

E’ stato richiesto alla Regione Liguria, che ha a disposizione tutte le prescrizioni informatizzate, di poter accedere ai seguenti dati:

* il numero di confezioni e la quantità di DDD di farmaci analgesici oppioidi ( sigla ATC N02A) divise per singola molecola e prescritte dai medici di famiglia liguri nei diversi anni con decorrenza precedente all’entrata in vigore della legge;
* che tali dati fossero suddivisi per le 5 ASL liguri (ASL01 Imperia, ASL02 Savona , ASL03 Genova, ASL04 Chiavari, ASL05 La Spezia).

La Regione Liguria ha inviato i dati richiesti con decorrenza dal 2009 al 2015 compresi.

**4.2 RISULTATI:**

1- CONFRONTO ANNUO DATI relativi alla REGIONE LIGURIA (1.591.939 abitanti)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ASL LIGURI | N.CONFEZIONI PRESCRITTE | DDD/1000 ABITANTI (1.591.939) |
| 2009 | 334.187 | 3,1 |
| 2010 | 375.332 | 3,5 |
| 2011 | 420.725 | 3,9 |
| 2012 | 435.977 | 4 |
| 2013 | 453.863 | 4,2 |
| 2014 | 414.940 | 3,9 |
| 2015 | 428.348 | 3,9 |

Tabella 1: n. confezioni di farmaci oppiodi e DDD/abitanti prescritte nella Regione Liguria nel periodo 2009/2015

*Grafico 1: DDD/abitanti prescritte nella Regione Liguria nel periodo 2009/2015*

Si evince dai dati sopra riportati che c’è stato un progressivo incremento del numero di confezioni e delle DDD/1000 abitanti prescritte dai medici di famiglia liguri che vede il suo massimo nel 2013 (aumento di 35 punti %) con una successiva lieve deflessione del 10%.2- CONFRONTO ANNUO DATI RELATIVI ALLE CINQUE ASL LIGURI

### ASL 01 IMPERIA (271.703 abitanti)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ASL 01 IMPERIA | N. CONFEZIONI PRESCRITTE | DDD/1000 ABITANTI (271.703) |
| 2009 | 39.789 | 2,1 |
| 2010 | 46.174 | 2,4 |
| 2011 | 52.444 | 2,8 |
| 2012 | 54.503 | 2,9 |
| 2013 | 52.718 | 2,9 |
| 2014 | 50.707 | 2,8 |
| 2015 | 51.698 | 2,7 |

Tabella 2: n. confezioni e DDD/abitante prescritte nell'ASL Imperia nel periodo 2009/2015

*Grafico 2: DDD/abitanti prescritte nell’ ASL 01 Imperia nel periodo 2009/2015*

Analizzando i dati in tabella si osserva che le DDD/abitanti prescritte nell’ASL01 nel 2009 sono basse e, pur rimanendo sotto la media delle altre ASL liguri, subiscono un incremento progressivo delle loro prescrizioni fino al 38% del 2013 per poi subire una deflessione del 10%.

ASL 02 SAVONA (283.813 abitanti)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ASL 02 SAVONA | N. CONFEZIONI PRESCRITTE | DDD/1000 ABITANTI (283.813) |
| 2009 | 66.122 | 3,6 |
| 2010 | 72.862 | 3,9 |
| 2011 | 76.752 | 4 |
| 2012 | 76.508 | 4,1 |
| 2013 | 83.684 | 4,5 |
| 2014 | 79.314 | 4,2 |
| 2015 | 84.393 | 4,4 |

Tabella 3: n. confezioni e DDD/1000 abitanti prescritte nell'ASL 02 nel periodo 2009/2015

*Grafico 3: DDD/1000 abitanti prescritte nell’ ASL 02 Savona nel periodo 2009/2015*

Nell’ASL 02, già precedentemente all’entrata in vigore della legge, il numero di confezioni e DDD/1000 abitanti prescritte era alto, nonostante ciò dopo il 2009 continua ad aumentare toccando anche in questo territorio il massimo nel 2013 a cui segue una stabilizzazione.

*ASL 03 GENOVA ( 723.183 abitanti)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ASL 03 GENOVA | N. CONFEZIONI PRESCRITTE | DDD/1000 ABITANTI (723.182) |
| 2009 | 158.182 | 3,3 |
| 2010 | 179.755 | 3,7 |
| 2011 | 210.268 | 4,3 |
| 2012 | 223.111 | 4,5 |
| 2013 | 235.384 | 4,8 |
| 2014 | 208.291 | 4,4 |
| 2015 | 210.733 | 4,3 |

Tabella 4: n. confezioni e DDD/1000 abitanti prescritte nell'ASL 03 nel periodo 2009/2015

*Grafico 4: DDD/1000 abitanti prescritte nell’ ASL 03 Genova nel periodo 2009/2015*

Anche l’ASL genovese vede il maggior incremento % nel 2013 (+45%) ed un consistente decremento nei due anni successivi.

ASL 04 CHIAVARI (148.106 abitanti)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ASL 04 CHIAVARI | N. CONFEZIONI PRESCRITTE | DDD/1000 ABITANTI (148.106) |
| 2009 | 28.629 | 2,9 |
| 2010 | 32.350 | 3,2 |
| 2011 | 34.760 | 3,4 |
| 2012 | 33.906 | 3,4 |
| 2013 | 33.166 | 3,5 |
| 2014 | 30.132 | 3,3 |
| 2015 | 33.559 | 3,6 |

Tabella 5: n. confezioni e DDD/1000 abitanti prescritte nell'ASL 04 nel periodo 2009/2015

*Grafico 5: DDD/1000 abitanti prescritte nell’ ASL 04 Chiavari nel periodo 2009/2015*

L’ASL 04, rispetto al trend osservato fin ora nelle altre ASL, vede un incremento progessivo delle DDD/1000 abitanti fino al 2015, con solo una lieve deflessione nel 2014 attestandosi a 3,6 DDD/1000 abitanti con un aumento percentuale del +24% nell’ultimo anno considerato.

ASL 05 LA SPEZIA (219.135 abitanti)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ASL 05 LA SPEZIA | N. CONFEZIONI PRESCRITTE | DDD/1000 ABITANTI (219.135) |
| 2009 | 41.467 | 2,8 |
| 2010 | 44.191 | 3 |
| 2011 | 46.501 | 3,2 |
| 2012 | 47.949 | 3,1 |
| 2013 | 48.932 | 3,2 |
| 2014 | 46.517 | 3,2 |
| 2015 | 47.965 | 3,1 |

Tabella 6: n. confezioni e DDD/1000 abitanti prescritte nell'ASL 05 nel periodo 2009/2015

*Grafico 6: DDD/1000 abitanti prescritte nell’ ASL 05 La Spezia nel periodo 2009/2015*

L’ASL di La Spezia è quella che subisce il minor incremento rispetto al dato iniziale, anche in questo territorio il maggior numero di prescrizioni si osservano nel 2013 e la deflessione si ha solo nel 2015.

Nella seguente tabella i dati sopra riportati sono rianalizzati ponendo in evidenza l’incremento nelle prescrizione di DDD/1000 abitanti negli anni 2013 e 2015 rispetto all’anno 2009 in cui la legge non era ancora entrata in vigore, di essa è poi stato redatto il rispettivo grafico.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **DDD/1000 ABITANTI** | **2009** | **2013** | **2015** |
| ASL 01 IMPERIA | 2,1 | 2,9 | 2,7 |
| ASL 02 SAVONA | 3,6 | 4,5 | 4,4 |
| ASL 03 GENOVA | 3,3 | 4,8 | 4,3 |
| ASL 04 CHIAVARI | 2,9 | 3,5 | 3,6 |
| ASL 05 LA SPEZIA | 2,8 | 3,2 | 3,1 |

Tabella 7: confronto DDD/1000 abitanti negli anni 2009 -2013-2015

*Grafico 7: confronto DDD/1000 abitanti negli anni 2009-2013-2015*

Al confronto fra i valori di DDD/1000 abitanti prescritte segue il confronto fra l’incremento percentuale delle stesse, ottenuto negli anni 2013 e 2015 rispetto al 2009.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **% INCREMENTO** | **2013** | **2015** |
| ASL 01 IMPERIA | 38% | 28% |
| ASL 02 SAVONA | 25% | 22% |
| ASL 03 GENOVA | 45% | 30% |
| ASL 04 CHIAVARI | 20% | 24% |
| ASL 05 LA SPEZIA | 14% | 11% |

Tabella 8: confronto incremento % negli anni 2013-2015 rispetto al 2009

*Grafico 8: confronto dell’incremento % negli anni 2013-2015 rispetto al 2009.*

3 ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DEI SINGOLI FARMACI OPPIODI NEL PERIODO 2009/2015

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **FARMACI OPPIOIDI (PRINCIPI ATTIVI)** | **2009** | **2010** | **2011** | **2012** | **2013** | **2014** | **2015** |
| **IDROMORFONE CLORIDRATO (*JURNISTA*)** | 2061 | 4885 | 6719 | 6618 | 5981 | 4802 | 4181 |
| **MORFINA CLORIDRATO (*MOLTEN*I)** | 5668 | 6339 | 8697 | 7822 | 8210 | 6980 | 6415 |
| **MORFINA SOLFATO (*MS CONTIN*)** | 6678 | 6355 | 6144 | 7051 | 7400 | 6929 | 5591 |
| **FENTANIL/FENTANILE CLORIDRATO** | 40567 | 47070 | 56653 | 56128 | 63421 | 65858 | 63243 |
| **OXICODONE CLORIDRATO** | 9147 | 10965 | 11956 | 10832 | 9760 | 9477 | 8891 |
| **OXICODONE + NALOXONE *(TARGIN)*** |  |  | 6050 | 13323 | 19182 | 30391 | 41589 |
| **OXICODONE + PARACETAMOLO (*DEPALGOS*)** | 19644 | 26549 | 32905 | 35159 | 41743 | 43655 | 43467 |
| **PARACETAMOLO + CODEINA *(COEFFERALGAN)*** | 122871 | 144803 | 163896 | 167165 | 161723 | 107816 | 116293 |
| **TAPENTADOLO *(PALEXIA)*** |  |  | 1388 | 18124 | 28428 | 36305 | 44132 |
| **TRAMADOLO CLORIDRATO *(CONTRAMAL)*** | 115822 | 115371 | 112234 | 101484 | 96979 | 92786 | 84824 |
| **TRAMADOLO + PARACETAMOLO (*PATRO*L)** | 130 | 196 | 138 | 109 | 129 | 132 | 76 |
| **BUPRENORFINA (*TEMGESIC)*/BUPRENORFINA CLORIDRATO** | 11.577 | 12783 | 13906 | 12158 | 11463 | 9813 | 9646 |

Tabella 9: confronto numero confezioni prescritte singoli farmaci analgesici oppioidi dal 2009 al 2015

Tra i precedenti dati è stato estrapolato il numero di confezioni di farmaci oppioidi più prescritti fra il 2009 ed il 2015 (il Tapentadolo e l’associazione Oxicodone + Naloxone non sono stati rappresentati perché non ancora presenti nel 2009).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **OPPIOIDI Più PRESCRITTI** | **FENTANIL** | **OXICODONE + PARACETAMOLO** | **PARACETAMOLO + CODEINA** | **TRAMADOLO CLORIDRATO** | **MORFINA** |
| 2009 | 40567 | 19644 | 122871 | 115822 | 12346 |
| 2010 | 47070 | 26549 | 144803 | 115371 | 12694 |
| 2011 | 56653 | 32905 | 163896 | 112234 | 14841 |
| 2012 | 56128 | 35159 | 167165 | 101484 | 14873 |
| 2013 | 63421 | 41743 | 161723 | 96979 | 15610 |
| 2014 | 65858 | 43655 | 107816 | 92786 | 13909 |
| 2015 | 63243 | 43467 | 116293 | 84824 | 12006 |

Tabella 10: n. confezioni prescritte farmaci analgesici oppioidi più usati dal 2009 al 2015

Dall’osservazione dei dati in tabella si evince che fino all’anno 2013 la maggior parte dei farmaci analgesici oppioidi in Liguria ha subito un incremento delle prescrizioni, in particolare:

-il Fentanil/Fentanile cloridrato

-l’associazione Oxicodone + Paracetamolo

-l’associazione Paracetamolo + Codeina

-il Tramadolo Cloridrato

-l’associazione Oxicodone + Naloxone ( di questo farmaco non è però possibile fare un paragone con il numero di confezioni prescritte ante legge perché è entrato sul mercato nel 2011, influendo però nell’incremento generale delle prescrizioni).

Le prescrizioni di questi farmaci vedono però dal 2014 un decremento, in alcuni casi consistente che si riflettE sulla diminuzione generale ravvisata precedentemente.

Analizzando questo fenomeno si può dire:

* i decrementi più consistenti colpiscono gli oppioidi deboli in particolare l’associazione Codeina + Paracetamolo su cui ha sicuramente influito la circolare AIFA del 29 luglio 2013 che vieta l’uso del farmaco al di sotto dei 12 anni e negli adulti raccomanda di prescriverlo alla dose più bassa efficace e per il periodo più breve possibile.

Invece la diminuzione delle prescrizioni di Tramadolo è verosimilmente legata al fatto che il farmaco prima della legge aveva già minori formalismi e quindi era maggiormente prescritto ma con la semplificazione dei formalismi anche per le altre molecole subisce una deflessione consistente.

* La prescrizione di Morfina in tutte le sue formulazioni rimane pressochè invariata visto il suo uso limitato al dolore residuo nel malato oncologico terminale, cosa che avveniva già ante legge.
* Al contrario altri farmaci hanno visto un progressivo aumento delle loro prescrizioni continuato fino al 2015 come il Fentanil in tutte le sue formulazioni probabilmente ciò è legato alla sua più agile somministrazione per via transdermica e ai suoi diversi usi infatti nel Breakthrough pain si usano farmaci a base di Fentanyl ceduti per via transmucosale a livello del cavo orale o nasale, preferiti ad altri per la loro velocità d’azione.

Anche per il Depalgos si registra ugual andamento vista la sua buona tollerabilità.

**V- CONCLUSIONI**

Viste le considerazioni contenute nel capitolo precedente si può concludere che:

* i dati forniti dalla Regione Liguria dimostrano che dopo l’entrata in vigore della legge 38/2010 si è assistito ad un considerevole incremento generalizzato dei farmaci analgesici oppioidi prescritti dai medici di famiglia liguri; tale incremento è stato però meno accentuato negli anni 2014- 2015, diversamente da quanto ravvisato nei dati OSMED che mostrano , invece, sul territorio italiano un continuo aumento delle prescrizione.
* Analizzando i dati relativi alle singole asl si osserva che le città liguri con maggior numero di abitanti (come Genova e Savona) presentano maggiori prescrizioni percentuali e maggior incremento.

L’ASL del Tigullio (ASL04) è l’unica che non prevede una deflessione negli aa 2014/2015.

* L’incremento delle prescrizioni è sostenuto da importanti molecole come il Fentanil/Fentanile cloridrato, l’associazione Oxicodone + Paracetamolo.

La prescrizione della Morfina è rimasta pressochè costante.

Si è invece assistito ad un decremento del Tramadolo cloridrato e dell’associazione Paracetamolo + Codeina, la prima in seguito alla caduta dei formalismi prescrittivi e quindi alla più ampia scelta di molecole da prescrivere contro il dolore, la seconda in seguito alla circolare AIFA del 2013 che ne limita l’uso.

In definitiva possiamo sostenere che la legge 38/2010 ha raggiunto i risultati sperati anche nell’ambito della medicina di famiglia ligure.

**BIBLIOGRAFIA e SITOGRAFIA**

1. Eric C. Kandel, James H. Schawartz, Thomas M. Jessel “*PRINCIPI DI NEUROSCIENZE “(2014)*
2. Bertram G. Katzung “*FARMACOLOGIA GENERALE E CLINICA*” (2014)
3. Domenico Gioffrè “*IL DOLORE SUPERFLUO da ridurre, da controllare, da*

*curare” (2008)*

1. Oscar Corli, Silvio Garattini “*GLI ANALGESICI OPPIOIDI*” (2014)
2. www.agenziafarmaco.gov.it
3. www.salute.gov.it
4. www.medicoeleggi.com
5. www.regione.liguria.it

**RINGRAZIAMENTI**

Desidero innanzitutto ricordare chi mi ha aiutato nella stesura della tesi:

in particolare il mio relatore, il Professore Andrea Stimamiglio, a cui va tutta la mia gratitudine;

l’Ing.Olivari (Liguria Digitale), L’Ing Paoli e il Dott. Della Luna (Regione Liguria) per la collaborazione prestata.

Un ringraziamento speciale va alle persone a me più care:

la mia famiglia, a cui dedico questo lavoro, che è sempre stata un incrollabile sostegno spronandomi nelle difficoltà e gioendo con me nei momenti felici;

Giovanni che non ha mai smesso di supportarmi in questo percorso e con grande pazienza ha sopportato la distanza e le frequenti assenze per studio;

i miei amici che hanno condiviso con me questi lunghi anni.