



Foto 1 - SALVA – Mattia Civilla

MORFINA & KETAMINA

Un'associazione farmacologica sicura per l'analgesia nei servizi di salvataggio e di soccorso pre-ospedaliero: studio clinico osservazione pre-post

Traduzione ed adattamento dell'articolo: Mattia Civilla

L'impiego della morfina in combinazione con la ketamina (in seguito M/K) è ormai entrata a far parte del contesto clinico ospedaliero. Infatti, l'impiego M/K, è già notoriamente utilizzato per quanto riguarda le pompe PCA ("patient controlled analgesia") come sistema per l'autosomministrazione da parte del paziente, secondo dosi e tempi d'attesa prestabiliti, di farmaci per l'analgesia postoperatoria.

Il suo impiego non è tuttavia ancora stato testato nel quadro dell'utilizzo quotidiano nei servizi di salvataggio e soccorso pre-ospedaliero. Gli studi dimostrano che in questo contesto i dolori sono spesso sottovalutati e trattati in modo insufficiente dagli operatori sanitari (1-5). Nel 50-80% dei casi il paziente giunge al pronto soccorso (PS) con un'analgesia ritenuta insufficiente. I fattori fondamentali per il benessere e la cura del paziente sono un'adeguata terapia del dolore in combinazione con cure immediate e di qualità di medicina d'urgenza (7).

Urge quindi il bisogno di ricercare l'analgésico ideale: efficace e con un picco d'azione rapido, utilizzabile in modo semplice e sicuro anche da personale non medico e con pochi e limitati effetti collaterali.

Negli ultimi anni poche pubblicazioni hanno dimostrato l'efficacia della morfina e della ketamina nelle cure pre-ospedaliere dei traumi (5, 7, 9). È stata anche esaminata l'efficacia e la sicurezza nel suo utilizzo in aree rurali e urbane ed è emerso che, la ketamina, ricopre ormai un ruolo di primo ordine.

Gli studi eseguiti sinora sono tuttavia limitati e nessuno è stata esaminata la sicurezza della combinazione morfina/ketamina nel lavoro quotidiano del personale paramedicale ed in questo specifico dei soccorritori diplomati professionali (SDP) o da soccorritori infermieri diplomati (SDI).

Il salvataggio ed il soccorso pre-ospedaliero in Svizzera è svolto principalmente da SDP o SDI che hanno conseguito una formazione triennale a livello di scuola specializzata superiore (per quanto riguarda i SDP) o mediante una formazione "passerella" dalla durata di 1-2 anni dopo aver conseguito una formazione triennale infermieristica per i SDI.

Nel contesto pre-ospedaliero del Cantone Ticino, di regola, l'automedica (servizio specialistico d'urgenza noto anche come SSU) con un medico d'urgenza a bordo viene richiesta in situazioni critiche. In alternativa, l'automedica (SSU), può anche essere composta da un infermiere diplomato esperto in cure d'anestesia (SDS) con una formazione supplementare (la formazione dei SDP e/o SDI) ed una pluriennale esperienza professionale sia in ambito anestesilogico ospedaliero che in ambito di cure preospedaliere. Egli può avvalersi, così come per i medici d'urgenza in formazione, di un cosiddetto "medico senior" che può venire contattato ed informato direttamente dal luogo degli eventi tramite via telefonica e, in caso di necessità, può intervenire fornendo sostegno e/o appoggio direttamente sul luogo.

Da numerosi anni gli atti medico delegati sono definiti chiaramente da algoritmi. Essi comprendono, tra l'altro, la somministrazione intravenosa di oppioidi da parte dei SDP/SDI (di regola morfina e/o fentanyl) fino a un dosaggio complessivo predefinito. Se sono necessari dosaggi maggiori o se è indicata una terapia contro il dolore intenso e più complessa il SDP/SDI richiede quindi l'intervento dell'automedica (SSU).

Lo studio proposto aveva come obiettivo quello di esaminare l'efficacia e la sicurezza nella somministrazione di bassi dosaggi di ketamina in combinazione con morfina da parte dei SDP e SDI. Questo studio ha permesso di comprendere e mettere in evidenza un'importante riduzione del dolore nei pazienti sottoposti alla combinazione M/K rispetto a coloro che hanno unicamente usufruito di sola morfina.

Cosa è stato esaminato:

Lo studio ha concentrato la sua valutazione sull'efficacia e la rapidità analgesica del preparato M/K, la sicurezza della somministrazione da parte dei SDP e SDI e la conseguente eventuale alterazione di diversi parametri generalmente attribuiti, nelle credenze e nei detti popolari degli operatori sanitari, quali per esempio gli effetti allucinatori, nausea, ecc...

Come si è svolto lo studio:

Lo studio si è svolto in quattro servizi di salvataggio e soccorso pre-ospedaliero del Cantone Ticino e Grigioni Italiani nei quali è stato protocollato ed utilizzato in 2 fasi: la prima fase nell'impiego di morfina (protocollo in vigore sino ad allora, nominato gruppo di controllo, dal 1°aprile al 31 luglio 2013) e la seconda nella combinazione M/K (nuovo protocollo dal 1° settembre 2013 al 6 gennaio 2014) su pazienti adulti senza criteri d'esclusione.

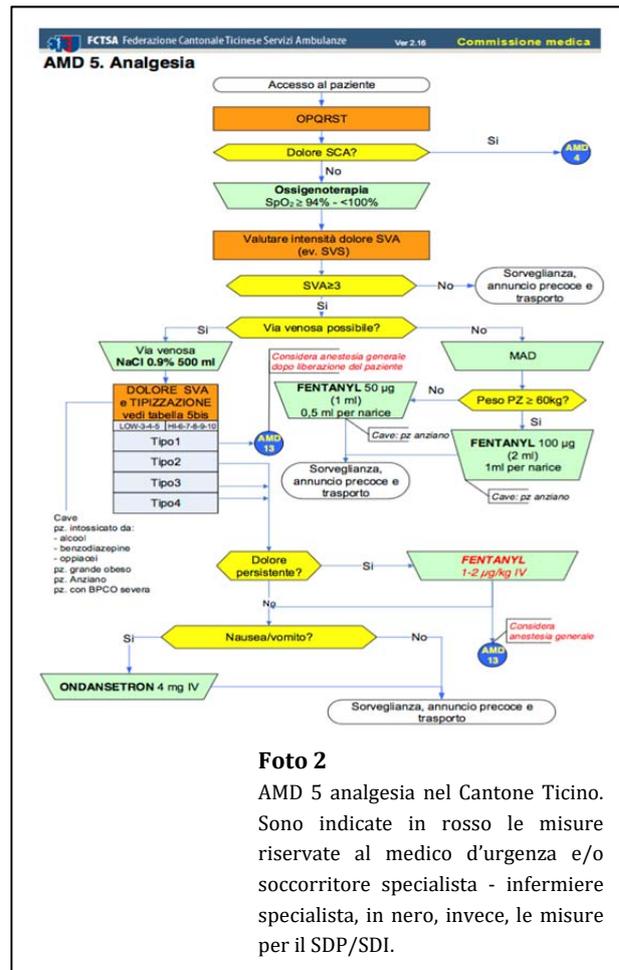


Foto 2

AMD 5 analgesia nel Cantone Ticino. Sono indicate in rosso le misure riservate al medico d'urgenza e/o soccorritore specialista - infermiere specialista, in nero, invece, le misure per il SDP/SDI.

Nello studio sono stati inclusi 398 pazienti: 208 sono stati trattati con morfina, 190 con morfina e ketamina. Per quanto riguarda le caratteristiche principali, i pazienti dei due gruppi esaminati erano comparabili.

Dosaggi di morfina e/o morfina/ketamina:

Secondo il protocollo in vigore sino all'introduzione dello studio, ai pazienti con un dolore ≥ 6 (scala numerica SVA da 0 a 10) veniva somministrato un bolo di morfina di 0,1 mg/kg fino a un valore massimo di 10 mg. In caso di dolore persistente ≥ 3 ogni 5 minuti venivano somministrati ulteriori dosi di 2,5 mg fino ad un massimo raggiungibile di 20mg di Morfina a condizione che la pressione arteriosa sistolica fosse sempre superiore a 90 mmHg come anche per la saturazione d'ossigeno SATO₂ > 90% (questo per tutti i pazienti trattati con l'algoritmo dell'analgia autonoma per i SDP/SDI).

Ai pazienti con un dolore iniziale SVA tra 3 e 5 venivano somministrati invece 2,5 mg di morfina per via intravenosa, seguiti da 2,5 mg ogni 5 minuti fino a un massimo di 10 mg. Nel nuovo protocollo, al dosaggio di morfina iniziale e a quelli seguenti, è stata aggiunta la medesima quantità di morfina ma in combinazione con lo stesso dosaggio (0.1mg/kg o 2.5mg) di ketamina. Solo in caso di pazienti ultraottantenni, in sovrappeso, affetti da BPCO o con un'intossicazione da alcool o da benzodiazepine è stata somministrata una dose ridotta di M/K, indipendentemente dal livello di dolore iniziale.

Il composto M/K veniva diluito con una siringa da 10ml composta da 8 ml di NaCl 0,9% con il preparato di Morfina 10mg/1ml di morfina (gruppo vecchio protocollo) in combinazione però con della Ketamina 10mg/1ml con un tempo di somministrazione lenta nel corso di un minuto.

La somministrazione di antiemetici preventiva era permessa solo in caso di nausea e/o vomito.

Dati dei pazienti

Le informazioni in merito a sesso, età, tipologia e causa del dolore (medicina e/o traumatologia), allergie, comorbilità e peso sono state raccolte come d'abitudine dall'anamnesi attuale e remota dai soccorritori SDP/SDI. I dati sono stati analizzati dall'arrivo sul luogo da parte dell'equipe paramedica, seguentemente dopo 5 minuti e 10 minuti dalla prima iniezione degli analgesici in esame e fino all'arrivo al pronto soccorso (PS). I dati sono stati raccolti tramite uno specifico questionario di studio: Glasgow Coma Scale (GCS) (11), parametri vitali (frequenza respiratoria, saturazione d'ossigeno SpO₂, frequenza cardiaca, pressione arteriosa), ECG 3 derivazioni, intensità del dolore secondo la scala SVA ed effetti collaterali come agitazione (Riker Sedation-Agitation Scale, SAS) (12), allucinazioni, vomito. L'ossigeno terapia, come da protocollo-algoritmo è stata somministrata a partire da una saturazione SpO₂ \geq al 94%.

FCTSA Federazione Cantonale Ticinese Servizi Ambulanze			Ver 2.16			Commissione medica		
AMD 5. Bis Analgesia								
TIPIZZAZIONE DOLORE		DOLORE SVA						
		LOW-3-4-5			HI-6-7-8-9-10			
TIPO 1 A) Pz. incarcerato e/o con accesso difficile alle vie aeree - B) Lussazioni non trattabili con MOI/Fentanyl		KETAMINA 0,25 - 0,5 mg/kg IV ripetibile ogni 15-20 min. + MIDAZOLAM 1-2 mg IV (+ ATROPINA 0,5 mg IV)						
TIPO 2 TRAUMA estremità-torace-addome USTIONI DOLORE ADDOME DOLORE ONCOLOGIA		MORFINA 2,5 mg IV KETAMINA 2,5 mg IV ripetibile ogni 5' (max. 10 mg) se PA sist \geq 90 mmHg			MORFINA 0,1 mg/kg IV e KETAMINA 0,1mg/kg IV (max 10 mg entrambe) PoI MORFINA 2,5 mg IV KETAMINA 2,5 mg IV ripetibile ogni 5' (max. 20 mg entrambe) se PA sist \geq 90 mmHg			
TIPO 3 CEFALEA		PARACETAMOLO 1 gr. IV			FENTANYL 0,5-1 µg/kg IV			
TIPO 4 Blocco lombare/ lombosciatalgia		PARACETAMOLO 1 gr. IV DICLOFENAC 75 mg IV DIAZEPAM 5 mg IV						

Questa tabella concerne le diverse tipologie e intensità di dolore. Se malgrado il primo trattamento non vi è un miglioramento della scala del dolore, per la terapia successiva considera l'intervento specialistico/MEU.

MONITORAGGIO
Per questi 4 tipi di dolore deve essere effettuato il seguente monitoraggio completo prima di iniziare la somministrazione dei farmaci:

- Saturazione O₂
- ECG 3-5 derivazioni
- PA
- FR

PARTICOLARITÀ
Nel trattamento dei dolori TIPO 2 è possibile scegliere l'associazione di Morfina e Ketamina oppure Fentanyl per ogni singola categoria (LOW oppure HIGH) in funzione di esperienza personale o indicazione della direzione sanitaria.

DICLOFENAC
Cave insufficienza renale o ulcera gastrica

Foto 3
AMD 5 analgesia bis
nel Cantone Ticino
(continuazione)

Risultati

Nello studio sono stati inclusi 398 pazienti: 208 sono stati trattati con morfina, 190 con la combinazione morfina/ketamina. Per quanto riguarda le caratteristiche principali, i pazienti dei due gruppi esaminati erano comparabili

Analgesia: rapidità ed efficacia

In entrambi i gruppi il livello sulla scala del dolore in fase iniziale era simile e regrediva in modo notevole a 5 e 10 minuti dalla somministrazione ed in egual modo fino all'arrivo in PS. Tuttavia, in tutte le misurazioni, sono emerse differenze significative a livello statistico nella riduzione del dolore nel gruppo che ha beneficiato della somministrazione di M/K a differenza di quello che ha ricevuto solo morfina evidenziando quindi un'efficacia maggiore del composto M/K sia in traumatologia che nelle patologie medico-internistiche.

Tabella 1: comparsa di nausea, vomito e allucinazioni

		Morfina		Morfina / Ketamina		P
		Numero casi	%	Numero casi	%	
Nausea	T5	13/199	6,5	3/172	1,7	0,037
	T10	5/188	2,6	6/174	3,4	0,76
	PS	2/190	1,0	6/176	3,4	0,16
Vomito	T5	1/207	0,5	2/189	1,0	0,61
	T10	0/196	0	3/181	1,6	0,11
	PS	0/198	0	5/184	2,7	0,03
Allucinazioni	T5	0/207	0	5/188	2,6	0,02
	T10	1/196	0,5	6/180	3,3	0,0581
	PS	0/198	0	3/184	1,6	0,1108

Ci sono stati effetti collaterali significativi?

Per quanto riguarda la comparsa di nausea e vomito non sono state rilevate differenze, tuttavia i pazienti che hanno ricevuto il preparato M/K hanno riferito con maggiore frequenza di episodi di allucinazioni (5 casi = 2.6% vs. 0 casi P= 0.02).

Quanta morfina è stata somministrata ai pazienti?

La dose di morfina media nei due gruppi non presentava differenze rilevanti (morfina 8,5 +/- 3,76 mg vs. 7,8 +/- 4,06 mg, p = 0,06). Anche per quanto riguarda il confronto tra i sottogruppi non sono emerse differenze per quanto riguarda le dosi medie somministrate.

Discussione

Il presente studio descrive la somministrazione di morfina in combinazione con ketamina nell'ambito delle cure acute d'urgenza quotidiane nel soccorso pre-ospedaliero.

La somministrazione di una combinazione

di morfina e ketamina riduce efficacemente il dolore, sia nei casi di pazienti di medicina che di trauma. Contrariamente ad altri studi non sono stati esclusi i pazienti con commozioni cerebrali. Dopo 5 e 10 minuti è stato possibile ottenere, anche in questa categoria di pazienti, una riduzione significativa del dolore e tale miglioramento è continuato fino all'arrivo in PS.

Allo stato attuale delle conoscenze si tratta del primo studio che analizza la somministrazione di M/K in situazioni di attività quotidiane da parte di operatori sanitari (SDP/SDI) in ambito pre-ospedaliero comprendendo pazienti traumatici e/o di medicina senza particolari criteri di inclusione/esclusione.

Tutti gli altri studi (1, 4, 5, 8, 13) includevano solo pazienti di trauma con dolori ≥ 4 , alcuni solo pazienti con dolori ≥ 5 (5) o 6 (1, 4) al contrario di altri studi nei quali l'intensità del dolore è stata misurata solo all'inizio e all'arrivo in PS (1, 5, 13), o 30 minuti dopo la somministrazione di analgesia medicamentosa (4).

Nello studio da noi eseguito la valutazione del dolore (SVA) è stata rilevata sia all'arrivo sul luogo dell'evento e

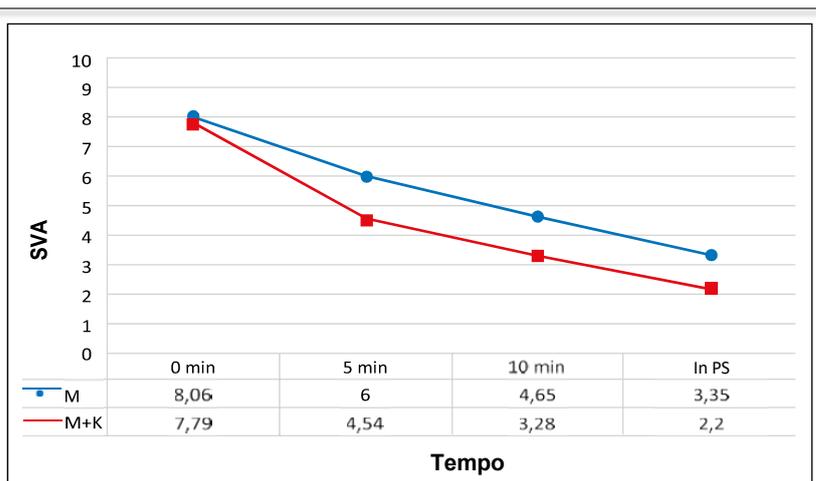


Tabella 4

L'asse X rappresenta numericamente l'intensità del dolore, l'asse Y il tempo fino all'arrivo presso il PS. L'analgesia con K/M (rosso) risulta qualitativamente più efficace rispetto alla somministrazione di sola morfina (blu). Il picco d'azione è più rapido e la potenza analgesica è maggiore.

regolarmente dopo 5 e 10 minuti e ciò ha permesso di dimostrare che la combinazione M/K agisce già dopo i primi 5 minuti e che i vantaggi per il paziente persistono fino all'arrivo in PS. Inoltre, sia per i pazienti di medicina che per quelli di traumatologia, la combinazione non è efficace solo in caso di forti forti dolori (SVA = ≥ 6) ma anche in presenza di dolori meno intensi (SVA = ≥ 3 e < 6).

Nel nostro studio sono state impiegate dosi di morfina inferiori rispetto ad altri studi, i quali prevedevano la somministrazione a partire da 0,2 mg/ kg (1, 13) tramite bolo o infusione continua (1) fino a 0,2-0,3 mg/kg (8) o un unico bolo di ketamina da 10 o 20 mg seguito da 10 mg ogni tre minuti oppure solo morfina in dosi da 5 mg ogni 5 minuti (5).

La combinazione di due farmaci che presentano meccanismi d'azione diversi, garantendo la loro sinergia in modo da migliorare il trattamento del dolore, ha permesso di ridurre le dosi complessive e gli effetti collaterali indesiderati.

L'assenza di differenze per quanto riguarda le dosi di morfina complessive nel nostro studio così come in altri studi (1,3,9) può essere spiegata dal tempo relativamente breve delle cure acute d'urgenza in ambito pre-ospedaliero. La durata media tra l'inizio dell'intervento fino all'arrivo in PS è spesso breve (generalmente da 10 a 30 minuti).

Come per gli altri studi, nausea e vomito sono stati sintomi riscontrati raramente (1, 5, 8, 13).

Ai pazienti sottoposti a questo studio non è stato somministrato preventivamente alcun antiemetico. Questo grazie anche al basso rischio di effetti indesiderati (nausea) grazie alla lenta somministrazione (1 minuto) dei medicinali diluiti in 8-9 ml di NaCl 0.9% (a dipendenza se si trattasse di morfina o M/K).

Come previsto il composto M/K ha causato allucinazioni, tuttavia meno frequentemente rispetto a quanto riportato da Jennings et al. (5). Il 6 % dei pazienti del gruppo M/K ha sofferto di disforia, agitazione e allucinazioni contro lo 0% dei pazienti trattati con morfina.

Occorre tuttavia tenere conto che la combinazione M/K era un composto nuovo e di nuova introduzione e gli effetti collaterali erano stati documentati con particolare attenzione e sensibilità dai soccorritori SDP/SDI ancora piuttosto cauti e scettici su questo nuovo uso medicamentoso. In realtà, le allucinazioni documentate, erano di modesta entità tranne nel caso di un paziente con un punteggio = 6 sulla scala Riker (SAS) dopo 5 minuti (T5) dalla somministrazione e 4 punti Riker (SAS) all'arrivo in PS. In PS non sono stati rilevati cambiamenti sulla scala Riker e non è stato necessario somministrare dosi di benzodiazepine per sedare ed attenuare lo stato di agitazione di questo unico caso.

Altri effetti collaterali temuti della

ketamina, come ad esempio la tachicardia, il laringospasmo e le oscillazioni della pressione arteriosa non sono state riscontrate nel nostro studio e men che meno in altri studi in cui sono state necessarie delle somministrazioni di dosi di ketamina maggiori (1, 4, 5, 8, 13).

L'efficacia e l'applicazione sicura per quanto riguarda la respirazione e l'emodinamica sono aspetti essenziali poiché le condizioni in cui si è costretti a lavorare "all'aperto" in ambito pre-ospedaliero sono spesso molto difficili e spesso ostili (notte, freddo, luoghi impervi e poco accessibili, ecc...) ed effetti collaterali, come ad esempio la nausea, potrebbero peggiorare la situazione clinica per il paziente.

Lo studio non era randomizzato, tuttavia i due gruppi di pazienti presentavano caratteristiche principali paragonabili.

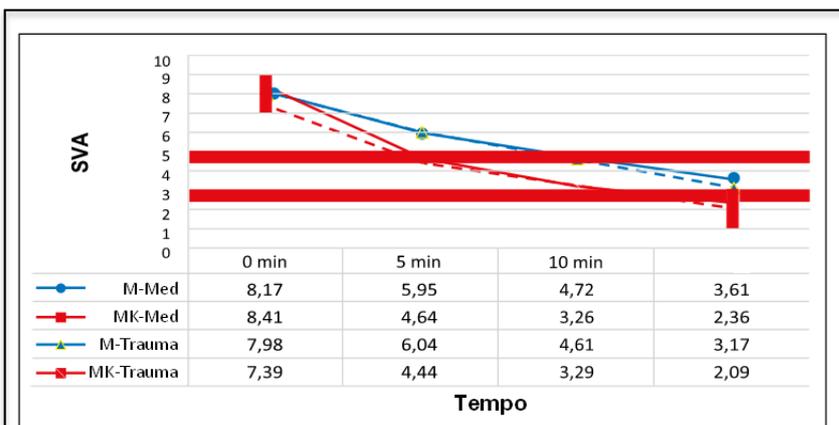


Tabella 5

Confronto tra il picco d'azione e la potenza analgesica della K/M rispetto alla sola morfina nel caso di pazienti di trauma e di medicina. A entrambi i pazienti è stata somministrata K/M da parte dei SDP/SDI.

Conclusione

Visto l'efficacia analgesica, la rapidità d'azione e la sicurezza dimostrata sia nel trattamento di dolori di intensità importanti come in quelli di minore entità, in traumatologia ed in medicina non vi sono argomenti a sfavore dell'introduzione dell'associazione K/M nella pratica quotidiana pre-ospedaliera per gli operatori sanitari (SDP/SDI).

Questo lavoro può fungere da "apri pista" per altri studi sull'impiego di ketamina nelle popolazioni di pazienti sensibili (bambini, donne gravide, ecc...) o, per esempio, in caso di pazienti con un infarto acuto del miocardio. Perché no?



Foto 6

SALVA 2016 – Centovalli – Locarno – Mattia Civilla

Articolo redatto e tradotto:

Mattia Civilla, soccorritore-infermiere anestesista, HFR – Fribourg / SALVA Locarno

Articolo:

Dellagiacomina S, Hochstrasser M, DiGiulio P, Berta C, Zurru M, Conti Rossini B, Anselmi L. 2016: Morphine und Ketamin: Ein sicheres Instrument zur Analgesie im Rettungsdienst. Zeitschrift "Rettungsdienst" Jg. 39 / 7, 64-68.

Letteratura:

1. Wiel E, Zitouni D, Assez N et al. (2015) Continuous infusion of Ketamine for out-of-hospital isolated orthopedic injuries secondary to trauma: a randomized controlled trial. *Prehospital Emergency Care* 19(1): 10-16. doi: 10.3109/10903127.2014.923076
2. Bredmose PP, Lockey DJ, Grier G et al. (2009) Prehospital use of ketamine for analgesia and procedural sedation. *Emerg Med J* 26: 62-4
3. Galinski M, Dolveck F, Combes X et al. (2007) Management of severe acute pain in emergency settings: ketamine reduces morphine consumption. *Am J Emerg Med* 25: 385-9
4. Jennings PA, Cameron P, Bernard S et al. (2012) Morphine and ketamine is superior to morphine alone for out-of-hospital trauma analgesia: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 59: 497-503
5. Committee on the Future of Emergency Care in the United States Health System (2006) *Emergency Medical Services: At the Crossroads*. Washington DC: National Academies Press
6. Studnek JR, Fernandez AR, Vandeventer S et al. (2013) The association between patients' perception of their overall quality of care and their perception of pain management in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care* 17: 386-91
7. Tran KP, Nguen Q, Truong XN et al. (2014) A comparison of ketamine and morphine analgesia in prehospital trauma care: a cluster randomized clinical trial in rural Quang Tri province, Vietnam. *Prehosp Emerg Care* 18: 257-64
8. Svenson JE, Abernathy MK (2007) Ketamine for prehospital use: new look at an old drug. *Am J Emerg Med* 25: 977-80
9. Jennings PA, Cameron P, Bernard S (2011) Ketamine as an analgesic in the pre-hospital setting: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 55: 638-43
10. Weiss M, Bernoulli L, Zollinger A (2001) The NACA scale. Construct and predictive validity of the NACA scale for prehospital severity rating in trauma patients. *Anesthesist* 50: 150-4
11. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* 304: 81-4
12. Riker RR, Picard JT, Fraser GL (2000) Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 28: 63-6
13. Johansson P, Kongstad P, Johansson A (2009) The effect of combined treatment with morphine sulphate and low-dose ketamine in a prehospital setting. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 17: 61
14. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA (2006) Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1). Art. No.: CD004603. DOI: 10.1002/14651858. CD004603.pub2
15. Hochstrasser M., Dellagiacomina S., Anselmi L., Conti Rossini B., Di Giuglio P. 2014 L'efficacia analgesica della Ketamina "low dose" associata alla morfina in ambito preospedaliero (Laboratorio di ricerca). - *SUPSI HEALTH* 10, 10 – 13.