

CURARE IL DOLORE DA CANCRO LINEE GUIDA

A. De Nicola *Presentazione di G. Varrassi*

Prefazione

Cos'è il dolore da cancro?

- o [La strategia terapeutica](#)
- o [Terapia farmacologica](#)
- o [APPROCCIO SEQUENZIALE](#)
- o [INDIVIDUAZIONE DELLA DOSE](#)
- o [ORARI FISSI](#)
- o [VIE DI SOMMINISTRAZIONE](#)
- o [ASSOCIAZIONI FARMACOLOGICHE](#)
- o [MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE](#)
- o [NON DARE PLACEBO](#)
- o [PREVENZIONE E CURA DEGLI EFFETTI COLLATERALI](#)

I farmaci

- o [FANS](#)
- o [Oppioidi](#)
- o [Morfina: pregiudizi comuni e miti da sfatare](#)
- o [Effetti collaterali della morfina](#)
- o [Altri oppioidi](#)
- o [FARMACI ADIUVANTI](#)

Presentazione

Il dolore di origine neoplastica rappresenta un problema di enorme importanza sanitaria e sociale. Esso, infatti, è il sintomo più frequente, si può dire quasi costante, di ogni tipo di malattia neoplastica. Purtroppo, le strutture preposte alla didattica medica hanno fino ad oggi fatto assai poco per educare gli operatori sanitari alla buona conoscenza di questo problema. Infatti, è frequente constatare l'enorme confusione esistente sia sotto il profilo diagnostico che, ancor più, terapeutico. Non sono molti i medici chiamati al capezzale di un paziente neoplastico, affetto da dolore di intensità elevata, capaci di distinguere, con criteri esclusivamente semeiologici, se il dolore sia viscerale, somatico, neuropatico o misto. Tale distinzione, lungi dall'essere un mero fatto accademico, rappresenta la base per una corretta terapia. Assai di frequente si assiste al trattamento di un dolore neuropatico con soli FANS, con soli oppioidi o, peggio, con 2 diversi FANS, nella convinzione che la loro associazione dia luogo ad un incremento d'azione. Altrettanto spesso si vedono pazienti con dolore da crollo vertebrale per ripetizione metastatica trattati con soli corticosteroidi, nella convinzione che tutto il problema sia rappresentato dall'edema periradicolare.

Su questi concetti di base, e su molti altri più complessi, mette l'accento il manuale del prof. De Nicola indirizzata, soprattutto, ai Medici di base che sono coloro che costantemente hanno sotto le loro cure questi malati. Il prof.

De Nicola chiarisce, da par suo, quanto di più importante va conosciuto sia sotto il profilo diagnostico che terapeutico. La sua capacità didattica, affinata con il lungo tirocinio quale docente di Terapia del Dolore in una Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione, emerge chiaramente dalla scorrevolezza e semplicità di lettura di un questo manuale disponibile sulla Grande Rete.

Prefazione

Queste pagine sono rivolte al medico che nella sua pratica quotidiana si trova di fronte al paziente con dolore da cancro ed in particolare è rivolto al medico di base. Il medico di base, specialista di prima linea, è colui che osserva, quasi sempre, per primo, il paziente con cancro con o senza dolore. È il medico di base che dovrebbe impostare la prima adeguata e corretta terapia analgesica. Spesso il medico è stressato dal paziente che lamenta dolori terribili e dalle ansie dei familiari di quest'ultimo che giustamente non riescono a comprendere perché il loro caro continui a soffrire e come mai alle soglie del terzo millennio non esista una cura efficace contro il dolore oncologico. In alcuni casi questo malato è visto come un paziente che "dà fastidio", un paziente da "scaricare" ad altri medici o peggio da lasciare al suo destino. Il modo migliore per non essere investiti dalle continue richieste del paziente che urla e dalle pressanti angosce dei suoi familiari, per conservare la loro stima e soprattutto avere la coscienza tranquilla è di imparare a trattare adeguatamente il dolore da cancro. Lungi da essere esaustivo e completo questo opuscolo vuole comunque rappresentare, con le linee guida indicate, uno stimolo per il medico di base che voglia fare un salto di qualità culturale e professionale nella cura del dolore oncologico. Questo obiettivo può essere raggiunto senza sforzi ed agevolmente. Il proposito di queste pagine è anche quello di dimostrare come il medico, usando farmaci che già conosce, con alcuni accorgimenti semplici, sfatando certe errate convinzioni e seguendo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, può trattare il dolore da cancro in maniera eccellente.

Introduzione

In questo momento, in tutto il mondo, circa 14 milioni di persone sono affette da cancro. Poche sono le forme curabili. Globalmente l'8% di tutte le cause di morte dipende dal cancro. Nei paesi sviluppati, comunque, la percentuale di morte dovuta a tumore è più elevata: in Europa è stimata intorno al 23%. Annualmente vengono diagnosticati circa 7 milioni di nuovi casi di cancro e 5 milioni di persone muoiono per questo motivo. Non tutti i pazienti con cancro soffrono di dolore: infatti questo sintomo è presente nel 30-40% di tutti i casi, con o senza un trattamento appropriato. Dal punto di vista umano e medico, per la maggior parte di essi, l'unico approccio realistico, è la soppressione del dolore per migliorare la qualità della vita residua. L'efficacia del trattamento del dolore da cancro rimane uno tra i più importanti e pressanti problemi medici mondiali: molti pazienti trascorrono le ultime settimane, gli ultimi mesi della loro vita in situazioni estremamente disagiati di sofferenza e di invalidità. Spesso il trattamento del dolore oncologico è inadeguato o inesistente per vari motivi quali:

- l'ignoranza circa le cure capaci di sopprimere il dolore;
- la deformazione culturale del medico che considera il sintomo dolore come ineluttabile;
- i problemi legali che intralciano l'uso di analgesici oppioidi.

Cos'è il dolore da cancro ? Il dolore da cancro può essere considerato come un fenomeno duplice: la percezione della sensazione e la reazione emozionale che da essa scaturisce. L'interpretazione e la risposta che il malato di cancro ha in conseguenza dello stimolo doloroso varia con la cultura, con la morale, con l'umore, con le precedenti esperienze dolorose e con l'aspettativa di guarigione. La sofferenza dipende dal contesto sociale, culturale, familiare e dal significato che viene attribuito al dolore. Per comprendere la complessità del dolore oncologico è sufficiente conoscere la varietà di fattori fisici e psichici, indicati nella tabella seguente, che ne sono all'origine e che hanno fatto definire questo dolore come "dolore totale".

		debolezza		
		effetti collaterali delle cure		
perdita del ruolo in famiglia		malattie non cancerose		
perdita posizione sociale		cancro		difficoltà burocratiche
perdita del prestigio sul lavoro		ORIGINE SOMATICA		fallimento delle cure
perdita dei guadagni	DEPRESSIONE	DOLORE TOTALE	RABBIA	mancanza di visite di amici
insonnia		ANSIA		irreperibilità dei medici
stanchezza		paura del dolore		ritardi diagnostici
alterazioni dell'aspetto		paura della morte		
		paura dell'ospedale		
		paura del ricovero		
		preoccupazioni per la famiglia		
		problemi finanziari		
		perdita di controllo del proprio corpo		
		incertezza del futuro		

Le cause organiche del dolore oncologico possono essere dovute al coinvolgimento diretto da parte della neoplasia, alle complicanze della terapia antineoplastica, alle complicanze della stessa terapia antalgica, alle alterazioni biochimiche e fisiologiche legate alla neoplasia, a patologie dolorose non legate al cancro o alla terapia ed a combinazione dei precedenti fattori.

Più specificamente le cause fisiche di dolore nei pazienti oncologici possono dividersi in quattro gruppi di cause:

dovute al tessuto neoplastico	allegate al tumore	allegate alla terapia	non dipendenti dal tumore o dalle terapie
infiltrazione dei tessuti ossei	contratture muscolari	dolore post-intervento chirurgico	artriti ed artrosi
compressione e/o infiltrazione tessuti nervosi	decubiti	infiammazioni e/o fibrosi postradioterapiche	cefalea (muscolotensiva, emicranica, psicogena)
interessamento viscerale	stitichezza	mielopatia postradioterapica	dolore miofasciale
ulcerazione e/o infezione	candidosi	neuropatia postradioterapica	origine cardiovascolare
ipertensione endocranica	linfedema	necrosi asettica dell'osso	nevriti
	nevralgia posterpetica		
	trombosi venosa profonda		
	embolia polmonare		

La strategia terapeutica Prima di affrontare qualsiasi discorso terapeutico è essenziale che il medico comprenda quattro punti importanti e che si convinca della loro validità:

- a) che il dolore da cancro si può combattere efficacemente nella quasi totalità dei casi;
- b) che la terapia del dolore da cancro, specie iniziale, è facile da gestire;
- c) che la terapia per il dolore da cancro non sempre va prescritta o eseguita da super-specialisti in terapia antalgica;
- d) che si può annullare agevolmente il dolore da cancro imparando ad usare appena 4 o 5 analgesici.

Appena ci si trova di fronte al paziente che soffre di dolore si deve avere bene in mente una sequenza di obiettivi graduali da raggiungere, che sono:

- aumentare le ore di sonno senza dolore;
- alleviare il dolore a riposo;
- alleviare il dolore in posizione eretta e durante le attività.

Terapia farmacologia L'elevazione della soglia di percezione del dolore soprattutto mediante l'uso di farmaci, costituisce lo scopo principale del trattamento del dolore da cancro. La terapia con farmaci resta la modalità principale per il trattamento del dolore oncologico. Si fa riferimento a farmaci poco costosi e dati in dosaggi relativamente piccoli ma efficaci nella grande maggioranza dei casi. Possono essere utilizzati molti farmaci diversi sia per modalità di azione che per effetti collaterali. Gli oppioidi ed i FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidi) rappresentano i gruppi di farmaci più importanti nell'intervento terapeutico sul dolore da cancro. Altri farmaci, comunque, come gli antidepressivi triciclici, possono anch'essi contribuire a garantire una buona analgesia in certi tipi di dolore associati con il cancro o concorrere a migliorare altri sintomi ricorrenti.

Criteri generali La somministrazione dei farmaci analgesici nel dolore da cancro deve seguire alcuni principi fondamentali. Essi devono essere osservati metodicamente per poter ottenere risultati terapeutici validi. Non bisogna lasciare spazio all'improvvisazione ed all'inventiva individuale.

- I principi-base sono i seguenti: somministrare inizialmente una 'loading dose', cioè una dose-carico elevata; seguire lo schema farmacologico suggerito dall'OMS; preferire la via orale o sublinguale; impiegare dosi individualizzate; eliminare l'insonnia; se necessario, prescrivere due analgesici con diverso meccanismo d'azione; scegliere il farmaco in base all'intensità del dolore; evitare somministrazione di placebo; prevenire ed individuare gli effetti collaterali.

Ognuno di questi punti-chiave viene qui di seguito analizzato.

APPROCCIO SEQUENZIALE Secondo le indicazioni dell'OMS, ormai largamente accettate, il dolore oncologico deve essere affrontato mediante l'impiego sequenziale di tre categorie di farmaci subentranti l'una all'altra, secondo una progressione a gradini.

- FANS
- Oppioidi minori
- Oppioidi **maggiori.**

L'approccio sequenziale si attua nelle seguenti tre fasi:

1. Alla comparsa del dolore vanno somministrati i FANS che possono essere associati eventualmente e secondo i casi ai cosiddetti "farmaci adiuvanti".
2. Quando i FANS non sono più sufficienti a controllare il dolore si introducono gli oppioidi minori, che possono essere associati agli stessi FANS e/o agli adiuvanti.

3. Quando, in una successiva fase, gli oppioidi minori non sono più sufficienti si utilizzano gli oppioidi maggiori associati o no ai FANS e/o agli adiuvanti.

Quando un farmaco della classe iniziale o intermedia, se impiegato correttamente, perde la sua efficacia, è obbligatorio ricorrere ad un farmaco appartenente alla classe superiore nella scala antalgica a tre gradini dell'OMS. In ogni caso bisogna evitare di saltare un gradino!

INDIVIDUAZIONE DELLA DOSE In generale una dose analgesica per essere giudicata efficace deve permettere il controllo del dolore per almeno 4 ore. In base alla biodisponibilità, distribuzione, metabolismo, eliminazione e alle variabili organismo-dipendenti, il medico deve individuare la dose efficace. Per partire con i FANS, ad esempio, la dose efficace può essere stabilita prescrivendo una dose superiore a quella che si consiglia, normalmente, per il trattamento dei dolori cronici benigni. Bisogna tener presente che i FANS e gli oppioidi minori (codeina) presentano il cosiddetto "effetto tetto". Appena si è raggiunta una dose limite ogni ulteriore aumento del dosaggio non aumenta l'effetto analgesico. Dopo alcune modifiche della dose efficace di partenza è indispensabile, quindi, passare ad un farmaco posto sul gradino più alto, da solo o in associazione agli adiuvanti. Il passaggio ad un farmaco posto sullo stesso gradino, anche se di struttura diversa, non induce alcun beneficio analgesico per il paziente, ma comporta solo ritardo nel controllo del dolore, aumento del disagio del paziente ed incremento della sfiducia!

ORARI FISSI. Un altro punto-chiave per la buona riuscita della terapia del dolore da cancro è quello di mirare non solo all'abolizione del sintomo ma anche alla perdita del ricordo del dolore. L'analgesico non deve essere assunto "a richiesta" ossia alla comparsa del dolore, ma ad "orari fissi" in modo da ottenere livelli ematici che consentano una costante analgesia. Del resto questo è un postulato della farmacocinetica applicato a tutte le terapie e che il medico attua quotidianamente: i farmaci svolgono un'azione efficace e continua solo se sono presenti nel sangue in concentrazioni adeguate nell'arco delle 24 ore. È inutile ed illogico consigliare al paziente di prendere l'analgesico solo quando il dolore è insopportabile, resistendo fin quando è possibile. Non bisogna trattare il paziente oncologico, con pochi mesi o settimane di vita, come se dovesse partecipare ad una gara di stoicismo! Il risultato di uno schema terapeutico "ad intervalli regolari" permette un miglior controllo del dolore, un risparmio di farmaco e una minore incidenza di effetti collaterali.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

La via orale (o la sublinguale) deve essere quella di elezione per l'indipendenza consentita al paziente che è autonomo nella assunzione della terapia, non dovendo ricorrere ad altri. Quando è possibile, la scelta della via di somministrazione dovrebbe essere lasciata al paziente stesso, senza preconcetti. La farmacocinetica e l'efficacia degli analgesici

dati per via orale differisce poco da quelli dati per via parenterale.

E' sbagliato credere, inoltre, che per il controllo del dolore da cancro, le vie peridurale e subaracnoidea siano le più efficaci! Queste tecniche di somministrazioni midollari, appannaggio delle Unità di Terapia Antalgica, sono indicate solo in alcune situazioni particolari. Infatti il medico di base può trattare agevolmente gran parte dei dolori oncologici ed affidare all'esperto di terapia del dolore i pazienti complessi. Bisogna tendere a prescrivere delle terapie facilmente gestibili, eventualmente con l'apporto dei familiari, se fosse necessario.

[Ritorna all'indice](#)

ASSOCIAZIONI

FARMACOLOGICHE

La prescrizione di un FANS e di un oppioide è un'associazione utile e giustificata dalla sinergia dei due farmaci: 1) inibizione periferica dei sistemi prostaglandinici per i FANS 2) meccanismo centrale indotto da un legame con i recettori specifici per gli oppioidi, situati a diversi livelli del sistema nervoso. La deprecabile e frequente prescrizione di due o più farmaci analgesici dello stesso gradino della scala analgesica (ad esempio due diversi FANS) non aumenta l'analgesia, non ha giustificazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche, potenzia la tossicità ed aumenta gli insuccessi. Invece l'associazione di farmaci adiuvanti dell'analgesia è spesso necessaria per poter controllare alcuni tipi di dolore. Ad esempio i dolori da lesione nervosa sono ben controllati dall'aggiunta di antidepressivi tipo l'amitriptilina, come quelli compressivi da espansione del tumore beneficiano dell'uso dei corticosteroidi.

La terapia palliativa può comprendere, inoltre, l'aggiunta di farmaci per il controllo dei numerosi sintomi, spesso iatrogeni, che intervengono durante il corso della malattia e che sono causa di disagio e sofferenza: emorragia gastrica, vomito, stipsi, mucositi da radiazioni, insonnia, micosi, ecc.

MODALITA'

DI

SOMMINISTRAZIONE

Gli orari di somministrazione dei farmaci devono essere facilmente appresi dal paziente e dalla sua famiglia. Ove possibile, bisogna scegliere le ore dei pasti, del risveglio o dell'andata a letto, che sono più facili da memorizzare e da seguire. Bisogna evitare le ore notturne che creano ulteriore disagio al paziente ed ai familiari.

NON

DARE

PLACEBO

La causa del dolore neoplastico è sicuramente di origine somatica, anche se influenzata da componenti psichiche. Somministrare placebo significa compiere un atto deontologicamente scorretto, sprecare tempo e far perdere fiducia al paziente.

[Ritorna](#)

[all'indice](#)

PREVENZIONE E CURA DEGLI EFFETTI COLLATERALI

E' fondamentale l'indagine anamnestica e l'osservazione attenta del paziente in maniera da riconoscere in tempo la comparsa degli effetti collaterali da farmaci analgesici. L'imponenza di alcuni sintomi iatrogeni può inficiare la validità della terapia analgesica. Bisogna tenere, quindi, bene in mente quelli che sono gli

effetti collaterali dei farmaci analgesici che si prescrive anche per sensibilizzare il paziente ed i familiari a riconoscerli ed a comunicarli al medico, in tempo.

I L'analgesico 'ideale' dovrebbe possedere le seguenti caratteristiche: **farmaci**

- efficacia
- lunga durata d'azione
- rapida insorgenza dell'azione analgesica
- facilità di somministrazione
- maneggevolezza e ridotta quantità di effetti collaterali
- buon rapporto costo/beneficio

Anche se l'analgesico "ideale" che abbia solo effetti terapeutici e nessun effetto collaterale attualmente non esiste, fortunatamente in commercio esistono diverse molecole che hanno molte delle caratteristiche elencate prima.

Il sollievo dal dolore mediante farmaci analgesici può essere conseguito intervenendo a diversi livelli del sistema nocicettivo:

- con gli analgesici ad azione periferica preveniamo la sensibilizzazione dei recettori del dolore mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine,
- con gli analgesici ad azione centrale determiniamo la scomparsa o la riduzione del dolore interferendo con i recettori per gli oppioidi del SNC,
- con gli psicofarmaci agiamo centralmente sull'esperienza dolore procurando un 'disinteresse' del paziente dal sintomo.

La scelta dell'analgesico deve essere fatta tenendo presente la qualità e l'intensità del dolore, lo stadio della malattia e lo stato psichico del paziente.

[Ritorna all'indice](#)

FANS

I Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (F.A.N.S.) rappresentano una serie eterogenea di composti. Erano classificati tradizionalmente con dizioni del tipo: antireumatici, antidolorifici-antifebbrili, antinevralgici. Sono a torto denominati anche analgesici 'deboli o leggeri'. Infatti alcuni di essi, ad esempio il ketorolac, hanno un effetto analgesico che si avvicina o è equivalente agli oppiacei minori.

Il loro meccanismo d'azione è comune e l'origine dell'analgesia sarebbe dovuta a:

- inibizione della sintesi delle prostaglandine;
- iperpolarizzazione della membrana neuronale;
- inibizione degli enzimi lisosomiali;
- depressione dei livelli di sostanze ossidanti rilasciate nella formazione delle prostaglandine.

Sembra inoltre che con alti dosaggi si abbia addirittura un effetto antitumorale. Le prostaglandine pare, infatti, abbassino i poteri immunitari, partecipano allo sviluppo di metastasi ossee, producono ipercalcemia nei tumori solidi, aumentano l'aggregazione delle piastrine e sono presenti in eccesso nei tumori della mammella ed in quelli ossei.

Le azioni per le quali i FANS vengono sfruttati sono classicamente tre: **antidolorifica, antipiretica ed antiflogistica**. L'azione antidolorifica è prevalentemente a localizzazione periferica ed esattamente a livello dei nocicettori. L'azione antipiretica consiste nell'inibizione della biosintesi delle prostaglandine nel centro termoregolatore ipotalamico. L'azione antiflogistica non è interamente chiarita. Le prostaglandine, oltre ad avere attività proflogogena, aumenterebbero l'azione dei mediatori biologici dell'infiammazione come istamina e leucotrieni.

Benché siano impiegati usualmente nel dolore cronico benigno di lieve e media intensità, i FANS sono estremamente utili nei dolori da cancro. Particolarmente indicati nel controllo dei dolori da compressione meccanica dei muscoli, tendini, periostio, tessuti sottocutanei, tessuto osseo. Hanno ridotto effetto sul dolore viscerale tranne che nella neoplasia pancreatico. Infatti la principale indicazione è in quei dolori originati da imponente liberazione di prostaglandine: cioè quando sono coinvolti tendini, fasce, periostio, metastasi osteolitiche. Nella tabella che segue sono indicati i principali FANS che possono essere impiegati nel dolore da cancro.

[Ritorna all'indice](#)

Denominazione	Nome Commerciale	Dose media in mg/24 h
Acetilsalicilato di lisina	Flectadol	900x4
Acido acetilsalicilico	Aspirina	1000x4
Acido mefenamico	Lysalgo	250x3
Diclofenac	Voltaren	50x3
Diflunisal	Dolobid	500x3
Ibuprofene	Brufen	300x4
Ketoprofene	Orudis	100x3
Ketorolac trometamina	Tora-Dol / Lixidol	30x4
Metamizolo	Novalgina	500x3
Naprossene	Naprosyn	500x2
Nimesulide	Aulin	200x2
Paracetamolo	Efferalgan	500x4
Piroxicam	Feidene	20x1

Principali effetti collaterali dei FANS

Sicuramente il medico di base utilizzando questi farmaci quotidianamente, nei dolori cronici, conosce perfettamente la qualità e la frequenza degli effetti collaterali. Sono rappresentati da gastriti, disturbi della coagulazione, insufficienza renale funzionale, granulocitopenia. L'assunzione dopo i pasti, con aggiunta di antiacidi o l'associazione di farmaci gastroprotettori riduce la comparsa di disturbi gastrici che sono i più frequenti e temuti. Interferendo con la aggregazione piastrinica essi dovrebbero essere somministrati con molta cautela nei pazienti oncologici con problemi di coagulazione o con un numero ridotto di piastrine.

[Ritorna all'indice](#)

Oppioidi

I derivati dell'oppio sono farmaci di uso secolare e di sperimentata efficacia. Tali sostanze vengono definite anche analgesici oppioidi, analgesici maggiori, narcotici, morfinosimili.

La morfina è il capostipite e rappresenta il punto di riferimento nella valutazione dell'attività analgesica degli altri suoi congeneri.

Essi rappresentano una tappa, quasi sempre obbligata, nella terapia del dolore da cancro.

La loro potente attività analgesica è dovuta all'interazione con i recettori degli oppioidi localizzati in alcune zone del SNC e nel midollo spinale lungo le vie sensitive del dolore. A tale livello, analogamente alle endorfine (sorta di morfine prodotte normalmente dall'organismo), essi innescano meccanismi di abolizione e di modulazione delle sensazioni dolorose, entrando, come chiavi, nella serratura del dolore e bloccandola.

I differenti profili farmacologici dei singoli oppioidi (intensità d'azione, durata d'azione, effetti secondari) sono spiegabili appunto con l'esistenza di parecchie varietà di recettori e con la differente capacità di ogni farmaco morfinosimile di interagire con i singoli recettori.

Possiamo schematicamente dividere i farmaci che agiscono sui recettori per gli oppioidi in tre gruppi, in base all'attività:

1. agonisti puri (es. morfina),
2. agonisti-antagonisti (es. buprenorfina),
3. antagonisti puri (es. naloxone).

Gli agonisti puri e gli agonisti-antagonisti, pur condividendo una potente attività analgesica non devono mai essere prescritti contemporaneamente in quanto, competendo con lo stesso recettore, ridurrebbero l'effetto terapeutico.

Oltre alla nota e potente attività anti-dolorifica gli oppioidi producono alcune altre azioni ed effetti collaterali quali:

- azione tranquillante
- depressione respiratoria
- attenuazione dello stimolo della tosse
- miosi
- nausea e vomito (effetti centrali)

- **ipertonia della muscolatura liscia (stipsi, disturbi della minzione).**

Gli oppioidi vengono utilizzati quando l'uso dei FANS non ha dato un effetto soddisfacente.

La regola di utilizzare sempre, comunque, in prima battuta, gli analgesici minori, è assoluta. La scelta del farmaco deve tenere conto soprattutto dell'intensità del dolore oltre che dell'aspettativa di vita, considerando che l'uso dei narcotici non è necessariamente legato ad una breve aspettativa di vita. Il segreto per iniziare l'analgesia con gli oppioidi sta nel raggiungere una concentrazione ematica efficace e di mantenere questo livello. Una volta raggiunto un grado di analgesia soddisfacente, esso deve essere mantenuto con somministrazioni regolari a tempi fissi. Le controindicazioni all'uso dei farmaci oppioidi sono l'insufficienza epatica grave, l'insufficienza renale, l'insufficienza respiratoria e l'occlusione intestinale. I fenomeni comuni che si verificano in corso di terapia sono la tolleranza (nel dolore da cancro compare lentamente) e la dipendenza fisica. La tolleranza è la necessità di una quantità crescente di farmaco per ottenere un uguale effetto analgesico. Tale è una reazione normale agli oppioidi ed è un fenomeno costante nella terapia cronica. Essa si instaura non solo nei confronti dell'analgesia ma fortunatamente anche nei confronti degli altri effetti come la depressione respiratoria. La dipendenza fisica è un'alterazione delle condizioni fisiologiche caratterizzata da comparsa di sintomi da astinenza da oppioidi quando si interrompe la somministrazione cronica o si somministrano antagonisti dei narcotici (es. naloxone). La morfina è lo standard di riferimento per tutti gli analgesici stupefacenti (tabella 1, Legge 685).

[Ritorna](#) [all'indice](#)

Morfina: pregiudizi comuni e miti da sfatare

L'Italia è uno dei paesi europei nel quale si usa meno morfina a causa soprattutto dell'ignoranza circa le sue qualità terapeutiche e per il persistere di alcuni pregiudizi infondati.

- la morfina non comporta necessariamente depressione respiratoria;
- la morfina non genera sempre una dipendenza psichica, specie se data per os;
- la morfina non instaura una rapida ed incontrollata tolleranza;
- la somministrazione di morfina non comporta fenomeni disforici;
- la morfina non compromette la qualità della vita.

Per la morfina la via orale è quella raccomandata nel dolore da cancro, in quanto la più vantaggiosa. Anche utilizzate, se vi sono ostacoli all'impiego della via orale, sono la via endovenosa e quella peridurale. La tolleranza e la dipendenza si manifestano costantemente dopo che il farmaco è somministrato per un periodo di alcune

settimane o mesi, ma questi eventi non devono condizionare le scelte terapeutiche e, comunque, non alterano il successo della terapia.

Morfina a cessione controllata per os
Da alcuni anni anche in Italia è possibile usufruire della morfina in discoidi a cessione controllata, già diffusamente impiegata in altri paesi. Tale preparazione è capace di assicurare una concentrazione plasmatica quasi costante di morfina. Il 40% della morfina contenuta nel discoide si rende disponibile nell'arco di un'ora dall'assunzione e l'80% in circa 4 ore.

Anche per questa formulazione vale il discorso della marcata variabilità del dosaggio necessario per ottenere analgesia, da un paziente all'altro, legata alla risposta individuale al farmaco.

I vantaggi possono essere schematizzati così:

- è agevole da somministrare (ogni 12 ore),
- elimina il disagio della dose notturna,
- è bene accettata dal personale infermieristico,
- il paziente la può assumere senza l'intervento di altre persone.
- non presenta effetto-tetto per cui è possibile aumentare la posologia fin quando c'è bisogno.

Attualmente la morfina a lento rilascio per i vantaggi offerti rispetto alle altre forme farmaceutiche sta divenendo uno standard di riferimento. Nonostante ciò purtroppo l'Italia è uno dei paesi europei dove si utilizza di meno la morfina nel dolore da cancro. Si inizia con un dosaggio di 10-20 mg ogni 12 ore e si aumenta progressivamente fino a 200 mg ed oltre al giorno. La somma totale dei milligrammi da somministrare può essere raggiunta facilmente associando i discoidi di vario dosaggio in commercio (10, 30, 60, 100 mg).

[Ritorna](#)

[all'indice](#)

Effetti collaterali della morfina
La prevenzione ed il dominio degli effetti collaterali da morfina è determinante per il successo della terapia.

Stipsi

E' il sintomo cui va incontro la stragrande maggioranza dei pazienti in trattamento con morfina. La stitichezza oltre che ad un'azione diretta sui recettori della parete intestinale è spiegabile anche in base ad altri fattori come:

- riduzione dell'introduzione di cibo e bevande;
- immobilità prolungata;
- dolore da defecazione;
- aggravamento di una stipsi preesistente;
- difficoltà ambientali (ricorso a familiari, ospedale, ecc.);

Il controllo della stipsi deve essere attuato adeguatamente e con continuità mediante l'assunzione di sostanze formanti massa (crusca, cereali, ecc.), l'assunzione regolare di liquidi,

con supposte e clisterini di glicerina o l'assunzione di lassativi quali senna, bisacodile, lattulosio. Gli unici pazienti esenti da questo effetto collaterale sono quelli affetti da steatorrea ed i colostomizzati.

Nausea

E' presente con discreta frequenza, ma dopo un uso prolungato compare tolleranza. La terapia antiemetica è efficace specie con l'uso di 4 mg di ondansetron (Zofran^o) 3 volte al giorno, per via intramuscolare. In alternativa si può ricorrere 10 mg di metoclopramide (Plasil^o) 3 volte al giorno o ad 1 mg di aloperidolo (Serenase) due volte al giorno, tenendo presente l'attività sedativa. Quando non è forte è preferibile incoraggiare il paziente a non usare antiemetici che solitamente possono accrescere la sonnolenza.

Sedazione e sonnolenza

Si verifica in seguito a somministrazioni di alte dosi o all'accumulo del farmaco. In questo caso si può tentare di ridurre le dosi. In genere dopo alcuni giorni scompare. Questi effetti possono essere dovuti anche al "recupero" delle ore di sonno perdute dal paziente, in precedenza, per il dolore.

Depressione respiratoria

E' potenzialmente l'effetto collaterale più grave ma per il quale si sviluppa rapidamente tolleranza. In pratica il paziente dimentica di respirare ("oblio respiratorio") non ricevendo lo stimolo disagiata dell'accumulo di anidride carbonica e dell'apnea. Basta incitarlo verbalmente per riavviare la respirazione regolare. Ma in genere il dolore oncologico è tale da impedire che tale effetto collaterale si verifichi e che sia grave. La terapia dei casi gravi consiste nella somministrazione di piccole dosi di un'antagonista, il naloxone (Narcan), che sono rapidamente risolutive. La depressione respiratoria da buprenorfina non risente dell'uso del naloxone e può essere curata con un analettico respiratorio, il doxapram (Doxapril).

Intossicazione acuta

E' improbabile che un paziente in trattamento con oppioidi possa andare incontro ad intossicazione acuta. La diagnosi è facile. Infatti i caratteristici segni dell'intossicazione acuta e da sovradosaggio da analgesici oppioidi (overdose) sono:

- depressione respiratoria;
- bradicardia;
- miosi puntiforme (detta "a capocchia di spillo");
- coma.

I risultati della terapia con naloxone sono immediati (pochi minuti).

[Ritorna all'indice](#)

Altri oppioidi

Tra gli oppioidi minori si distingue il tramadolo che vanta 20 anni di esperienze cliniche. È un analgesico ad azione centrale, sintetico, del gruppo dell'aminocicloesano, con proprietà agoniste sui recettori degli oppioidi ed effetti sulla neurotrasmissione noradrenergica e serotonergica. Paragonato ad altri agonisti oppioidi (morfina, petidina), esso mostra una minore incidenza di depressione cardiorespiratoria ed ridottissimo potenziale di dipendenza. Il tramadolo somministrato per via orale, parenterale o rettale ha dimostrato di possedere una buon'efficacia analgesica sul dolore neoplastico. La durata media dell'effetto analgesico del tramadolo è di circa 6 ore dopo ogni singola dose, l'onset time dell'effetto analgesico è tra i 10 e i 20 minuti. Viene usato nel dolore neoplastico per via e.v., s.c., im, rettale ed orale (in gocce o nella forma *sustained release*). È un farmaco quindi molto maneggevole nel paziente neoplastico e viene posizionato sul 2° gradino della scala OMS. Può essere associato validamente ai FANS anche in alternativa all'uso degli oppioidi maggiori in quei casi questi possono essere controindicati (ad esempio in pazienti con insufficienza respiratoria). Pratica risulta la somministrazione mediante pompa infusione elastomeriche che libera il paziente, per molti giorni, dalla schiavitù delle somministrazioni ripetute. Cura va posta alla prevenzione del vomito che si verifica nel 7% dei pazienti mediante l'aggiunta in terapia di metoclopramide o di ondansetron.

La codeina, alcaloide naturale dell'oppio è, dopo l'aspirina, l'analgesico più ampiamente usato al mondo. Ciò è legato al fatto che tale farmaco è altamente efficace per via orale ed ha una bassa incidenza di dipendenza fisica anche nei pazienti che l'assumono per lungo periodo di tempo. Essa rappresenta il secondo gradino della scala analgesica dell'OMS.

È un prodotto galenico purtroppo non sempre reperibile, come tale, nelle farmacie. Esiste attualmente un'associazione di codeina e paracetamolo (Coefferalgan^o) da utilizzare appunto quando i soli FANS non sono più efficaci. Questa associazione è motivata dalla sinergia d'azione fra i due principi attivi. Infatti la giustificazione terapeutica di associare un analgesico non-oppioidico (paracetamolo) ad un analgesico oppioidico (codeina) è di aumentare l'efficacia analgesica agendo su due siti di azione diversi ma complementari. La posologia è di 500 mg di paracetamolo + 30 mg di codeina 4 volte al giorno.

La buprenorfina è un derivato semisintetico della tebaina. È circa 20-30 volte più potente della morfina, a parità di milligrammi, e la durata media d'azione è di circa 6/8 ore. La buprenorfina si è rivelata utile in diversi tipi di dolore oncologico; gli effetti collaterali sono molto simili a quelli della morfina, anche se l'euforia è meno frequente ed i pazienti appaiono meno sedati che con la morfina. L'interruzione brusca della buprenorfina in pazienti dipendenti causa una sindrome di astinenza di grado moderato, che è certamente meno severa di quella che si osserva dopo l'interruzione repentina della morfina. Di seguito vengono indicate le principali posologie degli oppioidi utili nel dolore da cancro:

Farmaco	Specialità	Via	Dose media
Tramadololo	Contramal	os, im, ev	100 mg/6h
Codeina	-	os	30-60 mg/4-6h
Morfina a cessione controllata	MS-Contin - Skenan	os	20-200 mg/12h
Morfina	-	os	5-40 mg/4h
Morfina	-	sc o im	1/3-1/4 dosi per os
Morfina	-	ev continua	0,04-0,07mg/kg/h
Buprenorfina	Temgesic	sl	0,2-0,4 mg/6-8h
Buprenorfina	Temgesic	im	0,3-0,6 mg/6-8h
Buprenorfina	Temgesic	ev	idem

[Ritorna](#) [all'indice](#)
La questione pentazocina
 In Italia la pentazocina deve la sua fama all'iniziale facilità di ricettazione, con cui era prescritta, in sostituzione di oppioidi più efficaci, assurdamamente sottoutilizzati per l'inspiegabile timore di indurre dipendenza. La limitata emivita plasmatica (non superiore alle 2 ore) e l'analgesia di troppo breve durata escludono, in modo assoluto, il suo impiego nel trattamento del dolore neoplastico!

Gli altri inconvenienti della pentazocina sono:

- produce manifestazioni psico-motorie evidenti, allucinazioni, specie negli anziani;
- aumenta la pressione arteriosa, la polmonare, l'endocranica, l'endoculare e la liquorale,
- aumenta la frequenza cardiaca ed il lavoro cardiaco con riduzione del flusso renale.

[Ritorna](#) [all'indice](#)
FARMACI ADIUVANTI
 Con questo termine viene indicato un gruppo eterogeneo di farmaci non analgesici, diversi per struttura e meccanismo d'azione, che vengono impiegati nel dolore da cancro. Essi sono adoperati come co-analgesici in determinati tipi di dolore, nel trattamento di alcuni sintomi che frequentemente si presentano nei pazienti oncologici e nel controllo della componente psico-affettiva e comportamentale frequentemente alterata nel paziente con dolore da cancro.

Benzodiazepine

Vengono chiamate anche tranquillanti minori. Tra i quattro tipici effetti: miorilassante, anticonvulsivante, sedativo ed ansiolitico è quest'ultimo quello che viene maggiormente sfruttato nel cancro. L'abolizione dell'ansia porta, di conseguenza, ad un maggior

rilassamento che facilita il sonno. L'insonnia presente in questi malati è dovuta all'ansia, alla paura di morire durante il sonno, al dolore, alla dispnea ed ad altri fattori. Così come il dolore induce l'ansia, l'ansia può contribuire all'incremento di livello di dolore. Si deve sempre tenere presente che le benzodiazepine, come ogni farmaco che deprime il SNC, può aumentare la sedazione e la depressione respiratoria da oppioidi. Esse possono essere utilizzate con tranquillità nel trattamento del dolore oncologico, sia per la costanza dei risultati clinici, ma anche perché dotate di grande maneggevolezza (ampio margine d'azione tra dose terapeutica e dose tossica). Può essere somministrata una dose serale di 5-10 mg di diazepam per via orale. I comuni effetti collaterali delle benzodiazepine includono debolezza, cefalea, visione alterata, vertigini, nausea, vomito e diarrea.

Antidepressivi

triciclici

E' questa un'altra categoria di farmaci adoperati di frequente nel controllo del dolore da cancro. Infatti poco meno di un terzo dei pazienti con dolore oncologico soffre di depressione concomitante.

Le tre azioni maggiori per le quali gli antidepressivi triciclici possono essere sfruttati sono:

- elevazione dell'umore,
- attività analgesica nelle neoplasie con danno dei nervi,
- sedazione.

L'amitriptilina viene data in dose unica serale in dosaggio variabile dai 10 ai 25 mg. Questo dosaggio può essere aumentato gradualmente fino a 50-75 mg. Gli effetti collaterali sono di tipo anticolinergico: bocca secca, tachicardia, alterazione della visione, ritenzione urinaria, con una variabilità di incidenza e gravità a seconda dei farmaci.

Anticonvulsivanti

I farmaci anticonvulsivanti come la carbamazepina (Tegretol^o), possono essere particolarmente utili nel trattamento di certi tipi di dolore correlati al danno dei nervi. Con questo farmaco possono essere alleviati o aboliti i dolori associati con invasione neoplastica dei nervi, con neuropatia, con alcune sindromi di dolore centrale o con le sindromi di dolore postamputazione. La dose iniziale di carbamazepina è di 100 mg al giorno e proseguendo con incrementi fino ad un massimo di 400 mg. I più comuni effetti collaterali sono nausea, vomito, vertigini e sonnolenza.

Corticosteroidi

Questi farmaci possono essere utilizzati nella cura del dolore da cancro per la loro attività analgesica, antiinfiammatoria, come stimolanti l'appetito e per migliorare il tono dell'umore. Essi vengono particolarmente adoperati anche in specifiche situazioni cliniche quali:

- compressione del midollo spinale,
- cefalea da incremento della pressione intracranica,

- per aumentare la distensione del fegato nei tumori epatici
- oppure per il controllo di alcuni sintomi:
- anoressia,
- malessere,
- sudorazione notturna.

Sono indicati 4 mg di desametasone 3 volte al giorno o 10 mg di prednisolone 3 volte al giorno, che vanno ridotti dopo una settimana, ad una dose di mantenimento. L'aumento del peso corporeo ed il gonfiore da ritenzione idrica, specie del volto, possono giocare un ruolo psicologico importante nel paziente defedato. Tra i molteplici effetti secondari quelli da tener presente sono la facilità di sviluppare candidosi orofaringea (dolori alla deglutizione), l'insonnia frequente, il rischio di sanguinamento e di ulcerazioni gastriche, l'iperglicemia nei pazienti diabetici. Inconveniente di rilievo è la controindicazione (non assoluta in questo tipo di pazienti) all'uso contemporaneo dei FANS per il possibile aumento degli effetti collaterali.

[Ritorna all'indice](#)

Altre modalità terapeutiche

Un numero limitato di pazienti non risponde alle terapie analgesiche di base indicate in precedenza per cui si rende necessario il ricorso a tecniche specialistiche di tipo invasivo. Anche se il medico di base non è interessato in prima persona a tali metodiche è importante che egli conosca almeno sommariamente quali sono le principali. Molto in voga negli anni precedenti le tecniche neurolitiche midollari e le tecniche neurochirurgiche per il controllo del dolore neoplastico stanno avendo un calo d'interesse sia per le difficoltà organizzative, sia perchè non sempre completamente efficaci, sia perchè irreversibili. Tra le tecniche invasive, da anni si è affermata, per la relativa facilità di gestione l'analgesia peridurale continua. Essa consiste nel collocare nello spazio peridurale lombare o dorsale, un piccolo catetere (del calibro di un ago da iniezione) attraverso il quale si somministrano quotidianamente dosi opportune di anestetici locali e/o di oppioidi, quali la morfina e la buprenorfina. I vantaggi di questa tecnica sono essenzialmente queste:

- i farmaci vengono somministrati, in quantità ridotte, direttamente sulle vie del dolore,
- si tratta di una tecnica reversibile
- è un procedimento discretamente semplice, pur se riservato allo specialista in terapia antalgica.

Una migliore riuscita dell'analgesia peridurale continua è quando si attua il completo impianto sottocutaneo del cateterino e del suo accesso perforabile, che non è visibile, ma avvertibile al tatto. In pratica il paziente riceve le dosi di farmaco mediante la puntura della cute sotto cui è sistemato l'accesso del cateterino collegato allo spazio peridurale. L'impianto viene eseguito da personale esperto ed in ambiente ospedaliero, in 30 minuti e con minimo disagio per il paziente, non necessitando di ricovero. I rifornimenti quotidiani di anestetico locale di lunga durata come la ropivacaina (Naropina^o) in aggiunta o meno ad

oppioidi sono facilmente gestibili da infermieri o anche da familiari adeguatamente addestrati. In alternativa sono possibili rifornimenti anche distanziati di una settimana giorni mediante l'impiego dell'Infusor^o, che è un [sistema elastomerico monouso](#) ed economico di infusione continua di farmaco.

[Ritorna all'indice](#)