

Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo

Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale - Parte 2

Introduzione

Alberto Magni

Medico di Medicina Generale

Il corretto impiego di farmaci oppiacei da soli o in associazione ad altri farmaci rappresenta un caposaldo nella terapia del dolore; tale classe farmaceutica comprende molecole e formulazioni diverse. Per un appropriato impiego di farmaci oppiacei è necessario conoscere le diverse formulazioni per un loro corretto impiego sia nel processo di titolazione, che nella scelta della via di somministrazione in una terapia a lungo termine; inoltre alcune formulazioni hanno indicazioni specifiche per alcuni tipi di dolore.

L'obiettivo di questo articolo è quello pertanto di esplorare la farmacocinetica delle diverse formulazioni di farmaci oppiacei e il loro corretto impiego nel trattamento del dolore fornendo al medico di medicina generale alcune indicazioni a supporto della pratica clinica nel setting della Medicina Generale.

Esistono diversi farmaci oppiacei in diverse formulazioni *Short Acting, Long Acting e Rapid Onset Opioids*. Quali sono le principali differenze in termini di farmacocinetica?

Diego Fornasari

Professore Associato di Farmacologia, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

Gli oppiacei possono essere distinti in tre grandi classi farmacologiche, che differiscono tra loro per la velocità di insorgenza e la durata dell'azione analgesica: "short-acting opioids (SAO)", "long-acting opioids (LAO)" e "rapid-onset opioids (ROO)". Le caratteristiche farmacologiche di ciascuna di queste classi sono il risultato delle specifiche proprietà farmacocinetiche delle singole molecole, associate a opportune formulazioni farmaceutiche. In particolare,

le forme farmaceutiche a rilascio modificato sono preparazioni in cui la velocità e/o il sito di rilascio del/dei principi attivi sono differenti da quelli di una forma farmaceutica convenzionale, somministrata per la stessa via. Questa deliberata modificazione si ottiene con uno speciale progetto di formulazione e/o metodo di produzione. Lo scopo dello sviluppo di farmaci a rilascio modificato è quello di ottenere degli obiettivi terapeutici, come per esempio una

riduzione nel numero di somministrazioni, altrimenti non ottenibili con una formulazione a rilascio convenzionale del medesimo farmaco, utilizzato attraverso la medesima via di somministrazione.

I SAO sono generalmente somministrati per via orale, come formulazioni convenzionali non modificate. Vengono assorbiti rapidamente, producendo un inizio di analgesia dopo circa 30 minuti, e raggiungono la concentrazione massima e quindi il massi-

Conflitto di interessi

Alberto Magni, Luca Miceli e Renato Vellucci dichiarano nessun conflitto di interessi. Diego Fornasari dichiara di aver ricevuto finanziamenti o hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento con Abiogen, Grünenthal, Molteni, SPA e Zambon.

How to cite this article: Magni A, Fornasari D, Luca Miceli L, et al. Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo. Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale - Parte 2. Rivista SIMG 2021;28(2):54-57.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

mo effetto in 1-2 ore. Avendo una emivita di circa 3 ore, il loro effetto analgesico è di breve durata, 3-6 ore, e pertanto devono essere somministrati più volte al giorno (3-4 volte). Nelle somministrazioni ripetute, che sono quelle più frequenti nella pratica clinica, raggiungono lo stato stazionario in circa 12 ore (4-5 emivite). Lo stato stazionario è la concentrazione media costante che si raggiunge dopo somministrazioni multiple ed è quella clinicamente rilevante. Quindi i SAO hanno una rapida insorgenza, ma una breve durata dell'azione analgesica, necessitando di un maggior numero di somministrazioni, che in una prospettiva di lungo periodo potrebbe interferire con l'aderenza terapeutica. Viceversa, sono ideali nel dolore acuto e nel dolore acuto protratto per la rapidità della loro azione. Sotto il profilo dell'efficacia e delle reazioni avverse, gli studi che hanno comparato la medesima molecola in formulazioni "short-acting" o "long-acting" hanno dimostrato che nelle prime 4-6 settimane le due formulazioni sono egualmente efficaci e il numero e l'intensità delle reazioni avverse sono completamente sovrapponibili. Tra i SAO attualmente disponibili in Italia, abbiamo sia oppiacei appartenenti al cosiddetto II gradino della scala OMS, come codeina e tramadolo, che oppiacei del III gradino, come ossicodone, morfina e tapentadolo. Alcuni di essi sono in associazione con paracetamolo, come nel caso della codeina, dell'ossicodone o del tramadolo.

I LAO possono essere somministrati per via orale o per via transdermica. I LAO per via orale sono oppiacei a rilascio modificato e in particolare a rilascio prolungato. Ciò che viene modificato sotto il profilo farmacocinetico è quindi l'assorbimento, che avviene più lentamente e in maniera più diffusa lungo tutto il tratto gastro-enterico. La compressa o capsula rilascia il principio attivo lentamente e, nel suo progredire lungo l'intestino, ne favorisce l'assorbimento in punti diversi del medesimo. È opportuno sotto-

lineare che non vi è alcuna modificazione dell'emivita del farmaco, ma il risultato farmacocinetico di un rilascio modificato è in parte assimilabile a quello di un farmaco a emivita più lunga. Considerando l'esempio del medesimo farmaco nelle due formulazioni a rilascio convenzionale e prolungato, usati al medesimo dosaggio, il farmaco a rilascio modificato, venendo assorbito più lentamente, raggiunge una concentrazione massima che è inferiore a quella del farmaco in formulazione convenzionale in un tempo maggiore (Cmax minore, Tmax maggiore). Viceversa, essendo l'eliminazione del farmaco a rilascio modificato costantemente rimpiazzata dal nuovo farmaco assorbito, la sua concentrazione plasmatica declina più lentamente rispetto al farmaco a formulazione convenzionale, che viene idealmente assorbito in un segmento ristretto dell'intestino "tutto in una volta" ed eliminato secondo l'emivita della molecola, senza alcun rimpiazzo. Inoltre, questo apparente allungamento dell'emivita del farmaco a rilascio modificato si riflette in un tempo più lungo per il raggiungimento dello stato stazionario, che può raggiungere i 4-5 giorni nel caso di una mono-somministrazione giornaliera. Il risultato farmacologico di tutto ciò è che i LAO hanno un più lento inizio dell'azione analgesica (60-120 minuti), l'effetto massimo è raggiunto più tardivamente, ma il loro effetto analgesico è prolungato (circa 12 ore) e possono essere somministrati 2 o talvolta 1 volta al giorno. I LAO raggiungono lo stato stazionario dopo 2-4 giorni, ma, una volta raggiunto, le oscillazioni attorno alla concentrazione plasmatica media sono meno pronunciate rispetto al farmaco a rilascio convenzionale. Per questi motivi i LAO sono indicati nel trattamento del dolore cronico, garantendo un mantenimento più stabile della concentrazione plasmatica e un numero limitato di somministrazioni. Tra i LAO disponibili in Italia, ricordiamo le formulazioni a rilascio modificato di morfina, ossicodone, idromor-

fone, tapentadolo, tramadolo. L'ossicodone a rilascio modificato è anche disponibile in combinazione con il naloxone per contrastare la stipsi. Una classe particolare di LAO è costituita dalle formulazioni transdermiche di fentanyl e buprenorfina. Rispetto ai LAO per via orale, i principali parametri farmacologici sono ulteriormente modificati: l'insorgenza dell'azione analgesica avviene dopo 6-12 ore, ma la durata dell'analgesia può durare giorni. Sono controindicati nel trattamento del dolore acuto e sub-acuto.

I ROO sono formulazioni transmucosali di fentanyl, che trovano indicazione nel trattamento del *Breakthrough Cancer Pain* o dolore episodico intenso (DEI). Essendo, generalmente, questo tipo di dolore a rapida insorgenza (picco del dolore 5-30 minuti) e di durata limitata (30-120 minuti), è necessario utilizzare un oppiaceo a rapido inizio e a rapida cessazione dell'azione analgesica. Il fentanyl ha i requisiti chimico-fisici e farmacologici per soddisfare questi criteri: è molto liposolubile e pertanto, in opportune formulazioni, può essere rapidamente assorbito per via transmucosale, buccale o nasale; è inoltre 100 volte più potente della morfina e pertanto, fin dall'inizio del suo passaggio in circolo, esercita un effetto analgesico. Fentanyl ha un'emivita breve, di circa 2 ore, dovuta a un accentuato metabolismo epatico, e pertanto la sua azione è limitata e non persiste a lungo dopo che il DEI è cessato. Fentanyl transmucosale è ad oggi esclusivamente indicato per il trattamento del DEI in pazienti con dolore da cancro già in trattamento di base con oppiacei.

Approfondimenti bibliografici

Rauck RL. What is the case for prescribing long-acting opioids over short-acting opioids for patients with chronic pain? A critical review. *Pain Pract* 2009;9:468-479.

Stambaugh JE, Reder RF, Stambaugh MD, et al. Double-blind, randomized comparison of the analgesic and pharmacokinetic profiles of controlled- and immediate-release oral oxycodone in cancer pain patients. *J Clin Pharmacol* 2001;41:500-506.

Quando usare i SAO, LAO e ROO?

Luca Miceli

Responsabile Medicina del Dolore Clinica e Sperimentale IRCCS CRO, Udine

Gli oppiacei vanno titolati in base non solo alla tipologia di dolore, ma anche alla durata dello stesso.

Gli oppiacei con azione continua (long acting) vanno riservati alle condizioni in cui il dolore sia effettivamente continuo, giorno e notte, mentre le formulazioni a effetto più breve (short acting) possono essere utili in tutti gli altri casi, utilizzandole, se necessario, con delle somministrazioni ripetute più volte al giorno, e sono consigliabili anche per iniziare la terapia nel dolore cronico¹.

Il vantaggio di tale approccio consiste nel dare al paziente la giusta quantità di farmaco solo nei momenti della giornata di effettiva necessità, evitando accumuli di farmaco nel plasma. Ricordiamo che tale accumulo, oltre a non essere utile ai fini del controllo del dolore, può portare a effetti collaterali (nausea, vomito, confusione mentale) e che, in ultima istanza, una quantità di farmaco costantemente presente nel torrente ematico potrebbe favorire fenomeni, per

quanto rari, di assuefazione nei pazienti, con un potenziale rischio di dipendenza in soggetti predisposti. Per quanto riguarda le formulazioni transdermiche, ricordiamo come vadano riservate ai casi particolari, ad esempio nei pazienti disfagici o/e nei quali abbiamo dei dubbi sul reale assorbimento del farmaco dal tubo gastroenterico. I ROO (*Rapid Onset Opioids*) sono derivati del fentanile molto potenti, utili a trattare gli episodi di DEI (dolore episodico intenso) esclusivamente nei pazienti oncologici con dolore di fondo già trattato con dei farmaci ad azione più lenta, almeno 60 mg giornalieri di morfina orale o equidosi. La loro via di somministrazione è orale o nasale e l'effetto è di breve durata proprio per i motivi anticipati prima. Utilizzare un farmaco a rilascio controllato su un dolore intermittente può generare maggiori effetti collaterali per il paziente nei momenti di assenza di dolore, così come i ROO in assenza di una adeguata terapia oppiacea di fondo². Ricordiamo

inoltre che i ROO sono prescrivibili in caso di picchi di dolore di natura oncologica; nel caso in cui invece sia un DEI procedurale o di natura non oncologica si deve utilizzare la morfina IR orale, oppure l'associazione ossicodone/paracetamolo. Quest'ultimi oppiacei non richiedono un trattamento di fondo minimo oppiaceo e possono essere utili nel caso di un dolore acuto di varia natura o di un dolore procedurale, per il quale non è indicato l'utilizzo di FANS (antiinfiammatori non steroidei) ma serve un'azione rapida.

Approfondimenti bibliografici

¹ Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA* 2016;315:1624-1645. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2503508>

² Miceli L, Bednarova R, Vetrugno L, et al. Is the limit of 60mg of oral morphine equivalent daily dose still actual for the access to rapid onset opioids therapy? *Curr Probl Cancer* 2018;42:367-368. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2017.10.005>

Quali sono i vantaggi e l'efficacia delle varie formulazioni di oppiacei, con particolare riferimento alle formulazioni effervescenti? Quali pazienti prediligere per il trattamento con queste formulazioni?

Renato Vellucci

Professore a Contratto Università di Firenze, Dirigente Medico, SODc di Cure Palliative e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Le formulazioni effervescenti sono definite forme solide orali, che si dissolvono in acqua al momento della somministrazione. Gli oppioidi del secondo gradino sono da lungo tempo disponibili in questa formulazione.

La vera innovazione è rappresentata dall'ossicodone, in combinazione con il paracetamolo, da poco disponibile anche in formulazione effervescente. In acqua, bevande e succhi di frutta, le compresse effervescenti creano una soluzione piacevole nel gusto,

per effetto degli acidi organici della frutta contenuti nelle compresse.

Nella formulazione effervescente i composti assunti giungono nello stomaco già disciolti e non sono soggetti ai problemi caratteristici delle compresse solide convenzionali: rallentamento o riduzione della dissoluzione e dell'assorbimento gastrico.

Pur necessitando di un tempo tecnico legato allo scioglimento, la formulazione effervescente incontra il favore di un ampio numero di malati, per la fondata percezione

TABELLA 1.

Principali vantaggi delle formulazioni effervescenti di oppioidi del terzo gradino.

1. Rapidità di assorbimento
2. Facilità di assunzione
3. Semplificazione del "dose finding" e del "tapering" oppioidico
4. Aumento dell'assunzione di liquidi

TABELLA II.

Paziente candidato al trattamento con la combinazione effervescente di ossicodone-paracetamolo.

1. Con difficoltà alla deglutizione della capsula rigida
2. Anziano fragile che necessita di frazionare la dose
3. Nel dolore cronico riacutizzato
4. Nel dolore cronico degenerativo od oncologico

della rapidità d'effetto e per la semplificazione della deglutizione.

Dal punto di vista del prescrittore, questa formulazione è di particolare ausilio al

paziente con problemi a deglutire e nella fase di riacutizzazione o fluttuazione del dolore anche nel paziente giovane. Nel malato anziano, la formulazione è spesso preferita per l'agevole deglutizione e per l'*onset* dell'effetto analgesico, che a detta dei malati è più breve rispetto alla formulazione in compresse rivestite (Tab. I, II).

Approfondimenti bibliografici

<https://www.pharmaexcipients.com/news/effervescent-tablets-a-safe-and-practical-delivery-system-for-drug-administration/>