



Società Italiana di Medicina Generale  
Regione Puglia



Scuola Pugliese di Medicina Generale

1° Congresso Regionale  
SIMG Puglia

# Il farmaco come risorsa per la salute

Problematiche e prospettive  
per la Medicina Generale

Sheraton Nicolaus Hotel, Bari  
1-2 Febbraio 2008

La scelta dei farmaci  
*Pierangelo Lora Aprile*



# Brief Pain Inventory

**Un test clinico utile per valutare le limitazioni funzionali di un paziente con dolore cronico dovrebbe:**

- **Essere semplice da comprendere**
- **Facile e rapido da compilare da parte del paziente**
- **Comprendere le diverse attività della vita quotidiana**
- **Poter essere applicato a vari tipi di patologie algiche**

**Cleeland CS, Ryan KM.**

**Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory.**

**Ann Acad Med Singapore. 1994**

**Caraceni A, Mendoza TR et al.**

**A validation study of an Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve Questionario per la Valutazione del Dolore).**

**Pain. 1996**

**Bonezzi C., Nava A. et al.**

**Validazione della versione italiana del BPI nel dolore cronico**

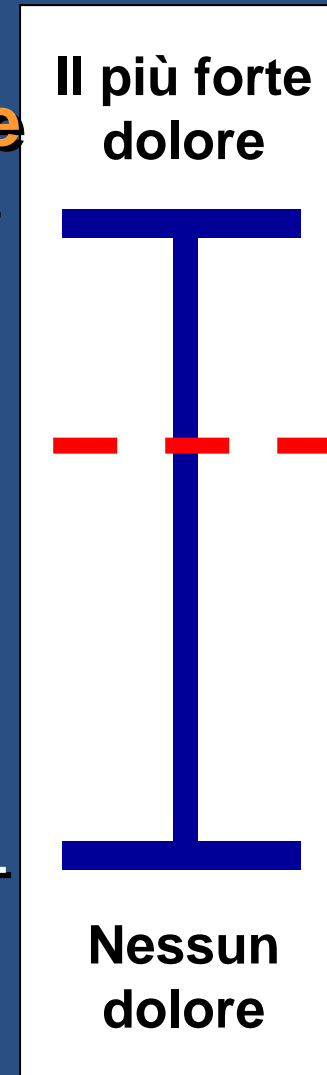
**Minerva Anestesiologica 2002**

# Valutazione clinica del Dolore

**CARATTERISTICHE** Quantitative  
**SCALE ANALOGICHE** Lineari

**Scala VAS verticale**

10 cm



# CARATTERISTICHE **Quantitative**

## Scala categorica NUMERICA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun  
dolore

Il dolore più forte  
immaginabile



**PAIN**

**Durata del dolore:**  
Da quanto tempo? N°  di:  Giorni  Settimane  Mesi  Anni  Non valutabile

E' la prima volta che ha avvertito il dolore in questa sede:  Sì  No  
Ha assunto in modo autonomo farmaci per questo dolore:  Sì  No

**Con periodi di remissione completa senza l'assunzione di farmaci ?**  Sì  No

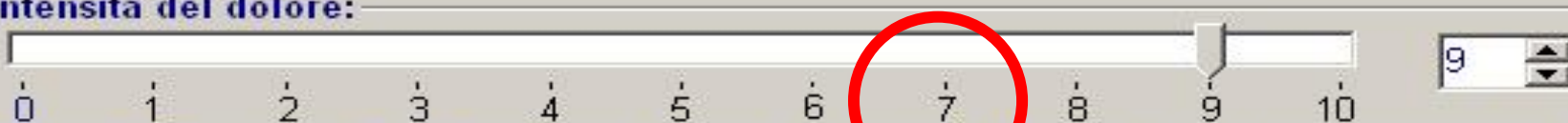
**Tipologia:**  
Localizzato:  Sì  No      Irradiato neurologico:  Sì  No

**Frequenza:**  
*Poche volte ( ≤ 3 )*  al di  alla settimana  al mese  all'anno  continuo  
*Più volte ( > 3 )*  al di  alla settimana  al mese  all'anno  non valutabile

**Tipo di dolore:**  
 Nocicettivo somatico  Sindrome mista  
 Nocicettivo viscerale  Non classificabile  
 Neuropatico

**Dolore Episodico:**  
 Breakthrough  
 Incidente

**Massima intensità algica:**  
 Mattino  
 Pomeriggio / Sera  
 Notte  
 Senza Variazioni

**Intensità del dolore:**  
 

**Tollerabilità:**  
 Molto tollerabile  
 Tollerabile  
 Poco tollerabile  
 Insopportabile

**Problemi a svolgere attività quotidiane:**  
 Nessuno  
 Pochi  
 Qualche volta  
 Molti  
 Da non riuscire a fare niente

**Importanza componente psico-sociale nella determinazione del dolore:**  
 Nessuna  
 Scarsa  
 Abbastanza  
 Molta

**Giudizio globale sul dolore nel periodo intercorso dall'ultimo controllo:**  Risolto  Migliorato  Peggiorato  Stazionario  
 Non valutabile  Deceduto  Trasferito

**Progresso**       **Chiusura indagine**



## Criteri generali per la scelta dei farmaci

### A PARITA' DI EFFICACIA

---

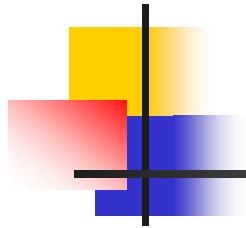
- Quello a più basso costo
- Quello per cui il Medico ha più esperienza
- Quello che secondo l'esperienza del paziente ha meno effetti collaterali



## La scelta del farmaco antalgico

---

1. Spiegare a malato e familiari:
  - Il tipo di farmaco (oppioide)
  - Perché lo si prescrive
  - Chiedere quali sono le loro paure
  - Rispondere alle domande
  - Sfatate i falsi miti
  - Spiegare e condividere le regole



L  
i  
e  
v  
e

F  
o  
r  
t  
e

F  
o  
r  
t  
i  
s  
s  
i  
m  
o

SCALA WHO –dolore da cancro  
(Ginevra, 1986)

Incontrollabile

Terapia interventistica + Oppiacei  
maggiori + FANS + adiuvanti

Oppiacei “maggiori” + FANS + adiuvanti

Oppiacei “minori” + FANS + adiuvanti

Analgesici periferici : FANS , Paracetamolo + adiuvanti



SCALA per il dolore cronico ?

...per tentativi...

~~Incontrollabile~~

~~Terapia interventistica + Oppiacei  
maggiori + FANS + adiuvanti~~

Oppiacei "maggiori" + FANS + adiuvanti

Oppiacei "minori" + FANS + adiuvanti

Analgesici periferici : FANS , Paracetamolo + adiuvanti

Terapia interventistica

L  
i  
e

F  
O  
r  
t

F  
O  
r  
t  
i

S

i

r

t

e

L

i

e

S

i

r

t

e



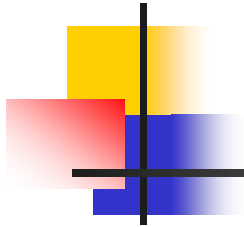
# Linea Guida OMS

---

- Privilegiare vie di somministrazione non invasive e forme farmaceutiche che permettano un'assunzione del farmaco da parte dello stesso paziente
- Somministrare l'oppiaceo ad orari fissi per garantire un costante controllo del dolore
- Raggiungere concentrazioni plasmatiche stabili per assicurare un'efficacia adeguata e scegliere formulazioni a lunga durata d'azione.
- Identificare il dosaggio necessario a garantire l'analgesia.
- Prevedere una strategia terapeutica per il controllo del breakthrough pain.

# FARMACI DEL PRIMO GRADINO

## IL PARACETAMOLO



- meccanismo d'azione: analgesico a diversi livelli:  
periferico, modulazione spinale,  
interpretazione corticale ?

DOSE MASSIMA:	4 GRAMMI
DOSE TETTO:	4- 6 GRAMMI
EMIVITA:	4 ORE
EFFETTI COLLATERALI:	EPATOTOSSICITA' SANGUINAMENTO dispepsia
SOMMINISTRAZIONE:	os, rettale



# CRITERI DI ORIENTAMENTO

---

## ■ FANS:

- HANNO TUTTI LA MEDESIMA EFFICACIA
- POSSONO ESSERE UTILIZZATI IN CONTINUITA' ASSOCIATI AGLI ANALGESICI OPPIOIDI
- NON DEVONO ESSERE ASSOCIATI TRA LORO



Meccanismo d'azione: antinfiammatoria  
(inibizione COX-1 e/o COX-2)

---

## SELETTIVITA' PER ISOMERI DELLA COX

- **ALTA PER COX 1:** Flubiprofene, Ketoprofene
- **MEDIA PER COX 1:** Piroxicam, Sulindac
- **BILANCIATA:** ASA, Indometacina, Ketorolac, Naprossene, Tenoxicam
- **MEDIA PER COX 2:** Diclofenac, Meloxicam, Nabumetone, Nimesulide
- **ALTA PER COX 2:** Celecoxib, Rofecoxib

**NESSUN DATO CLINICO DOCUMENTA UNA DIFFERENZA DI EFFETTI COLLATERALI TRA LE DUE CATEGORIE**



# FANS – Effetti collaterali

## TOSSICITA' GASTROINTESTINALE



---

### FATTORI DI RISCHIO CERTI:

- ANZIANI
- ANAMNESI PER GASTRITE/ULCERA
- USO ASSOCIATO A STEROIDE E ALTRI FANS
- USO DI ANTICOAGULANTI

### FATTORI DI RISCHIO POSSIBILI

- FUMO, ALCOOL, HELICOBACTRE PYLORI

# FANS – Effetti collaterali

TOSSICITA' RENALE

FATTORI DI RISCHIO

- ANZIANI
- STATI DI SHCOCK
- ASCITE
- CACHESSIA
- IPERTESI

# FANS – Effetti collaterali

## TOSSICITA' EMATICA E CARDIACA

- INIBIZIONE DELLA AGGREGAZIONE PIASTRINICA
- CARDIOPATIA ISCHEMICA (COX-2)
- SCOMPENSO

## LA TOSSICITA' NEUROLOGICA

- EFFETTI SULLA MEMORIA ?

# I FARMACI OPIOIDI

**AGONISTI PURI** (attivano principalmente recettori mu ma anche i recettori kappa e delta)

\* MORFINA, CODEINA, EROINA, METADONE, FENTANILE, OSSICODONE, IDROMORFONE

**AGONISTI-ANTAGONISTI** ( deboli antagonisti mu Potenti agonisti Kappa)

\* PENTAZOCINA, BUTORFANOLO

**AGONISTA PARZIALE** (agonista parziale mu)

\* BUPRENORFINA

\* TRAMADOLO ( inoltre inibisce re-upteke Nor. e Ser.)

## CODEINA

RAPPORTO DI POTENZA CON MORFINA: 1/10

EMIVITA PLASMATICA: 3 ORE

EFFICACIA ANALGESICA: 4-6 ORE

PREPARATI IN COMERCIO IN ITALIA:

- \* Paracetamolo 500 mg + Codeina 30 mmg
- \* Paracetamolo 400 mg + Codeina 10 mg
- \* Propifenazone 500 mg + Codeina 40 mg

DOSI SUPERIORI A 1.5 mg/Kg provocano aumento di tossicità

Pz con deficit di enzima CYP2D6 o che assumono farmaci inibenti (CIMETIDINA, CHINIDINA, FLUOXETINA) possono avere scarsi o nulli effetti analgesici !



## BUPRENORFINA

RAPPORTO DI POTENZA CON MORFINA: 1/0.03

EMIVITA PLASMATICA: 6 ORE

EFFICACIA ANALGESICA: 6 - 8 ORE

PREPARATI IN COMERCIO IN ITALIA:

\* cpr sub linguali di 0.2 mg – fiale 0.3 mg

DOSE TETTO: 1.2 MG

NON RACCOMANDABILE PER I SUOI EFFETTI  
ANTAGONIZZANTI GLI OPPIOIDI AGONISTI, PROBLEMA  
DELLA FINESTRA ANALGESICA NEL PASSAGGIO ALLA  
MORFINA



## BUPRENORFINA TRANSDERMICA

RAPPORTO DI POTENZA CON MORFINA: 70-80 volte

EMIVITA PLASMATICA: 6 ORE

EFFICACIA ANALGESICA: 6 - 8 ORE

PREPARATI IN COMERCIO IN ITALIA:

\* CEROTTI DA 37.5 mcg – 75 mcg

DOSE TETTO: ???

## TRAMADOLO

RAPPORTO DI POTENZA CON MORFINA: 1/5

EMIVITA PLASMATICA: 4 ORE EFFICACIA

ANALGESICA: 4-6 ORE

PREPARATI IN COMMERCIO IN ITALIA:

\* CPS 50 mg, SR 100/150/200 mg, gocce al 10 %, fiale da 50 e 100 mg

DOSE TETTO: 400/600 mg

REAZIONI AVVERSE: CONVULSIONI, sonnolenza vertigini, irrequietezza, NAUSEA, stipsi

ATTENZIONE NEI PAZIENTI CON PREGRESSA EPILESSIA EVITARE USO CONCOMITANTE DI ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI E INIBITORI RE-UPTAKE SEROTONINA

## LA MORFINA

PREPARATI IN COMMERCIO IN ITALIA:

breve o immediato rilascio: scir.galen. ogni 4 ore, fiale 10 mg \* a

controllato rilascio:cps 10, 30, 60, 100 mg ogni 8-12 ore \* a lento o

NON POSSIEDE EFETTO TETTO !

AUMENTATA SENSIBILITA' NEI PAZIENTI ANZIANI

ATTENZIONE ALLA ASSOCIAZIONE CON:

\* BENZODIAZEPINE

\* RANITIDINA

\* SCOPOLAMINA

\* FANS e CIPROFLOXACINA: mioclonie

LA MANO CHE PRESCRIVE MORFINA PRESCRIVE IL LASSATIVO E  
L'IDRATAZIONE !!!



## IL METADONE

AGONISTA RECETTORI MU E DELTA + ANTAGONISTA  
RECETTORI NMDA

OPPIOIDE PIU' ADATTO PER IL DOLORE NEUROPATICO

EFFETTO ANALGESICO SOVRAPPONIBILE ALLA  
MORFINA = DOSAGGIO MEDIO DI 18 mg

(dosi equianalgesiche dipendenti dal dosaggio di morfina !!!)

\* da 30-60 mg = divido per quattro

\* da 60-600 mg = divido per otto

\* sopra i 600 mg = divido per dodici

PREGI: costa molto poco, lunga emivita, risponde la dolore  
neuropatico e nei pazienti in cui la morfina da effetti collaterali



## IL FENTANILE

RAPPORTO DI POTENZA CON MORFINA: 75-80 volte

EMIVITA: 17 ORE

LIVELLI EMATICI EFFICACI SOLO DOPO 13 ORE CHE RIMANGONO COSTANTI PER 72 ORE

ELEVATA VARIABILITA' INDIVIDUALE Valutazione effetto  
analgesico massimo non prima di 24 ore Nella maggior parte dei pazienti  
sostituzione ogni 3 giorni

PRODOTTI IN COMMERCIO IN ITALIA: \* Fiale 0.05  
mg/ml ; Cerotti 25, 50, 75, 100 mcg/ora cpr oromucose da 200-400-600-800-  
1200-1600 mcg/h

ATTENZIONE AGLI EFFETTI TOSSICI ANCHE DOPO LA RIMOZIONE  
DEL CEROTTO !

## IL FENTANILE

### REAZIONI AVVERSE

- Attenzione alla febbre: le concentrazioni possono triplicare !
- Attenzione alle fonti di calore
- Eritema e prurito nella sede di applicazione

### INTERAZIONI CON FARMACI

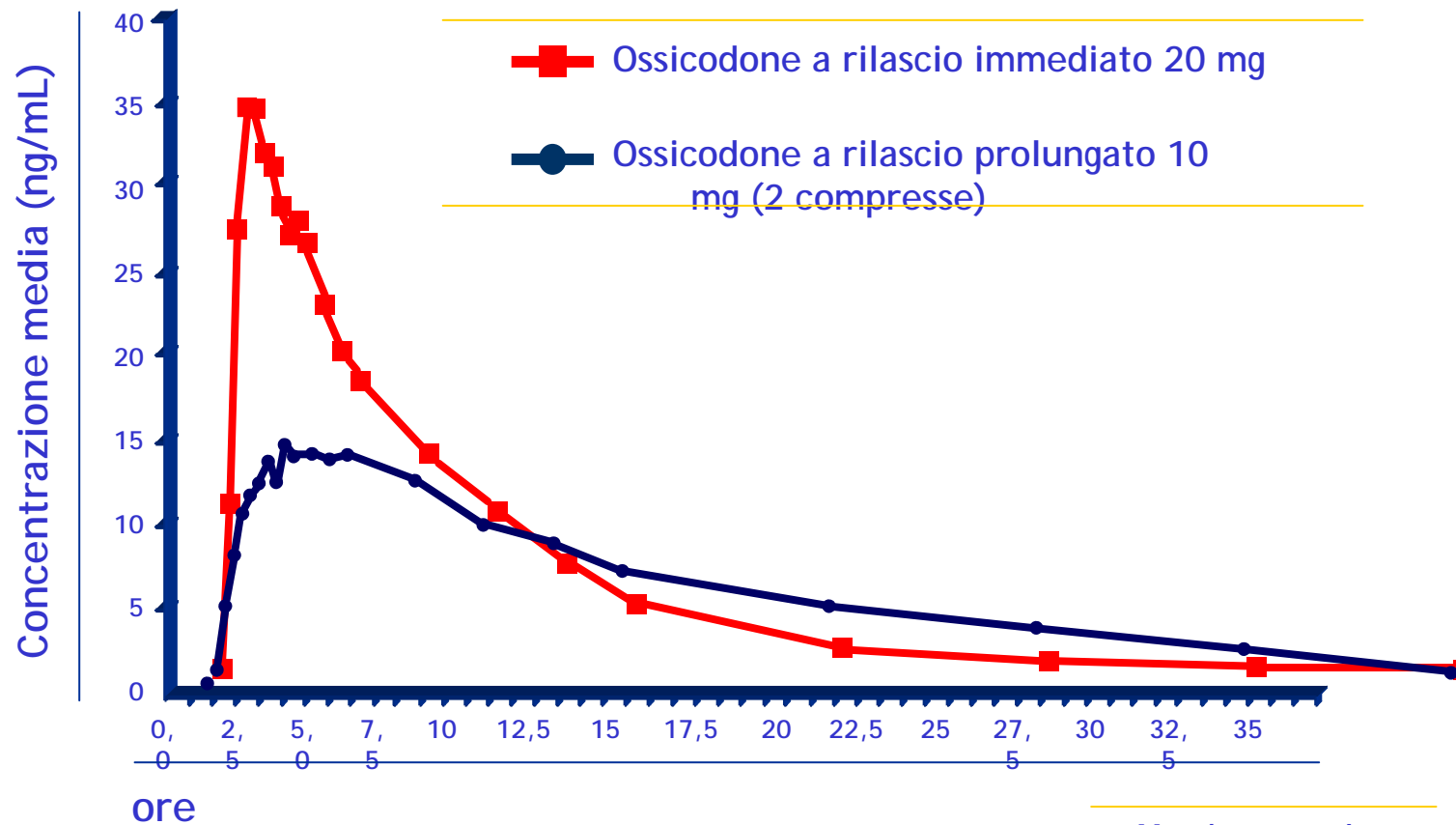
- Tranilcipromine: instabilità cardiaca, iperpiressia, coma
- Amiodarone: tossicità cardiaca
- Tiopentale: depressione del SNC
- Midazolam – Diazepam e 5-FLU: depressione respiratoria



# Ossicodone

- In formulazione pronta (in associazione con Paracetamolo)
- In formulazione ritardo: **andamento bifasico**:
  - Una fase rapida, del **38%** della dose disponibile, con un T/2 di assorbimento di **37 minuti**
  - Una fase lenta, del **62%** della dose disponibile, con un T/2 di assorbimento di **6,2 ore**

# Ossicodone



Mandema et al.  
1996

# Ossicodone rilascio prolungato

## Dose iniziale



- Dose iniziale usuale nei pazienti naive o nei pazienti con dolore severo che non rispondono al trattamento con oppioidi deboli: 10 mg/12 ore
- In alcuni pazienti possono essere necessarie dosi più alte
- Sono state somministrate anche dosi superiori a 1000 mg





# Ossicodone

400 mg di diidrocodeina

400 mg di codeina

Un cerotto da 35 µcg/h di buprenorfina

5,3 mg di idromorfone

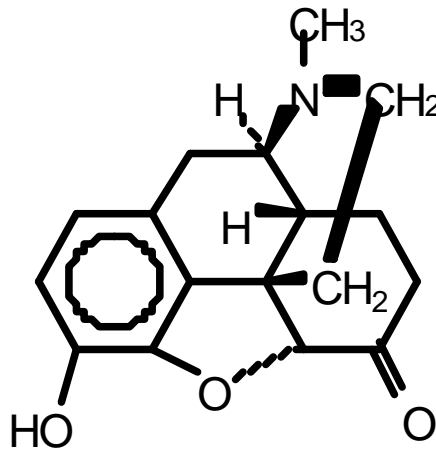
Un cerotto da 25 µcg/h di fentanyl

40 mg di morfina

20 mg di ossicodone

*Twycross et al 1998 Jacox et al 1994*

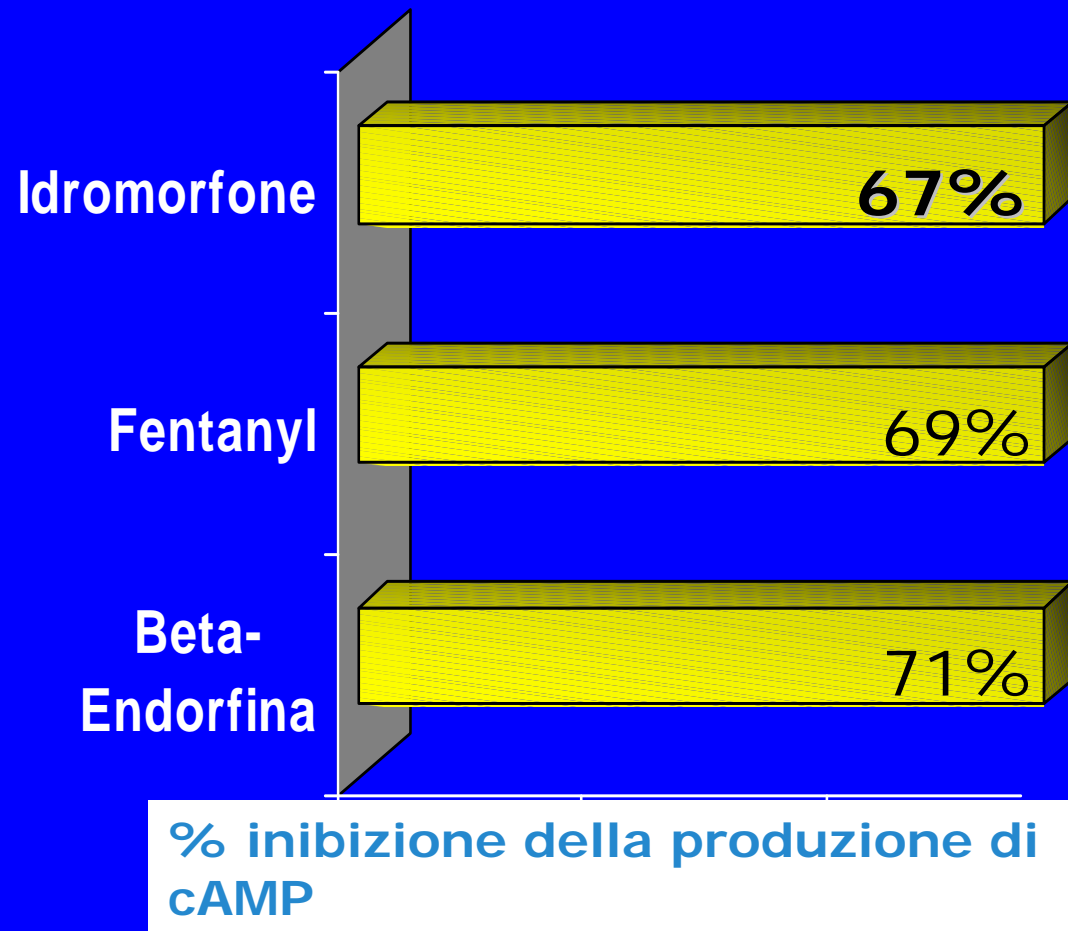
# Idromorfone



• HCl

- Chetone idrogenato della morfina
- Differisce strutturalmente da morfina per la sostituzione di un ossigeno al posto del gruppo ossidrilico in posizione 6 e per l'idrogenazione del doppio legame 7-8

# Idromorfone



Gharagozlou P et Al. BMC Pharmacology 2003; 3:1.

➤ I ligandi che hanno dimostrato la massima efficacia nell'interazione con il recettore  $\mu$  sono risultati:

Fentanyl =  
Idromorfone =  
 $\beta$  endorfina

(Morfina 48%)



# Idromorfone: immunosoppressione

*“In conclusion, our data open interesting aspects of opiate pharmacology. In fact, the use of potent antinociceptive drugs, like hydromorphone, that lack immunosuppressive effects, could be beneficial in many situations where a pre-disposition for opportunistic infections, e.g. in AIDS, or a diminution of tumour surveillance mechanisms, e.g. in cancer patients, may be contraindicated”*

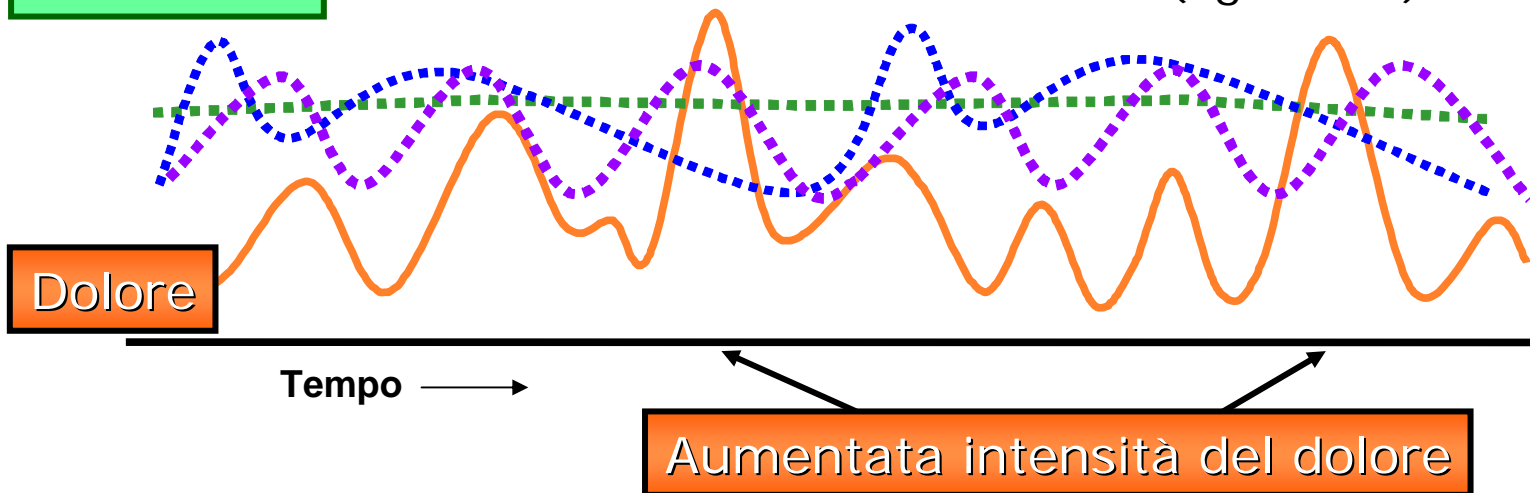


# Idromorfone

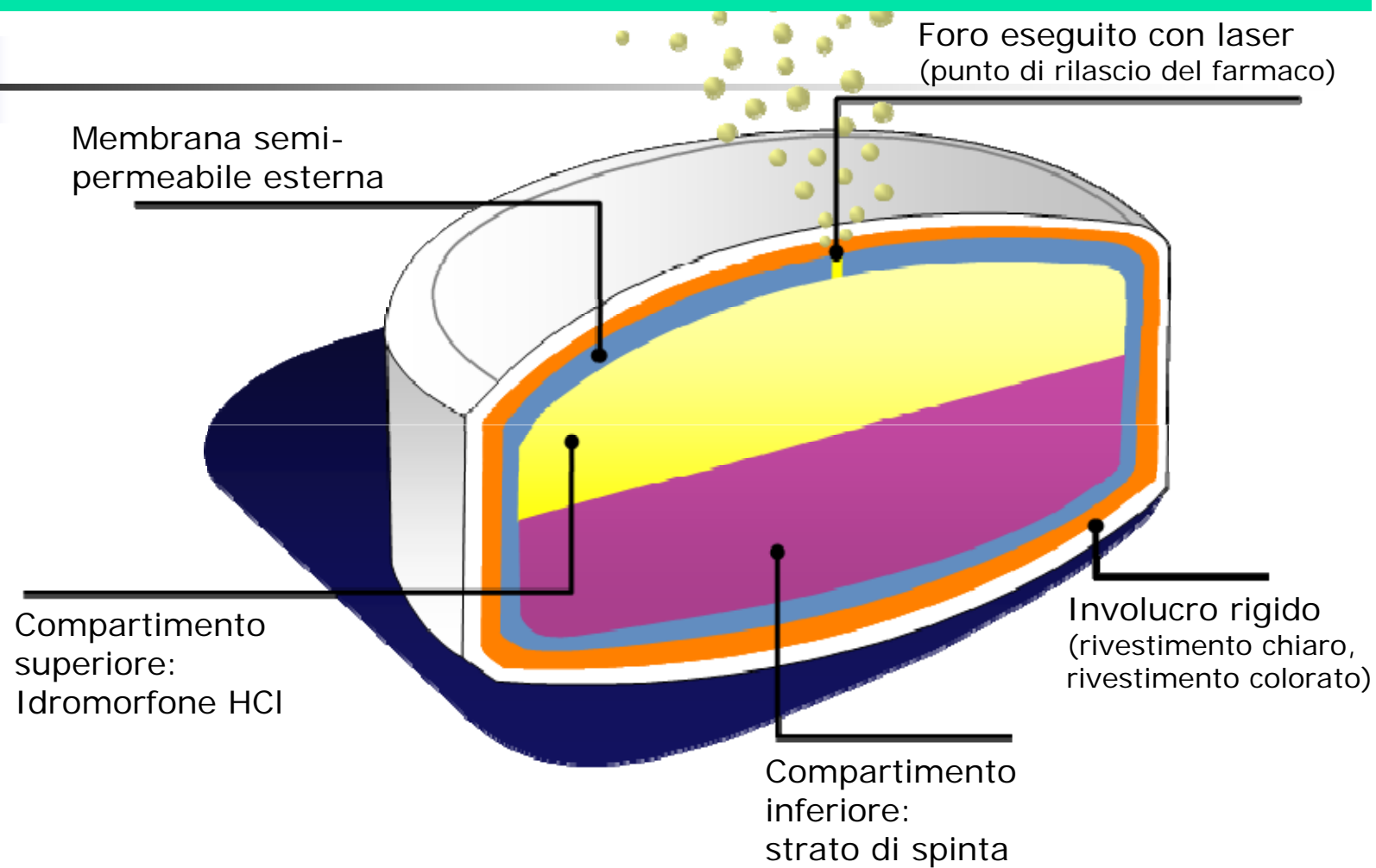
- L'idromorfone è ampiamente metabolizzato mediante glucuronidazione a livello epatico
  - **>95% è metabolizzato a idromorfone-3-glucuronide (H3G)**, con quantità marginali di metaboliti 6-idrossi
- Il principale metabolita, idromorfone-3-glucuronide, **non ha attività analgesica**
- Idromorfone, a differenza di morfina **non** ha come metabolita il 6-glucuronide (M6G), che invece ha attività analgesica e depressiva sul SNC

# I dromorfone

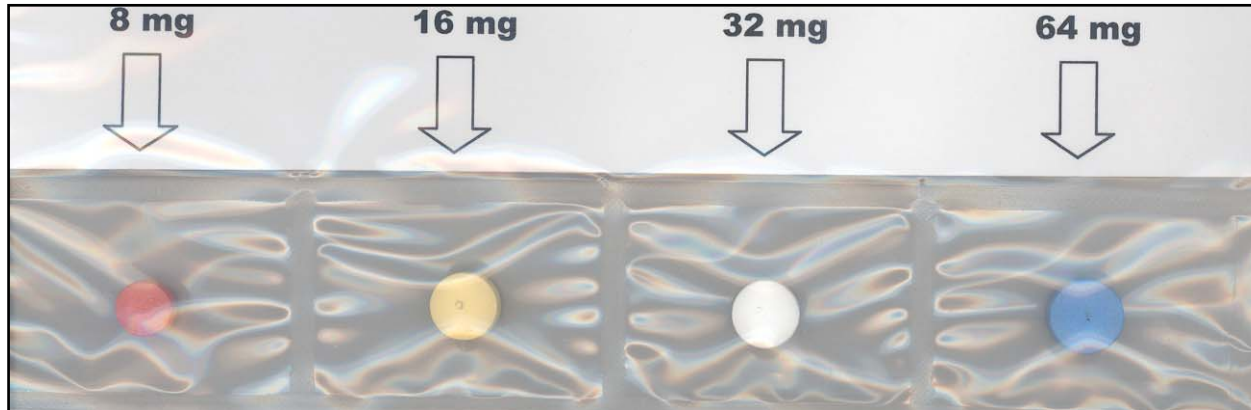
<b>Farmaco A</b>	Rilascio immediato	(ogni 4 h)
<b>Farmaco B</b>	Rilascio bifasico controllato	(ogni 12 h)
<b>Farmaco C</b>	Rilascio esteso monofasico	(ogni 24 h)



# Idromorfone



# Idromorfone



Diametri: 0.7 cm      0.9 cm      0.9 cm      0.95 cm



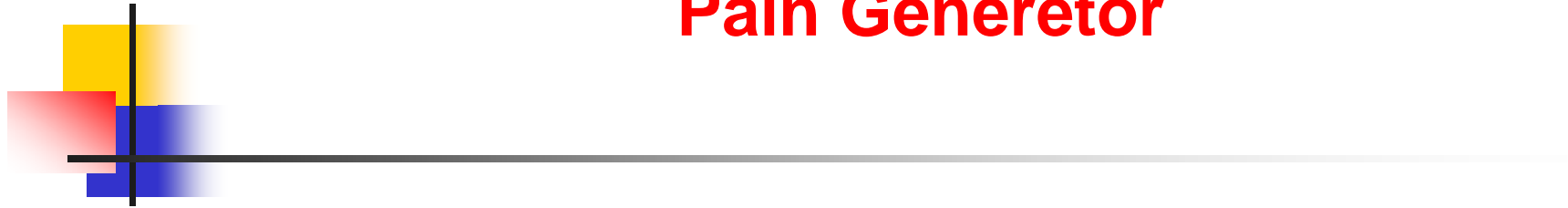


# ADIUVANTI

---

- Tutti i farmaci, che pur non essendo antidolorifici classici, contribuiscono all'efficacia del trattamento analgesico.
- Possono essere somministrati per trattare gli effetti collaterali prodotti dagli analgesici o per controllare altri sintomi associati al trattamento del dolore.
- Possono essere utilizzati anche come unica terapia soprattutto nel trattamento del dolore neuropatico.

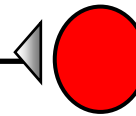
# Pain Generator



STIMOLO

FIBRA

SINAPSI



FANS

STEROIDI

TRICICLICI

CARABAMAZEPINA

OXACARBAZEPINA

LIDOCAINA

CLONAZEPAM

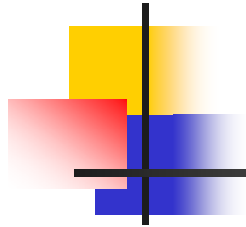
GABAPENTIN

PREGABALIN

BACLOFEN

VENFLAXINA

DULOXETINA



# Titration

---

- Giusta dose giornaliera
- Giusta posologia
- Giusta via di somministrazione
- Prevenzione degli effetti collaterali certi
- Controllo degli effetti collaterali ignoti
- Dose di salvataggio (rescue)



# Titration

---

- Dosaggio più basso nei pazienti naive
- Dosaggio guidato dalle tabelle di equianalgesia nei pazienti in terapia con oppioidi
- Aumentare la dose giornaliera del 30-50 % se dolore non è controllato oppure della somma dei prodotti pronti
- Lasciare una dose di salvataggio = una frazione del farmaco di base in formulazione pronta, tenendo conto della sua emivita.  
Esempio  $\frac{1}{6}$  della dose –die per la morfina oppure  $\frac{1}{3}$  della dose – die per l'ossicodone



# BREAKTROUGH PAIN DOLORE EPISODICO INTENSO

---

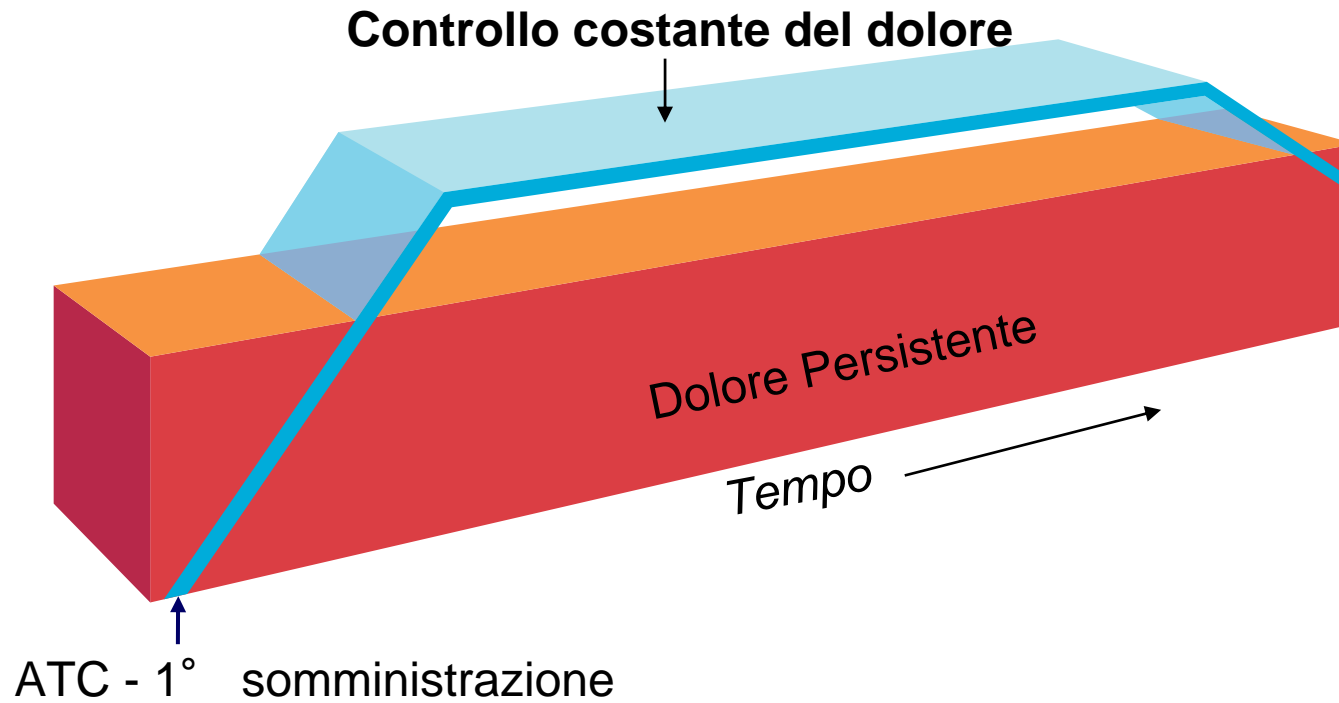
**ESACERBAZIONE TRANSITORIA DEL DOLORE  
CHE SI PRODUCE IN AGGIUNTA  
AD UN DOLORE PERSISTENTE  
ALTRIMENTI STABILE**

*Mercadante S., Radbruch L., Caraceni A., et Al: Episodic (Breakthrough) pain.  
Consensus Conference of an expert working group of the European Association for  
Palliative Care. Cancer 2002*

# Dolore Cronico - Trattamento

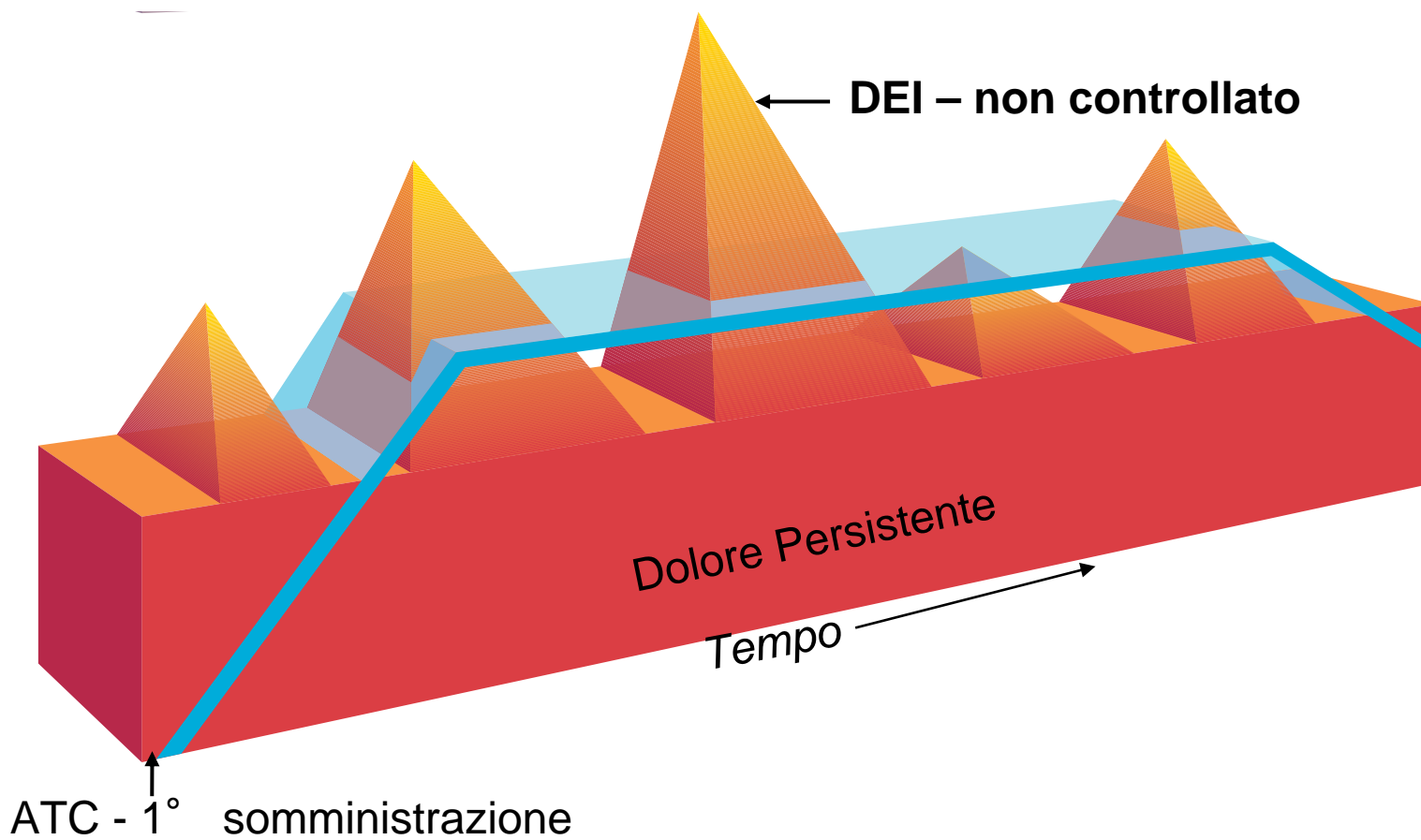
Dose fissa a orari fissi

ATC - Around The Clock Medication



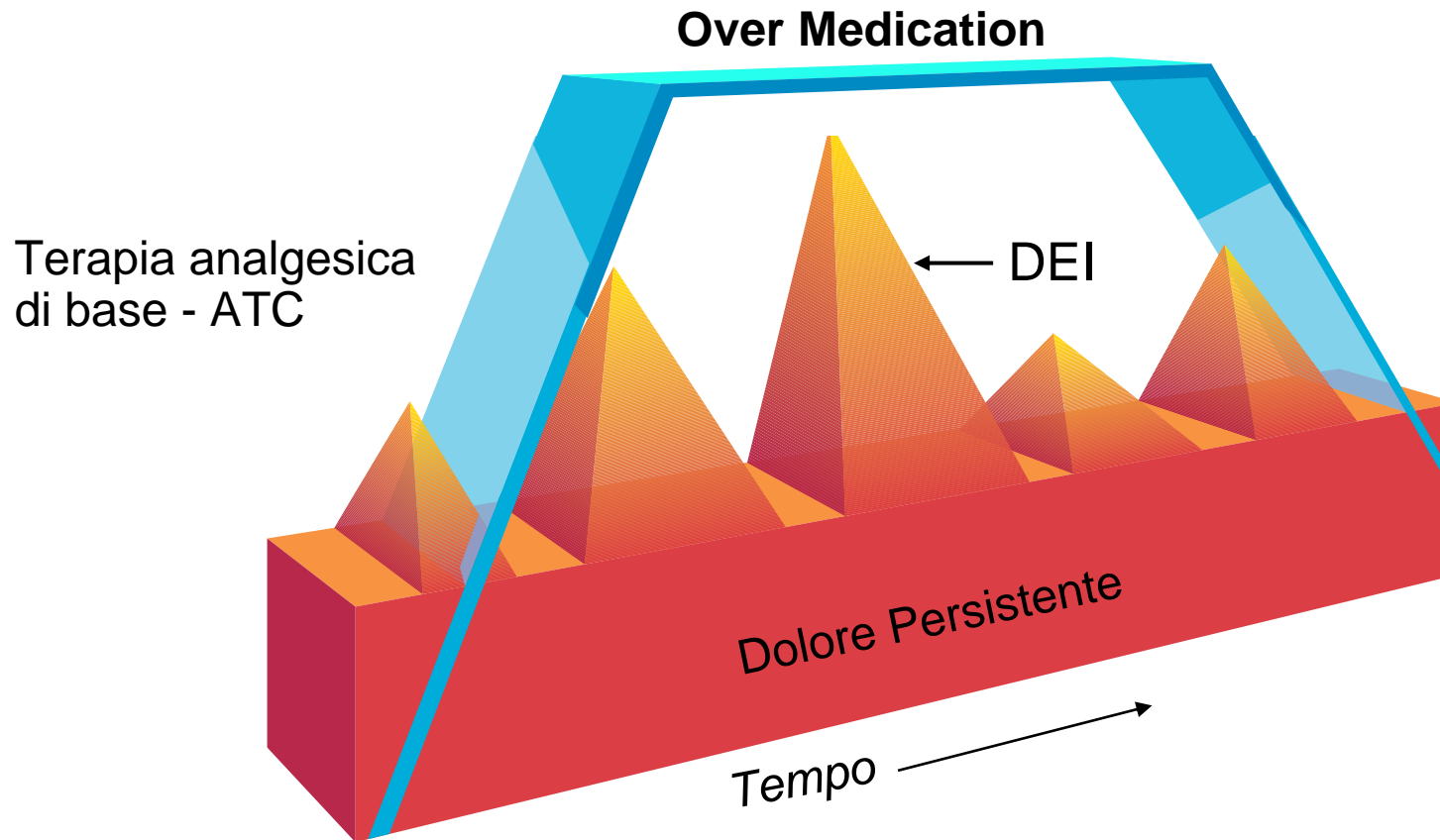
# Dolore Episodico Intenso - Trattamento

Dose fissa a orari fissi



# Over Medication: trattamento inadeguato

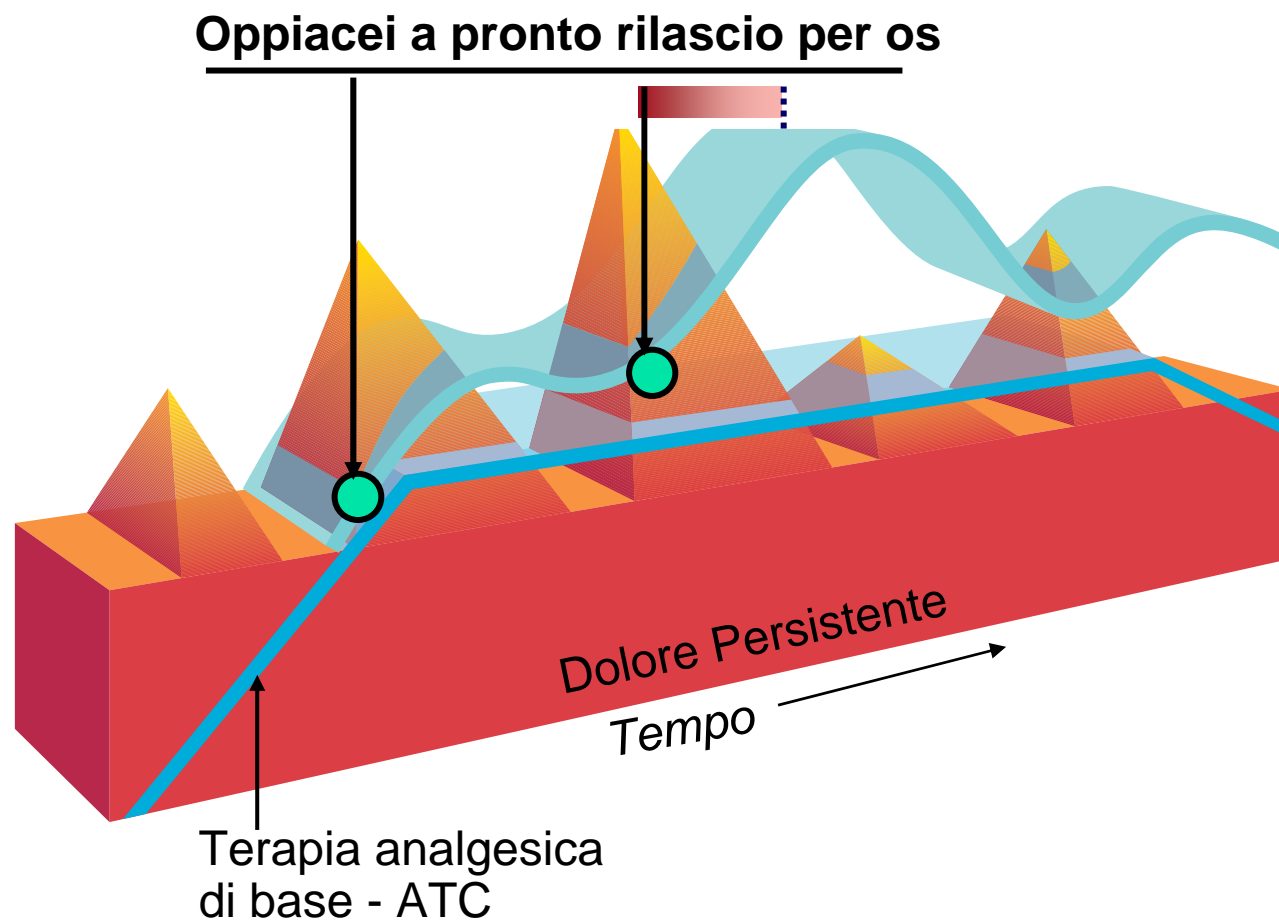
Controllo del dolore con effetti iatrogeni e tossici





# Dolore Episodico Intenso

Trattamento con oppiacei a pronto rilascio per os



# DEI - Trattamento corretto

## Terapia di base e terapia al bisogno

