

# Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo

## Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale

### Introduzione

**Alberto Magni**

Medico di medicina generale

Il dolore viene definito come una "esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole simile a quella associata a un danno tissutale reale o potenziale. È un fenomeno complesso influenzato da diversi fattori (biologici, psicologici e sociali), che si configura in un'esperienza non solo correlata alla nocicezione. Tra le terapie disponibili che agiscono sulle vie della nocicezione, i farmaci oppiacei rappresentano un'opzione terapeutica fondamentale nel trattamento del dolore.

Con questo primo articolo, inauguriamo una serie di tre, nei quali rivolgeremo domande a esperti con l'obiettivo di far comprendere al medico di medicina generale, in maniera schematica, l'azione dei farmaci oppiacei, in quali patologie più frequenti possono essere utili e dove potrebbero essere necessarie associazioni, facendo esempi sulla tipologia di dolore in cui è appropriato l'impiego di farmaci oppiacei.

### Tra le terapie disponibili che agiscono sulle vie della nocicezione, i farmaci oppiacei rappresentano un'opzione terapeutica fondamentale nel trattamento del dolore. Qual è il meccanismo di azione dei farmaci oppiacei, dove agiscono?

**Diego Fornasari**

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

I farmaci oppiacei agiscono interferendo con l'azione del sistema oppioide endogeno, che è molto diffuso nel sistema nervoso centrale e periferico e presiede a numerose funzioni fisiologiche, tra le quali il controllo del dolore. Il sistema si compone di diversi tipi di recettori e ligandi, ma i recettori  $\mu$  sono i recettori maggiormente coinvolti nei processi di analgesia e pertanto i farmaci oppiacei agiscono prevalentemente su di

essi. I recettori  $\mu$  sono strategicamente localizzati a livello della sinapsi spinale, che si forma tra la fibra nocicettiva che veicola gli impulsi dalla periferia e il neurone spino-talamico che trasferisce questi impulsi al talamo, che identifica il primo livello di integrazione superiore. I recettori  $\mu$  sono localizzati sia a livello della membrana pre-sinaptica, quindi sul terminale spinale del nocicettore, che a livello post-sinaptico

sul corpo e sui dendriti del neurone spino-talamico. A livello pre-sinaptico, l'attivazione dei recettori  $\mu$  causa la chiusura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti, che si aprono in seguito a depolarizzazione portata dai potenziali d'azione a partenza dalla periferia. L'ingresso di calcio è necessario alla fusione delle vescicole sinaptiche e al rilascio del glutammato, che è il principale neurotrasmettitore coinvolto a livello spina-

### 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, Alfasigma, Astellas, Bayer, Grünenthal, Molteni, Daiichi, SPA, 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. Rivista SIMG 2021;28(1):58-60.

© 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>

le nella trasmissione nocicettiva. Pertanto, l'attivazione dei recettori mu blocca il rilascio di glutammato. A livello post-sinaptico i recettori mu aprono canali del potassio causando la fuoriuscita di questo ione dalla cellula. La perdita di potassio causa la iperpolarizzazione del neurone spino-talamico, che scende a potenziali transmembranari fortemente negativi, diventando difficilmente eccitabile. Con una immagine colorita potremmo dire che gli oppioidi rendono il neurone nocicettivo muto e il neurone spino-talamico sordo, limitando grandemente

il passaggio di stimoli algici dalla periferia alle aree sovra-spinali di integrazione. Gli oppioidi endogeni che causano questi fenomeni sono prodotti e rilasciati prevalentemente da interneuroni spinali, che vengono attivati dalle vie inibitorie discendenti, provenienti dal tronco cerebrale, che hanno proprio la funzione di controllare e modulare il passaggio degli stimoli nocicettivi. I farmaci oppiacei sono molecole sintetiche o semi-sintetiche che mimano l'azione degli oppioidi endogeni, sono cioè farmaci agonisti dei recettori mu, che agiscono

prevalentemente, anche se non esclusivamente, nel midollo spinale. Come detto, il sistema oppioide endogeno è molto diffuso, per esempio nei centri respiratori del tronco cerebrale o nei plessi intestinali del sistema nervoso autonomo e questo spiega in larga misura alcuni dei loro effetti avversi come la stipsi.

### Approfondimenti bibliografici

Fornasari D. Pain pharmacology: focus on opioids. Clin Cases Miner Bone Metab 2014;11:165-168.

## Esistono però diversi tipi di dolore e una classificazione dello stesso che si basa su diversi fattori alcuni dei quali misurabili attraverso scale specifiche: intensità, impatto sulla qualità della vita e tollerabilità della stessa e durata. In quali tipologie di dolore è indicato l'utilizzo dei farmaci oppiacei? Le scale di valutazione del dolore e dei fattori concomitanti possono aiutare il clinico a un utilizzo appropriato di questi farmaci?

Luca Miceli

Responsabile Medicina del Dolore Clinica e Sperimentale IRCCS CRO, Udine

Gli oppiacei, nonostante la loro efficacia quasi ubiquitaria sul dolore, non sono sempre la prima scelta farmacologica, poiché in alcuni casi esistono altre molecole più efficaci. Ad esempio, in caso di dolore acuto, soprattutto se a genesi infiammatoria (ad es. sciatica in fase iniziale, artriti), è più opportuno utilizzare farmaci antinfiammatori riservando gli oppiacei ai casi più difficili o in caso di dolore persistente o cronico. In caso di dolore moderato-severo si possono usare oppiacei forti a basso dosaggio che, rispetto a quelli deboli ad alto dosaggio, spesso portano al medesimo risultato analgesico con meno effetti collaterali<sup>1</sup>. Appare quindi indispensabile riuscire a quantificare il dolore riferito dal paziente utilizzando scale validate. Per l'intensità di dolore possiamo usare la scala a 11 punti NRS (*numerical rating scale*), ricordando che in caso di

dolore lieve (NRS 1-3) gli oppiacei non sono indicati. Per quanto riguarda i tipi di dolore spesso coesiste una componente infiammatoria (ad es. artriti) per cui può essere utile associare all'oppioide un antinfiammatorio steroideo o non steroideo, meglio se per periodi di tempo limitati. A volte invece coesiste una componente "neuropatica", in cui una o più fibre nervose sono coinvolte nel dolore. In questo caso si possono utilizzare specifici farmaci quali antiepilettici (pregabalin e gabapentin) o antidepressivi (duloxetina). Una utile e semplice scala di valutazione per capire se esista una componente neuropatica è la DN 4 (*douleur neuropathique 4*). Classico esempio di dolore misto con tutte tali componenti è la lombosciatalgia, che presenta una componente infiammatoria (FANS e steroidi), una componente algica pura (oppiacei deboli o

forti), una frequente compromissione del nervo sciatico (antiepilettici). Ricordiamo infine che in alcuni tipi di dolore particolare esistono trattamenti topici specifici (ad es. nevralgia post-herpetica che beneficia di trattamenti topici a base di lidocaina in e/o di capsaicina all'8%)<sup>2</sup>.

### Approfondimenti bibliografici

- 1 Abdulla A, Adams N, Bone M, et al.; British Geriatric Society Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing. 2013;42(Suppl 1):i1-57. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs200>
- 2 Attal N, Cruccu G, Baron R, et al.; European Federation of Neurological Societies EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-e88. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>. Epub 2010 Apr 9.

## **I farmaci oppiacei possono essere associati ad altri farmaci in grado di esplicare il loro effetto in punti diversi delle vie della nocicezione. Gli oppiacei possono essere pertanto associati ad altri farmaci ad azione antinfiammatoria e analgesica. Nella pratica clinica quali sono le combinazioni che possono essere impiegate?**

**Renato Vellucci**

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

I farmaci oppiacei possono essere associati ad altri farmaci in grado di esplicare il loro effetto in punti diversi delle vie della nocicezione. Gli oppiacei possono essere pertanto associati ad altri farmaci ad azione antinfiammatoria e analgesica. Nella pratica clinica quali sono le combinazioni che possono essere impiegate?

Le ragioni per combinare un oppioide con un secondo principio attivo possono essere molteplici, le principali sono schematizzate nella Tabella I.

### **TABELLA I.**

**Principali obiettivi delle combinazioni con oppioidi a dosaggi fissi.**

- **Combinazioni per prolungare la durata analgesica**
- **Combinazioni per aumentare o ottimizzare l'efficacia analgesica**
- **Combinazioni per ridurre le dosi dei singoli componenti**
- **Combinazioni per minimizzare la tolleranza**

I vantaggi della combinazione di due farmaci dovrebbero, chiaramente, superare gli inconvenienti dei singoli.

I principi attivi combinati con gli oppioidi possono appartenere a molteplici classi farmacologiche con proprietà distintive differenti. Creare una combinazione esclusivamente per la comodità di prendere una pillola sola non è da considerare una associazione con finalità analgesica.

Le combinazioni analgesiche oggi disponibili in Italia associano oppioidi e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o paracetamolo a dosaggi fissi. Combinare significa sfruttare gli effetti sinergici o la semplice additività dei principi attivi, semplificandone l'assunzione e abbattendo i costi.

In linea generale sono noti gli ambiti prescrittivi dei FANS e il loro utilizzo è soggetto a restrizioni, come la nota 66 dell'AIFA. Come ben noto il trattamento con FANS prevede l'uso del più basso dosaggio efficace, per il minor tempo possibile, tanto più

in presenza di pazienti anziani. Qualunque associazione fissa tra oppioidi e FANS estenderà all'oppioide il carico, almeno potenziale, degli eventi avversi tipici degli antinfiammatori e ne contingenterà l'uso al più breve tempo possibile.

Al contrario l'associazione paracetamolo e oppioidi, a dosi fisse, riduce il rischio di eventi avversi e prolunga le tempistiche del trattamento, rappresentando in molti casi una opportunità da sfruttare anche in assenza di un meticoloso follow-up, auspicabile nel caso dei FANS.

### **Approfondimenti bibliografici**

Beaver WT. Combination analgesics. *Am J Med.* 1984;77:38-53.

Connelly P. The management of chronic pain in older persons. *Guideline 2015* <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb01084.x>Citations: 354

Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:2448-2460.