I farmaci oppioidi

- Il termine ***oppioide*** si applica a qualsiasi sostanza che produce **effetti simili a quelli della morfina**, che vengono **bloccati** da antagonisti specifici (ad es. naloxone)

- Gli ***oppioidi*** **comprendono**
  - Alcaloidi naturali
  - Derivati di semisintesi e sintesi chimica
  - Neuropeptidi oppioidi endogeni (nessuno usato come farmaco)

I neuropeptidi oppioidi endogeni

- I neuropeptidi oppioidi endogeni sono provvisti di alcune delle proprietà farmacologiche della morfina e di elevata affinità per i recettori degli oppioidi
- I neuropeptidi oppioidi endogeni, sulla base di analogie strutturali e funzionali, sono classificati in quattro famiglie:
  - **Encefaline**
  - **Endorfine**
  - **Dinorfine**
  - **Endomorfine**
- Le encefaline e le dinorfine sono largamente distribuite nel SNC ed in periferia; le endorfine hanno una distribuzione più limitata

L'oppio

Oppio (dal greco *opos*, succo)

- **Succo lattiginoso**, ottenuto per **incisione** delle **capsule** immature dei semi del **Papaver somniferum**, che, essiccato, dà origine ad una sostanza bruna gommosa **ppiati**
- Sostanze derivate dall'oppio

Papaver Somniferum
"Poppy Plant"

La coltivazione del *Papaver somniferum* è limitata da accordi internazionali

L'oppio contiene circa **20 alcaloidi** tra cui:

Morfina ⇒ 4 -21% dell'oppio
Analgesica e **tossicomanigena** (potenziale elevato)

Codeina ⇒ 1-25% dell'oppio
Analgesica e **tossicomanigena** (potenziale medio)

Tebaina ⇒ 0,2-2% dell'oppio
Né analgesica, né tossicomanigena

Papaverina ⇒ 0,5-2,5% dell'oppio
Miorilassante della muscolatura liscia; né analgesica, né tossicomanigena

Classificazione dei farmaci oppioidi

Oppioidi naturali **fenantrenici**

⇨ **morfina**; **codeina** (metil-morfina)

Oppioidi semisintetici

⇨ dalla codeina: **destrometorfano**; **tramadolo**

⇨ dalla tebaina: **buprenorfina**; **ossicodone**

Oppioidi di sintesi (strutturalmente non correlati alla morfina)

⇨ derivati delle fenilpiperidine: **petidina** (meperidina negli USA) e **congeneri** (**difenossilato**, **loperamide**); **fentanil** e **congeneri** (sufentanil, ecc.)

⇨ derivati delle difenilpropilamine: **metadone**, **destropropossifene**

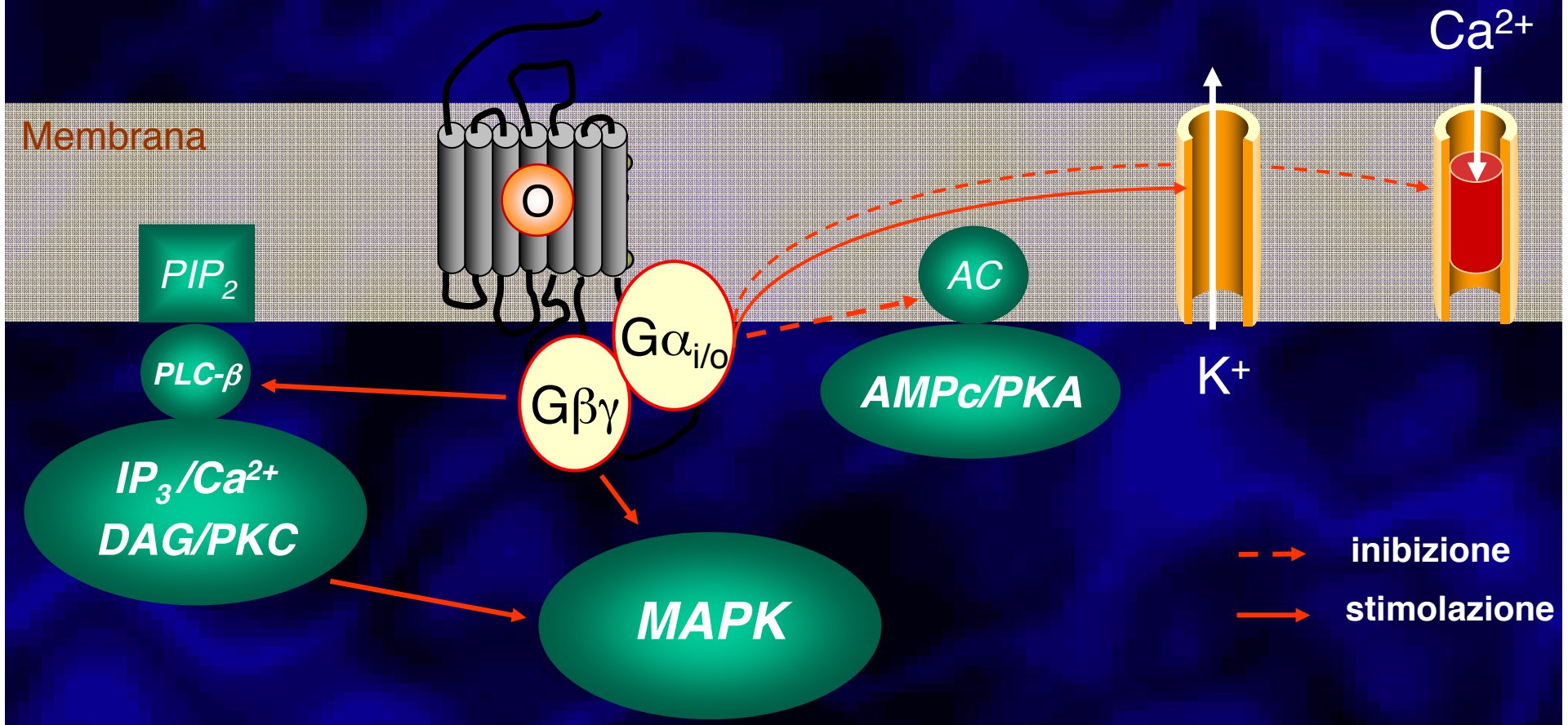
⇨ derivati dei benzomorfani: **pentazocina**

Meccanismo d'azione

- I farmaci oppioidi devono i loro effetti all'interazione con i **recettori oppioidi** dei **neuropeptidi endogeni oppioidi**, localizzati in:
  - **SN centrale e periferico**
  - **Plessi nervosi intramurali del tratto gastrointestinale**

- I recettori oppioidi sono recettori **metabotropici** accoppiati a proteine G_i/G_o e comprendono **3 tipi**, denominati μ, δ e κ, per ognuno dei quali esistono **molteplici sottotipi** (μ_{1-3}; δ_{1-2}; κ_{1-3}), diversamente distribuiti nel SN

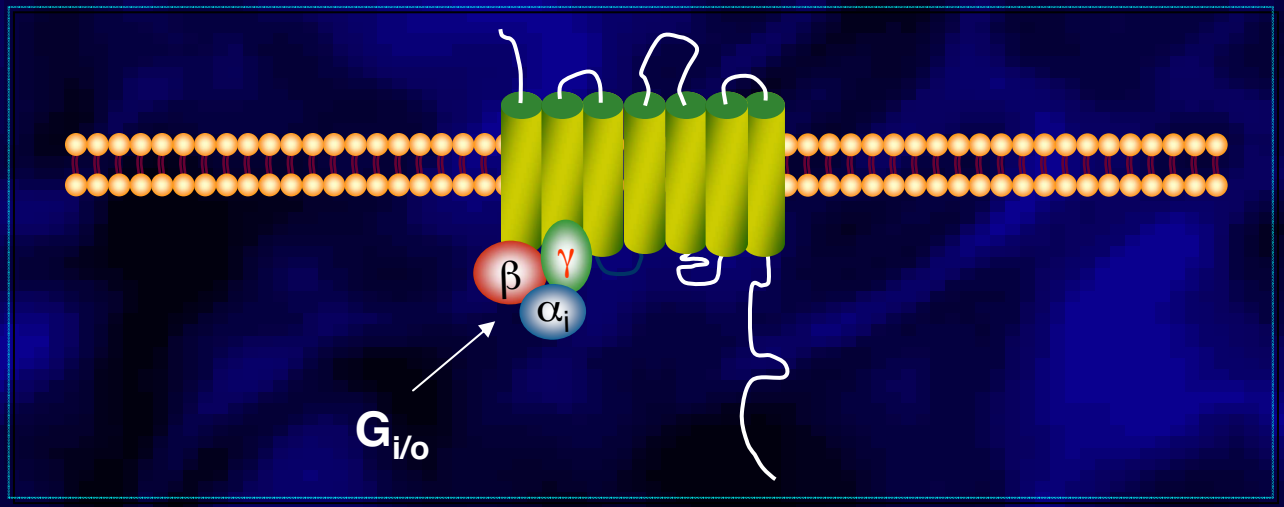
Trasduzione del segnale dei recettori oppioidi



Metabolismo cellulare
Proliferazione e differenziamento cellulari
Espressione genica

I recettori oppioidi

- I recettori oppioidi sono recettori metabotropici accoppiati a proteine $G_{i/o}$ e comprendono tre tipi denominati μ, δ e κ, per ognuno dei quali esistono molteplici sottotipi



- Tutti e tre i tipi di recettori oppioidi mediano l'effetto analgesico
  - Analgesia spinale: μ_2, δ_2, κ_1
    Lamine I e II del midollo spinale
  - Analgesia sopraspinale: κ_3, δ_1, δ_2
    Sostanza grigia periacqueduttale; nuclei talamici mediali e intralaminari; nuclei del rafe

Selettività recettoriali dei farmaci oppioidi di comune impiego clinico

Farmaco	Recettori oppioidi		
	μ	δ	κ
Agonisti totali maggiori			
morfina	+++	+	++
fentanil	+++		+
meperidina	++	+	+
metadone	+++	+	+
ossicodone	++	+	+++
Agonisti totali minori			
codeina	+		+
d-propossifene	++		
tramadolo	+		+
Agonisti/antagonisti			
buprenorfina	(+++)	-	-
pentazocina	(+) o -		++

+, *agonista*; -, *antagonista*; (+) *agonista parziale*

Effetti prodotti dall'attivazione dei recettori oppioidi nel SNC

Inibizione della tosse Ipotensione ortostatica Inibizione della secrezione gastrica	μ	Nucleo del tratto solitario, nucleo commissurale, nucleo ambiguo, locus coeruleus, nuclei ipotalamici
Depressione respiratoria	μ_2	Sostanza reticolare ponto-bulbare, nucleo del tratto solitario, nucleo motore dorsale del vago
Nausea e vomito	μ , δ	Area postrema (CTZ)
Miosi	μ, δ	Nucleo di Edinger-Westphal, area pretettale, collicolo superiore
Inibizione secrezione di vasopressina	μ	Ipotalamo, ipofisi posteriore

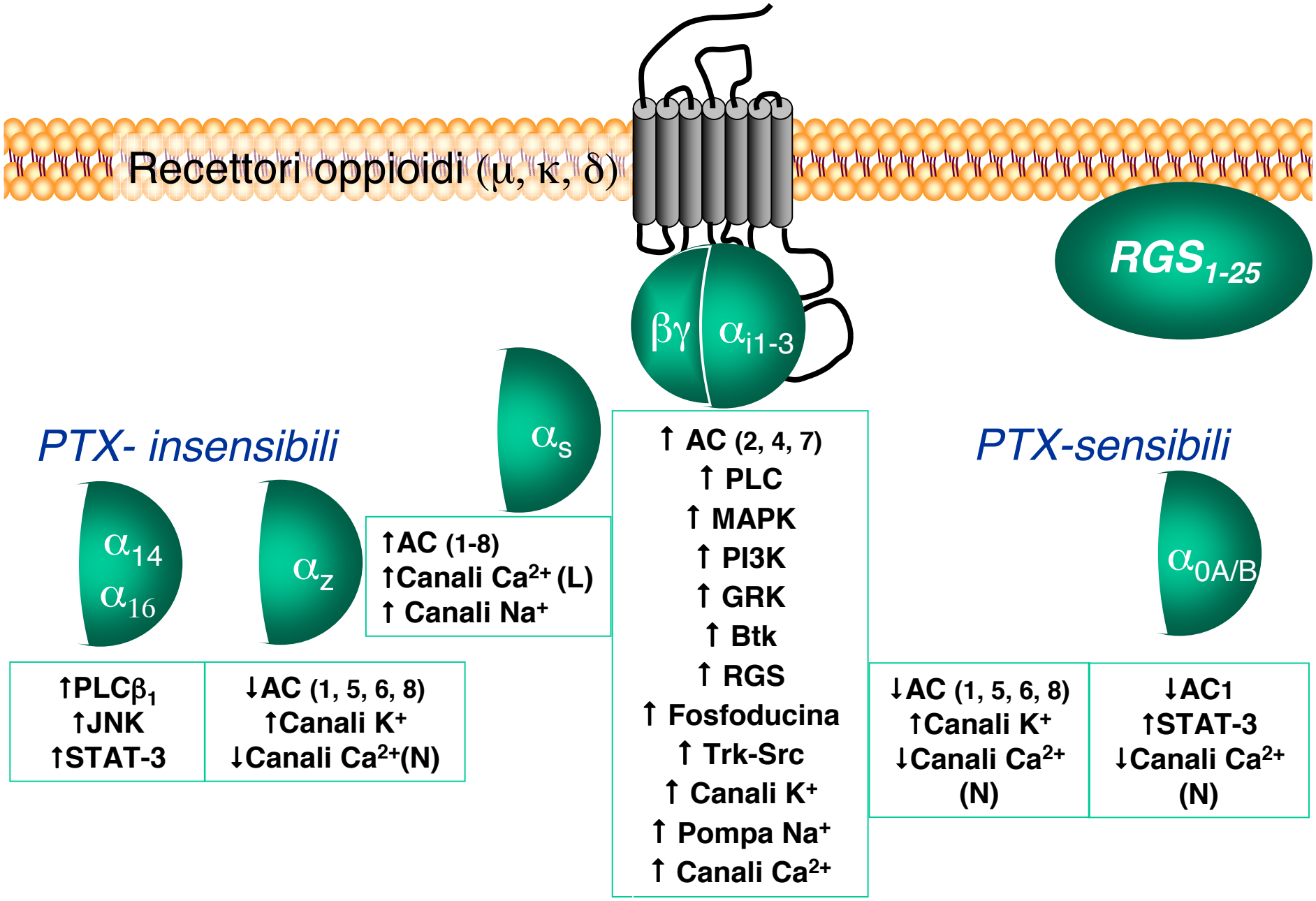
Localizzazione dei recettori oppioidi nel SNC ed effetti prodotti dalla loro attivazione (2)

Altri effetti endocrini	μ, δ	Infundibolo ipotalamico, eminenza mediana, amigdala, sistema ottico accessorio
Comportamento, affettività, memoria	μ, κ, δ	Amigdala, sistema setto-ippocampale, corteccia, talamo mediale, VTA, nucleo accumbens
Attività motoria	δ	
Catalessia, acinesia	μ_2	Nucleo accumbens
Rigidità muscolare	μ	Nucleo caudato

Diversificazione delle vie di trasduzione del segnale oppioide

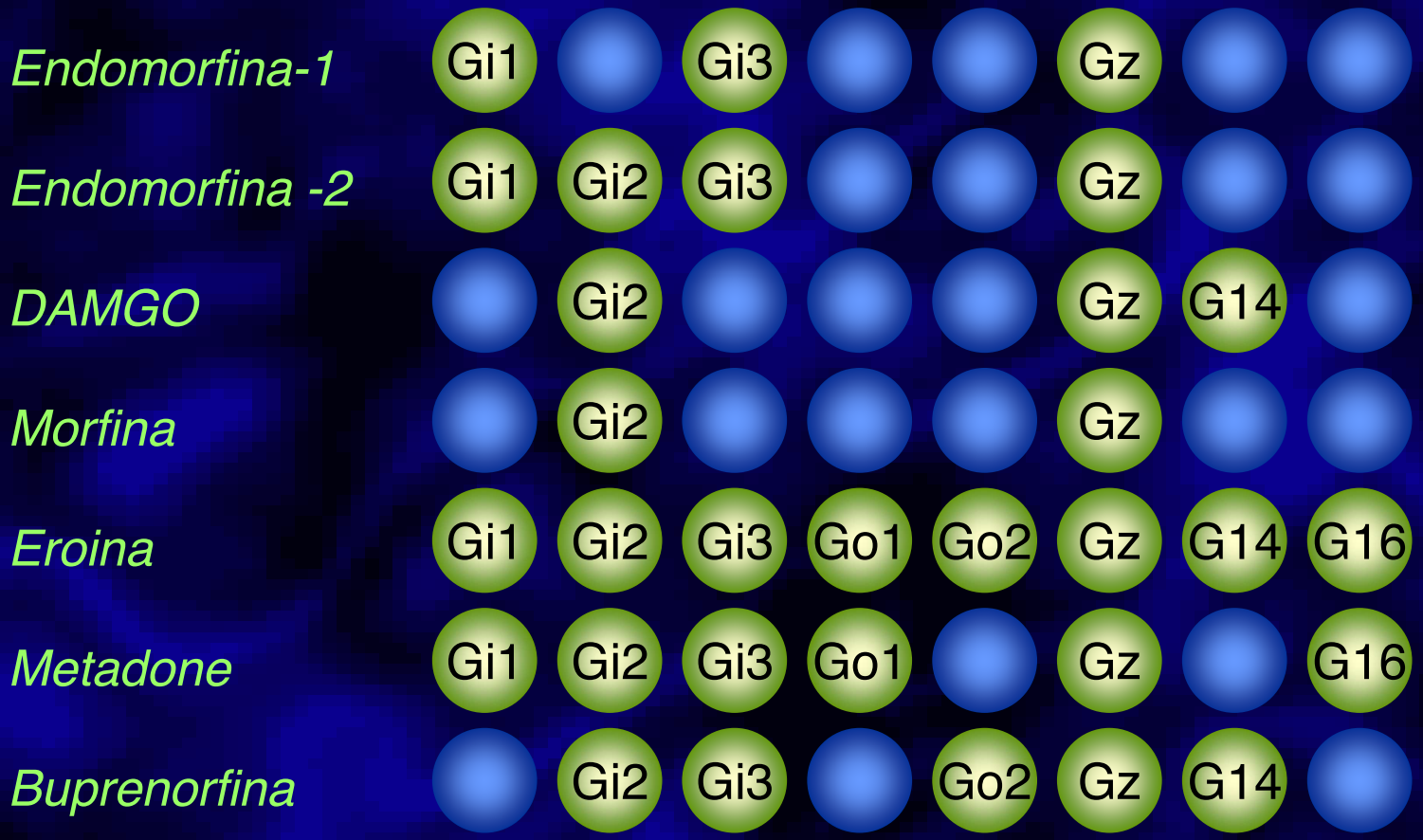
- **I recettori oppioidi hanno la capacità di accoppiarsi contemporaneamente a più di un tipo di proteina G e, quindi, a più di un sistema effettore cellulare**

Enorme varietà di risposte cellulari, sia **immediate** (metaboliche) che **ritardate e durevoli** (proliferazione e differenziamento cellulari; espressione genica), spesso **contrarie** l'una all'altra


Recettori oppioidi (μ, κ, δ)
βγ
α_{i1-3}
RGS_{1-25}
α_s
PTX- insensibili
PTX-sensibili
α_{14}
α_{16}
α_z
$\alpha_{0A/B}$
↑AC (1-8)
↑Canali Ca^{2+} (L)
↑ Canali Na^+
↑ AC (2, 4, 7)
↑ PLC
↑ MAPK
↑ PI3K
↑ GRK
↑ Btk
↑ RGS
↑ Fosfoducina
↑ Trk-Src
↑ Canali K^+
↑ Pompa Na^+
↑ Canali Ca^{2+}
↑PLCβ1
↑JNK
↑STAT-3
↓AC (1, 5, 6, 8)
↑Canali K^+
↓Canali Ca^{2+}(N)
↓AC (1, 5, 6, 8)
↑Canali K^+
↓Canali Ca^{2+} (N)
↓AC1
↑STAT-3
↓Canali Ca^{2+} (N)

- L’accoppiamento specifico degli oppioidi ad una proteina G piuttosto che ad un’altra è governato da:
  - Tipo di tessuto/cellula
  - Diversità dei siti di legame per gli agonisti sui recettori oppioidi
  - Tipo di agonista (totale o parziale)

Proteine G coinvolte nell'analgesia sopraspinale mediata dall'attivazione del recettore μ



Sanchez-Blazquez et al., 1999

Classificazione farmacodinamica degli oppioidi

- **Agonisti puri** o **totali** (attività intrinseca massima)
  - **Maggiori**: *morfina*; *ossicodone; metadone; petidina; fentanil* e *congeneri*
  - **Minori**: *codeina; tramadolo; destropropossifene*

- **Agonisti parziali** (attività intrinseca minore al recettore μ): *buprenorfina*

- **Agonisti/antagonisti:** *pentazocina* (agonista al recettore κ e antagonista al recettore μ)

- **Antagonisti:** *naloxone*; *naltrexone*

Efficacia degli analgesici nei vari tipi di dolore: i **farmaci oppioidi**

➡ **Efficaci** in quasi tutti i tipi di dolore **acuto** e **cronico**, di **media/elevata intensità**, specie se **gravativo** e **continuo** (*dolore post-operatorio, dolore cronico oncologico*)

➡ **Minore efficacia** in:

- Dolore associato a **danno tessutale** o **infiammazione**
- Certi tipi di **dolore neoplastico** alle **strutture ossee**

✱ **FANS più efficaci**

➡ **Efficacia problematica** (erratica; richiede dosi elevate, molto vicine a quelle che danno depressione respiratoria) in:

- Alcune sindromi dolorose di origine **neuropatica** (*nevralgia del trigemino, dolore da deafferentazione, dolore da arto fantasma*)

✱ **Antidepressivi triciclici ed anticonvulsivanti più efficaci**

Efficacia degli analgesici nei vari tipi di dolore: FANS ed associazioni FANS/oppioidi

- **FANS *versus* oppioidi:**
  - **Raramente** i FANS possono sostituire gli oppioidi

    Es: coliche biliari; dolore post-operatorio
  - Gli **oppioidi minori** (codeina, tramadolo, destropropossifene) **possono sostituire i FANS** tutte le volte che gli **effetti collaterali dei FANS sono inaccettabili**

    Es: nell'anziano; in pazienti con ulcera o danno renale
- **Le associazioni tra farmaci analgesici:** corrette e vantaggiose quando
  a) Tra farmaci con meccanismi d'azione diversi
  b) Permettono di ↓ la dose di ciascun farmaco, riducendo gli effetti collaterali di entrambi

  Es: paracetamolo + codeina; paracetamolo + destrometorfano; paracetamolo + ossicodone cloridrato

CRITERI DI IMPIEGO DEI FARMACI OPPIOIDI

- Gli oppioidi **agonisti parziali** (buprenorfina) **non** sono **indicati** nel trattamento del **dolore cronico**, perché hanno **efficacia massima < agonisti totali** (morfina), nei cui confronti si comportano da **antagonisti competitivi**

⇒⇒ **Molto problematico** un eventuale **passaggio alla morfina** qualora l'azione analgesica della buprenorfina non sia più sufficiente (aggravarsi della malattia, sviluppo di tolleranza)

⇒⇒ **Scatenamento** da parte della buprenorfina di una **crisi da astinenza** in pazienti già trattati con morfina

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE DEGLI OPPIOIDI MAGGIORI

ASSORBIMENTO ***(sia per via parenterale, che enterale)***

- La *morfina* ha bassa (20-40%) biodisponibilità per os (notevole effetto di primo passaggio)
- L'*ossicodone* ha elevata (50-87%) biodisponibilità per os
- L'*idromorfone* ha un rapido ma incompleto assorbimento per os (24%), buona biodisponibilità (62%) con le compresse Push-Pull™
- Il *fentanil* è ben assorbito anche per via transmucosa e transdermica

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE DEGLI OPPIOIDI MAGGIORI

DISTRIBUZIONE

- Legame proteico variabile (*idromorfone 8-19%; morfina* 35%; *ossicodone* 45%; *fentanil* 80%)
- I muscoli scheletrici rappresentano il più importante compartimento di riserva
- Gli oppioidi più liposolubili (*fentanil*) si concentrano nel tessuto adiposo

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE DEGLI OPPIOIDI MAGGIORI

DISTRIBUZIONE AL SNC ED AL FETO

- **-OH in C3 (*morfina*)**

  ⇒ scarsa penetrabilità della barriera emato-encefalica

- **-OCH_3 in C3 (*ossicodone*)**

  ⇒ migliore penetrabilità della barriera emato-encefalica

- **Gli oppioidi usati in analgesia ostetrica attraversano la placenta e possono indurre depressione respiratoria nel nascituro (assenza della barriera emato-encefalica)**

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE DEGLI OPPIOIDI MAGGIORI

BIOTRASFORMAZIONE

- ***Morfina*** **(-OH in posizione 3 e 6) è preferenzialmente coniugata con acido glucuronico**

- **Gli oppioidi biotrasformati a metaboliti attivi inducono analgesia prolungata nei pazienti con insufficienza renale**

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA DEI METABOLITI DI ALCUNI OPPIOIDI MAGGIORI

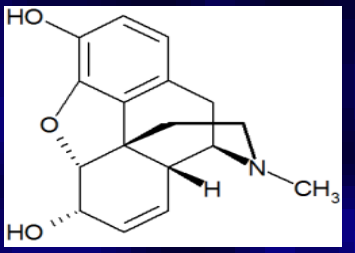
Analgesico	Metabolita	Attività residua
Morfina	Morfina-6-glucuronide	Presente
Idromorfone	Idromorfone-3-glucuronide	Nessuna
Ossicodone	Ossimorfone	Presente (bassi livelli plasmatici)
Fentanil	4-N-(N-propionilanilino) piperidina	Nessuna
Meperidina	Normeperidina	Nessuna (neurotossicità)

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE DEGLI OPPIOIDI MAGGIORI

ESCREZIONE

- Escreti immodificati solo in piccole quantità
- Prevalente escrezione renale e/o biliare di glucuronidi

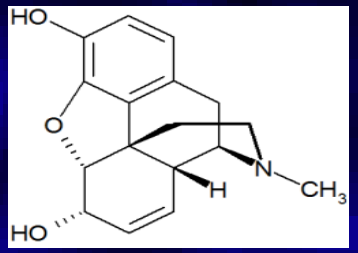
MORFINA



- Farmaco di riferimento per il trattamento del dolore cronico oncologico severo

- Disponibile in varie forme farmaceutiche somministrabili
  - Per os: soluzioni ad immediato rilascio e compresse a lento rilascio (analgesia per 8-12 ore)
  - Per vie parenterali (im, sc, intratecale, epidurale)

MORFINA
Preparazioni a lento rilascio



OBIETTIVI

- **Mantenere concentrazioni attive, efficaci e stabili per un periodo di tempo ben definito**

Limitare gli effetti tossici, riducendo i picchi ematici troppo elevati

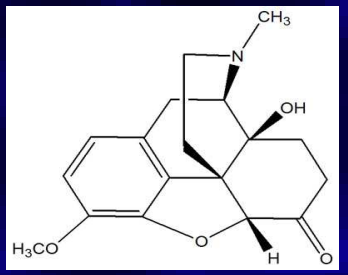
Ridurre il numero delle assunzioni giornaliere e quindi migliorare la "*compliance*"

CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE

- **Assorbimento costante lungo tutto l'intestino**

Emivita < 6 h (scarso accumulo)

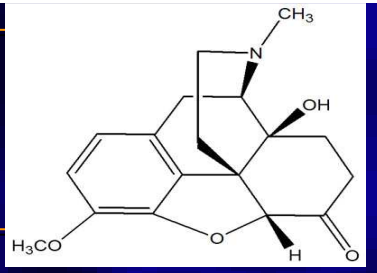
OSSICODONE: forme farmaceutiche



- **Compresse orali rivestite con film a rilascio immediato**
  - **L'ossicodone è in combinazione con dosi fisse di paracetamolo**
    ⇒⇒ Per il trattamento del dolore moderato e grave (nocicettivo somatico e viscerale, osseo e neuropatico)

- **Compresse orali a lento rilascio (Ossicodone CR)**

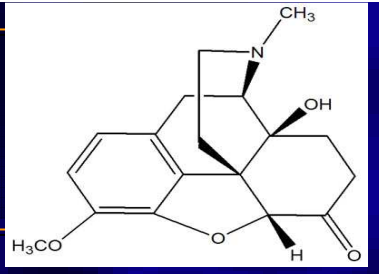
OSSICODONE CR: caratteristiche peculiari



- Rapido inizio dell'effetto analgesico[1]
- Assorbimento bifasico
  - iniziale *(per dissoluzione)* 0,6 h (38% della dose)
  - secondario *(per diffusione)* 6,9 h (62% della dose)[2]
- Analgesia costante e continua per 12 h[3]
- Raggiungimento dello *steady-state* in 24 h[4]
- Può essere usato per individuare la dose efficace[5]
- Raccomandato da linee guida per il trattamento del dolore oncologico[6,7]

1. Curtis GB, et al. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 425-429
2. Mandema et al. Br J Clin Pharmacol. 1996; 42:747-756
3. Kaplan R, et al. J Clin Oncol 1998; 16: 3230-3237
4. Reder RF, et al. Clin Ther 1996; 18: 95-105
5. Salzman RT, et al. J Pain Symptom Manage 1999; 18: 271-279
6. Jacox et al. N Engl J Med 1993;330:651-5.
7. Hanks GW et al. Br J Cancer 2001;84(5):587-93

OSSICODONE

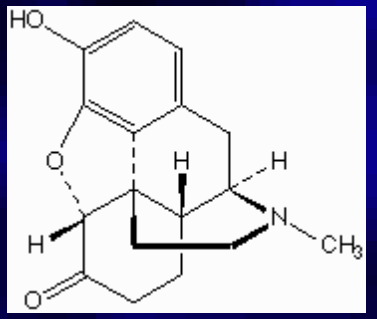


OSSICODONE C.R.: vantaggi rispetto alla Morfina CR

- Migliore profilo cinetico[1]
- Effetto analgesico più rapido[2]
- Livelli plasmatici dei metaboliti attivi clinicamente inefficaci[3]
- Due volte più potente della morfina[4]
- Nelle ♀ concentrazione plasmatica ↑ (sino al 25%) rispetto ai ♂[3]

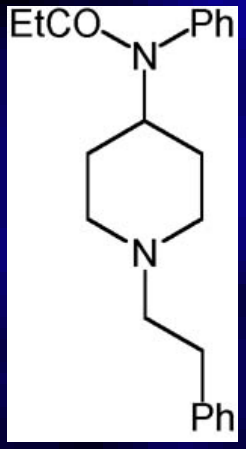
1. Colucci RD, et al. Am J Ther 2001; 8: 231-236
2. Curtis GB, et al. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 425-429
3. Kaiko RF, et al. Clin Pharmacol Ther 1996; 59: 52-61
4. Bruera et all. J. Clin Oncol 1998; 10: 3222-3229

IDROMORFONE: forme farmaceutiche



- Compresse orali a lento rilascio (idromorfone push-pull™)
  - Agonista μ, cinque volte più potente della morfina[1]
  - Valida alternativa alla morfina[2]
  - Raccomandato da linee guida per il trattamento del dolore oncologico[3,4]

FENTANIL
Forme farmaceutiche



- Cerotto transdermico (TTS), in grado di cedere fentanil a velocità prestabilita: 25-50-75-100 μg/h

- "*Lollipop*" orosolubile per mucosa orale (OTFC), contenente 200-1600 μg di fentanil citrato

FENTANIL TTS

- Indicato nel **dolore severo stabilizzato** con **rari** episodi di riacutizzazione
- Da somministrare in pazienti considerati “tolleranti agli oppioidi”, cioè in terapia con una dose orale di morfina > 60 mg/ die (ossicodone 30 mg; idromorfone 8 mg)
- Durata d’azione 72 h
- Dose massima raccomandata 30 mg per applicazione (ovvero, non più di 4 cerotti da 100 μg/h)
- Per dosi superiori, passare a dosi equianalgesiche di altro oppioide, per os o s.c.

FENTANIL TTS

- Concentrazioni plasmatiche ottenibili: 2-3 volte > quelle raggiunte dopo somministrazione e.v.
- Dopo la rimozione del cerotto, l'analgesia continua per 13-25 ore

Oligomerizzazione dei recettori oppioidi: *conseguenze farmacologiche*

- Modificazione dell'affinità di legame degli oppioidi
- Modificazione dell'attività intrinseca degli oppiodi
- Cooperatività tra oppioidi

  sinergismo (es., *metadone + morfina*)

  - Positiva

    additività (es., *morfina* + *ossicodone* o *fentanil*)

  - Negativa (es., *metadone + ossicodone* o *fentanil*)