

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 **oppiati**
- Sostanze derivate dall'oppio

Papaver Somniferum La coltivazione del *Papaver somniferum* è limitata da accordi internazionali
"Poppy Plant"

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

cui: **Morfina**

⇒ 4 -21% dell'oppio

Analgesica e tossicomaniaca (potenziale elevato)

Codeina

⇒ 1-25% dell'oppio

Analgesica e tossicomaniaca (potenziale medio)

Tebaina

⇒ 0,2-2% dell'oppio

Né analgesica, né tossicomaniaca

Papaverina

⇒ 0,5-2,5% dell'oppio

Miorilassante della muscolatura liscia; né analgesica, né tossicomaniaca

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.)

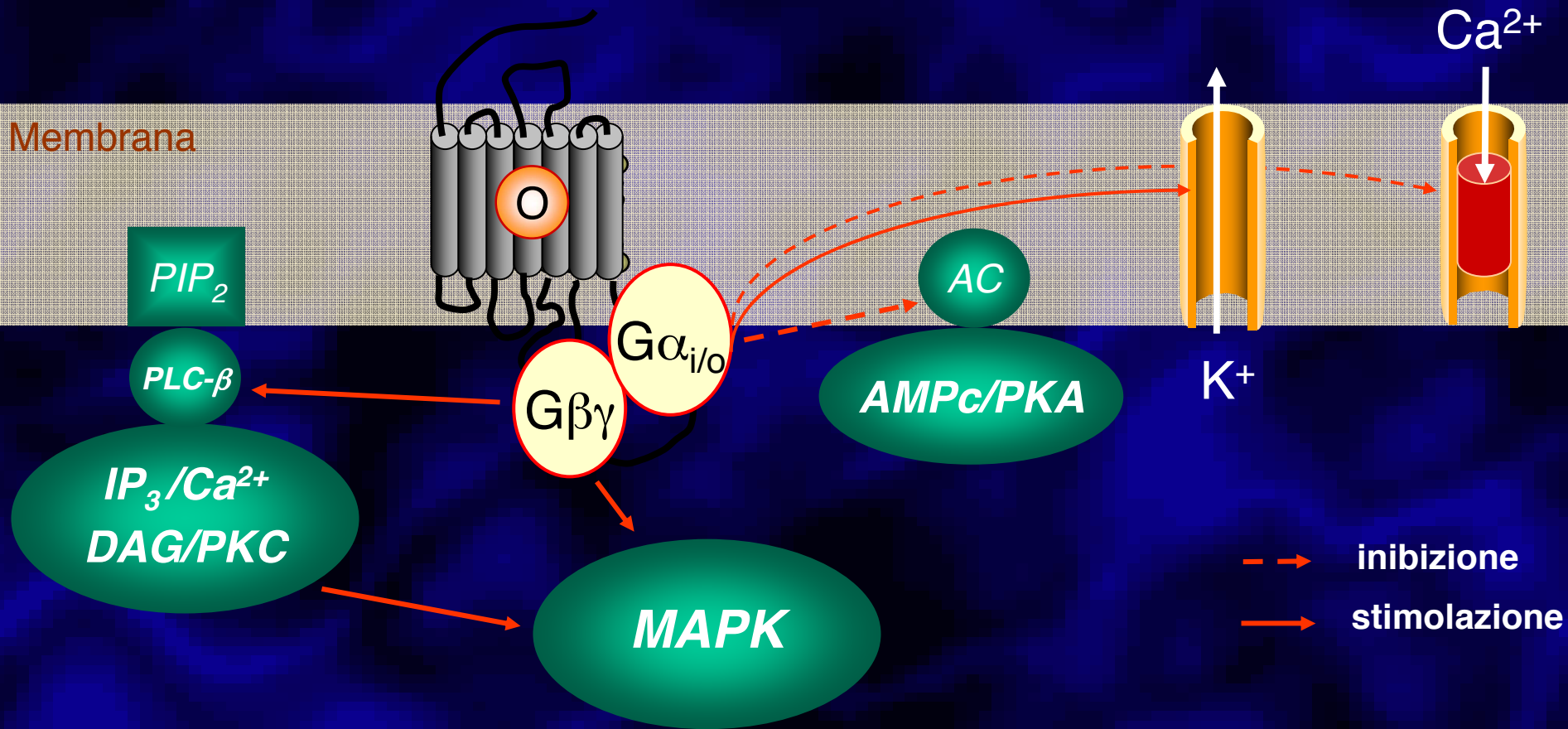
⇒ derivati delle difenilpropilamine: **metadone**, **destropropossifene**

⇒ derivati dei benzomorfolani: **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

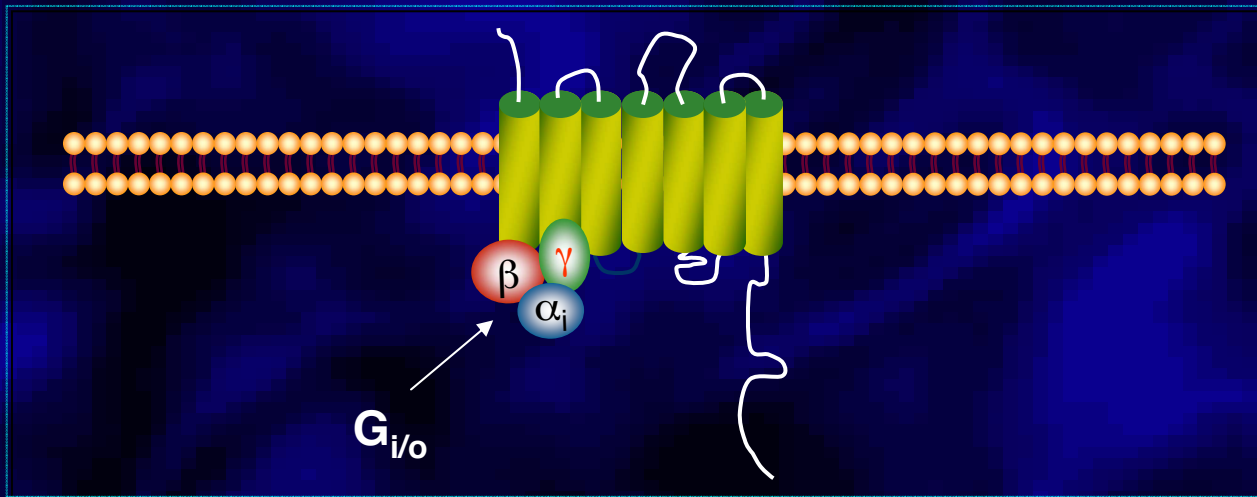
Trasduzione del segnale dei recettori oppioidi



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 soprspinale**: 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			
<i>morfina</i>	+++	+	++
<i>fentanil</i>	+++		+
<i>meperidina</i>	++	+	+
<i>metadone</i>	+++	+	+
<i>ossicodone</i>	++	+	+++
Agonisti totali minori			
<i>codeina</i>	+		+
<i>d-propossifene</i>	++		
<i>tramadolo</i>	+		+
Agonisti/antagonisti			
<i>buprenorfina</i>	(+++)	-	-
<i>pentazocina</i>	(+) o -		++

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

Effetti prodotti dall'attivazione dei recettori oppioidi nel SNC

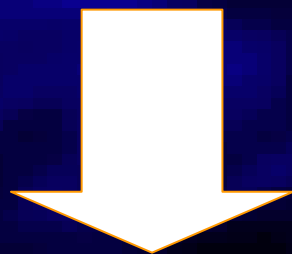
<ul style="list-style-type: none">Inibizione della tosseIpotensione ortostaticaInibizione della secrezione gastrica	μ	Nucleo del tratto solitario, nucleo commissurale, nucleo ambiguo, locus coeruleus, nuclei ipotalamici
<ul style="list-style-type: none">Depressione respiratoria	μ_2	Sostanza reticolare pontobulbare, nucleo del tratto solitario, nucleo motore dorsale del vago
<ul style="list-style-type: none">Nausea e vomito	μ, δ	Area postrema (CTZ)
<ul style="list-style-type: none">Miosi	μ, δ	Nucleo di Edinger-Westphal, area pretettale, collicolo superiore
<ul style="list-style-type: none">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

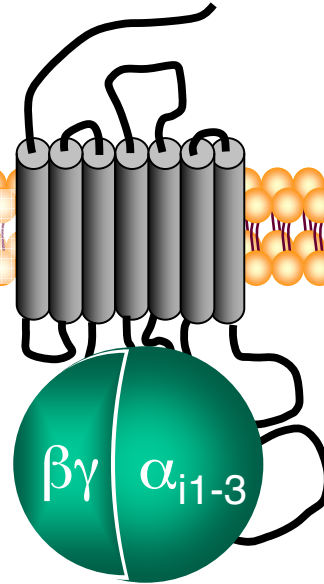
Diversificazione delle vie di trasduzione del segnale oppioide

- 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**

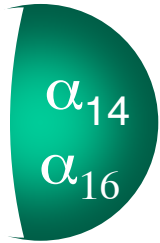


Enorme varietà di risposte cellulari, sia **immediate** (metaboliche) che **ritardate e durevoli** (proliferazione e differenziamento cellulari; espressione genica), spesso **contrarie** l'una all'altra

Recettori oppioidi (μ , κ , δ)



PTX-insensibili



\uparrow AC (1-8)
 \uparrow Canali Ca^{2+} (L)
 \uparrow Canali Na^+

\uparrow PLC β_1
 \uparrow JNK
 \uparrow STAT-3

\downarrow AC (1, 5, 6, 8)
 \uparrow Canali K^+
 \downarrow Canali Ca^{2+} (N)

\uparrow AC (2, 4, 7)
 \uparrow PLC
 \uparrow MAPK
 \uparrow PI3K
 \uparrow GRK
 \uparrow Btk
 \uparrow RGS
 \uparrow Fosfoducina
 \uparrow Trk-Src
 \uparrow Canali K^+
 \uparrow Pompa Na^+
 \uparrow Canali Ca^{2+}

PTX-sensibili



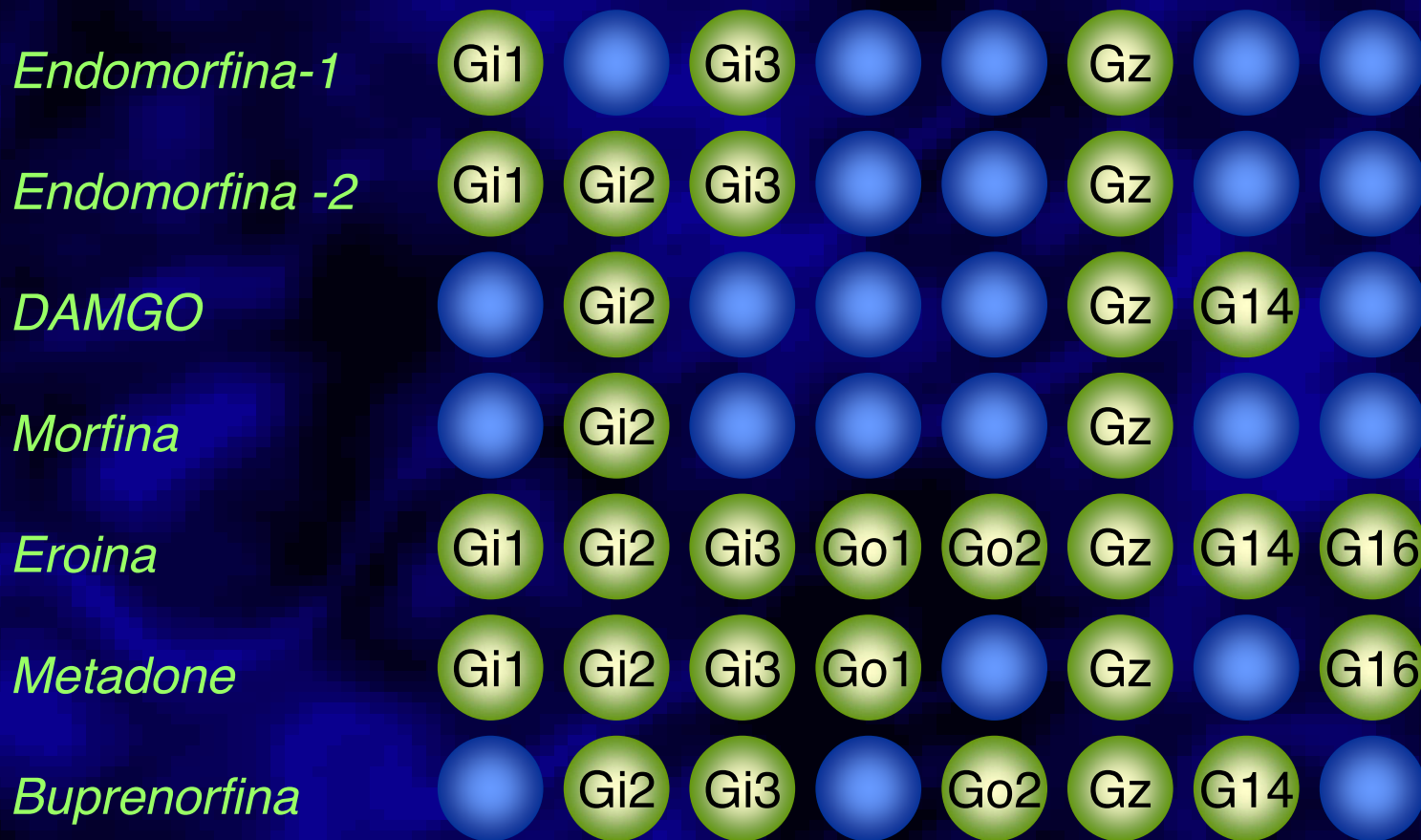
\downarrow AC (1, 5, 6, 8)
 \uparrow Canali K^+
 \downarrow Canali Ca^{2+} (N)

\downarrow AC1
 \uparrow STAT-3
 \downarrow 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 soprasspinale mediata dall'attivazione del recettore μ



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 OPIOIDI MAGGIORI

DISTRIBUZIONE AL SNC ED AL FETO

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

⇒ scarsa penetrabilità della barriera emato-encefalica

- **-OCH₃ 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

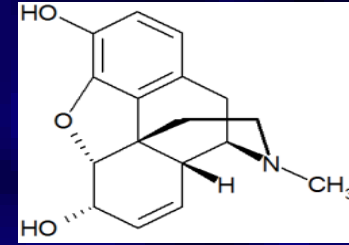
Analgesico	Metabolita	Attività residua
Morfina	Morfina-6-glucuronide	Presente
Idromorfone	Idromorfone-3-glucuronide	Nessuna
Ossicodone	Ossimorfone	Presente (bassi livelli plasmatici)
Fentanil	4-N-(N-propionilanilino) piperidina	Nessuna
Meperidina	Normeperidina	Nessuna (neurotossicità)

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE DEGLI OPPIOIDI MAGGIORI

ESCREZIONE

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

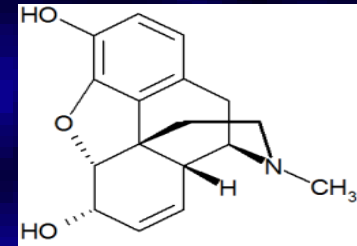
MORFINA



- **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



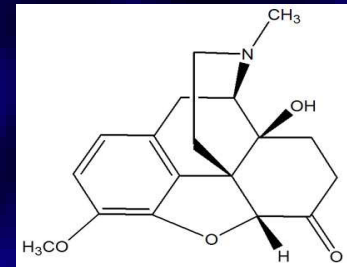
OBIETTIVI

- **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

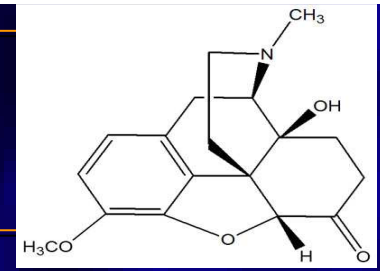
- **Assorbimento costante lungo tutto l'intestino**
- Emivita < 6 h (scarso accumulo)**

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 analgesico¹**

● **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 h³**

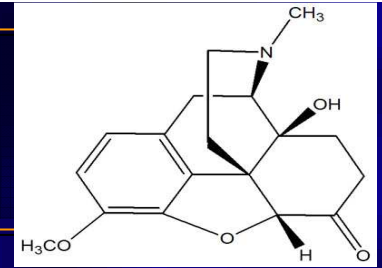
● **Raggiungimento dello *steady-state* in 24 h⁴**

● **Può essere usato per individuare la dose efficace⁵**

● **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

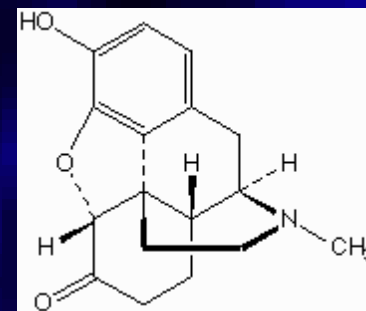


OSSICODONE C.R.: vantaggi rispetto alla Morfina CR

- **Migliore profilo cinetico¹**
- **Effetto analgesico più rapido²**
- **Livelli plasmatici dei metaboliti attivi clinicamente inefficaci³**
- **Due volte più potente della morfina⁴**
- **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 al. J. Clin Oncol 1998; 10: 3222-3229

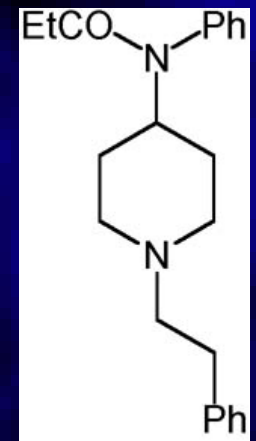
IDROMORFONE: forme farmaceutiche



- **Comprese orali a lento rilascio (idromorfone push-pull™)**
- **Agonista μ , cinque volte più potente della morfina¹**
- **Valida alternativa alla morfina²**
- **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 $\mu\text{g/h}$
- “*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 oppioidi
- **Cooperatività** tra oppioidi

sinergismo (es., *metadone + morfina*)

- **Positiva**

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

- **Negativa**

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