

Il dolore è un sistema di allarme che ci informa della presenza di uno stimolo nocivo



che coinvolge non solo la percezione e la trasduzione degli stimoli dolorosi ambientali, ma anche l'elaborazione di stimoli cognitivi ed emozionali da parte del SNC.

DOLORE

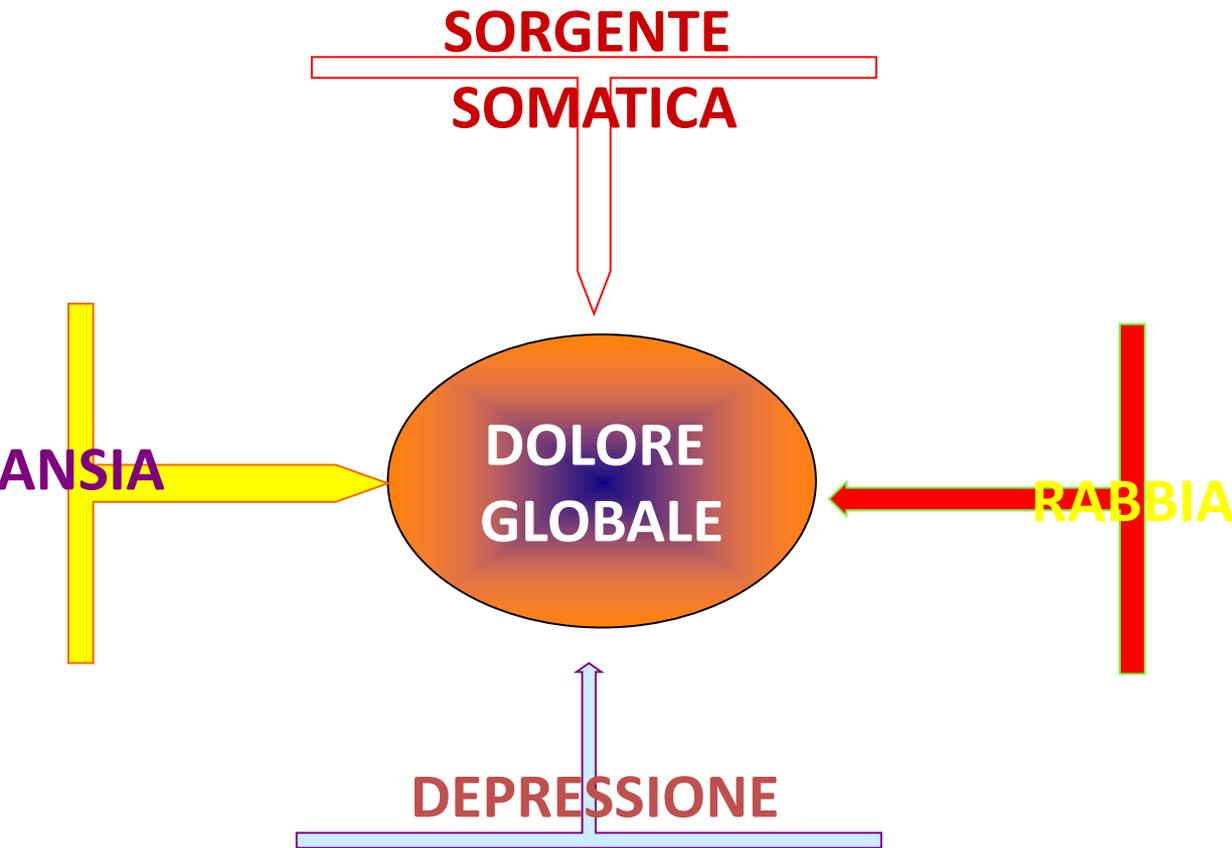
La definizione ufficiale di dolore è stata delineata dalla IASP, International Association for the Study of Pain, che nel 1979 la descrive come

"un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale."

Tale definizione pone l'accento soprattutto sulla natura soggettiva della sensazione dolorosa:

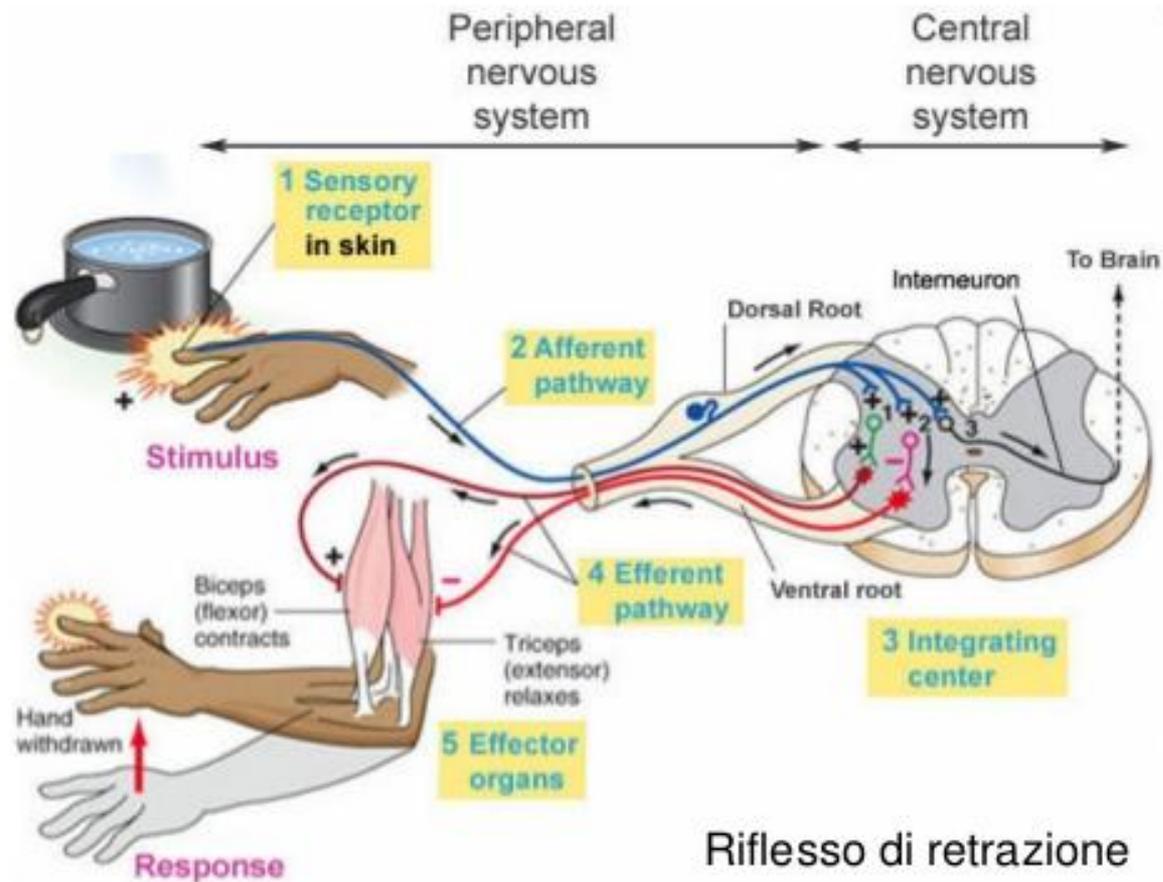
*"Il dolore è sempre **soggettivo**. Ogni individuo apprende il significato di tale parola attraverso le esperienze correlate ad una lesione durante i primi anni di vita. Essendo una esperienza spiacevole, alla componente somatica del dolore si accompagna anche una carica emozionale".*

Il dolore non è sempre e collegabile alla quantità di tessuto danneggiato.
Altri fattori possono influenzarlo



- **Fattori affettivi** ansia, paura, rabbia, depressione
- **Cognitivi** personalità, convinzioni, immaginazione, attenzione
- **Comportamentali** comportamenti riflessi del dolore, interazione con la famiglia

DOLORE è fondamentale per la sopravvivenza



Riflesso di retenzione

EZIOLOGIA E MECCANISMI DEL DOLORE



- traumatici (es, causati da influssi esterni)
- infiammatori (es, da processi immunitari)
- spastici (es, da contrazioni muscolari)
- neurogeni (es, da lesioni, compressioni, infezioni di neuroni)
- di provenienza ancora sconosciuta

CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE IN BASE ALLA DURATA

1. Transitorio: causato dall'attivazione dei nocicettori, corpuscoli responsabili della trasmissione degli stimoli dolorosi, senza provocare danno tissutale. Tutto scompare con la cessazione dello stimolo.

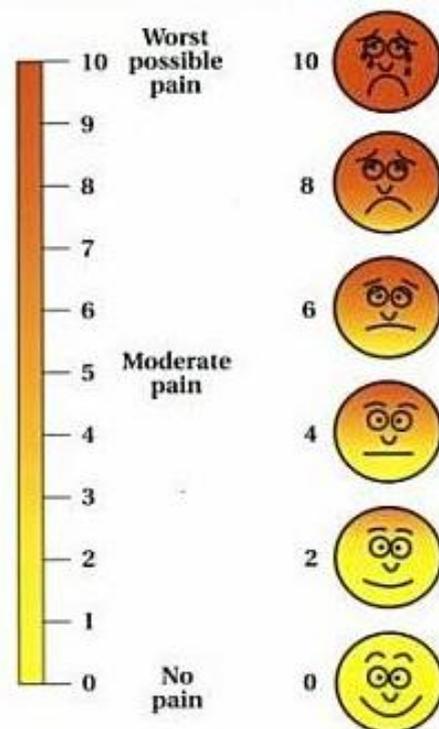
2. Acuto: è un dolore nocicettivo di breve durata in cui solitamente il rapporto causa/effetto è evidente; nel dolore acuto, per effetto di una causa esterna o interna, si ha una fisiologica attivazione dei nocicettori. In genere si ha un danno tissutale e il dolore scompare con la riparazione del danno.

3. Persistente: la permanenza dello stimolo nocicettivo o della nocicezione rendono il dolore "persistente".

4. Cronico Si definisce tale un dolore che persiste da più di sei mesi. È un dolore associato a profonde modificazioni della personalità e dello stile di vita del paziente che restano persistenti indipendentemente dall'azione dei nocicettori.

CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE IN BASE ALLA INTENSITA'

La NRS consiste in una scala da 0 a 10, dove 10 è il livello massimo di dolore immaginabile. Il paziente dovrà segnalare il numero della scala corrispondente in base ad una valutazione dell'intensità del dolore percepito.



Per i bambini, invece, prevalentemente tra i 3 ai 7 anni, viene utilizzata la scala di Wong-Baker. È composta da faccine con diverse espressioni: sorridente, triste e così via fino al pianto. Il bambino deve indicare quale espressione, in quel momento, rappresenta meglio la sua sensazione di dolore.



Esistono inoltre scale studiate appositamente per valutare il livello di dolore in neonati e bambini in età preverbale che utilizzano parametri quali la postura, il comportamento, il movimento e le espressioni facciali.

DOLORE NOCICETTIVO/NEUROPATICO

DIAGNOSI CLINICA DIFFERENZIALE

Dolore nocicettivo

basato sull'irritazione dei sensori di dolore (nocicettori) e sulla trasmissione degli impulsi (trasmissione di dolore) al sistema nervoso centrale

Dolore neuropatico

in seguito a lesioni del sistema nervoso periferico o del sistema nervoso centrale (p.es. dopo amputazione, paraplegia, infezioni da herpes, polineuropatia diabetica).

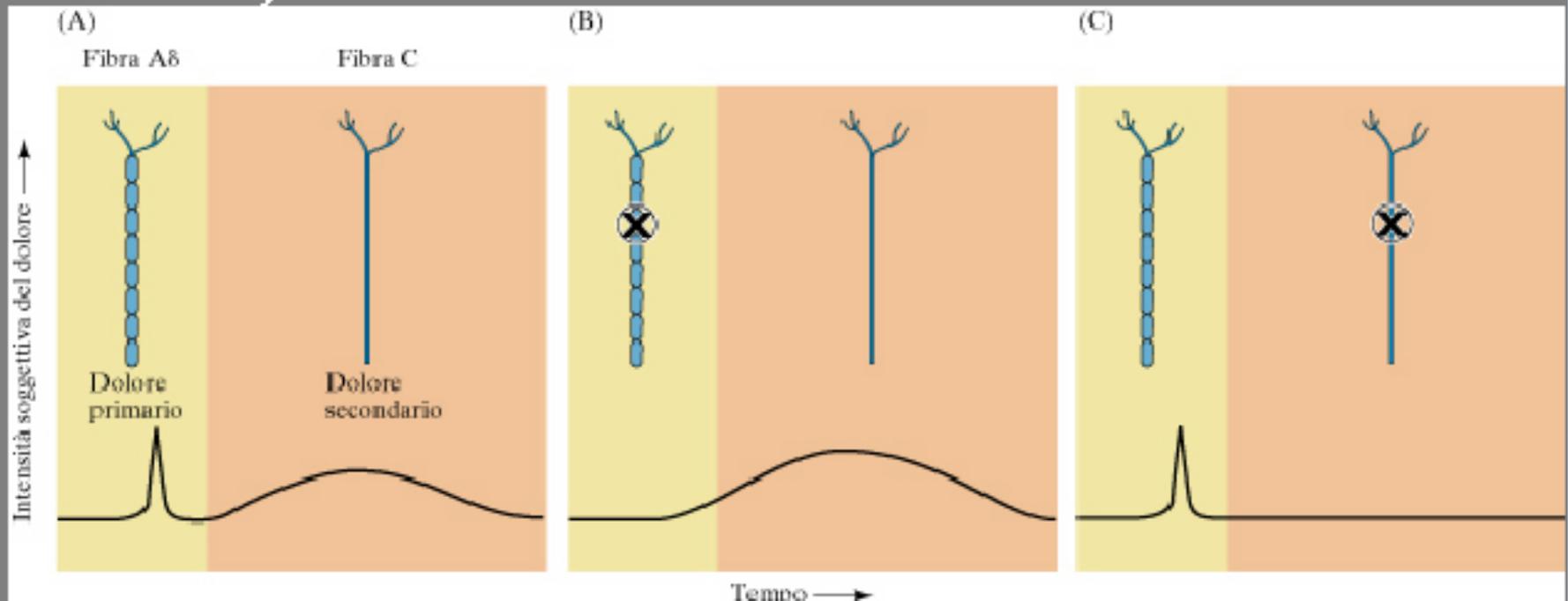
-
- Diminuisce nel tempo dal momento dell'insulto
 - ***Elevata sensibilità al trattamento con FANS e oppioidi***

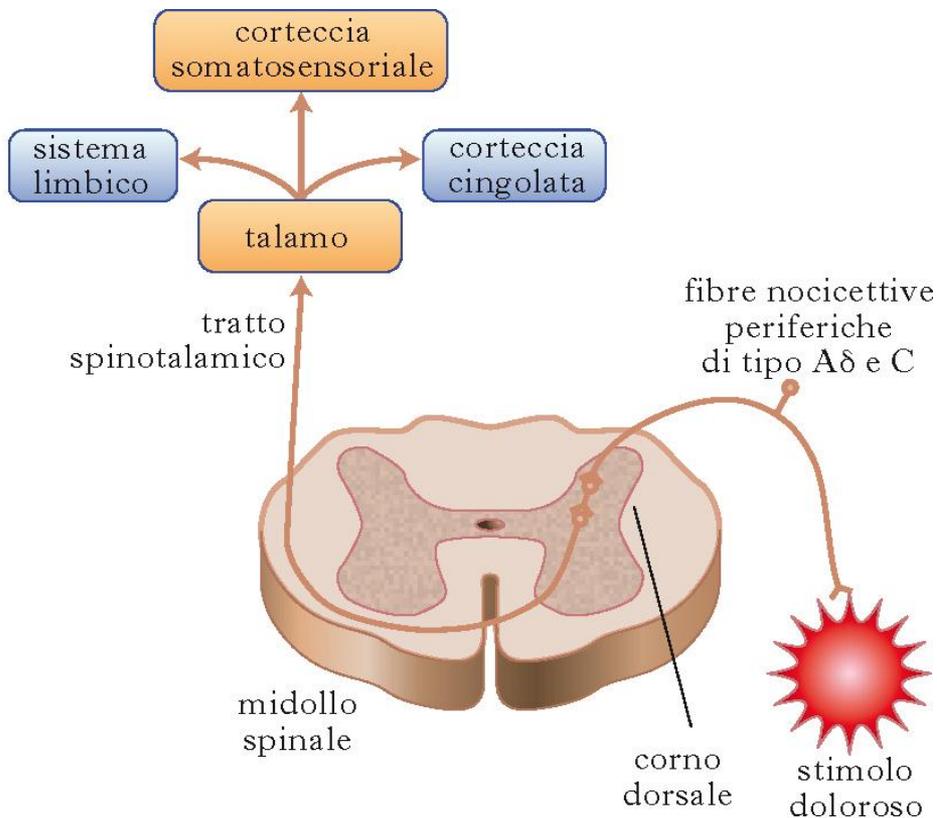
-
- Persiste per periodi prolungati indipendentemente dal processo di guarigione
 - Spiacevolezza/dolore
 - ***Non risponde al trattamento con FANS e oppioidi***
 -

PERCEZIONE DEL DOLORE

Rapido e acuto: trasmesso via fibre $A\delta$ a seguito di attivazione dei **nocicettori termici** ($>45^\circ$ o $<5^\circ$ C) o dei **nocicettori meccanici** (pressione intensa).

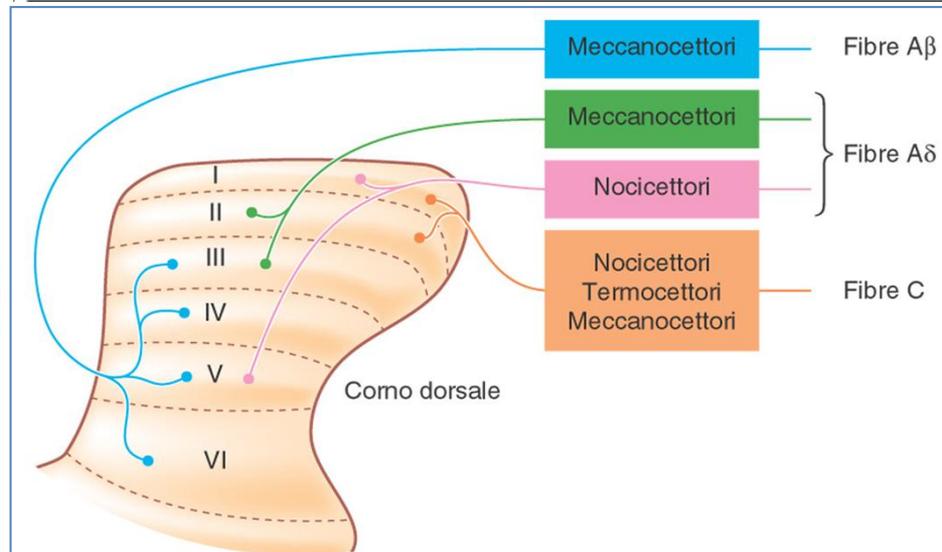
Lento e diffuso: trasmesso via fibre C a seguito dell'attivazione di **nocicettori polimodali**.
(stimoli meccanici di alta intensità, stimoli termici o chimici)





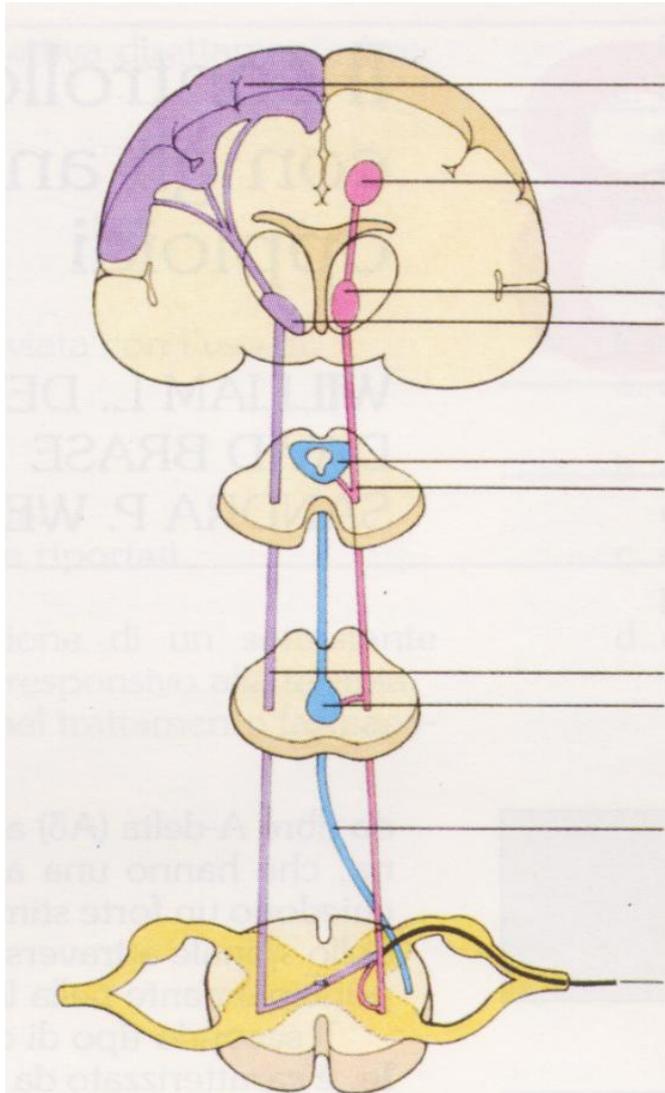
Fibre che collegano i recettori al SNC

Tipo di recettore	Tipo di assonone	Diametro (µm)	Velocità di conduzione (m/s)
Precettori dei muscoli scheletrici	Aa	13-20	80-120
Meccanocettori della pelle	Ab	6-12	35-75
Dolore, temperatura	Ad	1-5	5-30
Temperatura, dolore, prurito	C	0,02-1,5	0,5-2



Le fibre afferenti nocicettive terminano a livello dei neuroni di proiezione del corno dorsale del midollo spinale

TRASMISSIONE DEL DOLORE



Corteccia somato-sensoriale (giro postcentrale):
componenti sensorio-discriminative del dolore

Alle aree limbiche e alla corteccia frontale:
Componenti emozionali e affettive del dolore

Complesso nucleare intralaminare talamico
Complesso vertebro-basilare talamico

Grigio periacqueduttale del mesencefalo



Tratto paleospinotalamico

Tratto neospinotalamico

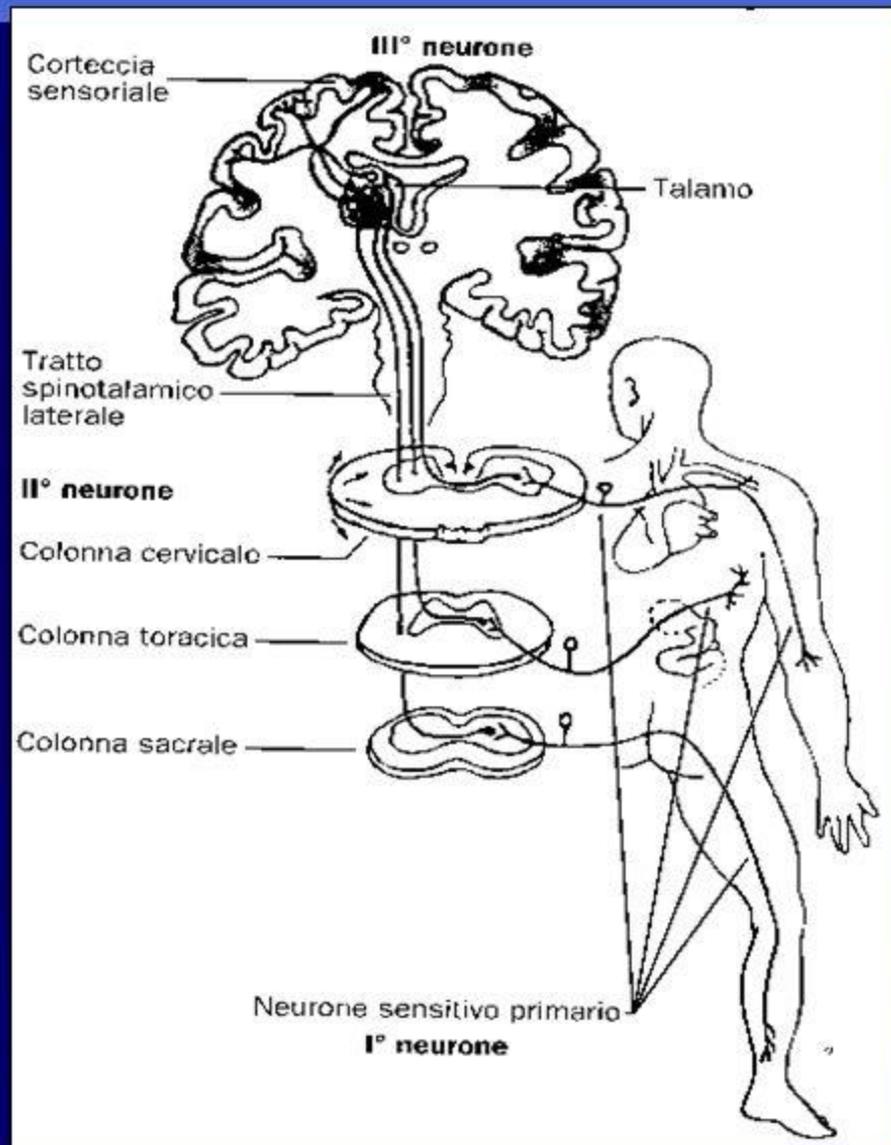
Nucleo *raphe magnus* nel tronco cerebrale inferiore



Vie discendenti soppressive del dolore nel
funicolo dorsolaterale

Stimolo doloroso entrante nelle corna dorsali
attraverso fibre C e A δ

IL DOLORE



- **Meccanismo della trasduzione**



nocicettori periferici

- **Meccanismo della trasmissione**



vie di trasmissione specifiche



centri preposti all'elaborazione degli input algici a partenza periferica

- **Meccanismo della modulazione**



vie discendenti responsabili di meccanismi endogeni di modulazione e controllo dell'informazione dolorosa a vari livelli

Meccanismi neurochimici

(ex. PG, serotonina, sostanza P, ...)

Dolore

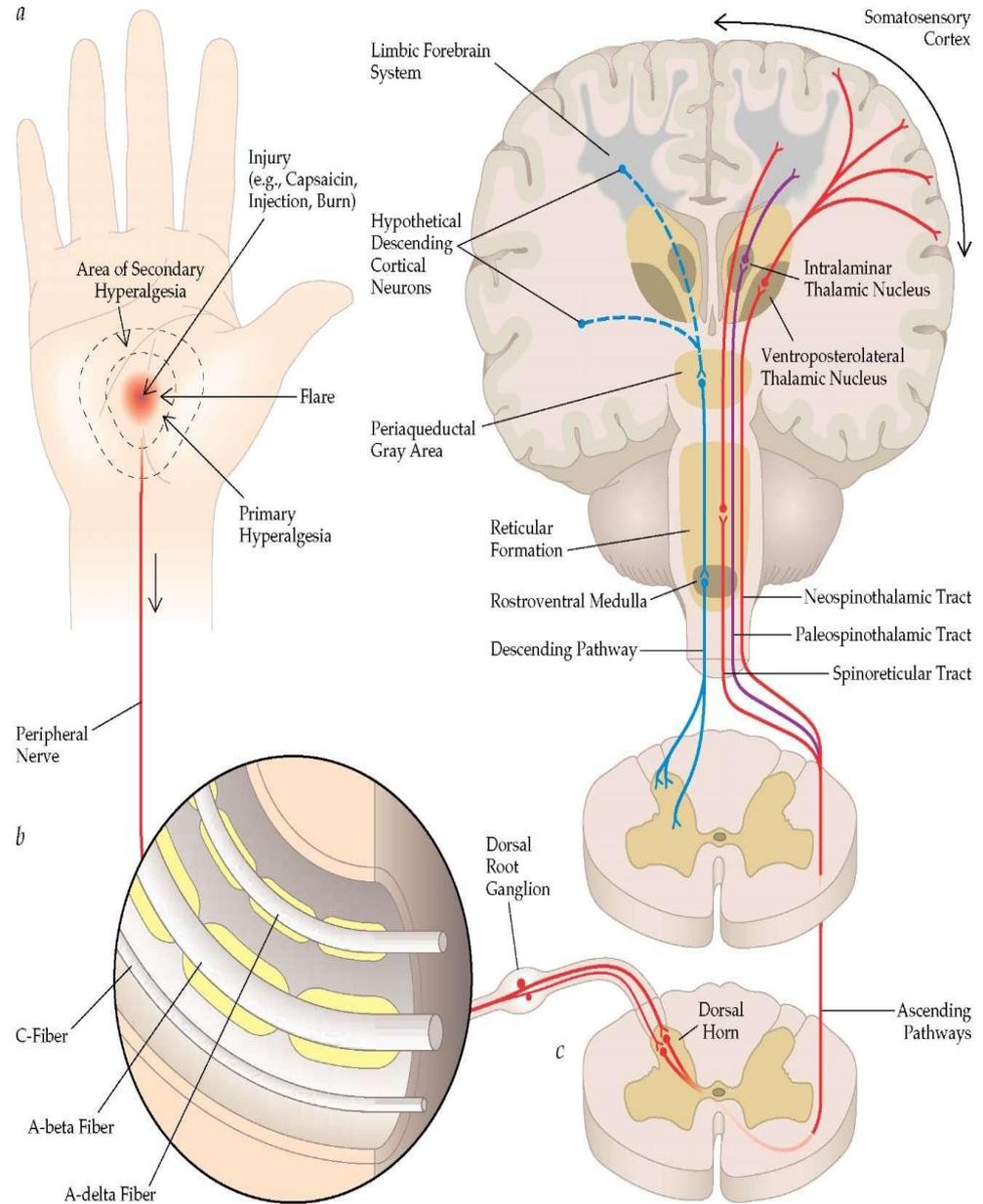
L'informazione nocicettiva nasce in periferia in seguito a diversi stimoli ed è convogliata al midollo spinale (corno posteriore) da **fibre afferenti amieliniche di tipo C a conduzione lenta** (dolore sordo, non localizzato) e da **piccole fibre mieliniche A**, tipo delta (dolore acuto).

Le fibre afferenti entrano nel midollo spinale attraverso le radici dorsali e terminano nelle corna posteriori (sostanza grigia).

Dal midollo spinale, l'informazione nocicettiva arriva ai centri corticali (talamo) ad opera di neuroni di trasmissione.

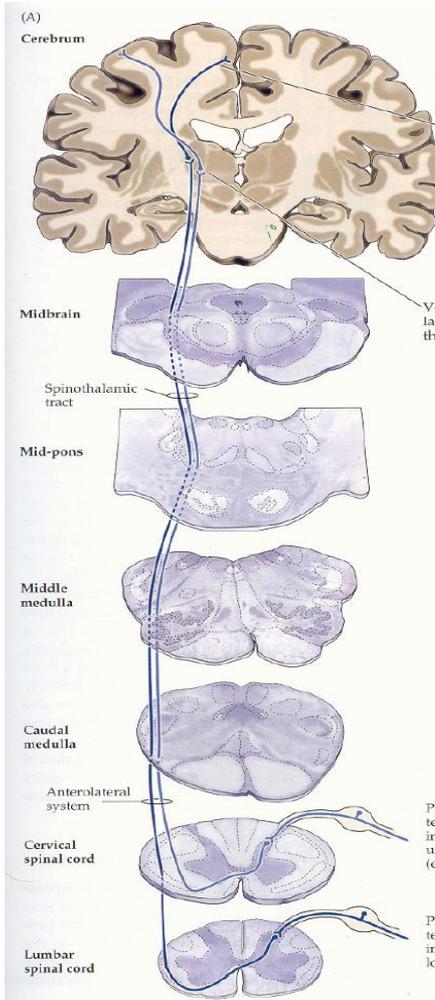
Il dolore vero e proprio è la presa di coscienza delle informazioni nocicettive trasmesse dal talamo ed integrate a livello corticale e limbico.

Le strutture coinvolte sono la corteccia (anteriore cingolata, somatico-sensoriale, prefrontale), l'ipotalamo, il talamo, la sostanza grigia periacqueduttale, il cervelletto ed i gangli della base.



FISIOLOGIA DEL DOLORE

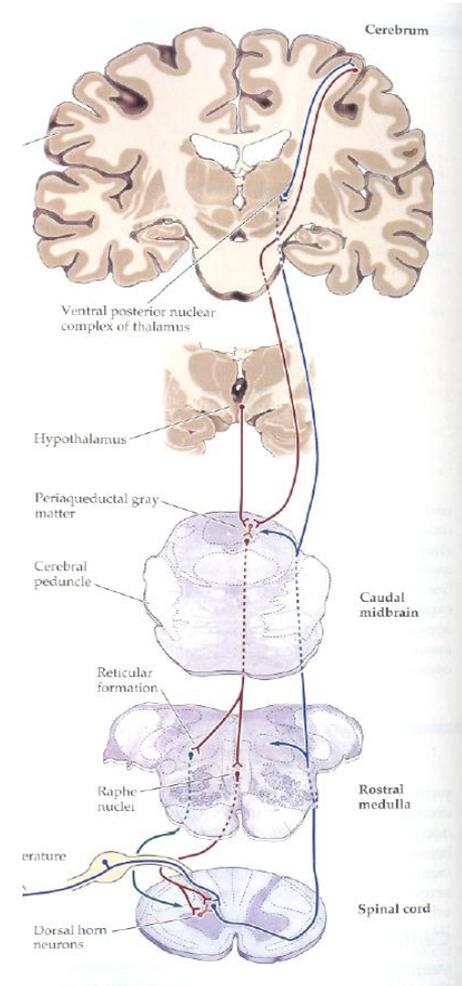
Il nucleo ventroposterolaterale (NVPL) del TALAMO è il punto di convergenza ascendente



Prima di essere percepito dalla corteccia cerebrale, lo stimolo dolorifico passa diversi stadi:

- traduzione nei nocicettori e nocineuroni,
- trasmissione nel sistema neurovegetativo sensoriale
- modulazione nelle diverse istanze del sistema nervoso centrale come talamo e sistema limbico.
- azionamento di meccanismi reattivi neuronali, ormonali e immunitari
- avvertimento alla corteccia cerebrale (cosciente) ed eventuale correzione, tramite controllo cosciente, dei meccanismi reattivi di cui sopra.

La zona grigia periacqueduttale (PAG) è il punto di convergenza discendente



La teoria del cancello

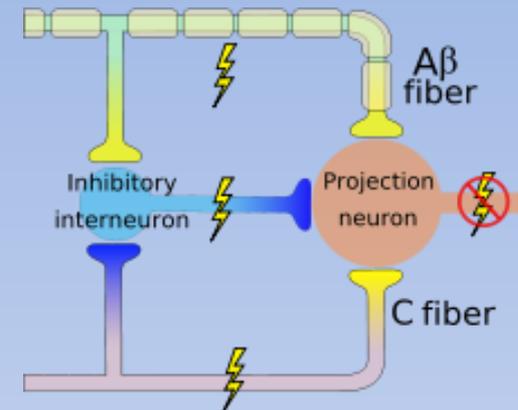
Nella **II lamina** del midollo spinale, detta **sostanza gelatinosa di Rolando**. Qui afferiscono **fibre sensitive nocicettive** (cioè attivate da stimoli dolorifici), **A-delta** ($A\delta$, mieliniche, specifiche per il dolore rapido puntorio) e **C** (amieliniche, lente, che conducono il dolore sordo), e fibre portanti sensibilità tattile e pressoria di maggior calibro, le **A-beta** ($A\beta$).

Sia queste ultime che le nocicettive, prima di prendere contatto con il neurone midollare, emettono un **ramo collaterale**, che entra **in contatto con un interneurone produttore di un oppioide endogeno chiamato encefalina**. Le fibre su citate producono effetti diversi su questo interneurone: le fibre **$A\beta$ ne stimolano l'attività**, aumentando la produzione di encefalina, mentre **le fibre di piccolo calibro la inibiscono**.

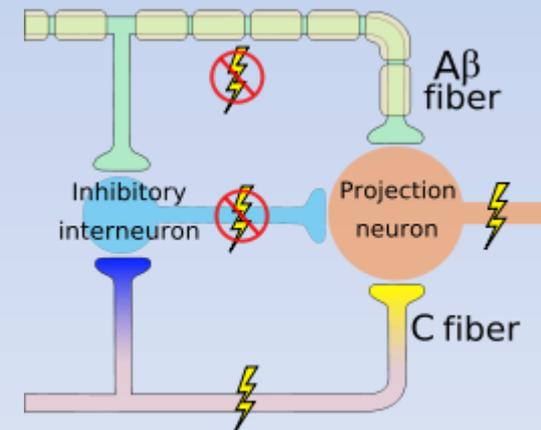
Se pertanto una fibra **$A\beta$ è attivata** da uno stimolo non dolorifico, andrà a sua volta a stimolare l'interneurone inibitorio, che quindi bloccherà la trasmissione di eventuali segnali dolorifici fino al cervello: **il cancello è chiuso, non si percepisce dolore**.

Al contrario, se una fibra **$A\delta$ o C trasmette uno stimolo dolorifico**, contemporaneamente **inibisce l'interneurone** encefalinergico, che non potrà a sua volta bloccare la trasmissione dell'impulso doloroso al cervello: **il cancello è aperto, il dolore viene avvertito**.

Quindi, **se uno stimolo dolorifico ed uno meccanico** (pressorio, vibratorio) **vengono trasmessi simultaneamente** (ad esempio, se si picchia il ginocchio e si strofina la botta), **il dolore sarà attenuato** grazie all'azione eccitatoria della fibra $A\beta$ sull'interneurone encefalinergico. (effetto "placebo" della bua..)



Cancello chiuso: la fibra $A\beta$ stimola l'interneurone inibitorio, che va a bloccare la trasmissione dell'impulso dolorifico al cervello.



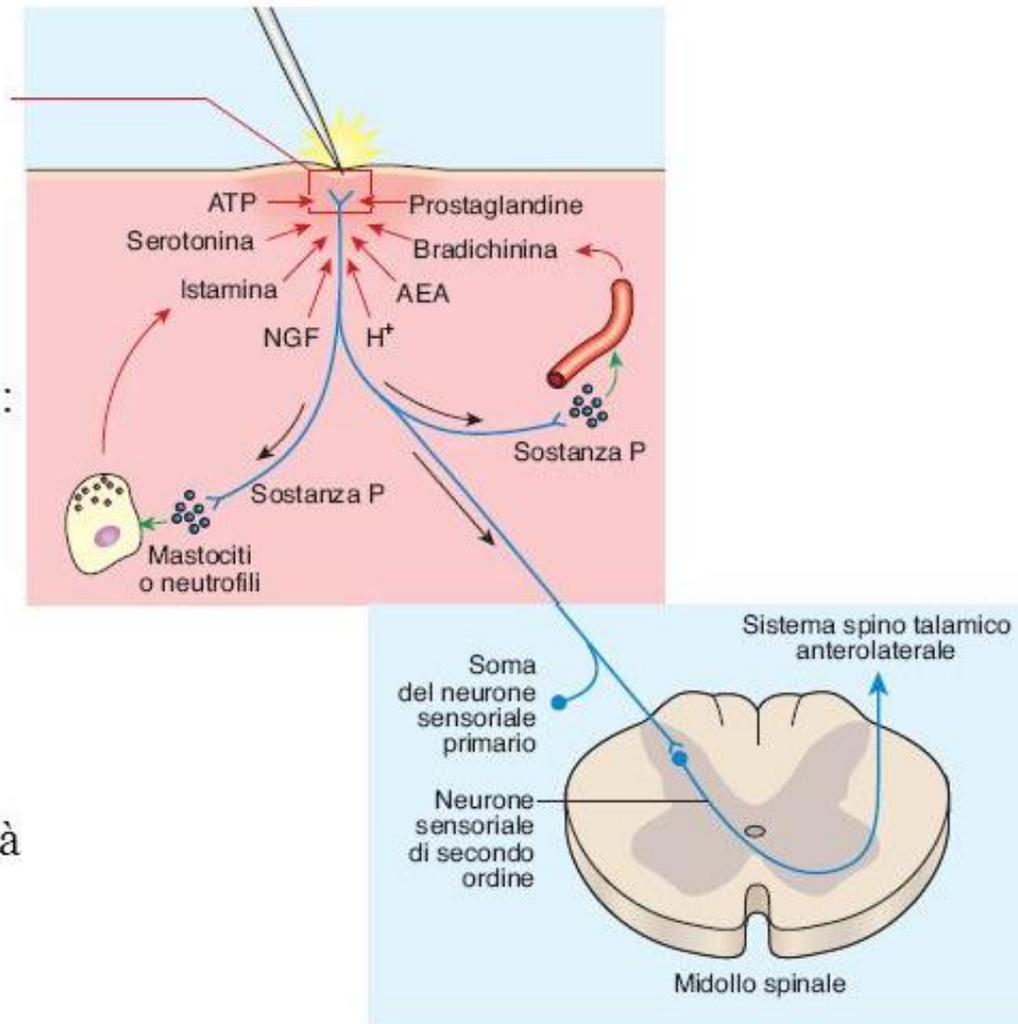
Cancello aperto: la fibra C blocca l'azione inibitoria dell'interneurone, per cui il segnale doloroso è libero di passare.

L'iperalgesia e la sensitizzazione dei nocicettori

L'**iperalgesia** è un quadro clinico di aumentata percezione del dolore causato da stimoli dolorifici che inducono il rilascio locale di sostanze, quali:

- bradichinina
- prostaglandine
- 5-HT
- H^+ e K^+
- sostanza P (istamina)
- NGF

Potenziano la sensibilità delle terminazioni nocicettive



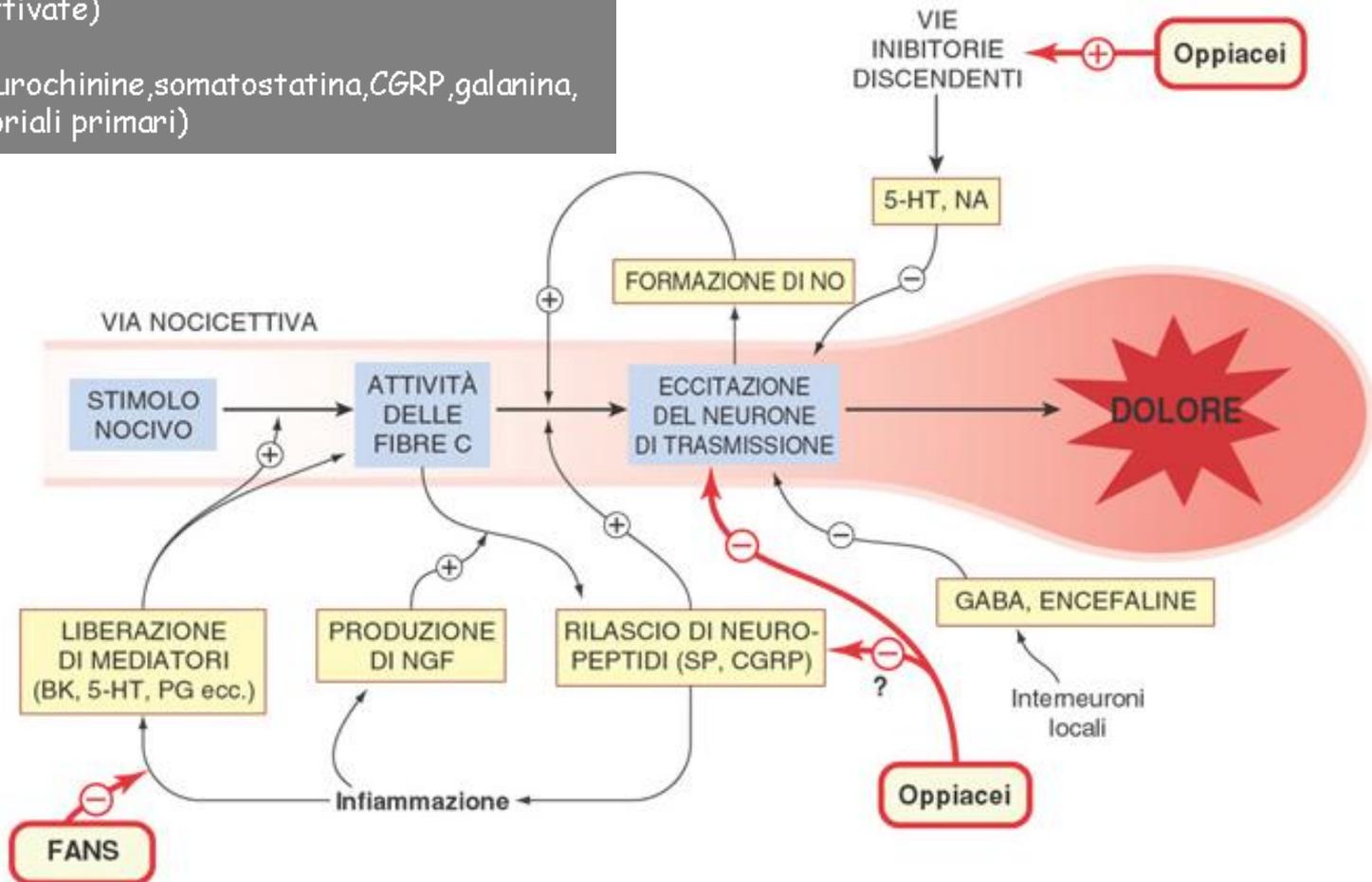
Mediatori chimici di sensibilizzazione delle terminazioni nocicettive

Mediatori chimici (rilasciati a seguito di danno tissutale):

1) K^+ , istamina, bradichinine e prostaglandine (dal sito di infiammazione)

2) ATP e serotonina (dalle piastrine attivate)

3) Sostanza P, neurochinine, somatostatina, CGRP, galanina, (dai neuroni sensoriali primari)



Le fibre afferenti nocicettive utilizzano come neurotrasmettitori:

• **Glutamato:** sia A δ che C

• **Neuropeptidi:** solo un sottotipo di fibre C, segnale piú duraturo e diffuso (non esistono efficienti sistemi di ricaptazione per peptidi)

2 classi di fibre C:

• Peptidergiche (sostanza P - *da Pain* -, expr. TrkA recettore ad alta affinità di NGF)

• Alfa-D-galactosyl-binding lectin IB4 si lega a specifici neuroni nei gangli delle radici dorsali, expr. P2X3 receptor (ATP-gated ion channel)

Quali sono i recettori attivati da stimoli nocivi?

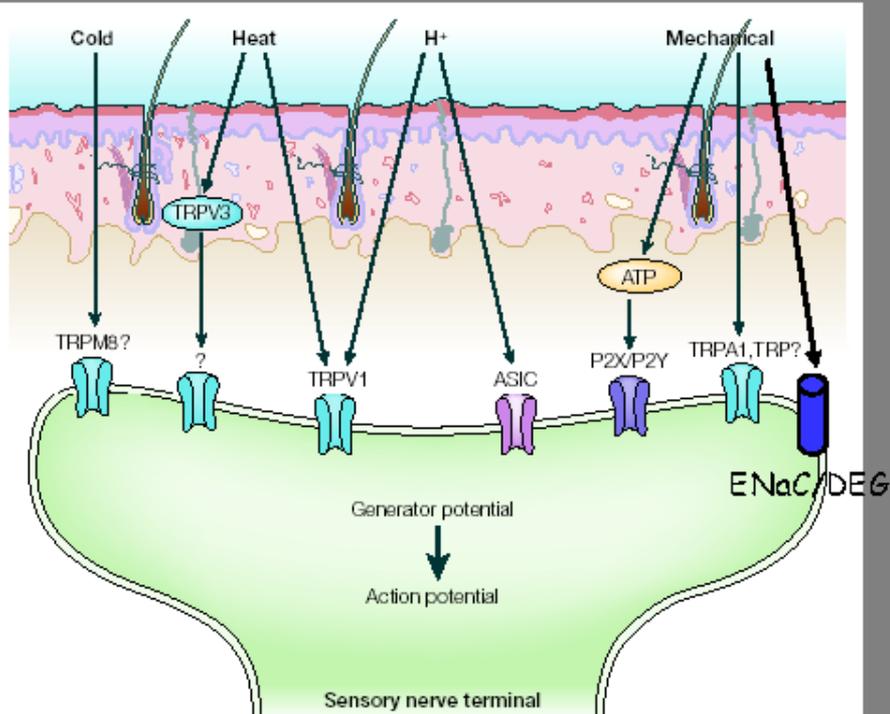
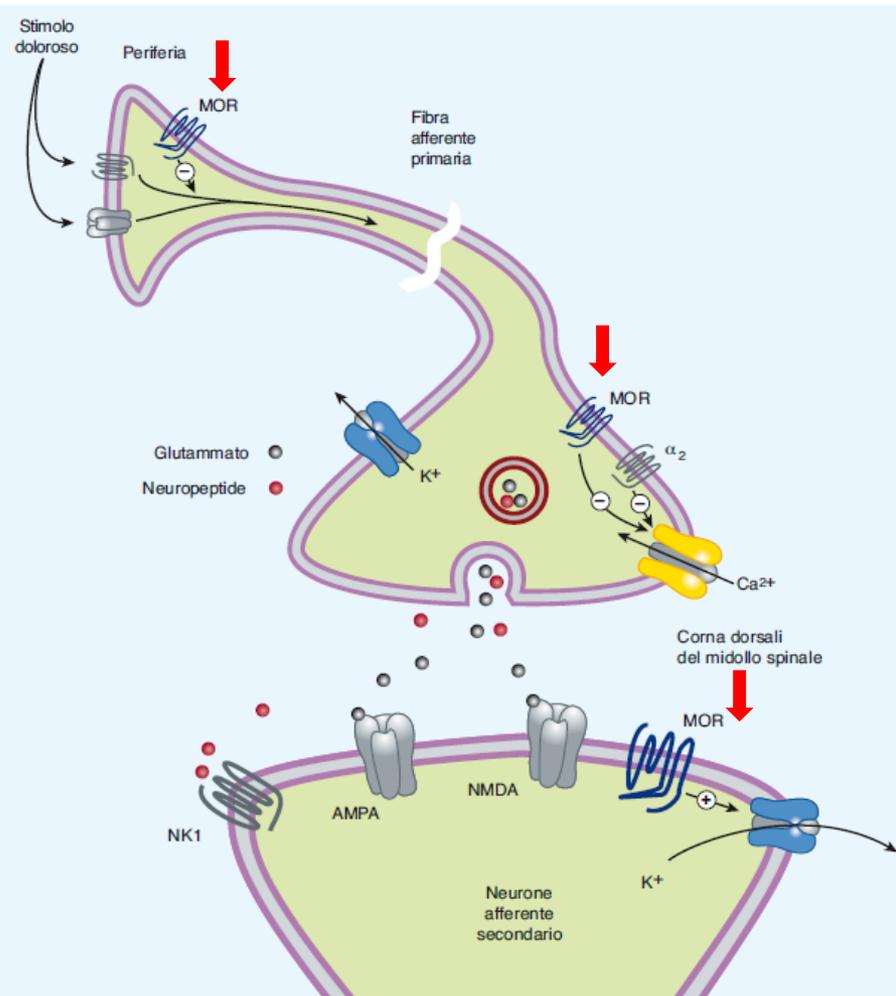
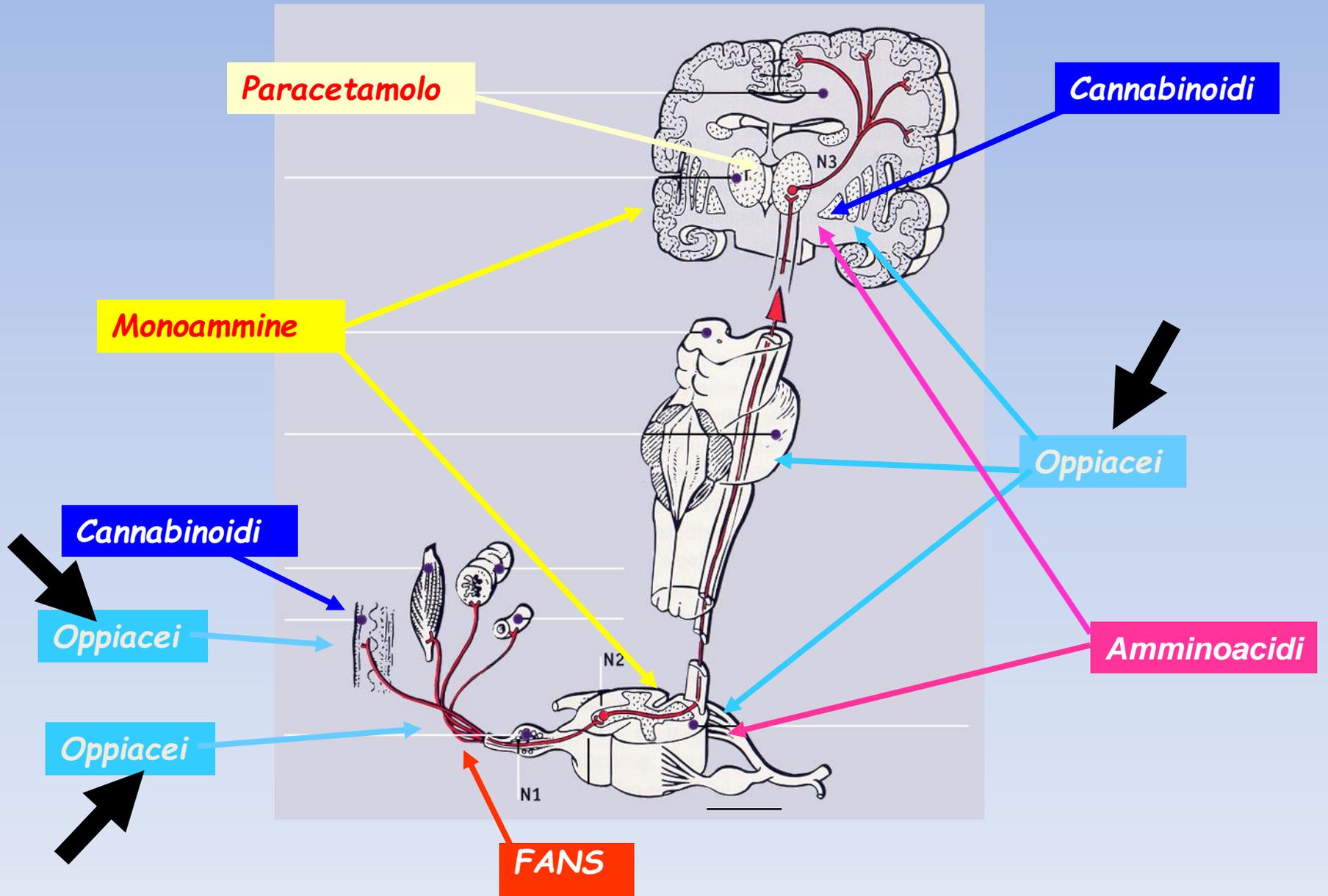


Figura 31-1. Potenziali meccanismi recettoriali dei farmaci analgesici. Il neurone afferente primario (corpo cellulare non mostrato) origina in periferia e veicola segnali dolorosi alle corna dorsali del midollo spinale, dove si collega attraverso trasmettitori glutamatergici e neuropeptidici al neurone secondario. Gli stimoli dolorosi possono essere attenuati in periferia (in condizioni infiammatorie) da oppioidi che agiscono a livello dei recettori per oppioidi μ (MOR) o bloccati a livello dell'assone afferente da anestetici locali (non mostrati). I potenziali di azione che raggiungono le corna dorsali possono essere attenuati a livello delle terminazioni presinaptiche da oppioidi e da bloccanti del calcio (ziconotide), agonisti α_2 e, possibilmente, farmaci che aumentano le concentrazioni sinaptiche di noradrenalina bloccandone la ricaptazione (tapentadol). Gli oppioidi inibiscono anche il neurone postsinaptico, come alcuni neuropeptidi antagonisti a livello di recettori per le tachichinine (NK1) ed altri neuropeptidi.



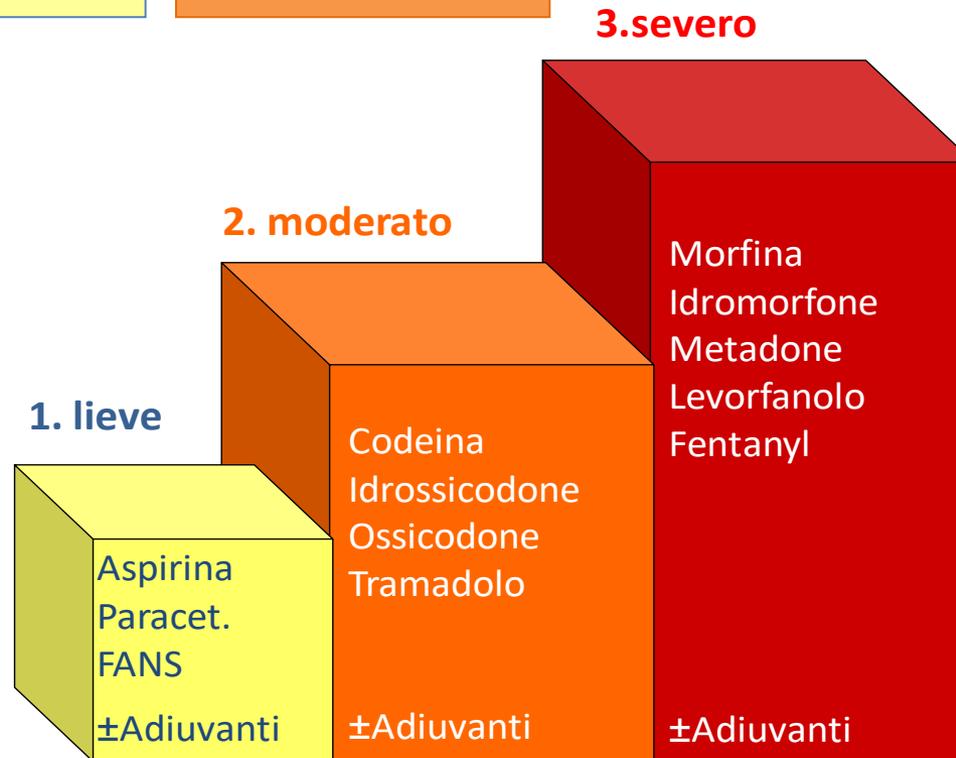


INDICAZIONE AL TRATTAMENTO IN BASE ALLA GRAVITÀ DEL DOLORE

1. DOLORE LIEVE CON DURATA LIMITATA NEL TEMPO
non oppiacei (**FANS**) ± adiuvanti

2. DOLORE LIEVE-MODERATO
oppiacei deboli ± non oppiacei ± adiuvanti

3. DOLORE MODERATO-GRAVE
oppiacei forti ± non oppiacei ± adiuvanti.



The World Health Organization Ladder for Chronic Cancer Pain Management

I FANS e il PARACETAMOLO

efficaci sia per il dolore acuto che per quello cronico di natura infiammatoria

Hanno una limitata potenza antalgica, hanno una azione preminentemente periferica e sono somministrati per limitato periodo di tempo a causa dei molteplici effetti avversi ed effetti collaterali. Il PARACETAMOLO ha caratteristiche ed effetti in parte diversi

Gli OPPIACEI/OPPIOIDI

sono farmaci analgesici che agiscono a livello centrale.

Le principali molecole appartenenti a questa categoria di farmaci sono tradizionalmente ripartite in due tipologie: gli oppiacei deboli e forti. L'oppiaceo di riferimento per il trattamento del dolore da moderato a grave è la morfina.

Gli ANESTETICI LOCALI

sono farmaci che bloccano *in maniera reversibile* la conduzione dell'impulso nervoso a livello del sistema nervoso periferico modificando *la propagazione del potenziale d'azione* a livello assonale

ADIUVANTI

comprendono farmaci che hanno una indicazione primaria diversa (antiepilettici, antidepressivi) ma possono essere utili nella gestione complessiva del paziente. Il meccanismo d'azione varia in relazione alla classe di appartenenza

OPPIOIDI

L'oppio (dal greco *οπιος* = succo) e' il lattice estratto per incisione dalle capsule non mature del *Papaver somniferum*. L'oppio grezzo contiene circa 20 tipi di alcaloidi, di cui il più rappresentato è la morfina.



Con il termine OPPIOIDI si indicano sia sostanze ad origine naturale presenti nell'oppio sia derivati semisintetici o sintetici della morfina con analoghe proprietà farmacodinamiche.

Gli OPPIOIDI presentano numerose somiglianze strutturali con alcuni neuropeptidi endogeni chiamati endorfine.

Questa peculiarità consente agli OPPIOIDI di modulare le funzioni dei neuroni che presentano **recettori** per le endorfine.

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

OPPIOIDI - Storia

Scritti di Teofrasto (**III sec a.C.**) –
Prima documentazione sull'impiego di oppio

Nel **II secolo d.C.** i commercianti arabi introducono l'oppio in Oriente per il controllo della dissenteria.

Durante il **medioevo** l'uso dell'oppio è diffuso e apprezzato come rimedio contro il dolore, la dissenteria e la tosse.

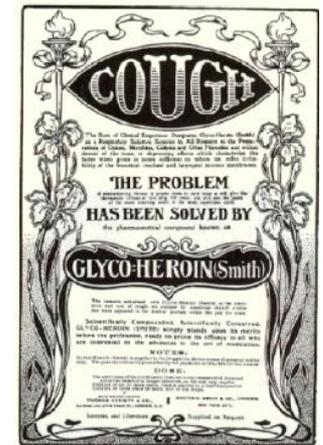


Nel **1680**, Sydenham scriveva: *“Tra i rimedi che Dio misericordioso ha avuto la bontà di dare all'uomo per alleviarne le sofferenze, nessuno è più universale e così efficace come l'oppio”.*

Nel **1806**, Serturmer isola dall'oppio la *morfina* (da Morfeo, il dio greco dei sogni).



Nel **1832** Robiquet isola la *codeina*



Nel **1848** Merck scopre la *papaverina*

Dalla metà del **XIX secolo** si diffonde l'uso della morfina per il trattamento del dolore durante e a seguito di interventi chirurgici

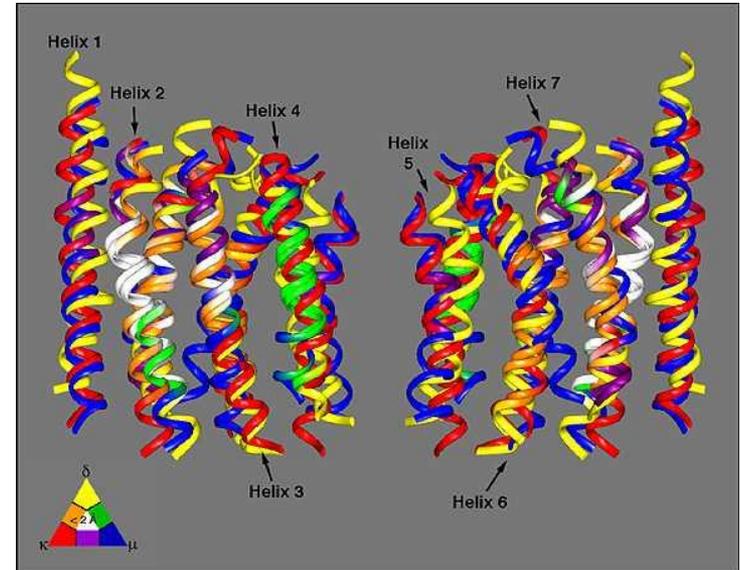
OPPIOIDI - Storia

Sebbene gli effetti antinocicettivi e d'abuso di morfina ed altri oppioidi fossero ben noti, le basi molecolari delle loro azioni sono rimaste sconosciute fino ai primi anni '70.

Nel **1973** Martin e coll. iniziano studi di binding che porteranno al clonaggio di tre tipi principali di recettori oppioidi nel sistema nervoso centrale : μ , δ e κ .

Nel **1975** Hughes e Kosterlitz isolano, purificano e sequenziano i primi due peptidi endogeni ad attività morfina-simile chiamati *encefaline* (da encefalo).

Subito dopo, sono state isolate altre due classi di peptidi oppioidi endogeni, le *dinorfine* e le *endorfine*.



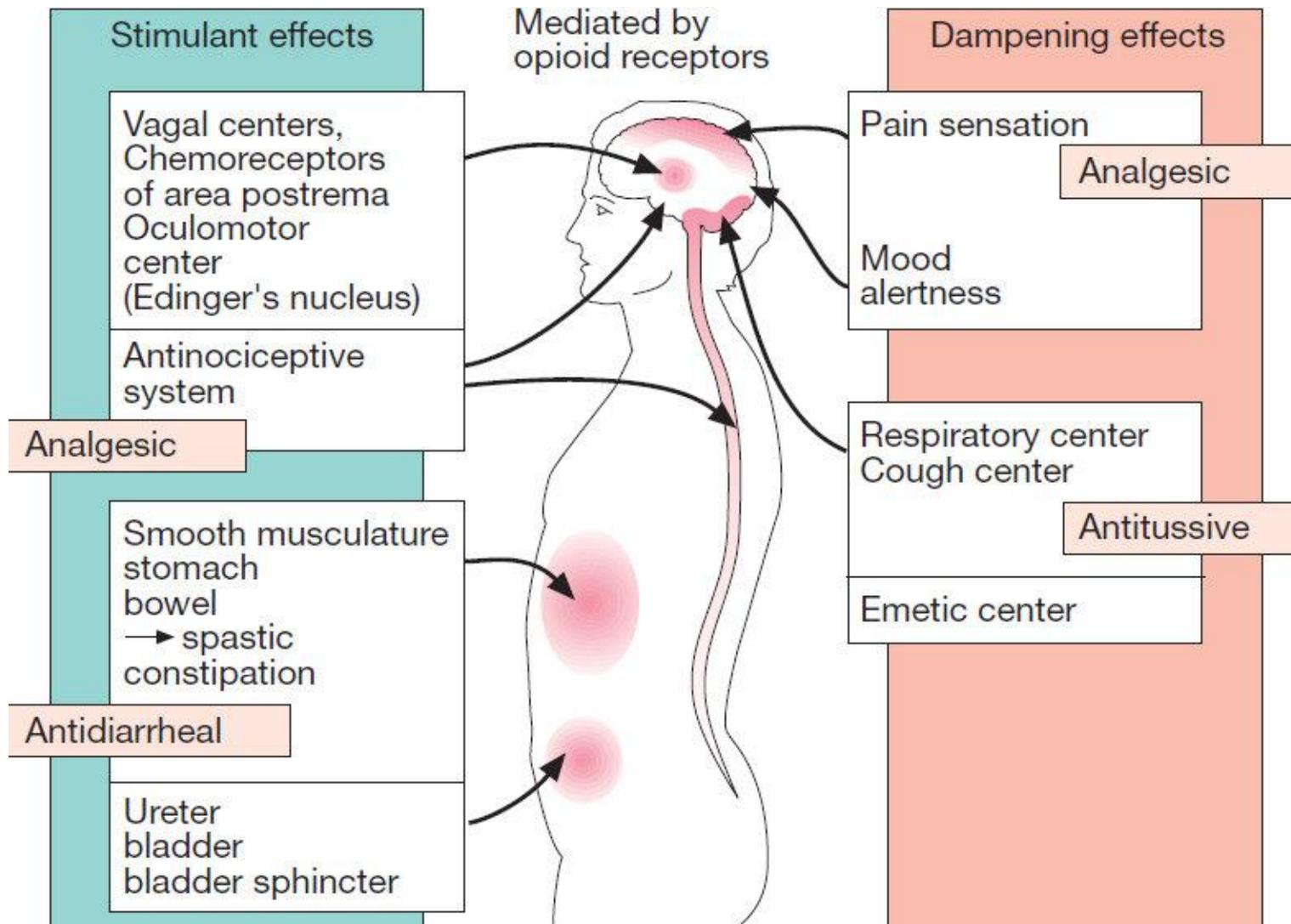
Nel **1994** è stato clonato il recettore per la *nocicettina/orfanina FQ*.

Nel **2000**, la commissione dell'Unione Internazionale di Farmacologia ha adottato i termini *MOP*, *DOP*, e *KOP* per indicare i recettori dei peptidi oppioidi μ , δ e κ , rispettivamente. La commissione ha anche raccomandato i termini *NOP* per il recettore N/OFQ.

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

EFFETTI DEL SISTEMA OPPIOIDE ENDOGENO



MECCANISMI EFFETTORI RECETTORIALI

RECETTORE OPPIOIDE



PROTEINA G



Inibizione
adenilciclastasi

Attivazione di canali del
 K^+ recettore-regolati

Inibizione delle correnti del
 Ca^{++} voltaggio-dipendenti



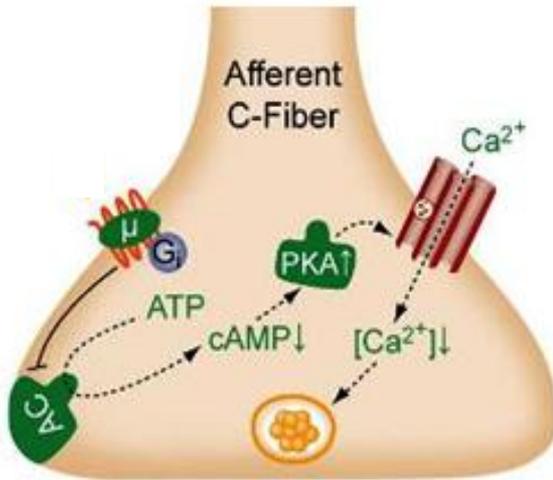
Iperpolarizzazione
della membrana
cellulare

Limitazione dell'ingresso
di ioni Ca^{++}

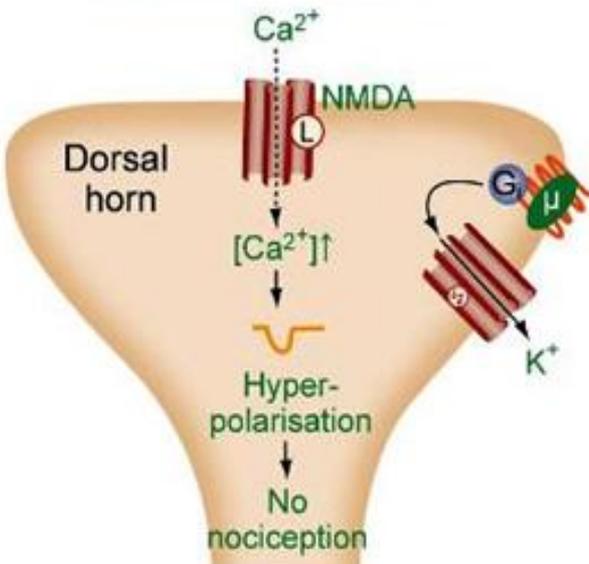


Inibizione del rilascio di neurotrasmettitori coinvolti
nella trasmissione del dolore

I RECETTORI OPPIOIDI SONO PRE- E POST-SINAPTICI



L'attivazione dei recettori μ κ e δ sui terminali presinaptici delle fibre afferenti nocicettive riduce il rilascio di trasmettitori eccitatori coinvolti nel dolore (glutammato, sostanza P, etc.).



L'attivazione dei recettori μ in sede postsinaptica aumenta la conduttanza al K^+ determinando l'insorgenza di potenziali postsinaptici inibitori (IPSP) e riduzione conseguente della scarica dei neuroni diretti ai centri superiori.

**Riduzione del rilascio di neurotrasmettitore dal primo neurone
Inibizione del neurone di secondo ordine**

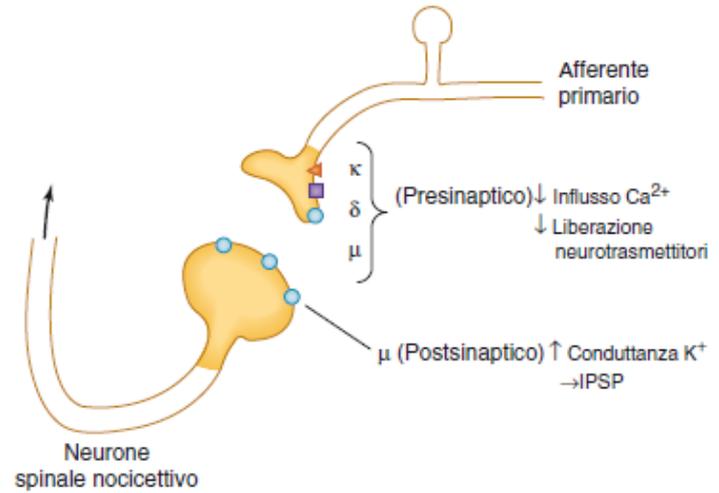
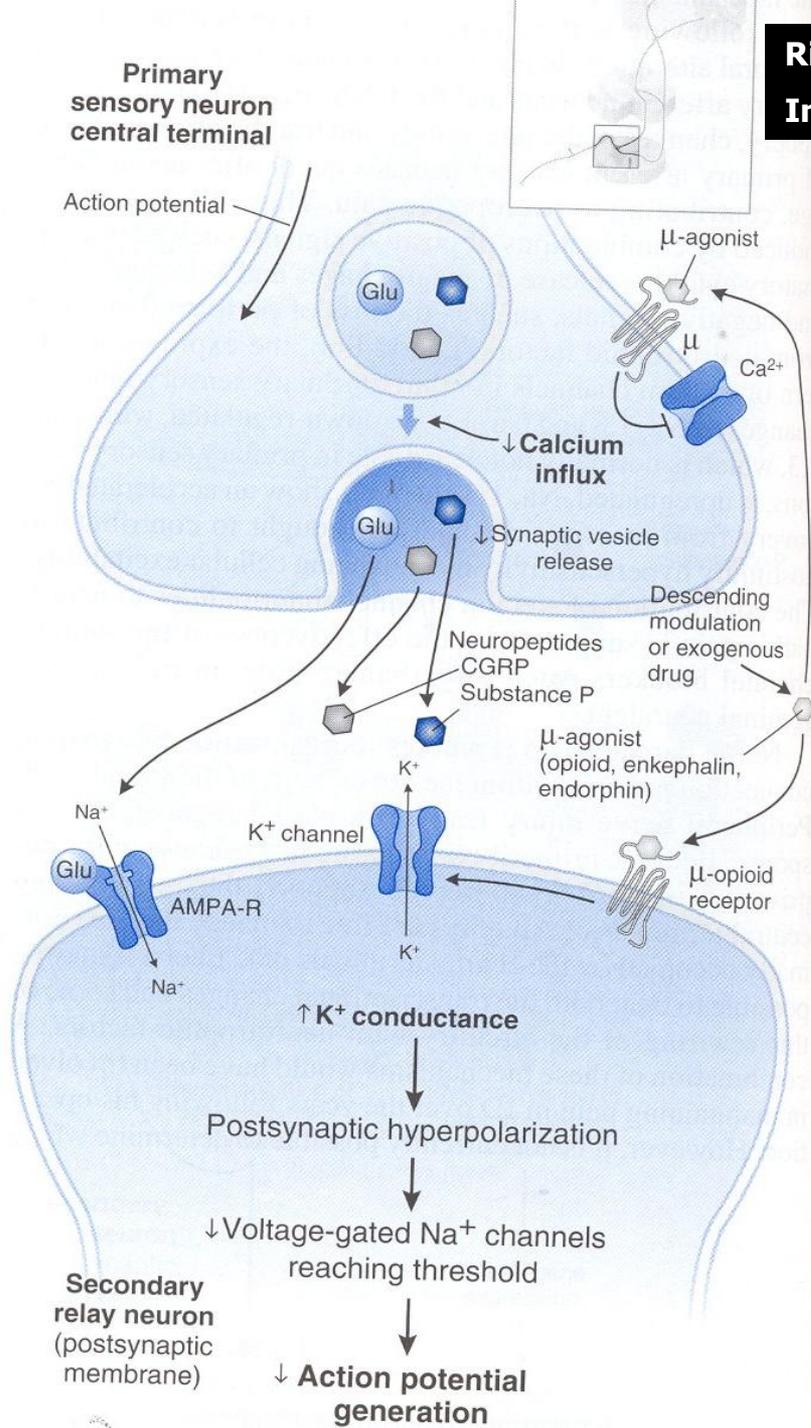


FIGURA 31-2. Siti spinali dell'azione degli oppioidi. Gli agonisti μ , κ e δ riducono il rilascio di trasmettitori dai terminali presinaptici delle afferenze nocicettive primarie. Gli agonisti μ iperpolarizzano anche i neuroni della trasmissione del dolore di secondo ordine aumentando la conduttanza del K^+ , evocando un potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP). (Riprodotta, previa autorizzazione, da Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2007).

Figure 15-8. Mechanism of Action of μ -Opioid Receptor Agonists in the Spinal Cord. Activation of both presynaptic and postsynaptic μ -opioid receptors by descending and local-circuit inhibitory neurons inhibits central relaying of nociceptive stimuli. In the presynaptic terminal, μ -opioid receptor activation decreases Ca^{2+} influx in response to an incoming action potential. Postsynaptic μ -opioid receptor activation increases K^+ conductance and, thereby, decreases the postsynaptic response to excitatory neurotransmission.

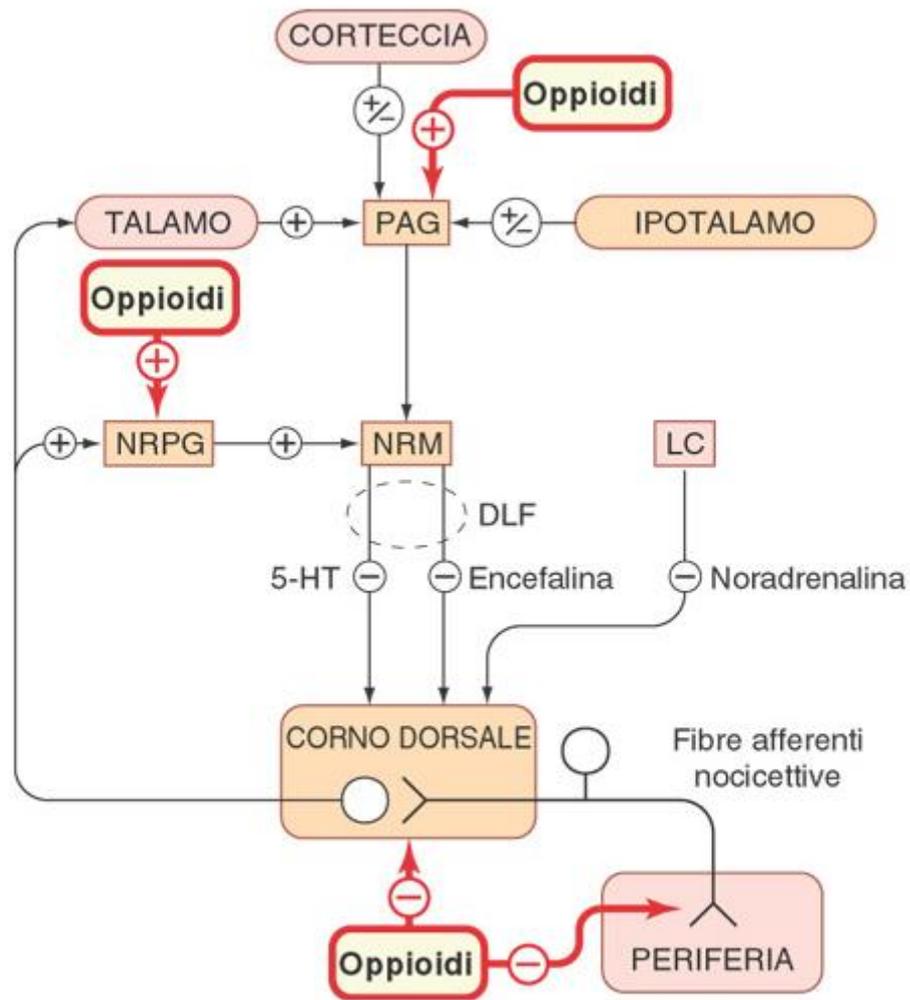
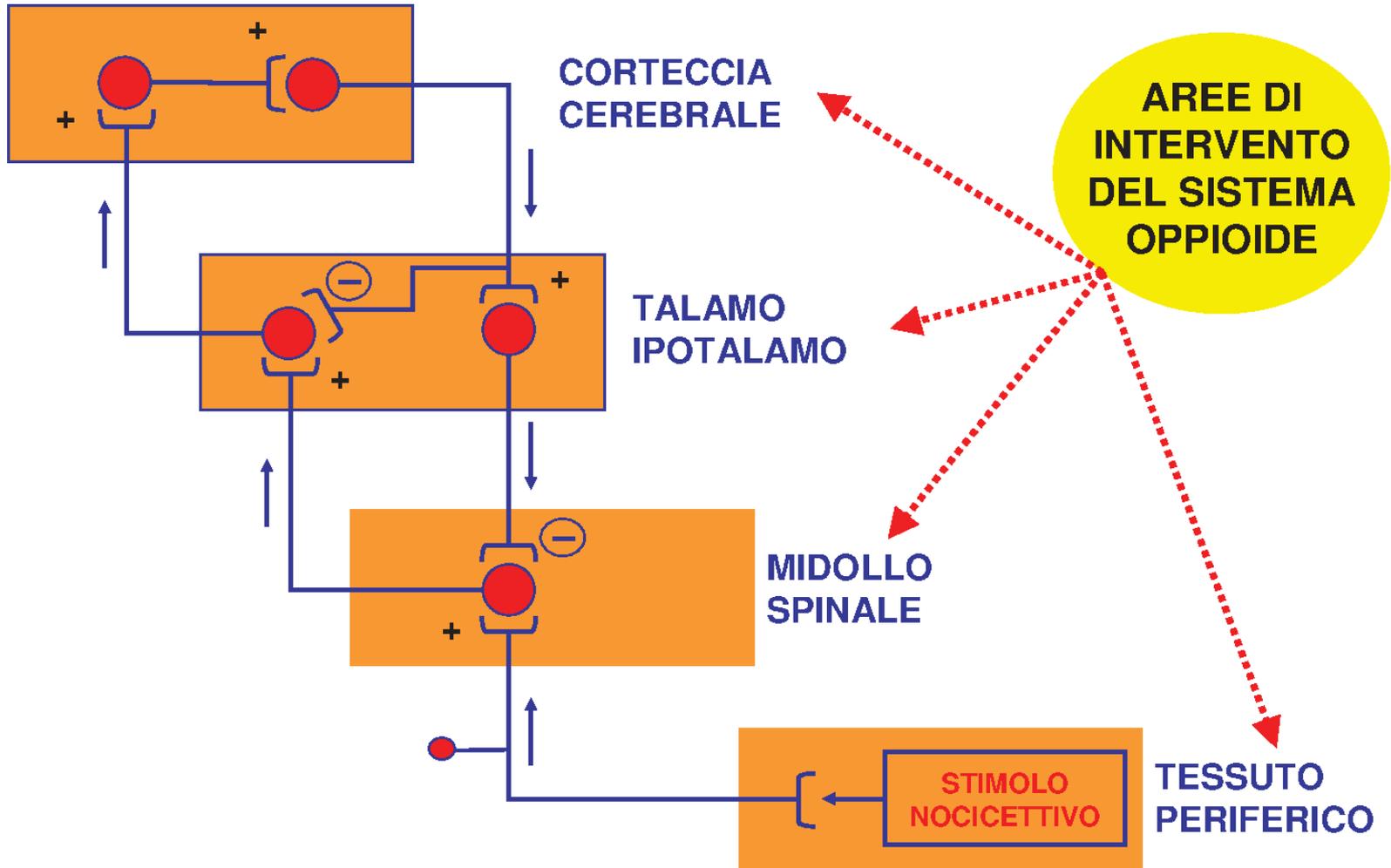


Figura 31.4 Il sistema di controllo discendente, che mostra i siti di azione relativi alla trasmissione del dolore ipotizzati per gli oppioidi. Gli oppioidi eccitano i neuroni della sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e del nucleo reticolare paragigantocellulare (NRPG), che a sua volta proietta al midollo allungato rostro-ventrale, che comprende il *nucleus raphe magnus* (NRM). Dal NRM i neuroni contenenti 5-HT ed encefalina, corrono alla sostanza gelatinosa delle corna posteriori del midollo spinale esercitando un'influenza inibitoria sulla trasmissione. Gli oppioidi agiscono anche direttamente sulle corna dorsali. Il *locus coeruleus* (LC) invia alle corna dorsali i neuroni noradrenergici, che inibiscono, anch'essi, la trasmissione. Le vie nervose mostrate in questo diagramma rappresentano una considerevole semplificazione, ma descrivono l'organizzazione generale dei meccanismi di controllo supraspinali. I riquadri rosa rappresentano le aree ricche di peptidi oppioidi. (DLF = funicolo dorsolaterale) (Per informazioni più dettagliate, si veda Fields e Basbaum 1989)

Modulazione del dolore (via nervosa discendente)



Siti d'azione degli oppioidi sulle vie ascendenti nocicettive (fig. 31.2) e su quelle inibitorie discendenti (fig. 31.4)

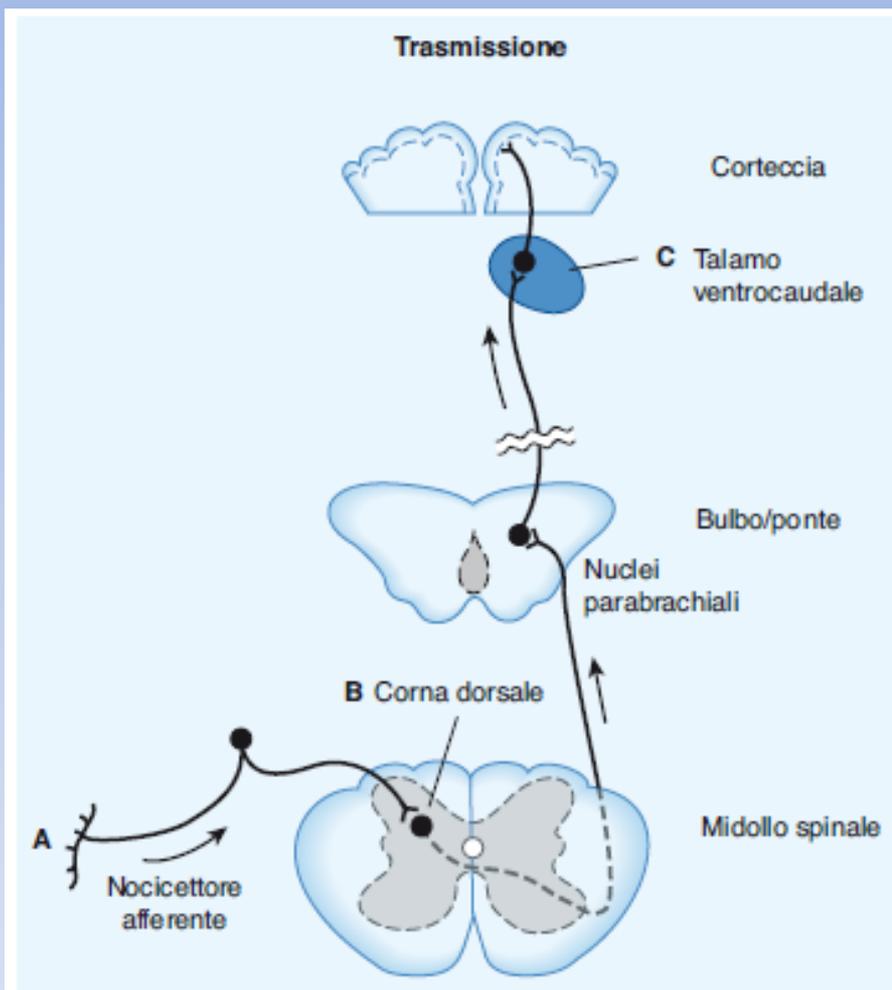


Figura 31-2. Siti putativi di azione degli oppioidi analgesici. Sono schematizzati i siti d'azione sulla via di trasmissione del dolore dalla periferia alle aree centrali. In A: possibile azione diretta degli oppioidi sui tessuti periferici infiammati o danneggiati (si veda la fig. 31-1). B: inibizione si verifica anche a livello del midollo spinale (si veda fig. 31-1). C: possibile sito di azione nel talamo.

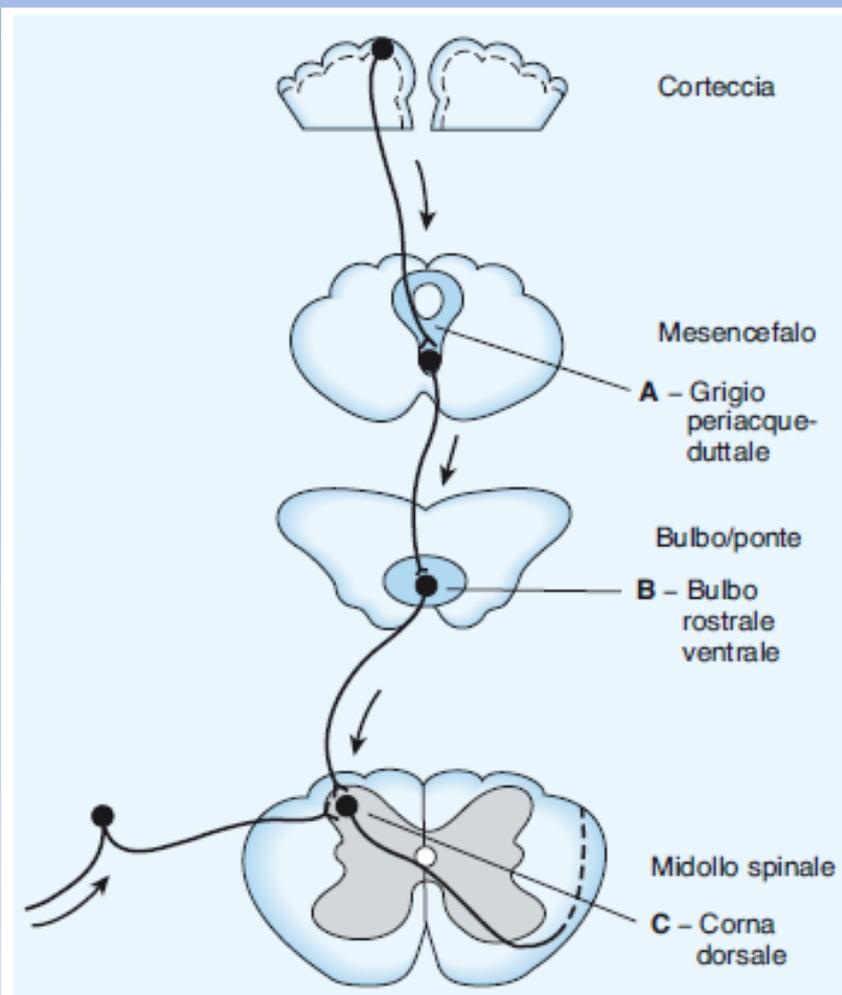
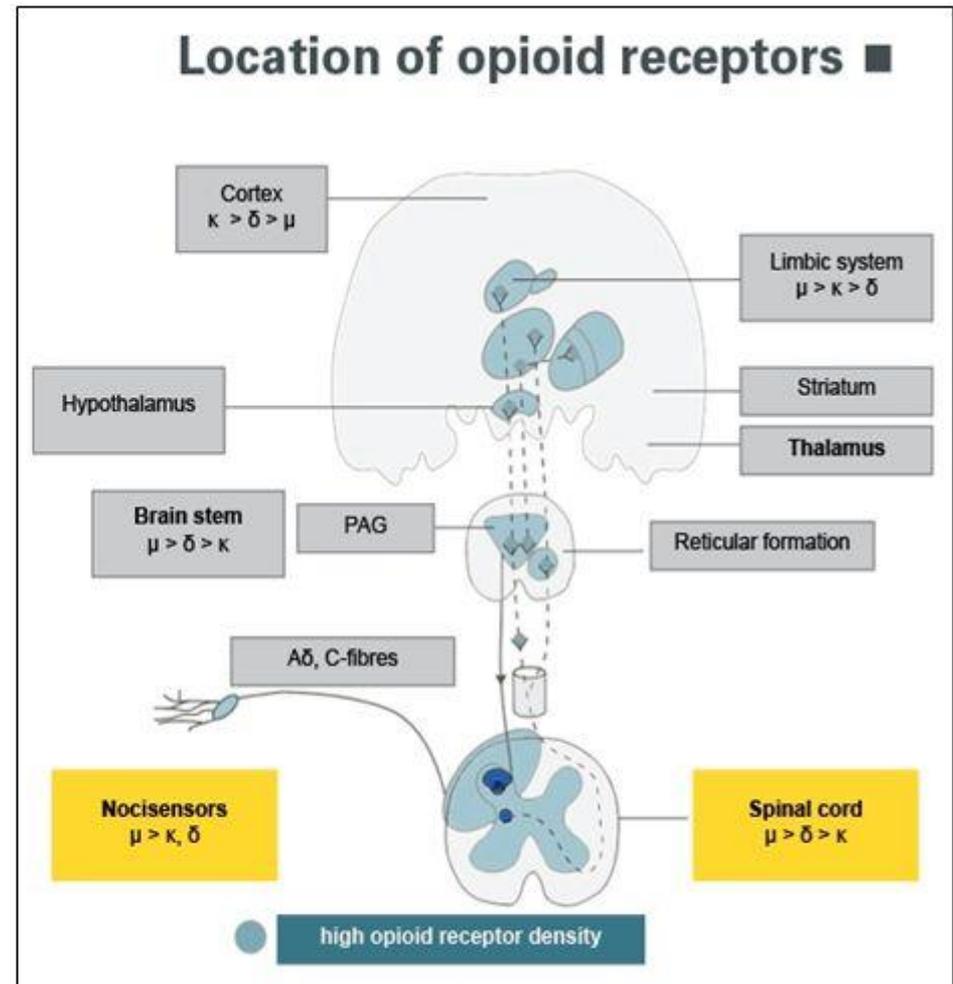


Figura 31-4. Azione analgesica degli oppioidi sulle vie inibitorie discendenti. Siti d'azione dei neuroni oppioidi sui neuroni modulanti il dolore nel mesencefalo e nel bulbo compresi l'area grigia periacqueduttale del mesencefalo (A), il bulbo rostro-ventrale (B) ed il *locus caeruleus*, vie di controllo indiretto sulla trasmissione del dolore aumentando l'inibizione discendente alle corna dorsali (C).

Efficacia: Siti e meccanismi di azione degli oppioidi

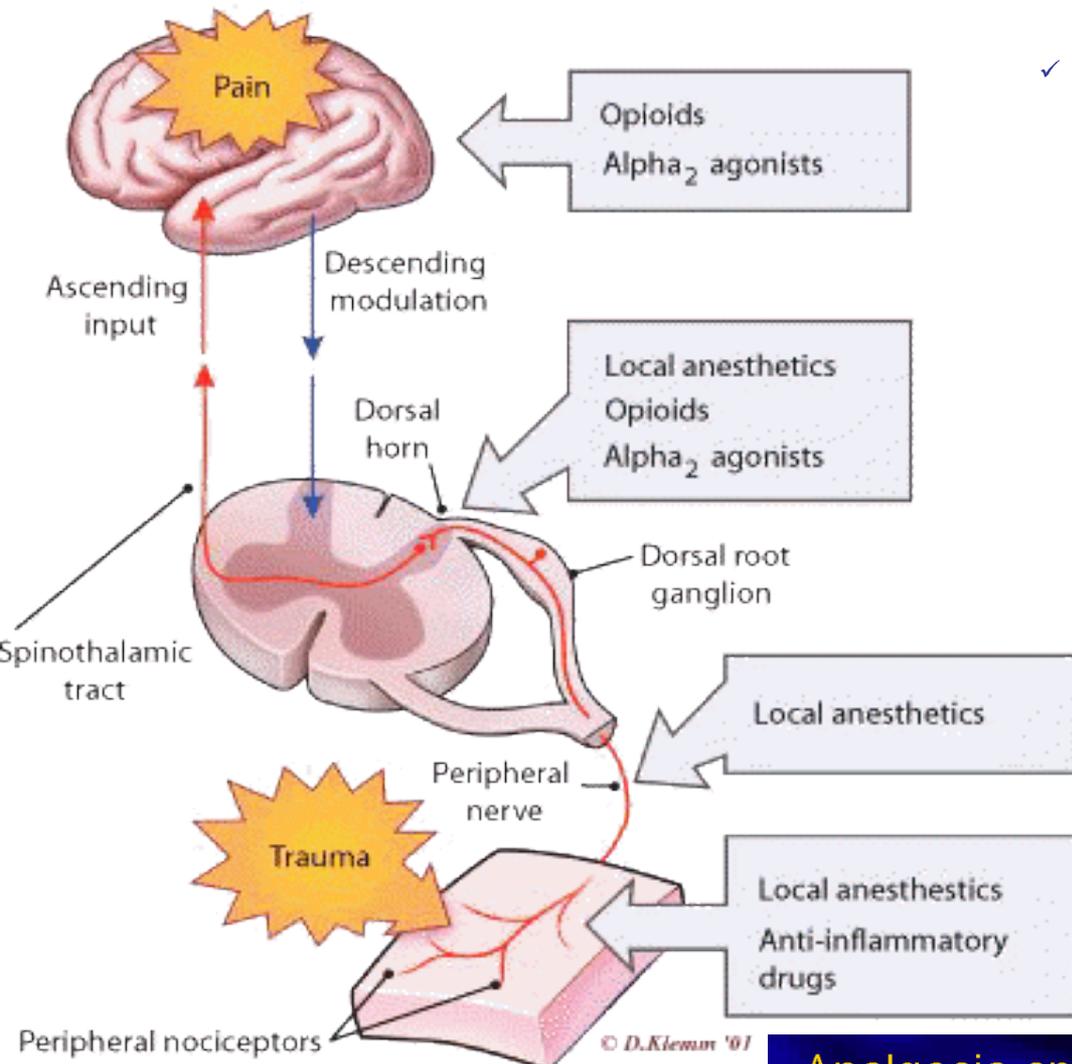
- Inibizione periferica della liberazione di mediatori infiammatori dalle cellule immunitarie (μ) (Sostanza P)
- Inibizione diretta del sistema nocicettivo ascendente (μ, κ, δ)
- Attivazione del sistema di controllo del dolore discendente (μ)
- Inibizione della trasmissione algica a livello talamico (μ)



RISPOSTE MEDIATE DAI RECETTORI OPIOIDI

RECETTORE		LOCALIZZAZIONE	RISPOSTA ALLA ATTIVAZIONE
μ (mu)	$\mu 1$	Sopraspinale	<u>ANALGESIA</u> , DEPRESSIONE RESPIRATORIA, MIOSI, EUFORIA, RIDOTTA MOTILITA' INTESTINALE , RILASCIO DI PROLATTINA
	$\mu 2$	Spinale	
κ (kappa)	$\kappa 1$	Spinale	<u>ANALGESIA</u> , DEPRESSIONE RESPIRATORIA, DISFORIA, MIOSI EFFETTI PSICOTOMIMETICI, CONTROLLO DELL'APPETITO
	$\kappa 2$		
	$\kappa 3$	Sopraspinale	
δ (delta)	$\delta 1$	Spinale	<u>ANALGESIA</u> , RILASCIO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA
	$\delta 2$	Sopraspinale	
NOP	Ippocampo Corteccia Neuroni sensoriali circuito discendente		<u>ANALGESIA, IPERALGESIA BIFASICA</u>

Providing Postoperative Pain Relief



✓ LIVELLO SPINALE

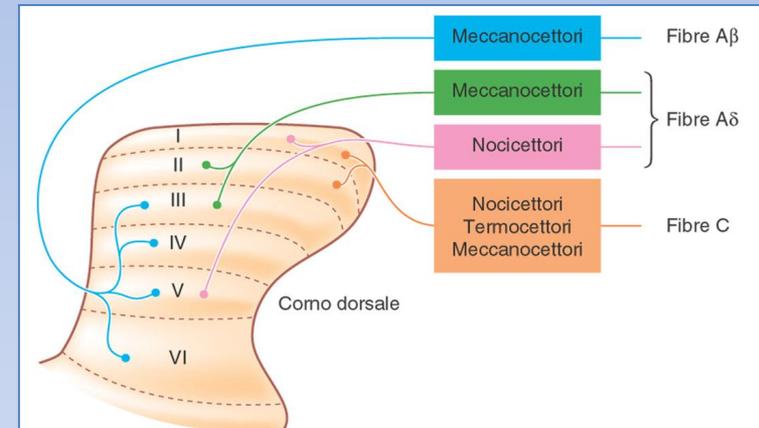
- attenuazione degli impulsi sensoriali dolorifici afferenti alle corna posteriori del midollo (sostanza gelatinosa)

✓ LIVELLO SOPRASPINALE

- attivazione di fibre inibitorie discendenti adrenergiche e serotoninergiche

- reclutamento di interneuroni spinali

- modulazione della sostanza grigia periacqueduttale e nucleo dorsale del rafe



- **Analgesia spinale:** $\mu_2, \delta_2, \kappa_1$

Lamine I e II del midollo spinale

- **Analgesia soprasspinale:** $\kappa_3, \delta_1, \delta_2$

Sostanza grigia periacqueduttale; nuclei talamici mediali e intralaminari; nuclei del rafe

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)

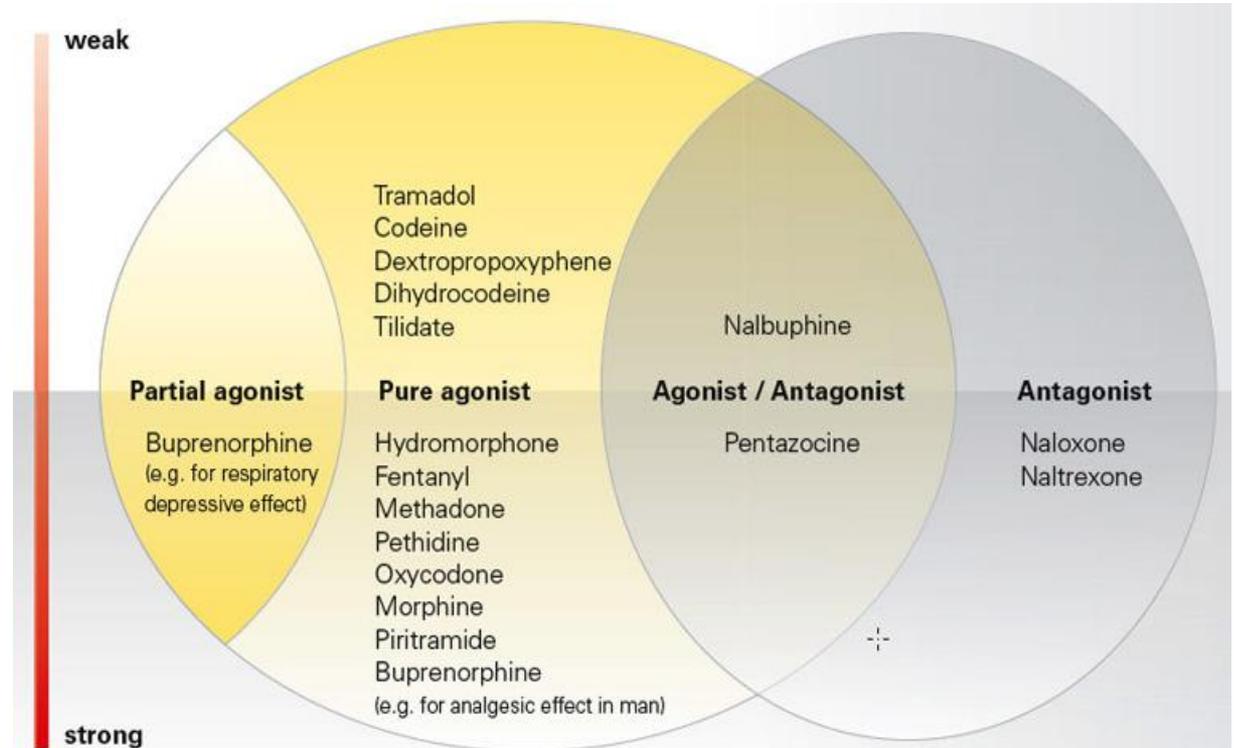
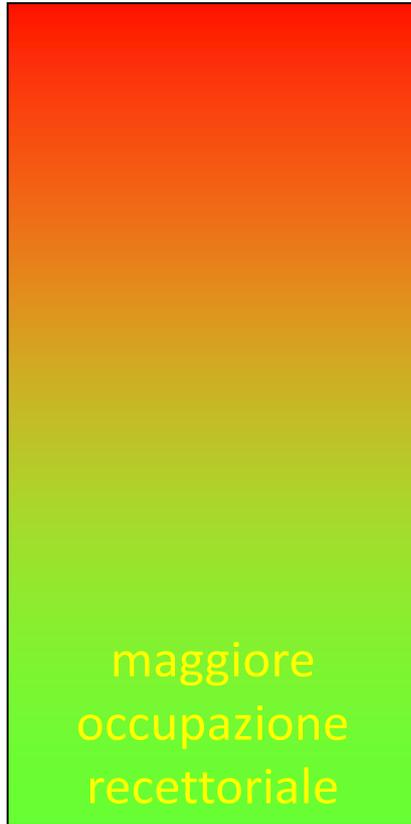
⇒ derivati delle fenilpiperidine: **petidina** (meperidina negli USA) e **congeneri** (**difenossilato**, **loperamide**); **fentanil** e **congeneri** (sufentanil, ecc.)

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

⇒ derivati dei benzomorfolani: **pentazocina**

OPPIOIDI ESOGENI - *Potenza relativa*

IDROFILI



LIPOFILI

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*

OPPIOIDI ESOGENI – *Principali effetti sistemici*

Sistema Nervoso Centrale

Analgesia. Sedazione, euforia o disforia. Nausea e vomito. Miosi. Depressione respiratoria. Depressione del riflesso della tosse.

Apparato Endocrino

Aumentata secrezione di prolattina, GH, ADH. Diminuzione del rilascio di GnRH, FSH, LH. Diminuito rilascio di CRF, ACTH e β -endorfina

Sistema Respiratorio

Lieve broncocostrizione. Depressione respiratoria.

Sistema Cardiovascolare

Vasodilatazione cutanea e prurito (liberazione di istamina). Vasodilatazione dei vasi di capacitanza e resistenza: ipotensione ortostatica.

Azione tossicomaniaca

Tolleranza. Dipendenza fisica con sindrome da astinenza. Dipendenza psichica

Sistema Gastroenterico

Diminuita secrezione gastrointestinale, diminuita motilità gastrica. Aumento del tono antrale. Costipazione ed effetto antidiarroico. Ipertono dello sfintere di Oddi (aumento pressione vie biliari).

M	• Miosis (pin point pupil)
O	• Orthostatic hypotension
R	• Respiratory depression
P	• Physical dependency
H	• Histamine release
I	• Increased ICP
N	• Nausea
E	• Euphoria
S	• Sedation

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

Tabella 31-4. Effetti sfavorevoli degli analgesici oppioidi

Irrequietezza, tremore, iperattività (nelle reazioni disforiche)
Depressione respiratoria
Nausea e vomito
Aumento della pressione endocranica
Ipotensione posturale accentuata dall'ipovolemia
Stipsi
Ritenzione urinaria
Prurito intorno al naso, orticaria (più frequente in seguito a somministrazione parenterale)

Tabella 31-5. Interazioni tra analgesici oppioidi ed altri farmaci

Gruppo farmacologico	Interazioni con gli oppioidi
Sedativo-ipnotici	Potenziamento della depressione del sistema nervoso centrale e, in particolare, della depressione respiratoria.
Tranquillanti antipsicotici	Aumentata sedazione. Effetti variabili sulla depressione respiratoria. Potenziamento degli effetti cardiovascolari (azioni antimuscariniche ed α -bloccanti).
MAO-inibitori	Controindicazione relativa all'uso di tutti gli analgesici stupefacenti per l'elevata incidenza di coma iperpiretico; sono stati descritti anche casi di ipertensione.

MAO: monoamminossidasi.

OPPIOIDI ESOGENI

Principali indicazioni terapeutiche

- **CONTROLLO DEL DOLORE MODERATO E SEVERO, ACUTO E CRONICO**
- **PREMEDICAZIONE ALLA CHIRURGIA**
- **EDEMA POLMONARE ACUTO**
- **RIDUZIONE DELLA PERISTALSI INTESTINALE**
- **CONTROLLO DELLA TOSSE**

MORFINA (MS Contin®)

FARMACOCINETICA

Somministrazione: Morfina solfato/cloridrato
Orale; IM; SC, EV, Epidurale;
Intratecale; Intrarticolare

Assorbimento: Biodisponibilità orale 25%

Distribuzione: Legame proteico: 30% -
Emivita plasmatica: 2 – 3 ore

Metabolismo Epatico: Glicuronazione → morfina-6-glicuronide
(metabolita attivo) → Morfina-3-glicuronide

Eliminazione: Renale: metaboliti (morfina-3-glicuronide)
Biliare, fecale: glicuronidi (10%)

INDICAZIONI

Accanto a tutte le altre indicazioni, la morfina cloridrato trova impiego contro il dolore anginoso che non si risolve con nitrati; il dosaggio se il pz. non è ipoteso o a rischio di ipovolemia è di 2-4 mg IV o sottocute, ripetibili

EFFETTI INDESIDERATI

La morfina rilascia istamina (azione non correlata all'attivazione dei recettori oppioidi) che può provocare effetti locali (orticaria o prurito nel sito di iniezione) ed effetti sistemici (**ipotensione e broncocostrizione, grave nei pazienti asmatici**)



FENTANYL (Fentanest®)

Oppioide sintetico, derivato dalla petidina. Agonista dei recettori μ .

FARMACOCINETICA

Somministrazione: Citrato sol iniett.

5 mg/ml EV, IM, EPI, Transdermica

Assorbimento: rapido

Distribuzione: Legame prot: 80% Emivita plasmatica: 4 ore

Metabolismo: Epatico: dealchilazione, idrossilazione

Eliminazione: Renale: (85% met 8% immod) Fecale: biliare

INDICAZIONI

Medicazione preoperatoria. Neuroleptoanalgesia. Dolore cronico intrattabile (sistemi transdermici 25-100 mg/ora)

TOSSICITA'

Depressione respiratoria, vertigini, tremori, mioclonie, convulsioni. Nausea, vomito, stipsi. Interazione farmacodinamica con BZD.

Interazione farmacocinetica Induzione e inibizione del metabolismo di altri farmaci



METADONE (Eptadone®)

Oppioide sintetico, long acting

FARMACOCINETICA

Somministrazione: Orale: 2.5-10mg/4 h - 40mg/die (tossicomania)
Assorbimento: rapido
Distribuzione: Legame proteico: 70-80% Emivita plasm: 23 ore
Metabolismo: Epatico: demetilazione - coniugazione
Eliminazione: Renale: 21% immodificata Fecale: biliare

INDICAZIONI

Trattamento del dolore acuto e cronico. Trattamento della detossificazione o mantenimento nella tossicodipendenza da eroina

TOSSICITA'

Depressione respiratoria. Nausea, vomito.



OSSICODONE (OxyContin®)

Oppioide semi-sintetico, commercializzato sin dal 1917
Sembra agire sia sui recettori μ che sui κ

FARMACOCINETICA

Somministrazione:

Orale, Intranasale, EV, IM, SC o Rettale; da 5 – 80 mg/die

Assorbimento: oltre 85% (orale)

Distribuzione: Legame proteico: 45-50% Emivita plasm: 3-4,5 ore

Metabolismo: Epatico: CYP3A, CYP2D6

Eliminazione: Renale: 19% immodificata

INDICAZIONI

Trattamento del dolore. In alternativa ad altri oppioidi per minori effetti indesiderati

TOSSICITA'

Perdita di memoria, costipazione, affaticamento, vertigini, nausea, bocca secca, ansia, prurito e diaforesi. Disturbi visivi dovuti alla miosi. Dolore addominale, diarrea, dispnea e singhiozzo



OSSICODONE + PARACETAMOLO ⇒



OSSICODONE + NALOXONE ⇒

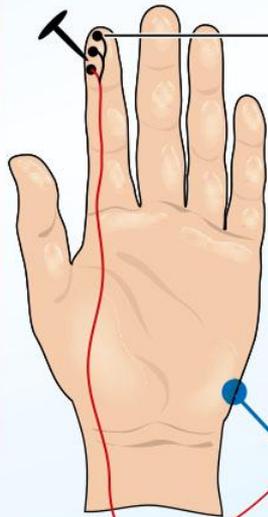


DOLORE

Oppioidi
Alfa-2-agonisti
Acetaminofene
Analgesci centrali
FANS

Anestetici locali
Oppioidi
Alfa-2-agonisti
NMDA-Antagonisti

TRAUMA



Nocicettore periferico

Ganglio della radice dorsale

Corno dorsale

Nervo periferico

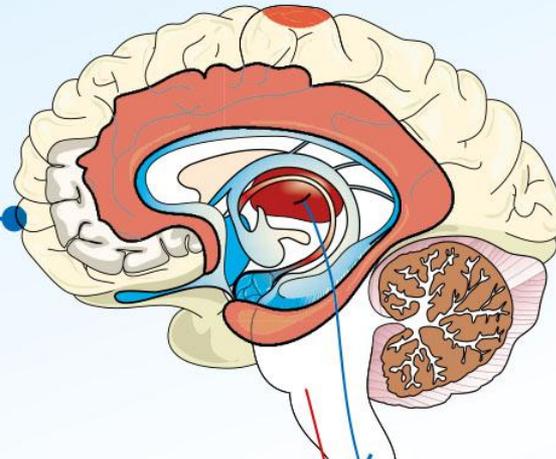
Tratto spino-talamico

Anestetici locali

Anestetici locali
FANS
Inibitori COX-2

Input ascendente

Modulazione discendente



IDROMORFONE (Jurnista®)

E'considerato il più forte dei farmaci oppioidi semi-sintetici

FARMACOCINETICA

Somministrazione:

Orale, EV, IM, transmucosale, intratecale; cpr da 8 – 64 mg

Assorbimento: oltre 90% (orale)

Distribuzione: Legame proteico: 25-30% Emivita plasm: 2 – 3,5

Metabolismo: Epatico: CYP3A, CYP2D6

Eliminazione: Renale: 19% immodificata

INDICAZIONI

Trattamento del dolore. Per via parenterale, essendo più solubile, è disponibile in concentrazioni più elevate per l'uso rispetto alla morfina, sino a 100 mg/ml. Il rapporto con la via orale è di circa 1:5, anche se esiste una consistente variabilità individuale. Risulta 5-7 volte più potente della morfina.

TOSSICITA'

Perdita di memoria, costipazione, affaticamento, vertigini, nausea, bocca secca, ansia, prurito e diaforesi. Disturbi visivi dovuti alla miosi. Dolore addominale, diarrea, dispnea e singhiozzo



TRAMADOLO (Contramal®)

Oppioide sintetico, aminocicloesano

Si lega ai recettori μ - inibisce la ricaptazione di NA e 5-HT

FARMACOCINETICA

Somministrazione: Orale, EV IM 50-100 mg x4/die

Assorbimento: ampio (2 h)

Distribuzione: Legame proteico: 20% Emivita plasm: 6 ore

Metabolismo: Epatico: demetilazione coniugazione

Eliminazione: Renale: 60% met 30% immod Fecale: 10%

INDICAZIONI

Tattamento del dolore postoperatorio. Analgesia ostetrica. Dolore neoplastico. NON e' indicato come analgesico nell'anestesia bilanciata per aumento di **awareness intraoperatoria (risveglio)**.

TOSSICITA'

Bassa incidenza di depressione respiratoria e cardiaca e basso potenziale di dipendenza.



TAPENTADOLO (Palexia®)

Oppioide sintetico, aminocicloesano

Si lega ai recettori μ - inibisce la ricaptazione di NA

FARMACOCINETICA

Somministrazione: Orale, 100-250 mg x 2/die

Assorbimento: ampio (picco a 1,5 ore)

Distribuzione: Legame proteico: 20% Emivita plasm: 5 ore

Metabolismo: Epatico: coniugazione

Eliminazione: Renale: 95% entro 24 ore

INDICAZIONI

Tattamento a lungo termine del dolore cronico severo, nella polineuropatia diabetica periferica, nel dolore neuropatico. Dati non sufficienti per il trattamento del dolore neoplastico

TOSSICITA'

Bassa incidenza di depressione respiratoria e cardiaca e basso potenziale di dipendenza.



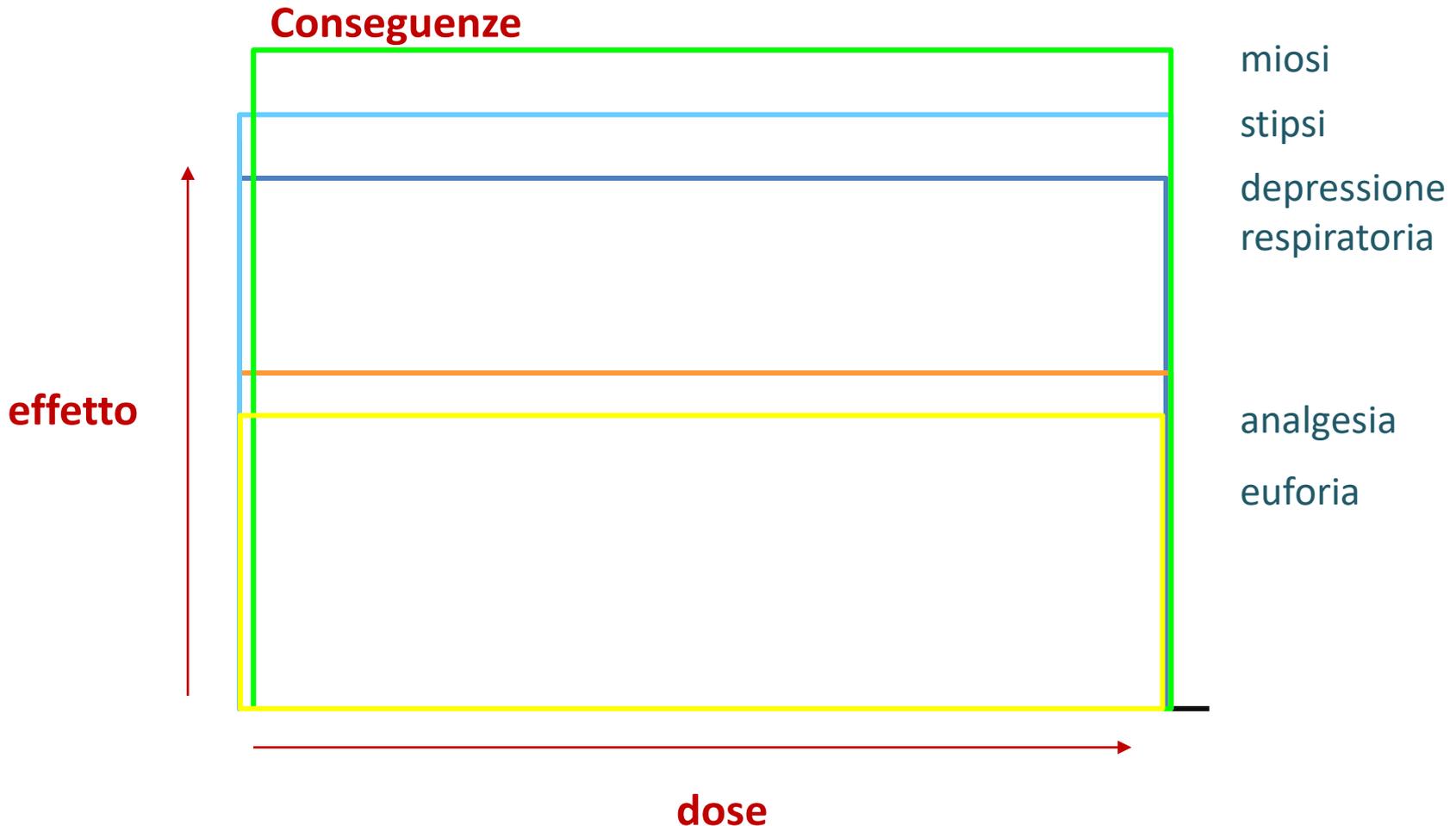
OPPIOIDI – Confronto di MEAC

OPPIOIDE	MEAC (media mg/L)	Dose carico EV (mg/kg)	Potenza relativa (morfina=1)
TRAMADOLO	289	1,4-0,7	0,05
SUFENTANIL	0.04	0,0002	400
BUPRENORFINA	0.38	0,004	42
FENTANYL	0.63	0,0008	25
ALFENTANIL	15	0,03-0,05	1
MORFINA	16	1,5-2	1
PETIDINA	455	1,5-2	0.04

Tabella 1. *Minima concentrazione analgesica efficace (MEAC) degli oppioidi, dose carico e potenza relativa (modificata da Lehmann).*

OPPIOIDI - TOLLERANZA

Necessità di incrementare le dosi necessarie a garantire l'effetto analgesico (uso terapeutico) o euforizzante (abuso)



OPPIOIDI - TOLLERANZA

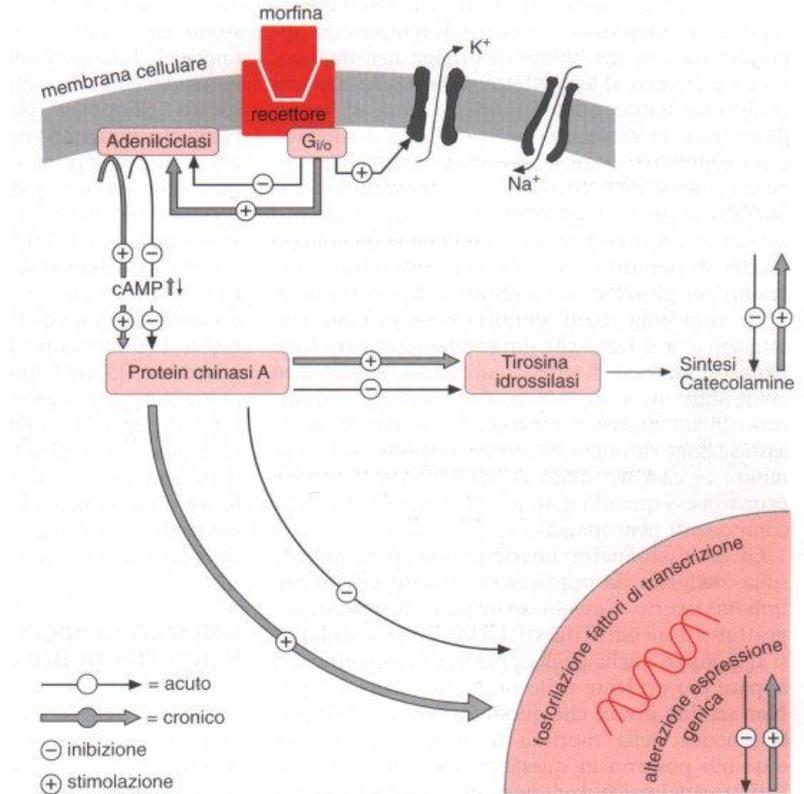
Meccanismi ipotizzati

A breve termine:

riduzione dell'accoppiamento tra il recettore oppioide e la proteina G, con perdita della capacità di scambiare GDP con GTP.

A lungo termine:

- desensibilizzazione e down-regolazione recettoriale con internalizzazione del recettore attivato, conseguente fosforilazione delle anse intracellulari del recettore e riduzione di efficacia dell'agonista oppioide.
- riduzione dei livelli di sodio intracellulare con riduzione della attività Na/K-ATPasi
- dimerizzazione tra recettori oppioidi di tipo diverso con reazioni sinergiche o interferenze di agonisti per un tipo di recettore sui recettori di un altro tipo.



OPPIOIDI - DIPENDENZA

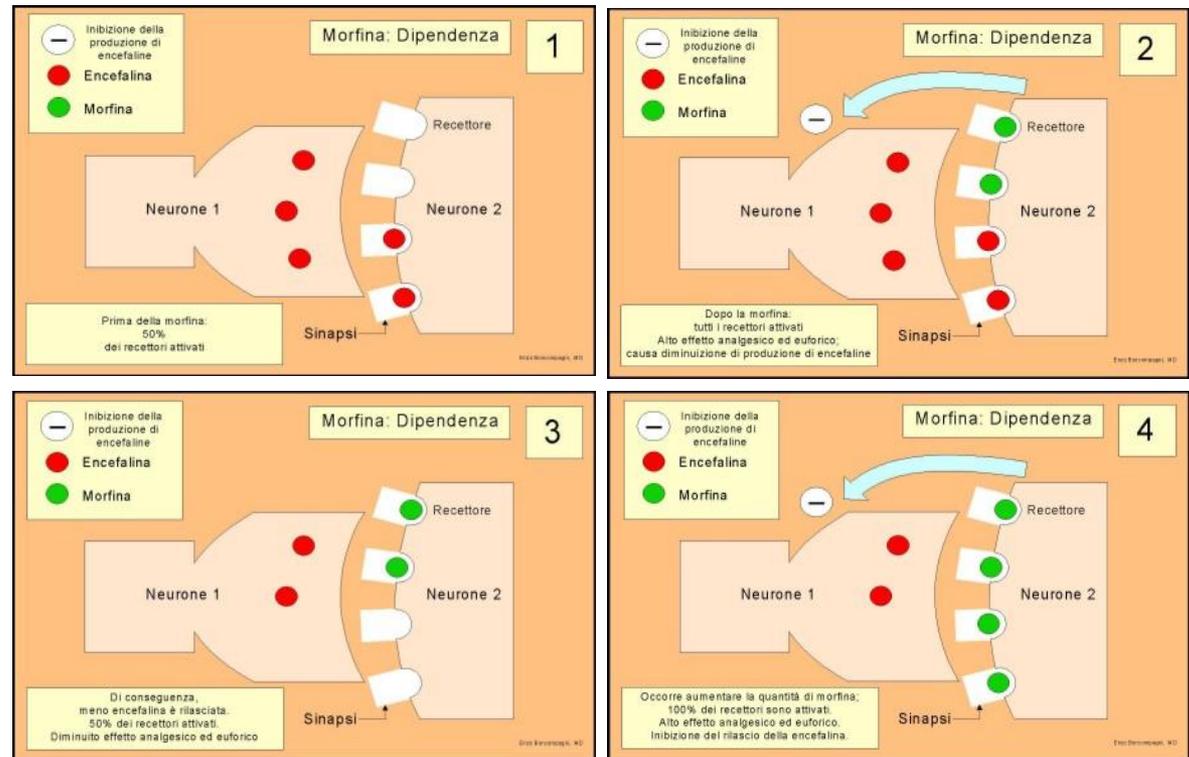
- La prolungata assunzione di oppioidi esogeni comporta il deficit di secrezione degli oppioidi endogeni



incapacità al controllo della sintomatologia prodotta dal release di catecolamine nel coeruleus e nella sostanza grigia periacqueduttale.

- L'iperattività dei neuroni NAergici nel coeruleus sembra connessa con alterazioni del sistema NMDA: l'astinenza precipitata dal naloxone è bloccata dagli antagonisti dei recettori NMDA.

MECCANISMI IPOTIZZATI



- L'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), che a sua volta è connessa all'ipertono alfa1 e alfa2 adrenergico può associarsi ai sintomi soggettivi e alla disforia che accompagnano l'astinenza da oppiacei.

OPPIOIDI - *SINDROME DA ASTINENZA*

La condizione imprescindibile per poter parlare di dipendenza è che si verifichi una sindrome astinenziale a seguito dell'interrotta assunzione.

SINTOMATOLOGIA

MODESTI Lacrimazione Rinorrea Sbadiglio Traspirazione Irritabilità	Si sviluppano dopo 8-16 h
MODERATI Dilatazione pupillare, Orripilazione, Tremore, Anoressia	Si sviluppano dopo 24-36 h
GRAVI Vomito, Diarrea, Perdita di peso, Contrazioni, Crampi	Massimi dopo 2-3-g
PROLUNGATI Insonnia, Irrequietezza, Iperpnea, Aumento della PA e della T corporea	Durano fino a 2 settimane

TERAPIA - CLONIDINA EV, ORALE, TRANSDERMICA

OPPIOIDI - OVERDOSE

SINTOMATOLOGIA

Pupille	miosi con pupille areattive allo stimolo luminoso
Respirazione	superficiale con 2/3 atti respiratori /min
Temperatura corporea	ipotermia
Riflessi osteo-tendinei	ridotti o assenti
Muscoli	rabdomiolisi
Cute	cianosi
Sistema cardiovascolare	bradicardia/ipotensione grave
Sistema nervoso centrale	grave depressione respiratoria assenza di risposta agli stimoli esterni; anossia cerebrale

EVOLUZIONE

**INSUFFICIENZA CARDIORESPIRATORIA ACUTA
COMA - MORTE**

TERAPIA

ANTAGONISTI OPPIACEI

**mantenimento pervietà vie aeree (ventilazione assistita, ossigeno)
mantenimento circolo
trattamento convulsioni**

NALOXONE (Narcan®)

Antagonista puro

FARMACOCINETICA

Somministrazione: **EV:** 0.4-2 mg
ripetere ad intervalli di 2-3 min fino ad un max di 10 mg
Assorbimento: Bio orale: bassa
Distribuzione: Emivita plasmatica: 30-80 min
Metabolismo: Epatico: ampio Glicuronazione
Eliminazione: Renale: glicuronidi

INDICAZIONI

Diagnosi e trattamento della overdose da oppioidi.

TOSSICITA'

Ipotensione, ipertensione, aritmie cardiache. Edema polmonare. Sintomi da astinenza da oppioidi



NALTREXONE

(Antaxone[®], Nalorex[®],
Narcoral[®])

FARMACOCINETICA

Somministrazione:

Orale: 50 mg/die 100 mg a gg alterni

Assorbimento: Bio orale: 40%

Distribuzione: Legame proteico: 21% Emivita: 4 h

Metabolismo Epatico: ampio Coniugazione

Eliminazione: Renale: 60% coniugato. Fecale: 3%



INDICAZIONI

Trattamento della tossicodipendenza da oppioidi. Trattamento della dipendenza da alcool

TOSSICITA'

Nausea, vomito, dolori addominali. Costipazione. Ansietà, nervosismo, irritabilità.

METILNALTREXONE BROMURO (Relistor[®])

Ridotta capacità di attraversamento BEE. Effetto periferico.

Somministrazione sottocutanea



INDICAZIONI

Trattamento della costipazione in soggetti che assumono oppioidi , quando la risposta ai lassativi è insufficiente..

ALTRI IMPIEGHI DI DERIVATI OPIOIDI

LOPERAMIDE (*Imodium*[®])

Indicazioni: *Trattamento sintomatico della diarrea acuta*; in aggiunta alla reidratazione nella diarrea acuta negli adulti e nei bambini sopra i 4 anni; diarrea cronica, solo negli adulti.

Avvertenze: malattie epatiche; gravidanza.

Controindicazioni: Condizioni nelle quali l'inibizione della peristalsi dovrebbe essere evitata, quando si sviluppi distensione addominale, o in condizioni quali colite ulcerosa e colite da antibiotici.

Effetti indesiderati: Crampi addominali, vertigini, sonnolenza e reazioni cutanee, inclusa orticaria; sono anche riportati ileo paralitico e gonfiore addominale.



CODEINA FOSFATO

È meno potente della morfina ma come tutti gli oppiacei l'uso continuato di codeina induce dipendenza fisica. Tuttavia, i sintomi di astinenza sono relativamente lievi rispetto ad altri oppiacei.

La codeina è in generale utilizzata in dosi da 30 a 60 mg ogni 4 o 6 ore; presenta un effetto tetto per cui dopo una certa dose (massima dose 240 mg in 24 ore) l'analgesia non aumenta e aumentano soltanto gli effetti collaterali.

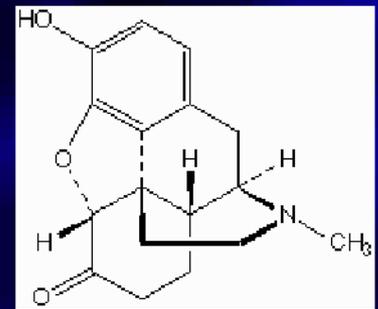
La codeina è metabolizzata dal fegato in composti attivi morfina-6-glucuronide e morfina-3-glucuronide. Circa il 5-10% della codeina viene convertito in morfina, per formare codeina-6-glucuronide o in norcodeina.

Indicazioni: ***Soppressione della tosse (tosse secca o dolorosa).***

Effetti indesiderati: Stitichezza, depressione respiratoria in pazienti sensibili o se somministrata in dosi alte.



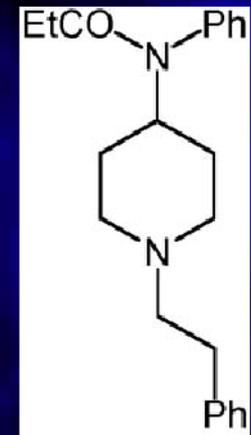
IDROMORFONE: forme farmaceutiche



- **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 $\mu\text{g}/\text{h}$
- “*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**

OPPIOIDI – *Concetti riassuntivi e finali*

Gli analgesici oppioidi rimangono la terapia più efficace nel dolore moderato e severo post-operatorio e neoplastico. Solo di recente sono stati proposti nel trattamento del dolore persistente o cronico nel paziente non oncologico.

I loro effetti collaterali sono numerosi e possono interferire con la loro azione analgesica. Nausea, vomito, stipsi e prurito sono ben conosciuti e comunemente accettati dai clinici, in virtù della loro alta efficacia terapeutica; la depressione respiratoria, molto temuta un tempo, viene ormai ritenuta clinicamente non significativa.

Sicuramente meno conosciuti, ma non meno importanti sono le ripercussioni che gli oppiacei hanno sul sistema endocrino ed immunitario.

Le molte evidenze di interrelazioni multiple tra il sistema neuro-immunoendocrino e il sistema oppioide ha aperto la strada a nuovi capitoli della fisiologia del dolore in cui il sistema oppioide endogeno sembra rivestire un importante ruolo omeostatico.