

Oppioidi



TERMINOLOGIA

Oppio: lattice gommoso ottenuto dall'incisione della capsula del *Papaver Somniferum*.

Oppiacei: composti strutturalmente correlati a prodotti ritrovati nell'oppio. Includono alcaloidi naturali della pianta e composti semi-sintetici.

Morfina: uno degli alcaloidi naturali del *Papaver Somniferum*.

Oppioidi: sostanze che, indipendentemente dalla struttura, hanno proprietà farmacologiche simili a quella degli oppiacei.

Oppioidi endogeni: i ligandi naturali dei recettori per gli oppioidi.

Narcotici: farmaco che induce il sonno (narcosi), un termine impropriamente associato agli oppioidi.

STORIA

Dal 3000 a.C.: sono già note alcune proprietà dell'oppio (cinesi, arabi).

300 a.C.: primi documenti scritti sulle proprietà dell'oppio (Teofrasto, filosofo e botanico Greco).

1806: Serturmer isola la morfina dall'oppio. Si diffonde l'uso degli alcaloidi puri.

1874: Wright sintetizza l'eroina, che si ritiene non causi dipendenza.

1975: Hughes e Kosterlitz isolano dal cervello i primi peptidi oppioidi.

1976: Martin ipotizza l'esistenza di tre sottotipi di recettori oppioidi: μ , κ e δ .

BACKGROUND

1) Basi biologiche degli effetti farmacologici: gli oppioidi endogeni (biosintesi – distribuzione – recettori) **vedi lezione precedente**

IN QUESTA LEZIONE

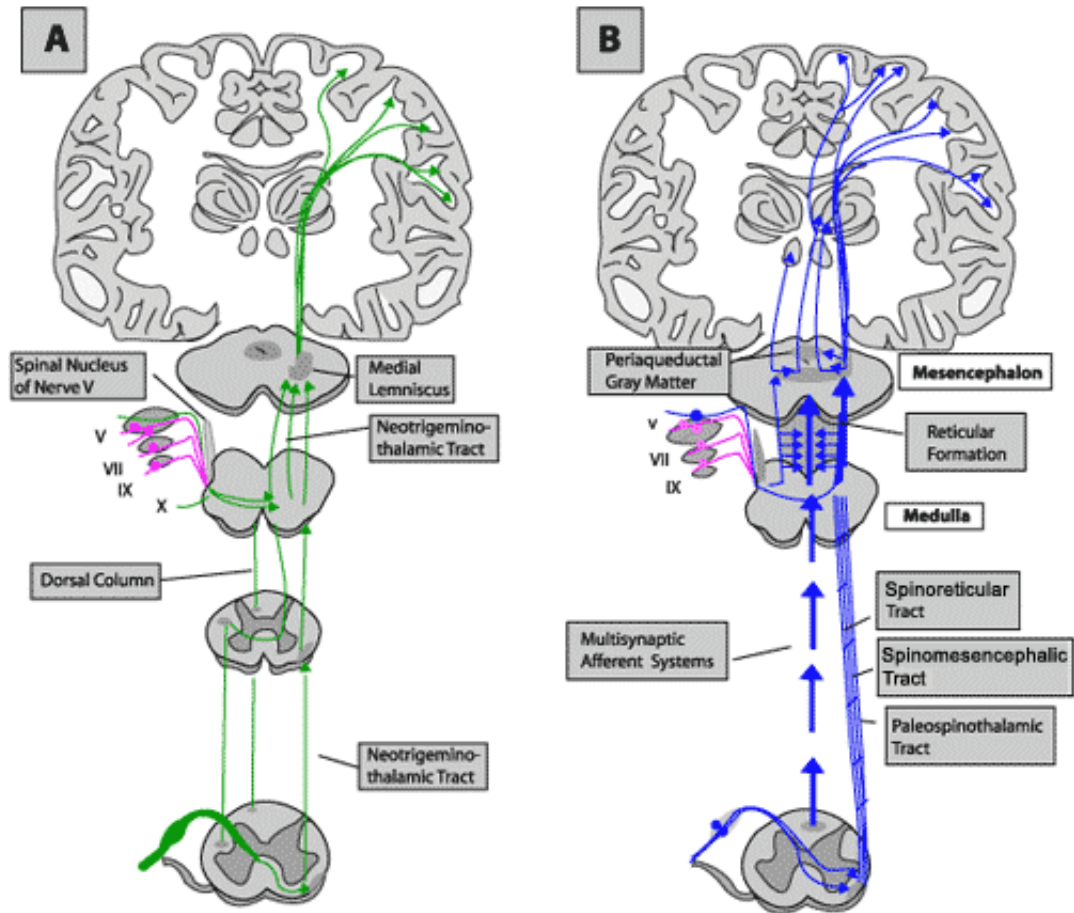
2) Funzioni degli oppioidi endogeni ed effetti dei farmaci oppioidi (analgesia – gratificazione – effetti vegetativi)

3) Farmaci (morfina – codeina – eroina – meperidina – loperamide – fentanil – metadone – tramadolo – pentazocina – buprenorfina)

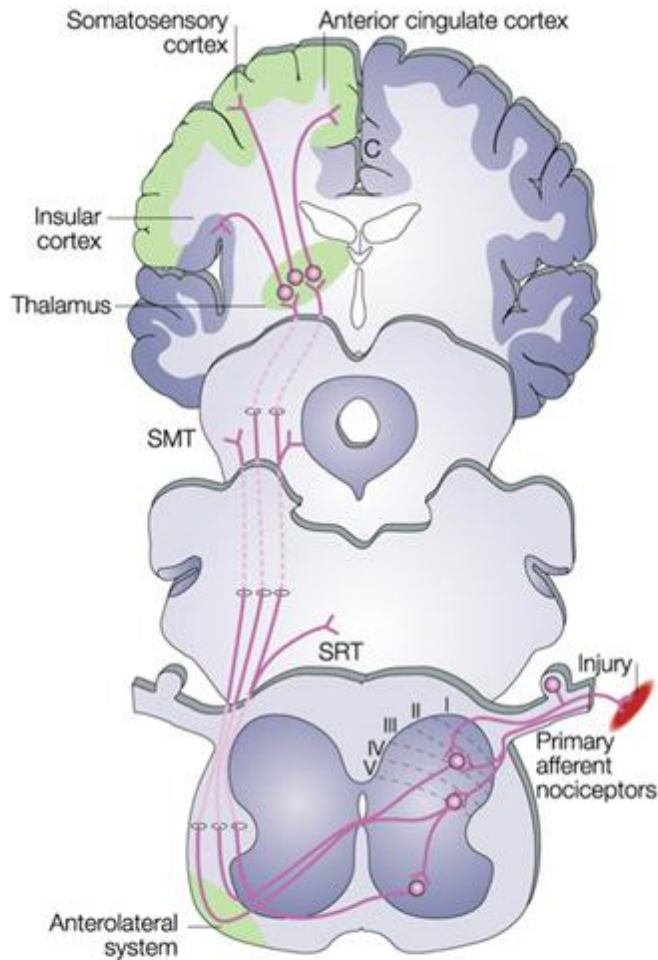
4) Problematiche cliniche (modalità di somministrazione – terapia del dolore)

Funzioni degli oppioidi endogeni ed effetti dei farmaci oppioidi

ANALGESIA: VIE DEL DOLORE



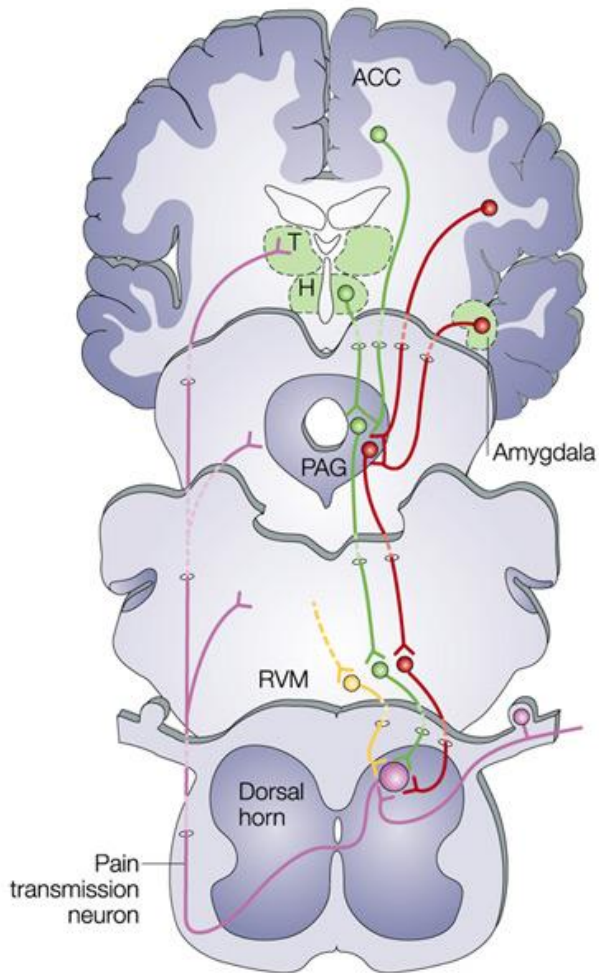
VIE ASCENDENTI DEL DOLORE



Fields, Nature Rev. Neurosci. 2004

Injury activates the primary afferent nociceptor (PAN), which transmits information to the dorsal horn of the spinal cord. The terminals of the PAN contact neurons in specific laminae of the dorsal horn where they release glutamate and peptides to activate the second order neurons. The axons of nociceptive dorsal horn neurons cross to the contralateral anterolateral quadrant to form an ascending tract, which terminates in the brainstem and several distinct areas of the thalamus, which contain higher order neurons that project to various cortical regions that mediate different aspects of the pain experience. These regions include somatosensory, anterior cingulate and insular cortices. SMT, spinomesencephalic tract; SRT, spinoreticular tract.

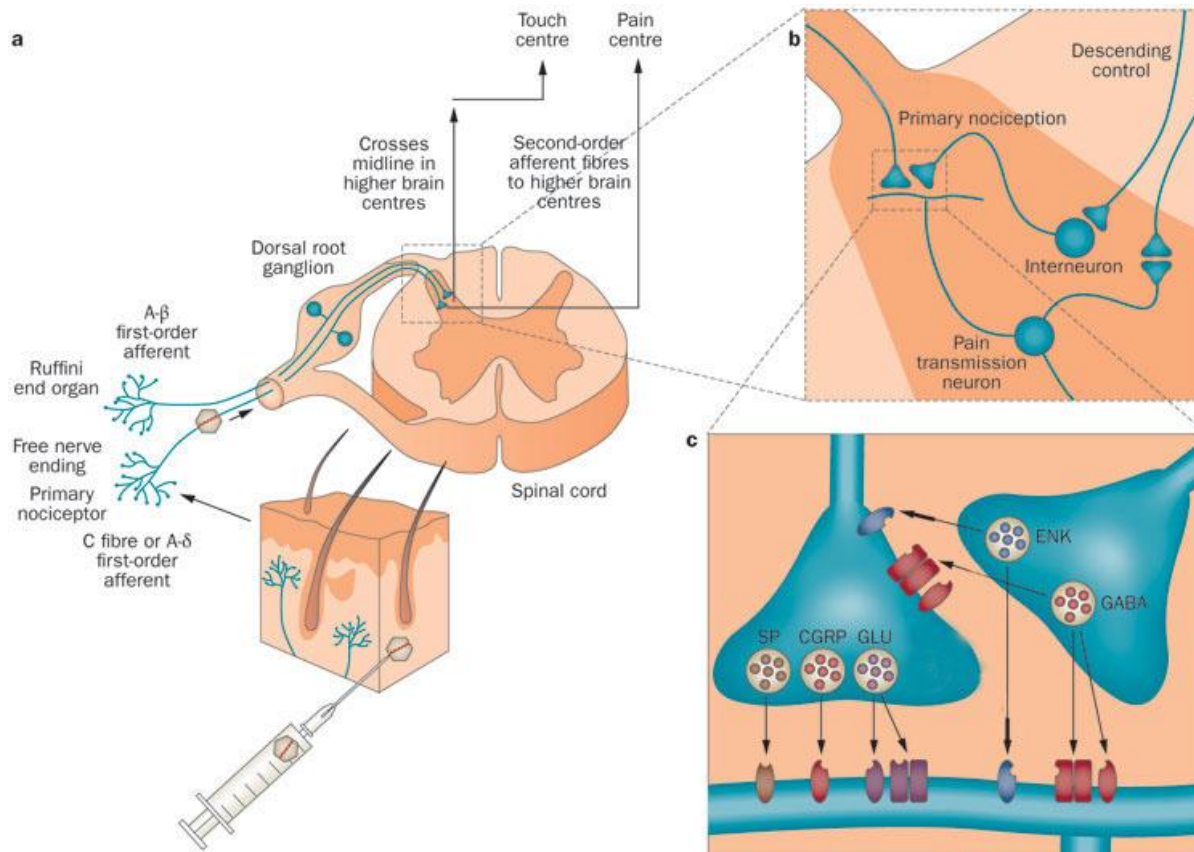
VIE DISCENDENTI DEL DOLORE



Fields, Nature Rev. Neurosci. 2004

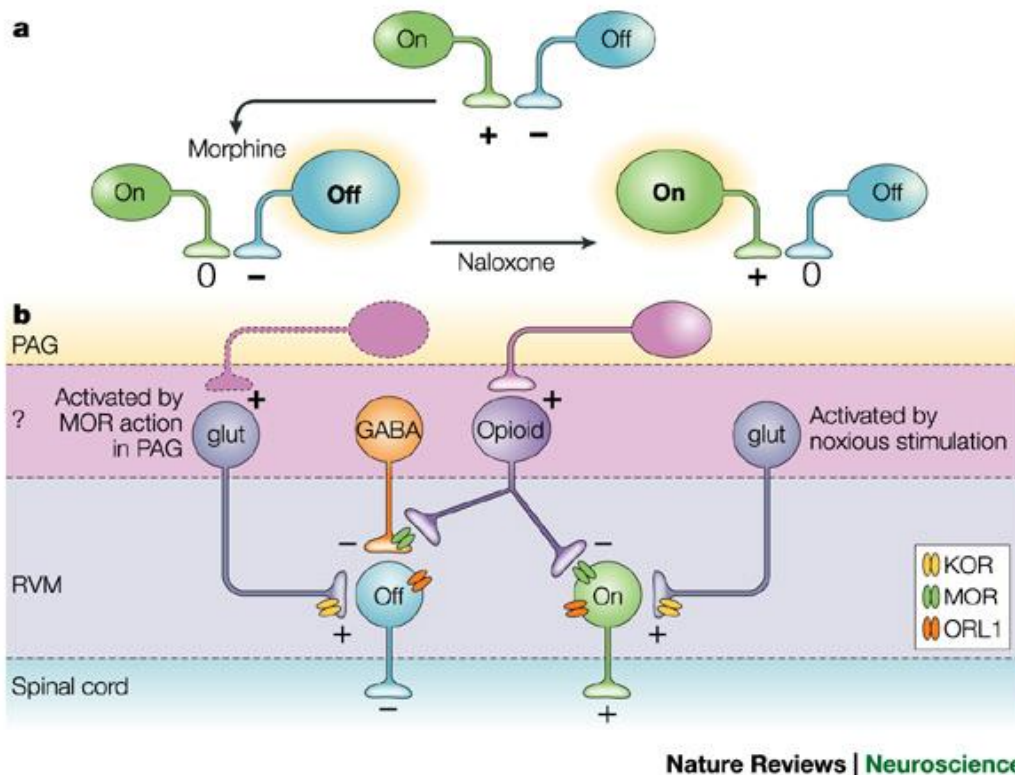
This is a top-down pathway that can be activated by both exteroceptive stimuli and certain motivational states. Limbic forebrain areas, including the anterior cingulate cortex (ACC), other frontal cortical areas, the hypothalamus (H) and central nucleus of the amygdala project to the midbrain periaqueductal grey (PAG), which can be thought of as a main output pathway of the limbic system. The PAG, in turn, indirectly controls pain transmission in the dorsal horn through the rostral ventromedial medulla (RVM). This pathway can exert both inhibitory (green) and facilitatory (red) control. A separate control channel through serotonergic neurons in the RVM (yellow) can also modulate pain in a state-dependent manner. T, thalamus.

EFFETTO DEGLI OPIOIDI A LIVELLO DEL MIDOLLO SPINALE



Simonato et al., Nature Rev. Neurol. 2013

EFFETTO DEGLI OPPIOIDI A LIVELLO DEL GRIGIO PERIACQUEDUTTALE (PAG)



Fields, Nature Rev. Neurosci. 2004

a | Morphine activates off cells to inhibit pain (lower left), whereas when naloxone is used to precipitate acute abstinence, on cells are activated and produce a hyperalgesic state (lower right).

b | Synaptic distribution of opioid receptors within the rostral ventromedial medulla (RVM). The μ -opioid receptor (MOR) is located on GABA (γ -aminobutyric acid)-releasing terminals at off cells and the somadendritic region of on cells. Both cell classes have somadendritic opioid receptor-like (ORL1) receptors and both are excited by κ -opioid receptor (KOR)-bearing glutamatergic terminals (glut) that arise from different input neurons. Whereas MOR agonists produce anti-nociceptive effects by inhibiting on cells and disinhibiting off cells, ORL1 and KOR agonists acting in the RVM can block analgesia by inhibiting off cells or block hyperalgesia by inhibiting on cells. PAG, periaqueductal grey.

EFFETTO DEGLI OPIOIDI A LIVELLO PERIFERICO

Nessuno: gli effetti sono centrali.

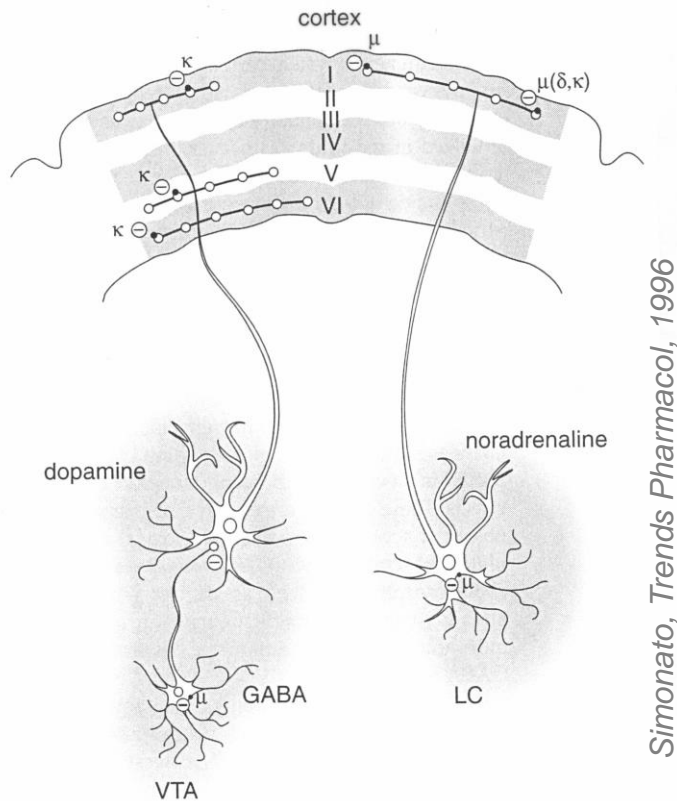
EFFETTO DEGLI OPIOIDI SUL RIVERBERO AFFETTIVO DEL DOLORE

Marcato: importante funzione di controllo nelle aree limbiche.

Analgesia da oppioidi

- Efficacia sulla componente affettiva del dolore a dosi più basse di quelle necessarie a modificare la componente sensoriale (input nocicettivo).
- Maggiore efficacia sul dolore sordo cronico (es. danno tissutale, infiammazione) che su quello acuto, intermittente (es. movimento di articolazione infiammata).
- Scarsa efficacia sul dolore neuropatico.
- Nessuna alterazione di altri input (tatto, temperatura, propriocezione).
- Non c'è perdita di coscienza. Pox sonnolenza.
- **RISULTATO:** il paziente riferisce che il dolore è passato o che, se ancora presente, è diventato ben tollerabile.

Effetti gratificanti



Schematic representation of the main sites of opioid receptor-mediated control of dopaminergic and noradrenergic neurons projecting to the cerebral cortex in the rat. LC, locus coeruleus; VTA, ventral tegmental area.

- Disinibizione del sistema DA mesolimbico → attivazione dei circuiti del piacere.
- **RISULTATO:** non euforia, ma stato di benessere generato dall'allontanamento di ogni forma di dolore (anche morale).

Effetti vegetativi

- Respiratorio:
 - effetto inibitorio μ e δ sui centri del respiro → riduzione dose-dipendente della frequenza del respiro (attenzione in pazienti con BPCO (*) o altra patologia respiratoria e all'assunzione contemporanea di sedativi);
 - la depressione respiratoria è modesta alle dosi terapeutiche, ma è la principale causa di morte nella terapia con oppioidi;
 - inibizione del centro della tosse → depressione del riflesso della tosse.
- Oculare:
 - disinibizione dell'output parasimpatico per inibizione di un freno GABA → miosi.
- Gastrointestinale:
 - stimolazione dei chemocettori del centro del vomito → nausea e vomito (aumentate dalla stimolazione vestibolare);
 - riduzione della motilità GI → stipsi (dal 40 al 95% dei casi);
 - contrazione dell'Oddi → contro-indicazione nelle coliche biliari.

(*) La morfina può avere effetti positivi sulla BPCO. Il meccanismo non è chiaro: potrebbe essere centrale, periferico, o dipendere da riduzione dell'ansia. Gli oppioidi riducono la risposta ventilatoria a CO₂ e ipossia, ma la morfina riduce il consumo di ossigeno.

Effetti vegetativi

- **Cardiocircolatorio:**
 - rilascio di istamina dai mastociti → vasodilatazione periferica → ipotensione ortostatica
- **Endocrino:**
 - recettori oppioidi dell'asse ipotalamo-ipofisi → inibizione del rilascio di ormoni:
 - ACTH e cortisolo → minore resistenza allo stress;
 - ormoni sessuali (LH, FSH, testosterone) → diminuzione della libido, dismenorrea o amenorrea;
 - inibizione del sistema DA tuberoinfundibolare → iperprolattinemia;
 - GH, ossitocina e ormone antidiuretico → diuresi da attivazione κ (ma aumento dell'ADH e contrazione della diuresi da attivazione μ).
- **Altri effetti:**
 - aumento del tono dello sfintere vescicale e diminuzione del tono del detrusore → inibizione della minzione (poiché necessità di cateterizzare);
 - inibizione dell'iperattività della muscolatura uterina indotta da ossitocina → attenzione nel parto;
 - sudorazione, prurito e dilatazione dei vasi cutanei (da istamina) → arrossamento;
 - soppressione del sistema immunitario.

Farmaci

CHIMICA (oppioidi correlati alla morfina)



Nonproprietary name	Chemical radicals and position ^a			Other changes [†]
	3	6	17	
Morphine	—OH	—OH	—CH ₃	—
Heroin	—OCOCH ₃	—OCOCH ₃	—CH ₃	—
Hydromorphone	—OH	=O	—CH ₃	(1)
Oxymorphone	—OH	=O	—CH ₃	(1), (2)
Levorphanol	—OH	—H	—CH ₃	(1), (3)
Levallorphan	—OH	—H	—CH ₂ CH=CH ₂	(1), (3)
Codeine	—OCH ₃	—OH	—CH ₃	—
Hydrocodone	—OCH ₃	=O	—CH ₃	(1)
Oxycodone	—OCH ₃	=O	—CH ₃	(1), (2)
Nalmefene	—OH	=CH ₂	—CH ₂ —	(1), (2)
Nalorphine	—OH	—OH	—CH ₂ CH=CH ₂	—
Naloxone	—OH	=O	—CH ₂ CH=CH ₂	(1), (2)
Naltrexone	—OH	=O	—CH ₂ —	(1), (2)
Buprenorphine	—OH	—OCH ₃	—CH ₂ —	(1), (4)
Butorphanol	—OH	—H	—CH ₂ —	(1), (2), (3)
Nalbuphine	—OH	—OH	—CH ₂ —	(1), (2)
Methylnaltrexone	—OH	=O	—(N)—CH ₂ — CH ₃	(1), (2)

^a I numeri 3, 6 e 17 si riferiscono alle posizioni nella molecola della morfina.

[†] Altre variazioni nella molecola della morfina, come segue:

- 1) Legame singolo tra C7 e C8.
- 2) OH aggiunto al C14.
- 3) Nessun atomo di ossigeno tra C4 e C5.
- 4) Ponte endoetenico tra C6 e C14;
sostituzione di un gruppo
1-idrossi-1,2,2-trimetilpropilico su C7.

MORFINA

FARMACOCINETICA

ASSORBIMENTO:

buono per os (ma biodisponibilità ridotta e variabile)
preferibile la via parenterale

DISTRIBUZIONE:

legame alle proteine plasmatiche: 35%
volume di distribuzione: 3 l/kg

BIOTRASFORMAZIONE:

epatica (metabolita principale la morfina-6-glucuronide, attiva come analgesico)

ELIMINAZIONE:

renale (90%), immodificata per il 10-20%
epatica (10%) con circolo entero-epatico
emivita 2-3 ore

AZIONI

(agonista μ debolmente selettivo - istamino-liberatore)

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

- ANALGESIA

senza modificazioni degli altri input sensitivi

ridotta componente affettiva ($\mu\delta$), spinale ($\mu\delta\kappa$), vegetativa (μ)

- DISFORIA (κ) o EUFORIA (effetto indiretto dopaminergico)

- MIOSI (stimolazione III paio nervi cranici)

- EFFETTI IPOTALAMO-IPOFISARI (effetti μ e/o indiretti)

dim. CRF (e ACTH), GRF (e LH e FSH)

aum. prolattina, ADH

- DEPRESSIONE DELL'ATTIVITÀ RESPIRATORIA (μ)

- INIBIZIONE DEL RIFLESSO DELLA TOSSE

- INDUZIONE DEL VOMITO (stimolazione CTZ)

SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO

- IPOTENSIONE ORTOSTATICA (istamino-mediata?)

APPARATO DIGERENTE (effetti prevalentemente periferici)

- DIMINUIZIONE SECREZIONI E ATTIVITÀ PROPULSIVA
- AUMENTO TONO COLON E SFINTERI (inc. ODDI)

APPARATO URO-GENITALE

- CONTRAZIONE DELLA DIURESIS (dim. produzione urina, aum. tono detrusore e sfintere vescicale)
- DIMINUIZIONE MOTILITÀ UTERINA

CUTE

- ROSSORE, SUDORAZIONE (istamina)

SISTEMA IMMUNITARIO

- DIMINUIZIONE NUMERO E ATTIVITÀ DI LEUCOCITI

TOLLERANZA E DIPENDENZA

INDICAZIONI

- DOLORE terminale, neoplastico e post-operatorio

NB: l'uso acuto richiede una diagnosi, l'uso cronico comporta tolleranza e dipendenza

PRECAUZIONI E CONTROINDICAZIONI

- DOLORE NON DIAGNOSTICATO
- DOLORE RICORRENTE (cefalea)
- COLICA BILIARE
- PNEUMOPATIE (asma, cor polmonare)
- SHOCK
- PROSTATISMO

NB: SOVRADOSAGGIO (coma, miosi, bradipnea)

POSOLOGIA

10 mg/dose, graduati sulle necessità del paziente

CODEINA

- Buona biodisponibilità orale
- Convertita in morfina dal CYP2D6 (effetto analgesico)
[NB: polimorfismi ↑ o ↓]
- Scarsa affinità per i recettori oppioidi, elevata affinità per recettori (non oppioidi?) del centro della tosse

⇒ antitosse

⇒ analgesico blando associabile a FANS

EROINA

- Rapidamente trasformata in morfina
- Maggiore liposolubilità e più rapido attraversamento della barriera emato-encefalica (BEE)
- Effetti simili a morfina

⇒ abuso

MEPERIDINA

- Buona biodisponibilità, ma preferibile la via parenterale
- Elevata capacità di attraversare la BEE → analgesia a concentrazioni sistemiche relativamente ridotte → minori effetti sull'intestino e sulla vescica
- Emivita breve
- Metaboliti attivi con emivita lunga (normeperidina)

- Affine a recettori μ (e κ), meno potente della morfina
- Sindrome eccitatoria (allucinazioni, tremori, convulsioni) da normeperidina
- Assenza di inibizione della motilità uterina

⇒ analgesia di breve termine (parto?)

LOPERAMIDE

- Scarsa permeabilità della BEE

⇒ antidiarroico

FENTANIL

- Cerotti transdermici
 - Possibile la somministrazione epidurale in associazione con anestetici
 - Azione breve

 - Oppioide sintetico. Selettivo μ e privo di effetti istamino-liberatori
 - Effetto analgesico potente
 - Consente la riduzione del dosaggio degli anestetici volatili
- ⇒ impiego in anestesia (vie parenterali)
- ⇒ impiego nel dolore cronico (via transdermica)

METADONE

- Chimicamente diverso dalla morfina
- Buon assorbimento orale e lunga emivita
- Alta affinità μ (simile alla morfina)

⇒ analgesico di lunga durata somministrabile per os

⇒ utilizzo nell'astinenza e nella detossicazione da eroina

TRAMADOLO

- Buona biodisponibilità per os o i.m.
- Metabolita demetilato (più) attivo
- Debole agonista μ (affinità 1/6000 di quella della morfina)
- Efficacia simile a morfina e meperidina nel dolore lieve-moderato ma non in quello moderato-grave o cronico
- Effetti collaterali (stipsi, depressione respiratoria) contenuti. Pox crisi epilettiche

⇒ analgesico blando (associazione con paracetamolo)

PENTAZOCINA (AGONISTA-ANTAGONISTA)

- Debole antagonista μ , agonista κ (e δ)
- Analgesia senza depressione respiratoria alle dosi alte (ma effetti disforici e psicotomimetici)
- Minori effetti gastrointestinali (ma ipertensione)

⇒ analgesia (associazione con paracetamolo)

BUPRENORFINA (AGONISTA PARZIALE)

- Somministrabile anche per via sublinguale
- Relativamente lunga emivita dell'effetto (emivita della dissociazione dal recettore di 166 min – quella del fentanil è 7 min)
- Agonista parziale μ (limitata attività intrinseca → effetti da antagonista in presenza di altri agonisti)
- Più potente della morfina
- Minori effetti respiratori e periferici

⇒ analgesico di lunga durata somministrabile per os

⇒ utilizzo nell'astinenza e nella detossicazione da eroina

Problematiche cliniche

Modalità di somministrazione

- Formulazioni tradizionali (orale e parenterale).
- Analgesia controllata dal paziente (PCA).
 - Pompa di infusione per somministrazione endovenosa, epidurale o intratecale, controllata dal paziente (entro limiti definiti).
 - Riduzione del tempo di risposta ad accessi dolorosi (non è richiesto l'intervento dei sanitari) e sensazione soggettiva di maggiore controllo.
 - Cautela nell'affidamento al paziente (ma rari i casi di tossicità grave da abuso).
- Via spinale (epidurale o intratecale).
 - Accesso più diretto alle corna posteriori del midollo spinale → riduzione del dosaggio e degli effetti collaterali sistemici.
 - Utilizzo nel dolore da parto.
 - Preparati a rilascio prolungato (48 h) di morfina per il dolore post-operatorio.
 - Pompe ricaricabili impiantate sottocute e connesse a cateteri intratecali per il dolore cronico.

Epidural or Intrathecal Opioids for the Treatment of Acute (Bolus) or Chronic (Infusion) Pain

DRUG	SINGLE DOSE (mg) ^a	INFUSION RATE (mg/h) ^b	ONSET (min)	DURATION OF EFFECT OF A SINGLE DOSE (h) ^c
Epidural				
Morphine	1-6	0.1-1.0	30	6-24
Meperidine	20-150	5-20	5	4-8
Methadone	1-10	0.3-0.5	10	6-10
Hydromorphone	1-2	0.1-0.2	15	10-16
Fentanyl	0.025-0.1	0.025-0.10	5	2-4
Sufentanil	0.01-0.06	0.01-0.05	5	2-4
Alfentanil	0.5-1	0.2	15	1-3
Subarachnoid (Intrathecal)				
Morphine	0.1-0.3		15	8-24+
Fentanyl	0.005-0.025		5	3-6

a Low doses may be effective when administered to the elderly or when injected in the thoracic region.

b If combining with a local anesthetic, consider using 0.0625% bupivacaine.

c Duration of analgesia varies widely; higher doses produce longer duration. With the exception of epidural/intrathecal morphine or epidural sufentanil, all other spinal opioid use is considered to be off label.

Adapted from International Association for the Study of Pain, 1992.

Modalità di somministrazione

- Via transmucosale.
 - Preparazioni orodispersibili.
 - Lecca-lecca al fentanil → calibrazione della dose da parte del paziente
- Via transdermica.
 - Cerotti transdermici al fentanil.
 - Utilità nel dolore oncologico (facilità d'uso, stabilità dei livelli plasmatici).
- Problemi di titolazione della dose nella rotazione degli oppioidi (passaggio da un oppioide ad un altro e da una modalità di somministrazione ad un'altra) → monitorare il paziente.

Controllo del dolore

- Conseguenze negative del mancato trattamento del dolore:
 - iperattività autonoma (↑ PA, ↓ motilità GI, ...);
 - ridotta mobilità e ripercussioni a livello muscolo-articolare;
 - ripercussioni psicologiche (depressione, ansia, ...).
- Esistono linee-guida per il controllo dei diversi tipi di dolore (acuto, oncologico, neuropatico, ...).
- La scala a tre gradini dell'OMS, elaborata per il dolore oncologico, può essere applicata anche ad altri tipi di dolore.
- In presenza di dolore grave, gli oppioidi vanno presi in considerazione da subito.

Scala analgesica dell'OMS

World Health Organization Analgesic Ladder ^(a)

Step 1 Mild to Moderate Pain

Non-opioid ± adjuvant agent

Acetaminophen or an NSAID should be used, unless contraindicated. Adjuvant agents are those that enhance analgesic efficacy, treat concurrent symptoms that exacerbate pain, and/or provide independent analgesic activity for specific types of pain.

Step 2 Mild to Moderate Pain or Pain Uncontrolled after Step 1

Short-acting opioid as required ± non-opioid around the clock (ATC) ± adjuvant agent

Morphine, oxycodone, or hydromorphone should be added to acetaminophen or an NSAID for maximum flexibility of opioid dose.

Step 3 Moderate to Severe Pain or Pain Uncontrolled after Step 2

Sustained release/long-acting opioid ATC or continuous infusion + short-acting opioid as required ± non-opioid ± adjuvant agent

Sustained release oxycodone, morphine, oxymorphone or transdermal fentanyl is indicated.

^(a) <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>

Examples of adjuvants:

corticosteroids (inflammation), antiepileptic agents (neuropathic pain), antidepressants (mood disorders), ...

Linee-guida

Guidelines for the Use of Opioids to Treat Chronic Pain of the Federation of State Medical Boards (FSMB)

Evaluation of the patient: A complete medical history and physical must be conducted and documented in the medical record.

Treatment plan: The treatment plan should state objectives that are used to determine treatment success.

Informed consent and agreement: The physician should discuss the risks, benefits, and alternatives to chronic opioid therapy with the patient. Many practitioners have developed an "opioid contract" that outlines the responsibilities of the physician and the patient for continued prescription of controlled substances.

Periodic review: At reasonable intervals, the patient should be seen by the physician to review the course of treatment and document results of consultation, diagnostic, testing, laboratory results, and the success of treatment.

Consultation: The physician should refer the patient for consultation when appropriate.

Documentation/medical records: The physician should keep actual and complete medical records that include: (a) medical history and physical examination; (b) diagnostic, therapeutic, and laboratory results; (c) evaluations and consultations; (d) treatment objectives; (e) discussion of risks and benefits; (f) treatment; (g) medications including date, type, dosage, and quantity prescribed; (h) instructions and agreements; and (i) periodic reviews.

Compliance with controlled substances law and regulations: To prescribe, dispense or administer controlled substances, the physician must be licensed in the state and comply with applicable state and federal regulations.

Variabili che condizionano la risposta agli oppioidi

- Variabilità individuale (es. morfina 10 mg i.m. efficace in 2/3 dei pazienti) → aggiustamenti della dose in funzione della risposta clinica.
- Fluttuazioni nell'intensità del dolore → modulazione del dosaggio o trattamento-base associato al bisogno a farmaci a breve durata d'azione.
- Tipo di dolore (il dolore neuropatico è resistente agli oppioidi).
- Sviluppo di tolleranza → incremento della dose. Il possibile sviluppo di tolleranza e dipendenza non sono una ragione valida per non trattare il dolore o per usare dosi troppo basse di oppioidi.
- Interazione con farmaci induttori o inibitori dei CYP. Variabilità genetica nell'espressione dei CYP.
- Condizioni fisiche del paziente: epatopatie, nefropatie.
- Rischio di maggiori effetti indesiderati in pazienti con BPCO, stipsi, ipertrofia prostatica, ...

Variazioni terapeutiche

- Rotazione degli oppioidi:
 - la percentuale cumulativa di efficacia aumenta con ogni nuovo oppioide valutato;
 - attenzione alle dosi equivalenti e alle modalità di passaggio (monitoraggio).
- Terapie combinate:
 - fra oppioidi (es. nel dolore cronico: morfina orale a lento rilascio più fentanil per via buccale durante attacchi acuti);
 - con FANS o paracetamolo.