

Oppiacei

Ligandi endogeni di recettori per gli oppiacei:

Sono neuropeptidi:

- encefaline
- beta-endorfine
- dinorfine

Sintetizzati da precursori

- POMC
- Proencefalina
- Prodinorfina

Recettori per gli oppiacei

Sono GPCR

- μ : morfina, analgesia
- δ : encefaline
- κ : dinorfina, in musc liscia
- σ : dinorfina, disforia

Effetti farmacologici degli oppiacei

SNC:

Stimolazione e depressione: Analgesia, ottundimento, disforia
 Depressione respiratoria
 Miosi (diagnostica, no tolleranza)
 Stimolazione → depressione CTZ
 Riduzione secrezione LH/FSH e aumento secrezione
 PRL (rimozione del tono inibitorio)

Analgesia: Senza perdita di coscienza
 Aumenta la soglia al dolore
 Cambia la sensazione del dolore
 Efficacia massima per dolori profondi, continui

Depressione respiratoria: Diminuisce la frequenza del respiro e il volume
 respiratorio
 Azione sui centri pontini e midollari
 Riduzione risposte a CO₂

Tosse: Effetti a dosi più basse di quelle che causano
 inibizione respiratoria

Effetti psichici Inducono tolleranza (necessità di aumentare la dose
 per mantenere la stessa efficacia
 La tolleranza è multifattoriale

La tolleranza è alla base della crisi di astinenza alla sospensione (in parte controllabile con agonisti α_2) ma non alla base della tossicodipendenza

Inducono dipendenza (da non confondere con tolleranza) cioè la necessità psicologica di procurarsi nuovo farmaco

Tratto gastrointestinale:

Antidiarroico

Aumenta il tono e causa spasmo (non usare per il controllo di coliche biliari)

Muscolature lisce

Pochi effetti in generale a dosi terapeutiche

Però:

- Precipita attacco asmatico
- Prolungamento travaglio
- Anuresi

Sistema Cardiovascolare

Calore e prurito facciale

Ipotensione da depressione respiratoria a cui segue aumento della produzione di liquor (non usare per traumi cranici)

Farmaci del sistema oppioide

Prototipo è morfina/eroina: biodisponibilità orale morfina 0,1

Codeina

Differisce solo perchè biodisponibilità orale è 1,0

Antitosse

Analgesico

Oxicodeina

Come codeina ma effetti analgesici molto modesti

Meperidina

Analgesia, sedazione, depressione respiratoria

Ha gli stessi effetti su muscolatura liscia (una volta era spacciato per atropino-simile e venduto senza prescrizione speciale)

Dà la stessa dipendenza (lavoratori sanità)

Alfaprodina

Somministrato per via sottocutanea o in mucosa buccale

Cinetica molto rapida: sedazione preoperatoria

Metadone

Equipotente a morfina

Somministrabile per os

Propossifene

Sintetico

Controversia sulle proprietà analgesiche

Attivo come aspirina

Fentalyn

80 volte più potente di morfina

Cinetica rapida

Uso in neuroleptoanalgesia

Complicanze da interazioni con altri farmaci:

Neurolettici (fenotiazine) potenziamento reciproco (neuroleptoanaestesia/analgesia)

Triciclici antidepressivi

MAOi

Antagonisti degli oppiacei

- Solo il naloxone è antagonista puro, tutti gli altri sono agonisti parziali
- Da soli fungono da agonisti, in presenza di oppiacei fungono da antagonisti.
Attività potenzialmente utile per la prevenzione sintomatologia sindrome da astinenza
- Alta frequenza di effetti disforici
- Tutti causano dipendenza
- Utili nel trattamento acuto della depressione respiratoria da oppiacei

Nalorfina

Equipotente ad morfina per effetti analgesici

Meno potente per gli effetti respiratori e gastrointestinali

Naloxone

Antagonista puro

Pentazocina

Gli effetti su SNC e tratto gastrointestinale sono simili a quelli della morfina

Abuso

Non induce crisi da astinenza da morfina nè antagonizza la depressione respiratoria

ne. Negli anni '80 Erspamer e collaboratori isolarono prec-pro-enkefalina, pre-pro-dinorfina (Fig. 31.1).

Tab. 31.1. Peptidi oppioidi naturali. In tutti i peptidi naturali il requisito essenziale per il legame ai recettori oppioidi è la presenza della tirosina in posizione 1 seguita, a distanza sterica critica (posizione 3 o 4), dalla fenilalanina. La nocicettina, che manca della Tyr¹, non si lega ai recettori oppioidi.

Peptidi oppioidi presenti nel cervello	Recettori	Sequenza aminoacidica
Met-enkefalina	δ, μ	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Leu-enkefalina	δ, μ	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
β-Endomorfina	μ, δ	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu
Dinorfina A (1-17)	κ	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Nocicettina/Orfanina FQ	ORL1	Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln
Endomorfina 1	μ	Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂
Endomorfina 2	μ	Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂
Peptidi oppioidi presenti nella pelle di anfibio		
Dermorfina	μ	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH₂
[Lys ²] Dermorfina	μ	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Lys-NH₂
[Trp ¹ , Asn ²] Dermorfina	μ	Tyr-D-Ala-Phe-Trp-Tyr-Pro-Asn-NH₂
[Ala ² -Asp ⁴] Deltorfina (deltorfina I)	δ	Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly-NH₂
[Ala ² -Glu ⁴] Deltorfina (deltorfina II)	δ	Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH₂
Dermencefalina (met-deltorfina)	δ	Tyr-D-Met-Phe-His-Leu-Met-Asp-NH₂

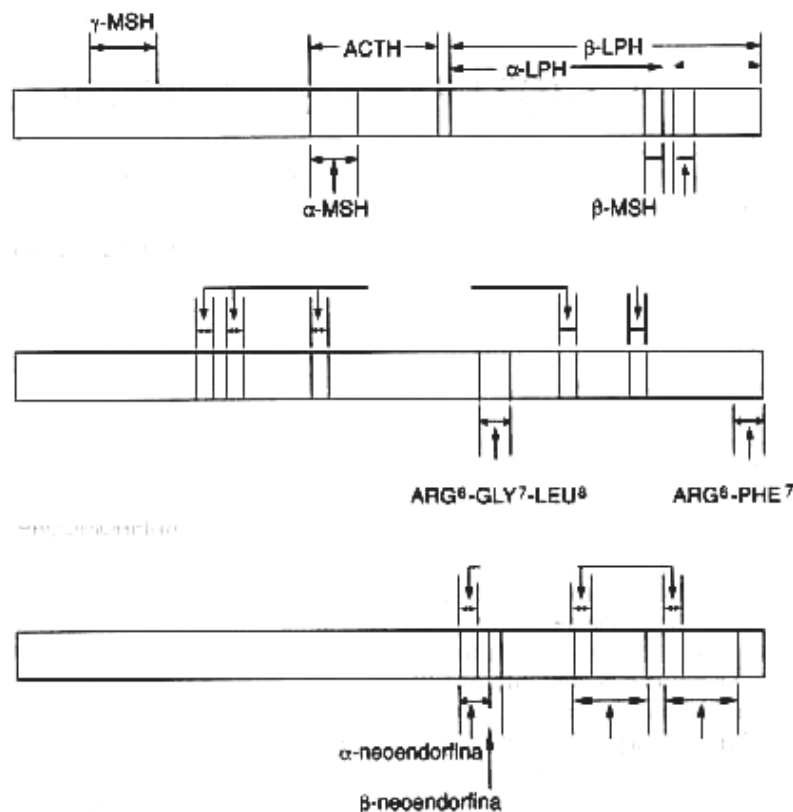


Fig. 31.1. Schema della struttura dei precursori delle tre famiglie di peptidi oppioidi. ENK = enkefalina; END = endorfina; DYN = dinorfina.

Tab. 31.2. Localizzazione nel SNC dei recettori oppioidi ed effetti prodotti dalla loro attivazione.

Effetti	Tipo recettoriale	Localizzazione recettori
Analgesia spinale sopraspinale	μ , δ , κ_1 μ_1 , κ_1 (δ_1 , δ_2)	Lamine I e II del midollo spinale (sostanza gelatinosa) Sostanza grigia periacqueduttale, nuclei talamici mediali, nucleo talamico intralaminare, nuclei del rafe
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 della secrezione di vasopressina	μ	Ipotalamo, ipofisi posteriore
Altri effetti endocrini	μ , δ	Infundibolo ipotalamico, eminenza mediana, sistema ottico accessorio, amigdala
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

Tab. 31.3. Selettività recettoriale ed utilizzazione terapeutica di farmaci oppiacei.

	μ	δ	κ	
Agonisti				
morfina	+++	+	++	derivato fenantrenico; 10 mg sc. o im.; t _{1/2} 2 h
eroina	+++	+	+	diacetilmorfina; 5 mg sc. o im.; t _{1/2} 0.5 h; più liposolubile di morfina
codeina	+	+	+	metilmorfina; antitosse; attiva per os; 10% demetilata a morfina, responsabile dell'effetto analgesico; t _{1/2} 2-4 h
levorfanolo	++		+(κ_3)	morfinao; 2-4 mg im., sc., os; t _{1/2} 12-16 h; produce meno nausea e vomito di morfina
mepiridina (peptidina)	++	+	+	derivato fenilpiperidinico di sintesi; 75 mg sc. o im.; 300 mg os; t _{1/2} 4-8 h
etorfina	+++	+++	+++	derivato della tebaina 1.000 volte più potente della morfina
fenatili, sufentanil	+++	+		derivato fenilpiperidinico di sintesi; 80 volte più potente della morfina come analgesico; depressione respiratoria di breve durata; usato da solo o in combinazione con droperidolo come anestetico endovenoso; trattamento del dolore postoperatorio
metadone	+++			10-20 mg., os; t _{1/2} 15-40 h; utilizzato per os nel trattamento delle tossicodipendenze; im. e per os è potente analgesico di lunga durata
Agonisti/Antagonisti				
nalbupina	---		++	10 mg im.; t _{1/2} 2-3 h; nell'angina stabile e infarto miocardico non altera pressione arteriosa e parametri cardiocinetici
pentazocina	(+)		++	derivato del benzomorfolano; 30-60 mg, im., t _{1/2} 4-5 h; analgesia da stimolazione dei κ_1 -recettori; ad alte dosi effetti disforici e psicomimetici; produce depressione respiratoria, antagonizza l'analgesia da morfina; precipita astinenza in soggetti morfina-dipendenti
buprenorfina	(+++)	--	--	derivato della tebaina; 0,4-0,8 mg im., sc.; t _{1/2} 5 h; analgesico potente e di lunga durata; antagonizza la depressione respiratoria da agonisti μ senza annullare l'effetto analgesico; proposto nel trattamento delle tossicodipendenze
Antagonisti				
naloxone, naltrexone	---	-	---	derivati da ossimorfone; 12 mg sc. durata effetto 30 min; naltrexone, lunga durata d'azione, im. e per os
naltrindolo, natribene	-	---	-	uso sperimentale
benzilidenenaltrexone nor-binaltomina	-	-	---	uso sperimentale

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

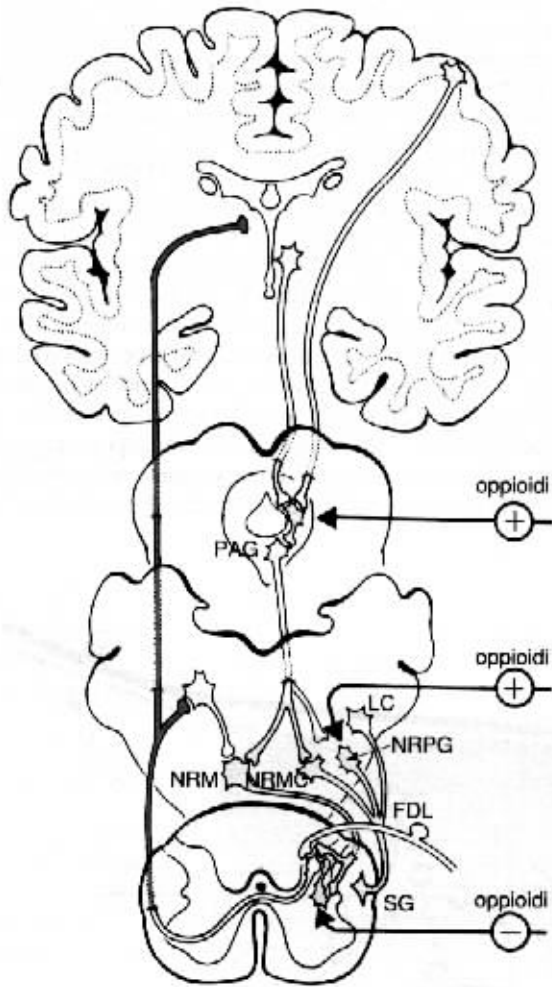


Fig. 31.5. Illustrazione schematica delle vie inibitorie discendenti deputate al controllo delle sensazioni dolorose. I neuroni della zona grigia periacqueduttale (PAG) ricevono impulsi di controllo dalla corteccia (+/-), dal talamo (+) e dall'ipotalamo (+/-). I neuroni del PAG proiettano, nel midollo allungato, sul nucleo del rafe magno (NRM) e sul nucleo reticolare magnocellulare (NRMC). Da qui originano fibre discendenti che arrivano alla sostanza gelatinosa (SG) del midollo spinale attraverso il funicolo dorso-laterale (FDL). Altre proiezioni spinali rilevanti ai fini del controllo del dolore partono dal nucleo reticolare paragigantocellulare (NRPG), a sua volta controllato dal PAG, e da gruppi di cellule noradrenergiche ponto-midollari (locus coeruleus, LC). Il NRM riceve segnali di attivazione dall'adiacente NRPG che a sua volta viene attivato da impulsi portati attraverso i fasci ascendenti spino-talamici. I neuroni nocicettivi spinali subiscono il controllo inibitorio delle vie discendenti sia per afferenza diretta che mediata da interneuroni della SG (v. anche Fig. 31.6). Rosso chiaro = sistema inibitore discendente; grigio = fasci ascendenti spino-talamici; rosso intenso = interneuroni contenenti endorfina.