



Alcaloidi dell'oppio

Fenantreni: morfina (10%), codeina (0.5%) e tebaina (0.2%)

Benzil-isochinoline: papaverina (1%) e noscapina (6%)

Opiacei: sostanze naturali (morfina, codeina, tebaina) contenute nell'oppio (*Papaver somniferum*) e molecole di semisintesi (es ossicodone).

Oppioidi: sostanze endogene (enkefaline, endorfine, endomorfine, dinorfine,...) o sintetiche (es metadone) che, indipendentemente dalla struttura, si comportano come gli oppiacei e legano i recettori oppioidi

Oppioidi

- Classe di sostanze con simili proprietà farmacodinamiche (quasi tutti μ agonisti), con importanti differenze di **potenza**
- Importanti differenze nella farmacocinetica: lipofilia, interazioni con CYP
- Oppioidi si differenziano nella correlazione tra concentrazioni plasmatiche ed effetti

Clinically reported analgesic effects and side effects mediated by each member of the opioid receptor family

		μ receptor	κ receptor	δ receptor	NOP receptor
Analgesic effects	Acute pain	+++	+	+	—
	Chronic pain	++	+	+++	++
	Neuropathic pain	+	+	+	+
	Inflammatory pain	+	+	+++	++
	Migraine	+	n.a.	+	n.a.
	Visceral pain	n.a.	+	n.a.	+
	Anti-allodynic	+	+	—/+	+
	Anti-depressant	+	+	+	—
Side effects	Rewarding	+	—	+	—
	Respiratory depression, cough reflex	+++	—	+	—
	Constipation, gastric motility	+++	+	+	—
	Euphoria	+	n.a.	n.a.	n.a.
	Dysphoria	n.a.	+	n.a.	n.a.
	Epilepsy	+	—	+	—
	Nausea, vomiting tolerance	+	—	—	—
	Dependence	+++	—	+	—
	Itch	+++	—	n.a.	—
	Renal function	+	+	+	+

The severity of the indicated effect is expressed as high (+++), moderate (++), low (+) or absent (—). No data available (n.a.).

Affinità dei ligandi oppioidi per il recettore mu

Table 2

Drug	K_i (nM)	Drug	K_i (nM)	Drug	K_i (nM)
Tramadol	12,486	Hydrocodone	41.58	Butorphanol	0.7622
Codeine	734.2	Oxycodone	25.87	Levorphanol	0.4194
Meperidine	450.1	Diphenoxylate	12.37	Oxymorphone	0.4055
Propoxyphene	120.2	Alfentanil	7.391	Hydromorphone	0.3654
Pentazocine	117.8	Methadone	3.378	Buprenorphine	0.2157
		Nalbuphine	2.118	Sufentanil	0.1380
		Fentanyl	1.346		
		Morphine	1.168		

Volpe et al, 2011

Gli oppiacei mimano gli effetti di peptidi oppioidi endogeni che agiscono su tre classi di recettori (clonati all'inizio degli anni '90)

μ (mu, MOP, MOR,...)
 δ (delta, DOP, DOR,...)
 κ (kappa, KOP, KOR,...)
NOP (ORL-1)

- **Enkefaline** (Leu- e Met-enk) delta (+++) > mu (++)
- **Endorfine**
 - β -endorfina mu (+++) e delta (+++)
 - α -neoendorfina kappa (+++) >> mu (+) e delta (+)
- **Dinorfine**
 - Dinorfina A kappa (+++) > mu (++)
 - Dinorfina B kappa (+++) >> mu (+) e delta (+)
- **Endomorfine (1 e 2)** mu (+++)
- **Nocicettina/orfanina FQ** NOP (+++)

- Qs peptidi derivano da distinti precursori polipeptidici (codificati da geni distinti):
 - Pre-Proopiomelanocortina (pre-POMC),
 - Pre-proenkefalina
 - Pre-prodinorfina
 - Pre-pronocicettina
- Tagli proteolitici successivi: pre-POMC → POMC → β -Endorfina
- **Diversa distribuzione nel SNC e periferico**
- **Coinvolgimento in diverse funzioni:**

Dolore

Attività motoria

Umore (abuso)

Funzioni gastro-intestinali, endocrine, vegetative

Apprendimento e memoria

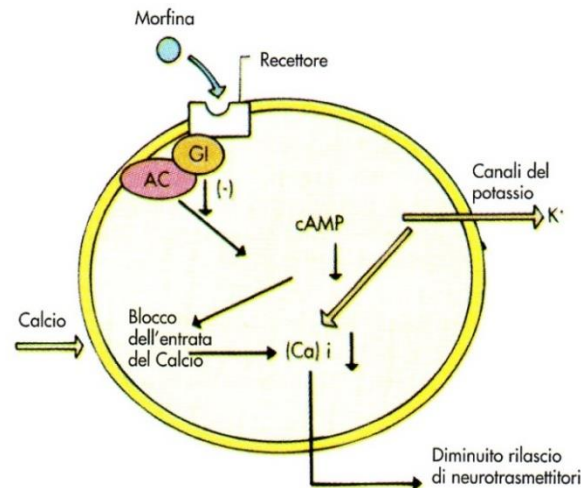
I rec oppioidi classici (μ , δ , κ) e il rec NOP sono GPCR accoppiati a **Gi**:

1. Inibizione AC, attivazione di gK⁺ ed inibizione di gCa⁺⁺.

1. Iperpolarizzazione di membrana ($\rightarrow$ inibizione del rilascio di neurotrasmettitori, riduzione del firing neuronale)

Gli effetti primari sono quindi inibitori. Tuttavia, gli effetti a livello tissutale possono essere eccitatori se vengono inibiti neuroni inibitori (es rilascio di DA in VTA)

2. Attivazione PLC β e PKC, con effetti nucleari per attivazione della via delle MAPK



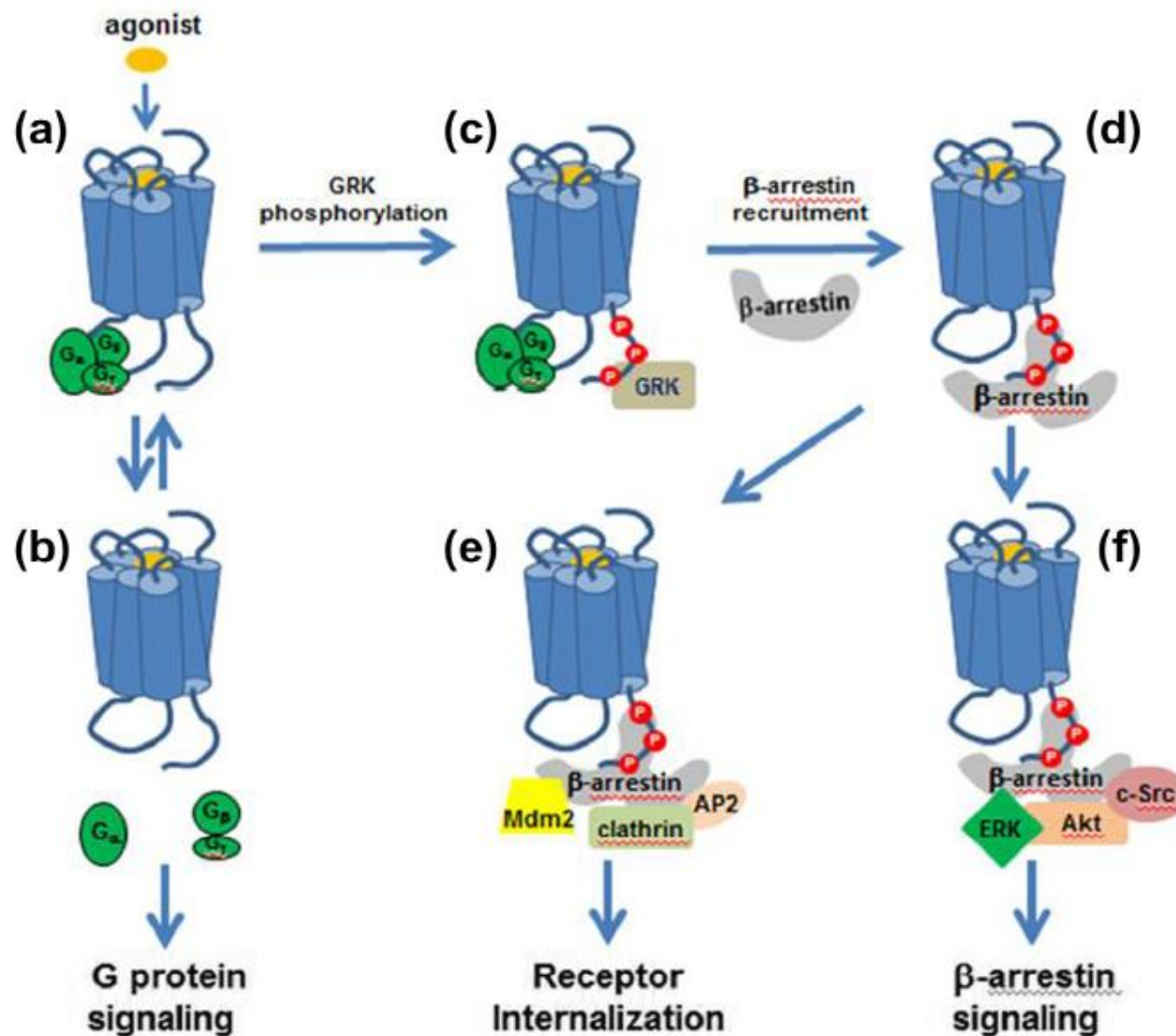
Meccanismo di azione della morfina. Il legame della morfina al recettore μ risulta nella modulazione di una proteina G (G) e in una diminuzione della produzione dell'adenosin monofosfato ciclico (cAMP). Inoltre, l'attivazione del recettore μ comporta efflusso di K⁺ e iperpolarizzazione cellulare. Entrambi la diminuzione del cAMP e l'aumentato efflusso di K⁺ portano ad una diminuita entrata di Ca⁺⁺ ed a più bassi livelli di Ca⁺⁺ libero intracellulare ([Ca]_i).

Altre caratteristiche dei recettori oppioidi

- I recettori gli oppioidi possono formare **omo- ed eterodimeri**, con proprietà farmacologiche diverse da quelle delle singole entità recettoriali che li compongono.
- **Identificate anche varianti di splicing**
 - mu 1 (analgesia, euforia, capogiri)
 - mu 2 (depressione respiratoria, sedazione, nausea)
- **Sviluppati ligandi funzionali (biased ligands)**

BIASED LIGANDS

- Alcuni farmaci (detti «ligandi funzionali» o «**biased ligands**») hanno la capacità di selezionare quale via attivare (cioè se quella della G protein o delle arrestine), con il potenziale di produrre solo alcuni effetti biologici.
- «**System bias**» (deviazione di sistema) and «**ligand bias**» (deviazione di agonista)
- «System bias» indica che non tutte le vie di trasduzione sono egualmente rappresentate in diversi tipi cellulari. Specificità cellulare.
- «**ligand bias**» indica che diversi agonisti possono attivare diverse vie di trasduzione all'interno dello stesso sistema cellulare



Le β -arrestine mediano 3 diverse proprietà del recettore: desensibilizzazione, internalizzazione e signalling

Possibili vantaggi terapeutici di un ligando funzionale

- Minore desensibilizzazione recettoriale (non reclutamento delle β -arrestine). Es oppioidi: analgesia più prolungata (minore tolleranza).
- Un basso livello di attivazione delle β -arrestine può avere utilità terapeutica (es il beta-bloccante carvedilolo non attiva la proteina G ma solo la via delle arrestine). La via delle arrestine è associata a inibizione della apoptosi nei cardiomiociti.
- Carvedilolo/bisoprololo upregolano miRNA attraverso la via delle arrestine

Oliceridina

(TRV 130)

- Agonista «biased» dei recettori Mu oppioidi
- Stimola la via della G protein in maniera simile a morfina ma ha minore propensione a stimolare la via della β -arrestina ed internalizzare il recettore
- Effetti analgesici simili a quelli di morfina con minori effetti collaterali di depressione respiratoria e stipsi

Farmacologia dei recettori oppioidi

		Delta	Kappa	Mu	NOP
agonista endogeno		β Endorfina	Dinorfina A	β Endorfina Endomorfine	N/OFQ
agonista	<i>peptidico</i>	DPDPE, deltorfine	Dinorfina A	DAMGO	UFP-112
	<i>non peptidico</i>	SNC-80	U69593 pentazocina	Sufentanile, morfina	Ro64-6198 AT-403
agonista parziale	<i>peptidico</i>	UFP-501	AmoEM		[F/G]N/OFQ
	<i>non peptidico</i>	?	Narfulafina (mu ago)	buprenorfina	AT-001
antagonista	<i>peptidico</i>	TIPP	ziklofina	CTOP	UFP-101
	<i>non peptidico</i>	Naltrindolo Eluxadolina (mu ago) naloxone	NBI naloxone	naloxone	SB-612111
biased ligand		?	?	oliceridina	?
Modulatori allosterici				BMS	

- I recettori oppioidi classici ed i loro ligandi endogeni ed il sistema N/OFQ-recettore NOP appartengono a **sistemi farmacologici distinti**
- Mentre gli effetti degli oppioidi classici sono bloccati dal naloxone, quelli della N/OFQ sono naloxone-insensibili
- N/OFQ è considerata un antagonista funzionale degli oppioidi endogeni.

Classificazione oppioidi

- **Chimica**
 - Fenantreni (morfina, codeina, ossicodone, idromorfone, ossimorfone, idrocodone, buprenorfina, levorfanolo,...)
 - Dibenzomorfani (pentazocina)
 - Fenilpiperidine (fentanile, alfentanile, sufentanile, meperidina)
 - Difenileptani (propossifene, metadone)
- **Derivati endogeni (es endorfine), naturali (es morfina), di semisintesi (es ossicodone) o sintesi (es metadone)**
- **Potenza**
 - **Oppioidi deboli:** codeina, tramadolo, diidrocodeina, destropossifene
 - **Oppioidi forti:** morfina, metadone, fentanile, idromorfone, ossicodone, buprenorfina, tapentadolo

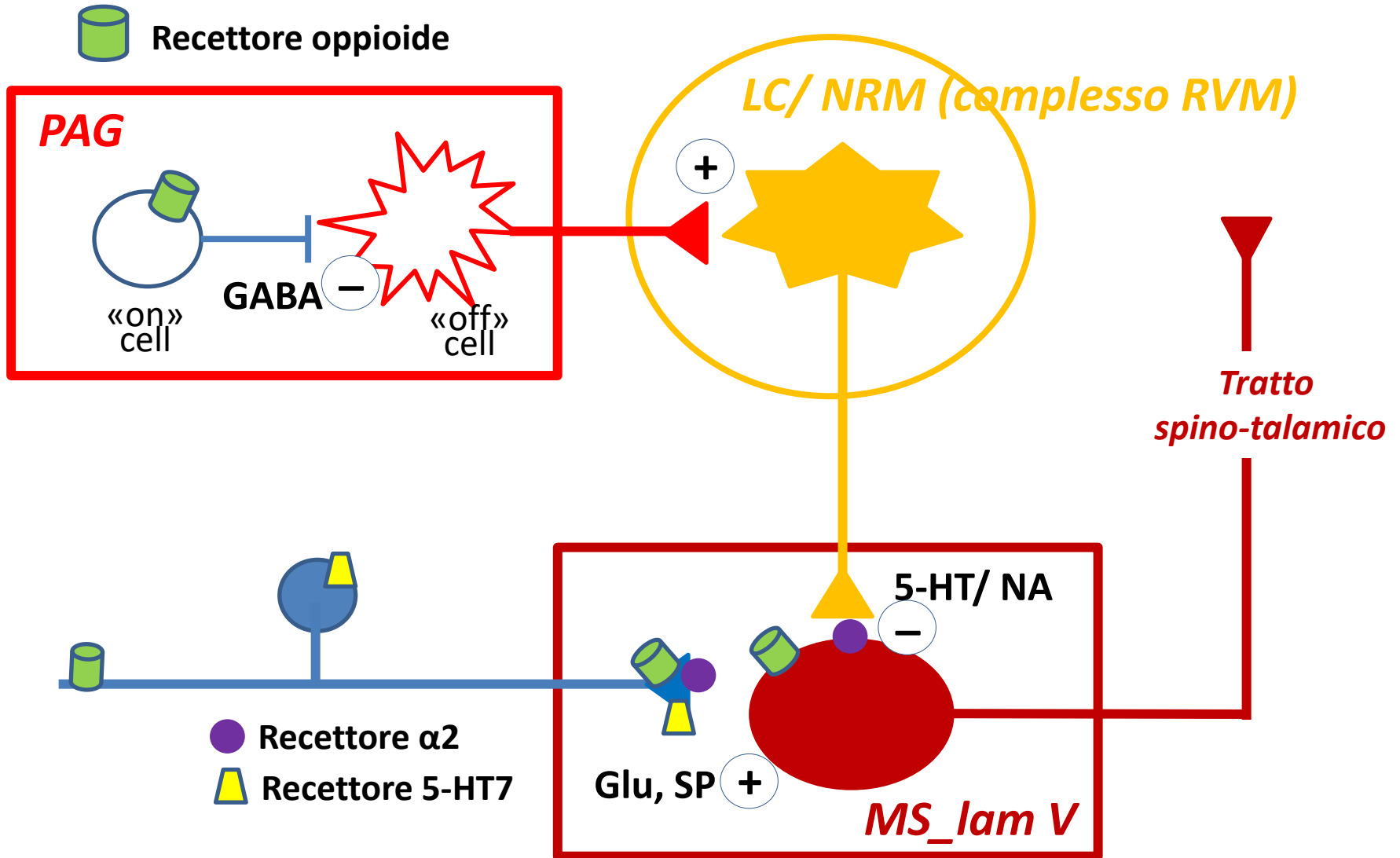
Classificazione oppioidi

Farmacologica

- **Agonisti**
 - morfina, codeina, ossicodone, idromorfone, ossimorfone, idrocodone, buprenorfina, levorfanolo, pentazocina, fentanile e derivati, meperidina, metadone
- **Agonisti parziali**
 - Buprenorfina, pentazocina, butorfanolo
- **Agonisti/antagonisti**
- interagiscono con più di una classe di recettori, in genere sono agonisti parziali mu/agonisti pieni kappa
 - Nalbufina, nalorfina
- **Antagonisti**
 - Naloxone, naltrexone, metilnaltrexone, alvimopan,

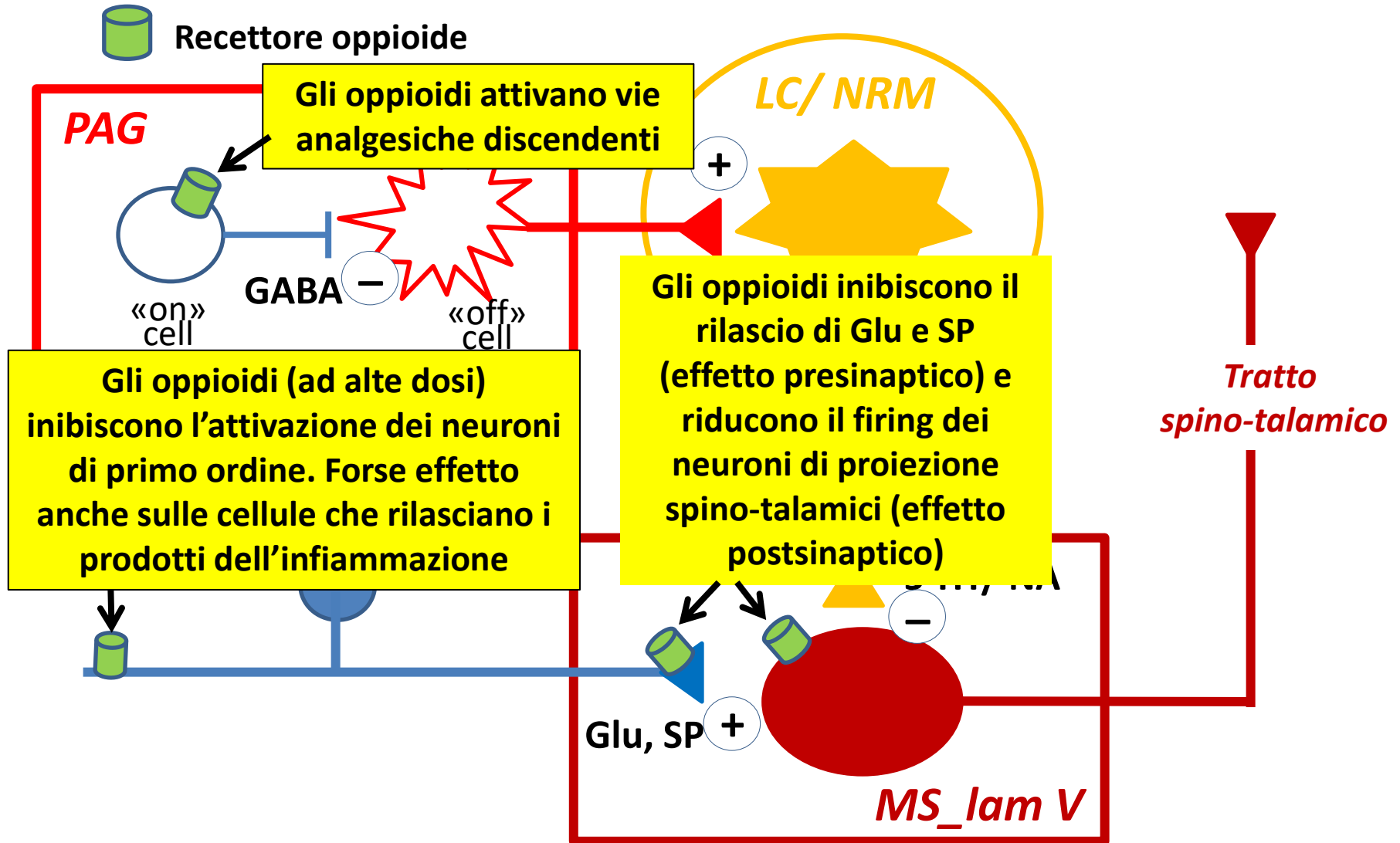
Effetto analgesico degli oppioidi

Azioni a livello sovraspinale, spinale e periferico



Oppioidi

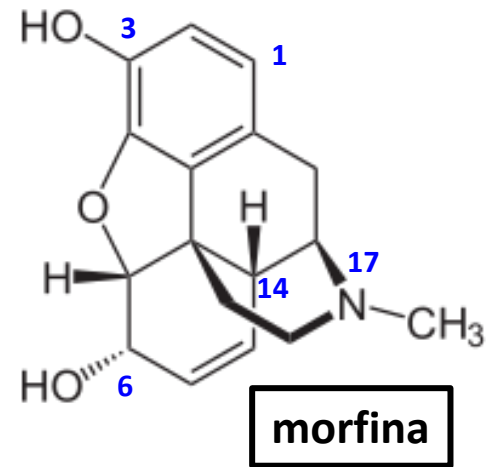
Azioni a livello sovraspinale, spinale e periferico



Effetti analgesici degli oppioidi

- I pazienti riferiscono che il dolore è più sopportabile, meno intenso, o è passato del tutto. A volte euforia o sedazione.
- **A basse dosi** viene alterata la componente emotiva legata al dolore, non l'intensità della sua percezione.
- **Ad alte dosi**, si riducono entrambe.
- Effetto selettivo sulla nocicezione, non alterate la componente sensitiva (tatto, termica), la propriocezione
- In un individuo senza dolore, prevale la disforia, con apatia, sonnolenza, compromissione delle attività psichiche.
- Molto efficaci nel dolore cronico nocicettivo, meno nel dolore acuto intermittente. Anche dolore da coliche renali e biliari (ma controindicati)
- Poco efficaci verso il dolore neuropatico

Morfina



- ORAMORPH, MS CONTIN, TWICE, morfina
- Derivato fenantrenico ricavato dal lattice del *Papaver somniferum*
- Agonista pieno del recettore mu ($K_i=14$ nM). Attiva anche il recettore kappa e delta (per i quali però ha affinità 3-10 volte inferiore)

farmacocinetica

- **Assorbimento completo per via orale.** Anche **rettale** (morfina, idromorfone supp).
- Substrato P-gp e MDR
- **Biodisponibilità bassa** (20-30%), elevata variabilità individuale
- Legame alle proteine plasmatiche 15-35%
- Ampia diffusione (VD 2.7 L/Kg). Passaggio lento della BEE
- **T_{1/2} 2.5-3 ore**
- **Metabolismo:** elevato first-pass epatico (90% del metabolismo della morfina).
 - **Coniugazione a M3G** (inattivo) (45-55%) via UGT1A3 e UGT2B7, e (10-15%) a **M6G (attivo) via UGT2B7**
 - **M6G** ha affinità 2-6 volte inferiore per μ , 170 volte inferiore per κ e affinità simile per δ . Ma durata d'azione più prolungata.
 - Quando somministrato è 100 volte più potente di morfina
 - M6G responsabile dell'analgesia dopo morfina cronica per os
 - **N-Demetilazione** (5%) a normorfina via CYP3A4 e CYP2C8, anche M6solfato
- Piccola quota subisce **circolo enteroepatico**
- Eliminazione renale (90%) e fecale (10%).

- Durata d'azione 2-3 ore in caso di somministrazione parenterale
- 3-4 ore in caso di somministrazione orale
- 8-12 ore in caso di formulazioni a rilascio controllato
- 24 ore in caso di formulazioni a rilascio prolungato.

EFFETTI ACUTI DELLA MORFINA

ANALGESIA

dolore acuto, profondo, viscerale, malati terminali (senza modificare altri input sensoriali, tatto, vista, udito...)

Riduzione della componente affettiva, vegetativa (effetti sovraspinali) e nocicettiva(effetti spinali).

Agonisti mu e delta sempre analgesici

Agonisti k (pentazocina) analgesici/ algogeni a seconda del sito di somministrazione

spiegabile con una diversa distribuzione dei recettori mu/delta e kappa sulle vie discendenti

EUFORIA (abuso) (agonisti mu e delta): sentirsi bene, senso soggettivo di perfetta salute.

DISFORIA (agonisti kappa)

SEDAZIONE (analgesia, abuso) (locus coeruleus) in alcune specie l'azione è eccitatoria (topo, cavallo)

EFF PROCONVULSIVANTI

Inibizione di interneuroni GABA es Eccitaz cell ippocampali

MIOSI (stimolaz III paio nervi cranici)

NAUSEA e VOMITO (CTZ)

ANESTESIA (alte dosi, vd fentanile e sufentanile)

INIBIZIONE RIFLESSO TOSSE

Midollo allungato

effetto non correlato alla depressione respiratoria, recettori non stereospecifici

BRONCOSPASMO (istamina ?)

APPARATO CIRCOLATORIO

Vasodilatazione,

**Ipotensione ortostatica (↓ resistenze periferiche e riflessi barocettivi)
bradicardia (stimolazione dei centri dl vago).**

↓ consumo O₂ miocardico

EFFETTI NEUROENDOCRINI

Riduzione rilascio di cortisolo, testosterone e gonadotropine
Effetti inibitori sulla funzione cortico-surrenalica

↓ RILASCIO CRF (↓ ACTH) e GnRH (↓ LH e FSH)

↑ PROLATTINA (↓ dopamina tubero-infundibulare)

Effetti clinici: amenorrea, riduzione libido e dei caratteri sessuali secondari, ipogonadismo ipogonadotropo.

Vanno incontro a tolleranza dopo somm cronica (es metadone)

APPARATO GASTRO-INTESTINALE

Ampia distribuzione di recettori oppioidi su neuroni dei plessi mienterico e sottomucoso, e su cellule secretorie

Alterati tutti gli aspetti della funzione GI

Stomaco: aumenta il tono dello sfintere antrale e riduce il tono della parete prossimale → **ritardo svuotamento gastrico** (fino a 12 ore)
Riduzione secrezione acida (per effetti indiretti)

Intestino: STIPSI

riduzione delle secrezioni e motilità propulsiva (ma riduzione del tono basale)

Il ridotto transito intestinale aumenta l'ass di acqua e la viscosità del contenuto

Aumento tono sfintere anale

Vie biliari: spasmo dell'Oddi ⇒ ↑ pressione biliare (dolore colico)

APP URO-GENITALE

- **Vescica:** inibizione del riflesso di svuotamento e aumento tono sfintere
- **riduzione diuresi (formazione urina e minzione)**
 - Qs effetti vanno incontro a tolleranza
 - Antagonizzati da metilnaltrexone
- **Riduzione motilità uterina (prolungamento travaglio)**

CUTE

Rossore, sudorazione e prurito (degranulazione mastocitaria e rilascio di istamina. Effetto mu-indipendente)

SISTEMA IMMUNITARIO

Diminuzione del numero ed attività dei neutrofili

Complessivamente **effetti inibitori** (aumento suscettibilità infezioni e disseminazione di tumori)

Effetti diretti sulle cellule dell'immunità ed indiretti (centrali)

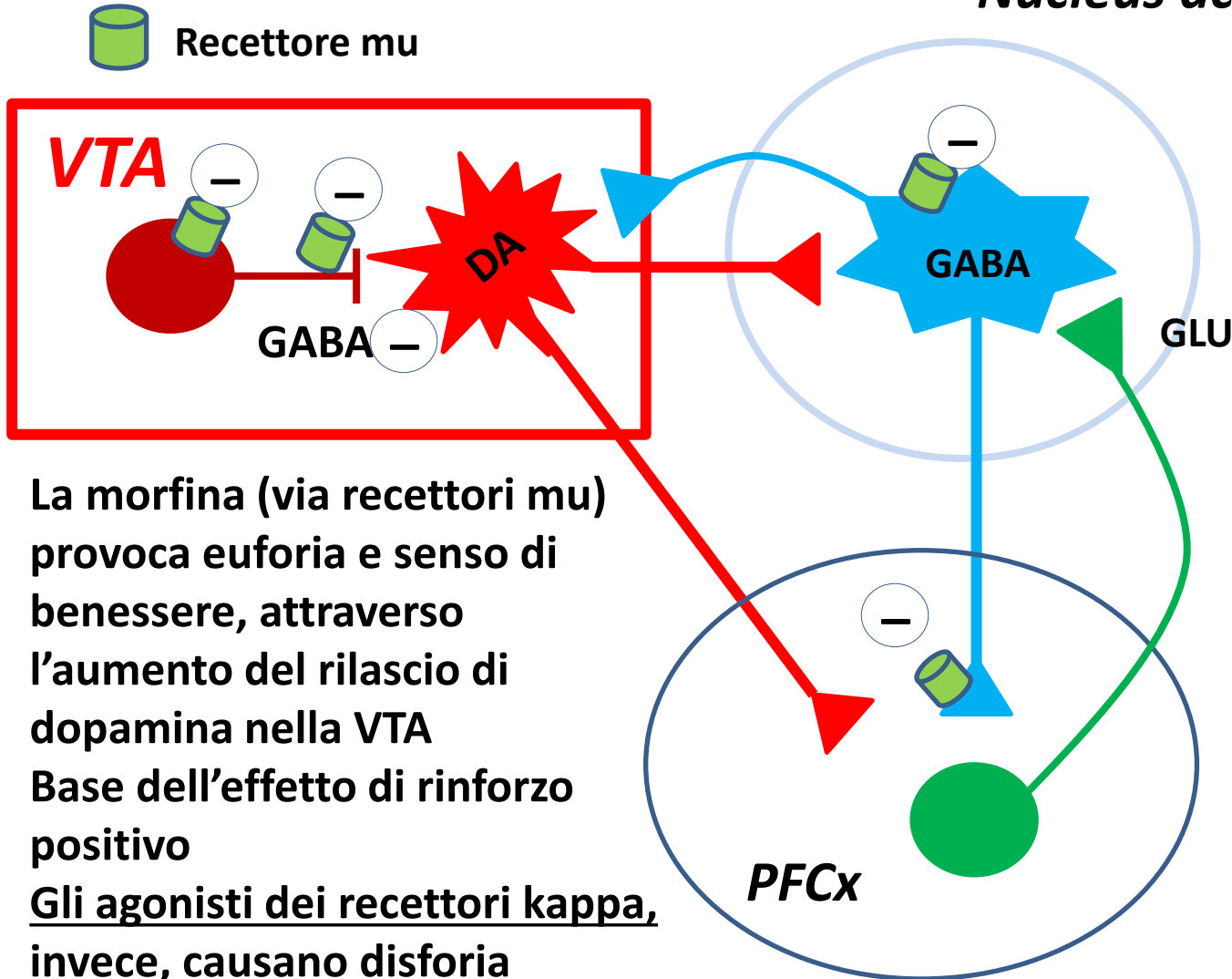
Effetti mediati da recettori mu ma anche da altri (Toll-like 4)

Effetti collaterali

- **Gastrointestinali:** nausea, vomito, costipazione, xerostomia, gastroparesi.
- **Cardiovascolari:** bradicardia, palpitazioni, ipotensione ortostatica.
- **Centrali:** sonnolenza, confusione, cefalea, vertigini, ansietà, euforia/disforia, **depressione del riflesso tussigeno**, ipotermia, sudorazione, **miosi**; allucinazioni, **convulsioni**, coma.
- **Respiratori:** depressione respiratoria
- **Dermatologici:** **prurito (per degranulazione mastocitaria diretta)**, rash cutaneo, flushing; dermatite da contatto, orticaria, shock anafilattico.
- **Epatici:** **spasmi e coliche biliari**.
- **Genitourinari/renali:** difficoltà nella minzione, spasmi uretrali, **ritenzione urinaria**
- **Effetti endocrini:** amenorrea, riduzione libido, ipogonadismo (riduzione rilascio di LH e FSH, testosterone), aumento prolattina.
- **Tolleranza (2-3 settimane) e dipendenza**
- **Una corretta titolazione previene alcuni effetti, altri vanno incontro a tolleranza nel giro di 1-2 settimane**

Effetto gratificante degli oppioidi

Nucleus accumbens



**La morfina (via recettori mu)
provoca euforia e senso di
benessere, attraverso
l'aumento del rilascio di
dopamina nella VTA
Base dell'effetto di rinforzo
positivo**

Gli agonisti dei recettori kappa, invece, causano disforia

Depressione respiratoria

- Di rado si osserva depressione respiratoria per dosi analgesiche di oppioidi
- MA la depressione respiratoria costituisce la causa di mortalità nelle overdose (3-4 atti respiratori al minuto).
- Effetti depressivi su tutte le fasi dell'attività respiratoria (**frequenza**, volume e scambi)
 - Effetto depressivo diretto sul ritmo (neuroni bulbari)
 - Depressione della risposta ventilatoria in seguito ad aumento CO_2 (depressione dell'eccitabilità dei chemosensori del tronco cerebrale)
 - Riduzione della risposta all'ipossia (depressione dell'eccitabilità dei chemocettori del corpo carotideo ed aortico)
- Anche **effetti meccanici** per aumento rigidità della parete della cassa toracica e per riduzione del calibro delle vie aeree

Fattori di rischio di depressione respiratoria

- Altri farmaci
 - Sonno
 - Età
 - Malattie
 - BPCO
-
- La depressione respiratoria massima si sviluppa entro 5-10 dopo morfina e.v., 30-90 min dopo morfina s.c. o i.m.
 - Durata 4-5 ore
 - Effetti più rapidi con oppioidi più liposolubili
 - Antagonizzata da naloxone/naltrexone

Stipsi

- **La stipsi l'effetto collaterale più comune della terapia con oppioidi (23-87%)**
- **NON va incontro a tolleranza, quindi va gestita:**
 - stile di vita, assunzione di liquidi, di cibi ricchi di fibre, attività fisica
 - Uso precoce di lassativi, commisurato al dosaggio dell'oppioide. Prima lassativi per via orale, in caso di fallimento, supposte o enteroclistmi
 - Per pz in trattamento con dosi elevate (150 mg morfina orale) possibile somministrare **antagonisti periferici dei recettori mu (PAMORA)**:
 - **Metilnaltrexone (RELISTOR)**
 - **Naloxegol (MOVENTIG)**
 - **Alvimopan (ENTEREG) non in Italia**
 - **Naldemedina (SIMPROIC, RIZMOIC)**
 - **Mu biased ligand (oliceridina)**

Indicazioni morfina

- Dolori cronici intensi e/o resistenti agli altri antidolorifici, in particolare dolore neoplastico
- Infarto del miocardio
- Edema polmonare acuto

dosaggi

- Dolore acuto: **10 mg (s.c. o i.m.)**, eventualmente da ripetere ogni 4 ore
- Dolore postoperatorio, via epidurale 2-4 mg
- Edema polmonare acuto, infarto del miocardio (e.v. lenta 2 mg/min): edema max 5-10 mg, infarto 10 + 10 mg
- Anche in associazione ad atropina (10 mg/0.5 mg, i.m) (**CARDIOSTENOL**)

- **Per via orale: 10-20 mg ogni 4 ore**
- **Morfina RP: 10 mg ogni 12 ore**

- Non disponibili in italia formulazioni per somministrazione rettale (stessa biodisp della via orale)

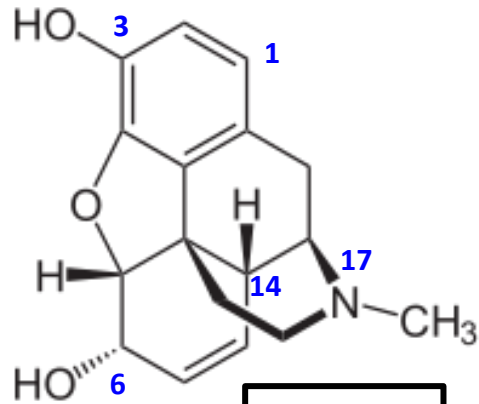
- MORFINA PER OS / MORFINA RETTALE: RAPPORTO 1:1.
- MORFINA PER OS / MORFINA PER EV: RAPPORTO 1:3.
- MORFINA PER OS / MORFINA SOTTOCUTE: RAPPORTO 1:3

Equivalenza oppioidi

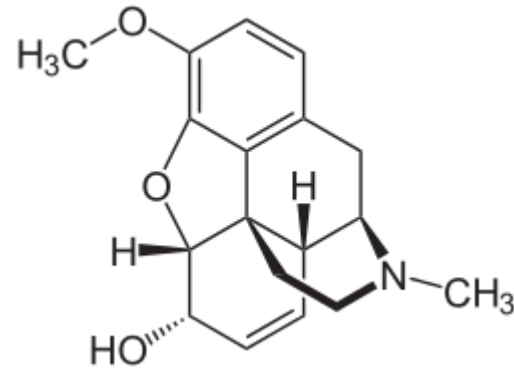
	Dose equianalgesica orale	Dose equianalgesica parenterale	
morfina	30 mg/3-4 ore	10 mg/3-4 ore	
<u>codeina</u>	130 mg/3-4 ore	75 mg/3-4 ore	
idromorfone	6 mg/3-4 ore	1.5 mg/3-4 ore	
idrocodone	30 mg/3-4 ore	Non disponibile	
levorfanolo	4 mg/3-4 ore	2 mg/6-8 ore	
meperidina	300 mg/2-3 ore	100 mg/3 ore	
<u>metadone</u>	10 mg/6-8 ore	10 mg/6-8 ore	
<u>ossicodone</u>	20 mg/3-4 ore	Non disponibile	
ossimorfone	10 mg/3-4 ore	1 mg/3-4 ore	
<u>tramadolo</u>	100 mg	100 mg	
<u>fentanile</u>	Cerotto 25ug/ora per 72 ore = morfina 50mg/24 ore		

Goodman&Gilman, mod.

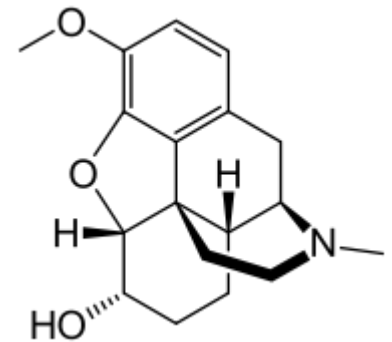
Congeneri morfina



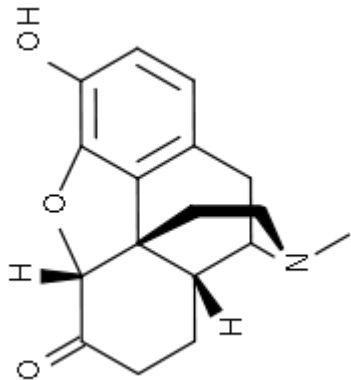
morfina



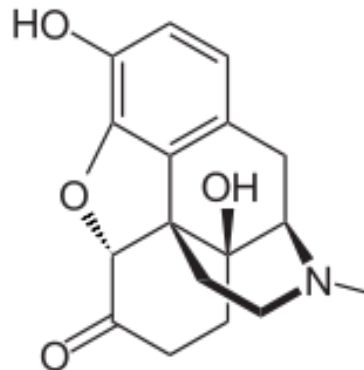
codeina



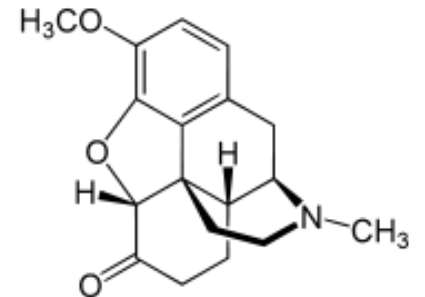
diidrocodeina



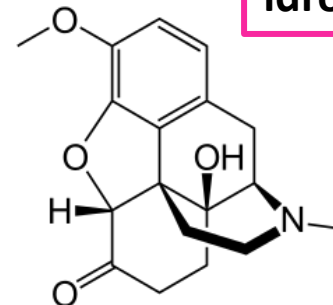
idromorfone



ossimorfone



idrocodone



ossicodone

TABLE II

K_i -values (μ M) of Morphine, Codeine, Dihydrocodeine and their Glucuronides determined from Inhibition Experiments with [3 H]DAMGO, [3 H]DPDPE, and [3 H]U69593 in Guinea-Pig Brain Homogenates.

	[3 H]DAMGO (μ -sites)	[3 H]DPDPE (δ -sites)	[3 H]U69593 (κ -sites)	$K_{i\mu}/K_{i\delta}$	$K_{i\mu}/K_{i\kappa}$
Morphine	0.0018 $\pm$ 0.0006	0.16 $\pm$ 0.09	0.047 $\pm$ 0.003	0.011	0.038
Morphine-3-glucuronide	0.36 $\pm$ 0.05	24 $\pm$ 1.2	15 $\pm$ 8.7	0.015	0.024
Morphine-6-glucuronide	0.0035 $\pm$ 0.0011	0.022 $\pm$ 0.003	2.0 $\pm$ 0.3	0.159	0.002
Codeine	0.35 $\pm$ 0.11	7.2 $\pm$ 2.5	8.0 $\pm$ 2.5	0.049	0.044
Codeine-6-glucuronide	0.79 $\pm$ 0.11	2.3 $\pm$ 0.7	380 $\pm$ 40	0.344	0.002
Dihydrocodeine	0.24 $\pm$ 0.02	6.6 $\pm$ 1.4	13 $\pm$ 0.4	0.036	0.019
Dihydrocodeine-6-glucuronide	0.27 $\pm$ 0.10	2.7 $\pm$ 0.6	280 $\pm$ 66	0.100	0.001

Values are means of 2-4 experiments $\pm$ S.D. K_d values (mean $\pm$ S.D.; n=4) for [3 H]DAMGO, for [3 H]DPDPE, and for [3 H]U69593 are 0.6 $\pm$ 0.3nM, 1.3 $\pm$ 0.2nM, and 1.0 $\pm$ 0.4nM, respectively.

Codeina

- **Affinità bassa per i rec oppioidi** (200 volte < morfina per i μ)
 - Effetto analgesico deriva dalla sua conversione (10%) a morfina (CYP2D6)
 - Risposta individuale sulla base di isoforme moltiplicazioni CYP2D6
 - Effetto antitussivo deriva dall'interazione con recettori oppioidi (e forse non oppioidi)
- **T/2 2-4 ore**
- In gtt, sciroppo e supposte
- Come **analgesico**, anche in associazione a paracetamolo o aspirina
 - Analgesico 30-60 mg ogni 4-6 ore (max 360 mg)
- Come **antitussivo** 7.5-30 mg ogni 3-4 ore
 - Diidrocodeina rodanato (paracodina[®]), anche in associazione a pentilentetrazolo (cardiazol paracodina[®])

- **Effetti collaterali:**
 - Comuni: sedazione e/o sonnolenza, disturbi gastrointestinali (nausea, vomito e stipsi).
 - Occasionalmente cefalea, vertigini, astenia, agitazione specie nelle persone anziane.
 - **Possibile overdose (vd oppioidi)**
 - Nelle persone ipersensibili possono comparire più gravi segni di depressione nervosa e della funzione respiratoria e cardiocircolatoria
- **Può dare assuefazione ed essere oggetto di abuso («Purple drank»)**
- NON raccomandata sotto i 12 anni
- Controindicato nei bambini < 2 anni e durante l'allattamento

ossicodone

- Forte oppioide semisintetico, correlato alla codeina.
- Più lipofilo della morfina
- **Tra i più prescritti**
- **Farmacodinamica**
 - **Agonista mu selettivo** (affinità 3-10[<] inferiore morfina)
 - Altri studi mostrano qualche affinità per i kappa
- Potenza superiore a ql della morfina

Binding ai rec oppioidi espresso come IC₅₀ (nM) (*mod da Narita et al., 2008*)

	Morfina	Oxycodone	Fentanil	SNC-80	U50,488
[³ H]DAMGO (mu)	2,29 nM	20,26 nM	0,64 nM	ND	ND
[³ H]DPDPE (delta)	>500	>500	>500	5,17	ND
[³ H]U69,593 (kappa)	161,3	>500	>500	ND	1.16

Farmacocinetica

- Prevedibile. Livelli plasmatici correlati agli effetti farmacologici
- Elevata biodisponibilità orale (60-87%), rettale (50-60%) e nasale (50%)
- 45% legame alle proteine plasmatiche
- Metabolismo epatico
 - O-demetilazione a **ossimorfone** (potente analgesico) via **CYP2D6**
 - N-demetilazione a norossicodone (debole analgesico) via CYP3A4
- **T/2 3-5 h** (livelli stabili in 24 ore)
- Eliminazione renale, prevalentemente come metaboliti (coniugati e non)

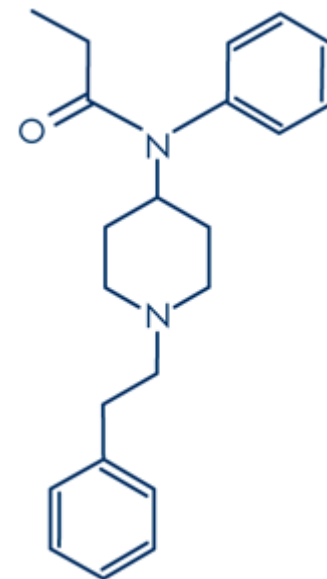
Effetti collaterali

- **SNC:** comuni: vertigini, sonnolenza, capogiri, insonnia, depressione respiratoria, miosi
- **GI:** dolore addominale, costipazione, diarrea (naloxone), bocca secca, dispepsia, vomito, nausea, flatulenza
- **App respiratorio:** broncospasmo, spasmi della muscolatura liscia, soppressione del riflesso della tosse.
- **Cute:** prurito, reaz cutanee
- **Generali:** astenia
- Tolleranza e dipendenza

- **USI: dolore severo neoplastico, postoperatorio, osteoarticolare, neuropatico (neuropatia diabetica, nevralgia postoperatoria)**
- **OXYQUALES, OXYCONTIN, CARENOXAL**
 - 5-80 mg **cpr rilascio prolungato**
- **DALOXY 10-80 mg cps rilascio prolungato**
- **Dose iniziale 10 mg bid**
- **Ossicodone e naloxone**
- **Cpr 5/2.5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg, 30/15 mg, 40/20 mg**
- **Ossicodone e naloxone (TARGIN, ALGALT, DOLSTIP)**
- **Il naloxone previene la stipsi da ossicodone, e funziona da deterrente per la diversione in vena/intranasale/parenterale del farmaco**

Fentanil

(fentanile, fentanyl)



- Oppioide sintetico, mu-selettivo
- Mu agonista, 50-100 volte più attivo della morfina
 - 100µg fentanil = 10 mg morfina
- **Effetto molto rapido (Rapid Onset Opioid)** che correla con le concentrazioni plasmatiche
- Picco analgesico dopo somm e.v.: **fentanil 5 min**, morfina 15 min
 - Anche catetere epidurale per analgesia postoperatoria

- **Farmacocinetica**
- **Molto lipofilo:** ideale per somministrazioni transmucosali e transdermiche.
- Poco assorbito tratto GI
- Legame alle proteine plasmatiche 80%.
- Rapida distribuzione cerebrale VD 4 L/Kg
- **$T_{1/2}$ 3.5 ore**
- Metabolismo epatico via **CYP3A4** a norfentanil e N-dealchilazione ossidativa (metaboliti inattivi)
- **Eliminazione renale:** prevalentemente metaboliti.
 - 20% entro 8 ore, 70% entro 4 giorni.

Effetti collaterali

- euforia, confusione, **depressione respiratoria** (può portare all'arresto), sedazione, nausea, disturbi visivi, discinesia, allucinazioni, delirio, costipazione, rigidità muscolare, perdita di coscienza, ipotensione, coma e morte
- **Dose minima letale uomo 250 µg**
- Dà dipendenza, sindrome d'astinenza
- Potenziamiento con alcool e neurodeprimenti
- Utilizzati i derivati non-farmaceutici per abuso (morti improvvise), anche combinati ad altri neurodeprimenti
- Non rilascia istamina, e deprime poco il miocardio

INDICAZIONI

- Viene utilizzato per trattare il dolore episodico intenso (breakthrough pain) in pazienti adulti con cancro, **già in trattamento con un altro oppioide** per il dolore cronico persistente (24 ore su 24) dovuto al cancro
 - **Dose considerata dare tolleranza: 60 mg/die di morfina orale**, almeno 25 µg/ora fentanil transdermico, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone al giorno o dopo avere assunto una dose equianalgessica di un altro oppiaceo per almeno una settimana
- Il **fentanil transdermico** (copertura 72 ore) è particolarmente indicato in pazienti ambulatoriali con dolore cronico stabile quando: via orale impraticabile per lunghi periodi di tempo, intolleranza alla morfina o altri oppiacei maggiori, scarsa compliance con la terapia orale.

- **Fentanil sublinguale**
 - 100-800 µg (ABSTRAL)
 - 133-800 µg (VELLOFENT)
- **Fentanil 100-800 µg cpr orosolubili (EFFENTORA)**
- Somministrazione oromucosale: biodisponibilità 50%, inizio effetto 5 min, durata d'azione 2-3 ore
- **Fentanil cerotti transdermici (DUROGESIC, FENPATCH,...)**
 - rilasciano 12, 25, 50, 75, 100 µg/ora per 72 ore
- **Fentanil fiale (0.1 mg/2 ml) (FENTANEST)**
- **Fentanil spray nasale (INSTANYL) 50, 100, 200 µg/dose**

Derivati fentanil

- **Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil**
- Stesso profilo del fentanil ma differenze PK
- **Uso: analgesia perioperatoria.**
 - Effetti molto rapidi ad instaurarsi e estinguersi
 - Abbassano le dosi di anestetico e prevengono le alterazioni cardiovascolari indotte da dolore
- **Durata d'azione in bolo:** fentanil (30 min), alfentanil (15 min) sufentanil (15 min), remifentanil (<10 min)
- **Recupero dopo infusione:** fentanil (elevato), alfentanil e sufentanil (breve), remifentanil (<5 min)
- Remifentanil è metabolizzato dalle esterasi plasmatiche (T/2 8-20 min)
- **Effetti collaterali**
 - Rigidità muscolare, depressione respiratoria (rapida e prolungata, anche al risveglio),
 - Nausea, vomito, prurito al risveglio
- **Carfentanil** (farmaco veterinario, 10,000 volte più potente morfina, Ki mu 0.051 nM)

Metadone

- Oppioide sintetico a lunga durata d'azione.
- Ampia variabilità di risposta individuale
 - Implicato nelle overdose da oppiacei
- **Racemo.**
- I due isomeri (L, D) hanno proprietà diverse
 - **Isomero L [R(-)]:** affinità simile a morfina per i μ (1 nM), 2 volte < per i δ e 100 volte < per i κ .
 - **Inibisce anche SERT (14 nM) > NET (702 nM)**
 - **Isomero D [S(+)]:** affinità 20 volte < per μ , 6 volte < per δ e 50 volte < per κ (vs morfina). Attività analgesica 50% dell'isomero L
 - Inibitore di SERT e NET molto debole.
- **Quindi l'effetto analgesico del metadone racemo è dovuto all'isomero L.**
- **L'isomero D mantiene attività antitussiva**
- **Entrambi gli isomeri** inibiscono debolmente il **recettore NMDA** (affinità 2-8 μ M, destrometorfano 5 μ M) (possibile impiego del d-metadone in dolore neuropatico, depressione,...)

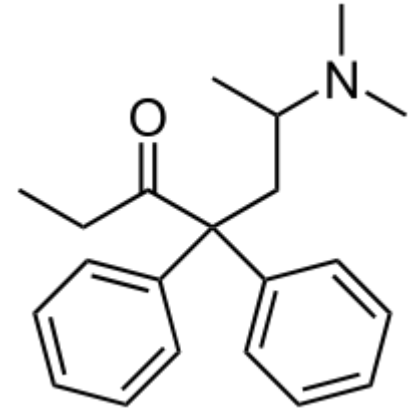


Table 1 Receptor binding affinity or inhibition of neuronal reuptake (K_i , nM, except nAChR, IC_{50}) and antinociceptive potency (ED_{50} , s.c., mg/kg).

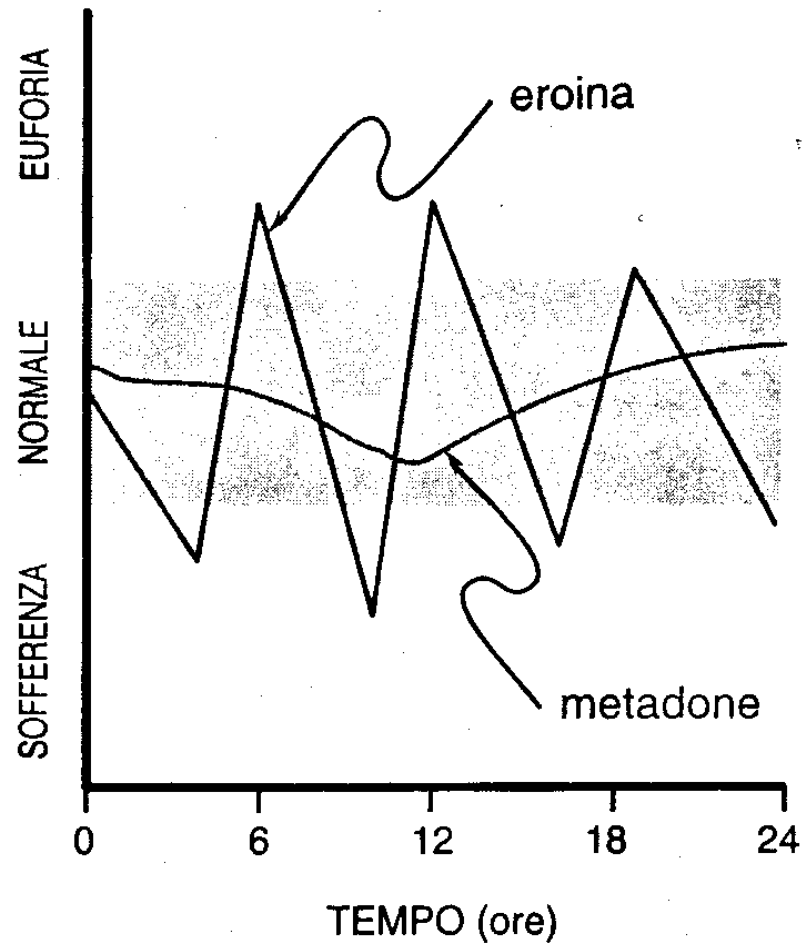
Compound	MOR	DOR	KOR	NRI	SRI	NMDA*	nACh [†]	ED ₅₀ [‡]
Morphine	1	145	23	IA	IA	IA	—	2.4
Methadone (±)	2	435	405	—	—	≥850	—	0.9
L isomer	1	371	1,860	702	14	—	—	—
D isomer	20	960	1,370	12,700	992	—	2,500	—
Levorphanol	0.1–0.4	4–5	2–4	1,210	86	630	—	0.4
Dextromethorphan	1,280	11,500	7,000	240	23	1,720	—	—
Tramadol (±)	2,120	57,700	42,700	785	992	—	—	—
(+) enantiomer	1,330	62,400	54,000	2,510	528	—	—	—
(–) enantiomer	24,800	IA	53,500	432	2,350	—	—	—

Farmacocinetica

- Rapido assorbimento per via orale
- Biodisponibilità molto variabile (50-90%)
- T_{max} variabile (1-6 ore)
- Effetto rapido (1-2 ore) dopo singola somm. Durata 6-8 ore.
- **Dopo somm ripetute, durata 24 ore**
- T/2 15-40 ore
- 85% legame alle prot plasmatiche (sop α 1-globuline)
- VD elevato 3-4 L/Kg
 - Rapida distribuzione al fegato, reni, polmoni e cervello (T/2 fase α 2-4 ore),
lenta eliminazione (T/2 fase β **9-47** ore)
- Eliminazione biliare e renale
- Eliminazione renale **pH-dipendente** (accelerata da basso pH)
- **Il pH delle urine ha effetti anche sul T/2**
 - T/2 β = 20 ore urine pH 5, 42 ore urine pH 7.8

- **Metabolismo:** epatico (ed intestinale).
- Esteso (>20 metaboliti identificati)
- Principalmente: N-demetilazione via CYP3A4.
 - La variabilità dipende dalla diversa espressione del CYP3A4 nel fegato (1-30 volte) e nell'intestino (1-11 volte)
- Anche CYP2D6 e CYP1A2
- Interazioni con induttori ed inibitori CYP3A4 e CYP2D6
 - BZD, anticonvulsivanti, antidepressivi (fluvoxamina), macrolidi, antifungini, rifampicina, antiretrovirali (induttori e inibitori)
- Il metadone è autoinduttore, si richiede aggiustamento della dose in terapia cronica

Confronto tra risposte al metadone ed eroina



Effetti collaterali

- Simili a quelli della morfina.
- Inoltre induce bradicardia e sindrome QT lungo
- A causa della sua lunga emivita la depressione respiratoria è di lunga durata , con picco dopo 4 ore e durata fino a 75 ore (eccede il picco e la durata azione analgesica)
- Provoca dipendenza, simile a quella da eroina e morfina.
- La sindrome d'astinenza è più lieve ma più duratura
- Potenziale d'abuso se somministrato e.v.

Impieghi terapeutici

- **Terapia di disintossicazione e mantenimento in pz con dipendenza da oppiacei.**
 - Previene la sindrome d'astinenza, Per via orale, riduce il consumo di oppioidi illeciti e non dà effetti comportamentali quindi favorisce la ripresa delle attività lavorative.
- **Terapia del dolore**
 - EPTADONE (metadone cloridrato) sciroppo o fiale
 - ELLEPALMIRON (L-metadone) soluzione orale 5 mg/ml
 - NON somministrare e.v.
- **Astinenza**
 - Titolazione sulla base dei sintomi astinenziali (max 60 mg/die)
 - Per la prima settimana (1-6 giorni) b.i.d. per prevenire sovradosaggio, **poi monosomministrazione**
 - Mantenimento raggiunto entro la settimana
- **Analgesia** 2.5-10 mg ogni 8-12 ore

buprenorfina

- **Oppioide semisintetico, der tebaina**
- **Agonista parziale recettori mu, antagonista recettori kappa**
 - Elevata affinità (1.4 nM) per i mu, $\alpha=0.30$, lenta dissociazione
 - Elevata affinità (2.5 nM) per i kappa, $\alpha=0$
 - Buona affinità per i delta (6.2 nM), $\alpha=0$
 - Bassa affinità per i NOP (77 nM), $\alpha=0.15$
- Elevata potenza analgesica
- Sopprime il craving e la sindrome d'astinenza indotti da sostanze d'abuso. Riduce il consumo di oppioidi illeciti
- Blocca gli effetti degli oppioidi esogeni (inclusa la depressione respiratoria)
- Ridotto potenziale di abuso
- **Effetto “tetto”** sulla depressione respiratoria, euforia, senso di benessere, meno sull'analgesia

TABLE 1
Binding affinities K_i (nM) of BU08028, compared with buprenorphine, morphine, and other prototypical agonists at NOP and opioid receptors
Data show mean $\pm$ S.D. for at least two experiments conducted in triplicate. SR16435 data are from Khroyan et al., 2007.

	Receptor Binding $K_i \pm$ S.D.			
	NOP	μ	δ	κ
		<i>nM</i>		
Buprenorphine	77.4 $\pm$ 16.1	1.52 $\pm$ 0.8	6.13 $\pm$ 0.4	2.50 $\pm$ 1.2
N/OFQ	0.08 $\pm$ 0.03	133 $\pm$ 30	>10,000	247 $\pm$ 3.4
DAMGO	>10,000	1.59 $\pm$ 0.17	300 $\pm$ 58.6	305 $\pm$ 46
DPDPE	>10,000	503 $\pm$ 10.0	1.24 $\pm$ 0.09	>10,000
U69593	>10,000	>10,000	>10,000	1.62 $\pm$ 0.26
Etorphine	56.9 $\pm$ 2.61	0.33 $\pm$ 0.05	1.54 $\pm$ 0.6	0.22 $\pm$ 0.05
SR16435	7.49 $\pm$ 1.31	2.70 $\pm$ 0.1	>1,000	31.7 $\pm$ 4.8
BU08028	8.46 $\pm$ 1.31	2.14 $\pm$ 0.79	1.59 $\pm$ 0.28	5.63 $\pm$ 1.30

TABLE 2
Stimulation of [35 S]GTP γ S binding by BU08028, compared with buprenorphine, morphine, and other prototypical agonists at NOP and opioid receptors

Data show mean $\pm$ S.D. for at least two experiments conducted in triplicate. SR16435 data are from Khroyan et al., 2007.

	NOP		μ		δ		κ	
	EC ₅₀	%Stimulated	EC ₅₀ (nM)	%Stimulated	EC ₅₀	%Stimulated	EC ₅₀	%Stimulated
	<i>nM</i>		<i>nM</i>		<i>nM</i>		<i>nM</i>	
Buprenorphine	251 $\pm$ 94	15.5 $\pm$ 5.8	10.2 $\pm$ 2.2	28.7 $\pm$ 1.0	>10,000		>10,000	
N/OFQ	8.11 $\pm$ 1.4	100						
DAMGO			35.3 $\pm$ 0.5	100				
DPDPE					6.90 $\pm$ 0.4	100		
U69593							78.5 $\pm$ 8.8	100
SR16435	28.7 $\pm$ 0.6	45.0 $\pm$ 5.1	2.73 $\pm$ 0.01	29.5 $\pm$ 10	N.D.		>10,000	
BU08028	78.6 $\pm$ 49	48 $\pm$ 13	6.03 $\pm$ 2.1	21.1 $\pm$ 8.7	—*	10.8 $\pm$ 6.8	>10,000	

N.D., not determined.

* Stimulation was too low to accurately determine EC₅₀ value.

farmacocinetica

- Rapido assorbimento per via orale e sublinguale
- Esteso first pass epatico, bassa biodisponibilità
- T_{max} variabile (40 min-3.5 ore)
- Elevato VD e legame proteine plasmatiche (96%)
- Metabolismo: N-dealchilazione a norbuprenorfina (debole mu agonista) via CYP3A4, poi glicurono-coniugazione
- T/2 variabile 3-5 ore
- Emivita terminale lunga (20-25 ore)
- Eliminazione fecale (10-30% renale), con circolo enteroepatico

Effetti collaterali

- Molto comuni ($> 1/10$): cefalea, nausea (sensazione di malessere), iperidrosi (sudorazione eccessiva), insonnia, sindrome da astinenza farmacologica e dolore.
- Comuni: inappetenza, ipotensione, sedazione, mialgia, artralgia
- Depressione respiratoria (sop se combinata ad altri neurodeprimenti)
- Epatotossicità
- Dipendenza
- La SA da buprenorfina è più lieve e ritardata rispetto a quella dell'eroina
- Rischio: diversione in vena

indicazioni

- Trattamento del dolore oncologico di intensità da moderata a severa, e del dolore severo che non risponde agli analgesici non oppioidi
- Terapia sostitutiva nella dipendenza da oppiacei, all'interno di un trattamento medico, sociale e psicologico
 - Al fine di non scatenare una SA, devono essere presi in considerazione il tipo di dipendenza da oppiacei (ovvero oppiacei a breve o a lunga durata d'azione), il lasso di tempo trascorso dall'ultima assunzione di oppiacei e il grado di dipendenza dagli oppiacei.
 - La somministrazione deve avvenire in presenza di sintomi astinenziali

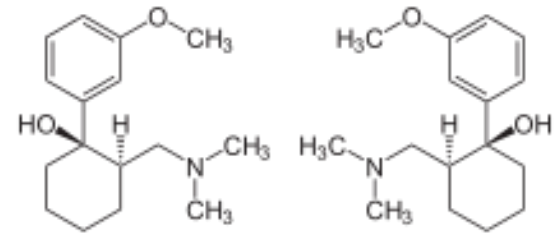
- Fiale 0.3 mg/ml (**Temgesic[®]**, **Butrenex[®]**) (1978)
- Buprenorfina sublinguale (1981) (**Temgesic[®]** 0.2, 0.4 mg)
- Buprenorfina sublinguale (**Subutex[®]** 0.4, 2, 8 mg) (1996)
- 2002 FDA approva buprenorfina per terapia nella dipendenza
- **Suboxone[®]** buprenorfina sublinguale **associata a naloxone** (4:1), per scoraggiare la diversione in vena del farmaco (2/0.5, 8:2, 16:4 mg)

- **Bividal[®]**, **Sublocade[®]**: formulazione iniettabile a lento rilascio (depot, matrice ATRIGEL) di buprenorfina. Iniezione settimanale o mensile.

- **Algesalona[®]**: **cerotti medicati** contenenti 20, 30 e 40 mg buprenorfina: rilasciano 35, 52.5, 70 ug/ora per 96 ore
 - Corrispondono a 84, 126, 168 mg morfina solfato/die
- **Busette[®]** **cerotti**

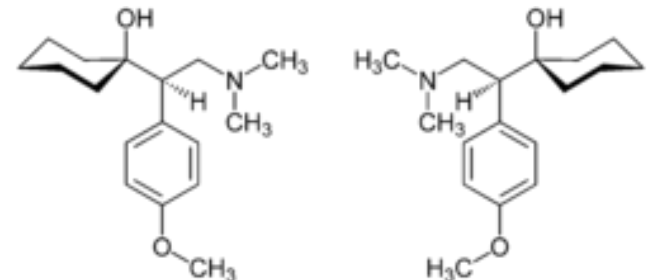
Tramadolo

(Contramal, Fortradol, ...)



Farmacodinamica

- Miscela racemica di (+) and (-) tramadolo (R, R and S, S)
 - Strutturalmente simile alla venlafaxina (SNRI)
- Tramadolo ligando **selettivo recettori mu (K_i 2.4-12 μ M)**
- **Agonista mu pieno**: stessa E_{max} di morfina in vitro
- In vivo, 10% efficacia morfina
- (-) tramadolo **debole inibitore reuptake NE**
- (+) tramadolo **debole inibitore reuptake 5HT**
- **Tramadolo racemo vs venlafaxina**
- **IC_{50} NET 1.4 vs 0.28 μ M**
- **IC_{50} SERT 2.2 vs 0.070 μ M**
- Potenzia le vie discendenti inibitorie
- Effetto analgesico sinergico



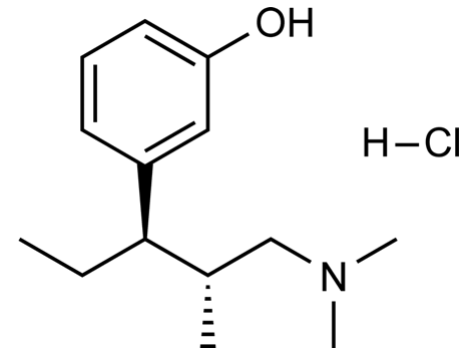
Venlafaxina

Farmacocinetica

- Somministrazione orale, e.v.
- Assorbimento rapido e completo.
- Legame alle prot plasm 20%
- Metabolismo:
 - O-demetilazione via CYP2D6. Genera **O-desmetil tramadolo (M1)**, **metabolita attivo molto potente ($K_i \mu 3.4 \text{ nM}$)** e **debole bloccante reuptake**
 - **IC_{50} NET 1.6 μM**
 - **IC_{50} SERT 8.3 μM**
 - N-demetilazione via CYP2B6 e CYP3A4 a M2
 - Coniugazioni con ac glicuronico e solfato
- Eliminazione renale (99%)
- $T/2$ 6 h

Tapentadol

PALEXIA, YALINT



Farmacodinamica

- Ligando **selettivo recettori mu** (**Ki 100 nM**), con 10 volte minore affinità vs kappa e delta (Ki 1 uM)
 - Composto di rif: morfina Ki=2.2 nM
- **Agonista mu pieno**: stessa Emax di morfina
- **Inibitore NET** (0.48 µM) > SERT (2.37 µM)
 - Composti riferimento:
 - Duloxetina (0.011 µM vs NET, 0.005 µM vs SERT)
 - Fluoxetina (0.530 µM vs NET, 0.026 µM vs SERT)
- Come per tramadolo, effetto sinergico dei due meccanismi analgesici

Farmacocinetica

- Somministrazione orale
- Assorbimento rapido e completo. T_{max} 1.2 h
 - Interazione con cibo non significativa clinicamente (ma cibi grassi aumentano AUC e C_{max} del 25%)
- Elevato first pass epatico
- Biodisponibilità: 32%
- Ampia distribuzione 540 L.
- Basso legame alle proteine plasmatiche 20%
- Metabolismo: **metaboliti inattivi**
 - 70% glicuronazione (UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7)
 - 13% N-desmetiltapentadolo (CYP2C9 e CYP2C19)
- Eliminazione renale (99%)
- T_{1/2} terminale 4 h

Eventi avversi

- Molto comuni
 - SNC: sonnolenza, vertigini, cefalea
 - GI: nausea, vomito
- Comuni
 - SNC: ansia, stato confusionale, allucinazioni, disturbi del sonno, sogni anomali
 - GI: dispepsia, stipsi, diarrea, secchezza fauci
 - Cutanei: prurito, iperidrosi, rash
 - Altri: Vampate, spasmi,
- Potenziale di abuso e dipendenza. Attenzione alla prescrizione in situazioni nelle quali insorgano preoccupazioni circa un aumentato rischio di uso improprio, abuso, dipendenza psichica o deviazione.

Interazioni

- Benzodiazepine, barbiturici e oppioidi (analgesici, farmaci antitosse o trattamenti sostitutivi): rischio di depressione respiratoria
- Deprimenti del SNC (benzodiazepine, antipsicotici, H1-antistaminici, oppiacei, alcol): aumento dell'effetto sedativo del tapentadolo e influenza lo stato di vigilanza.
- Agonisti parziali dei recettori mu oppioidi (pentazocina , nalbufina, buprenorfina)
- SSRI: casi isolati di sindrome serotoninergica (confusione, agitazione, febbre, sudorazione, atassia, iperriflessia, mioclono e diarrea).
- Inibitori UGT (ketoconazolo, fluconazolo, ac meclofenamico): aumento livelli tapentadolo
- Induttori enzimatici: riduzione efficacia
- Inibitori MAO: crisi ipertensive

posologia

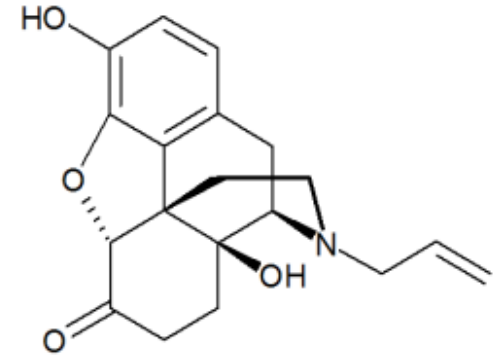
- PALEXIA, YANTIL
- Cpr 50-75-100-150-200-250 mg
 - A rilascio immediato e prolungato
- YANTIL
- Soluzione orale: 4mg/ml o 20 mg/ml
- Iniziare con 50 mg ogni 4-6 ore. Poi scalare fino a max 600 mg/die

Antagonisti oppioidi

- Naloxone
- Naltrexone
- **PAMORA** (Peripherally Acting Mu Opioid Receptor Antagonists)
 - Metilnaltrexone
 - Alvimopan
 - Naldemedina

Naloxone

(Narcan)



- Antagonista competitivo, non-selettivo (mu-preferenziale), dei recettori per gli oppioidi
- **Affinità mu (1.1 nM), delta (16 nM), kappa (12 nM).**
- Rapida velocità di dissociazione dal recettore mu (T/2 2 ore)
- Due isomeri: ql più attivo è il (-)

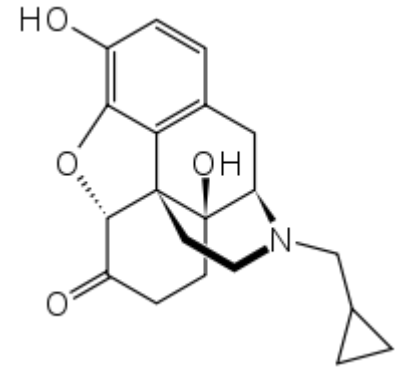
Farmacocinetica

- **Bassissima biodisponibilità per via orale (1-2%)**
- **Somministrazione parenterale:** effetto in 2-3 min (somm e.v.) o 15 min (somm i.m. o s.c.). Durata 45 min
- Eliminazione epatica per glucuronoconiugazione, con circolo enteroepatico
- Escrezione renale
- **T/2 30-81 minuti**, nei neonati 2.5-3.5 ore.
- **Dose: bolo** 0.4-2 mg e.v., ripetuta ogni 2-3 min fino a ripristino funzione respiratoria. Se non effetto dopo 10 g, rivedere diagnosi.
- **Anche somministrazione intranasale (biodisponibilità 47%)**
- **Infusione continua** nei pz intox con oppiacei a lunga durata d'azione dove la depressione respiratoria si ripresenta dopo somm in bolo

- **Effetti collaterali somministrazione parenterale: edema polmonare, prolungamento del tempo parziale di protrombina, ipotensione, ipertensione, aritmie, fibrillazione ventricolare, comparsa dei sintomi associati all'astinenza, laringospasmo, effetti psichiatrici e neurologici.**
- **USO**
- Intossicazione da oppiacei
- In combinazione con ossicodone per os per prevenire stipsi (blocca i recettori mu intestinali)
- In combinazione con buprenorfina sublinguale per scoraggiare diversione in vena

Naltrexone

(Antaxone, Nalorex, Narcoral)



- Antagonista competitivo, non-selettivo (mu-preferenziale), dei recettori per gli oppioidi
- **Affinità mu (0.25 nM), delta (21 nM), kappa (1.4 nM)**
- **Lenta velocità di dissociazione dal recettore mu (T/2 72 ore)**
- Attenua considerevolmente, o blocca completamente in maniera reversibile, gli effetti soggettivi degli oppiacei somministrati per via endovenosa
- Gli studi clinici indicano che 50 mg di naltrexone cloridrato bloccano gli effetti farmacologici di 25 mg di eroina e.v. per periodi anche di 24 ore.

Farmacocinetica

- Rapido e completo assorbimento per via orale
- T_{max} 1 ora
- **Elevato first-pass e metabolismo epatico (95%)**
- Ampio VD. Legame proteine 21%
- **6- β -naltrexolo** metabolita principale (stessa attività sui rec mu del naltrexone). Lunga durata d'azione
 - T/2 naltrexone 4 ore
 - T/2 6- β -naltrexolo 13 ore
- Le conc di 6- β -naltrexolo aumentano del 40% nel corso della terapia cronica
- Eliminazione renale, come metaboliti
- Emivita terminale 96 ore

Effetti collaterali

- **Molto comuni:** Disturbi del sonno, ansia, nervosismo, irrequietezza, dolori addominali, nausea e/o vomito, artralgie, mialgie, astenia
- **Comuni:** astenia, tachicardia, sete, affaticamento, brividi, iperidrosi, ...

USI

- prevenzione, mantenimento della disintossicazione dagli oppiacei in pazienti ex-tossicodipendenti.
 - Attendere 7-10 giorni di astinenza prima di somministrare naltrexone.
 - Test di provocazione SA con naloxone (0.2 mg)
- Dosi: 50 mg/die sid
- Prevenzione delle recidive disintossicazione da alcol
- **Naltrexone (8 mg) + bupropione (90 mg) (MYSIMBA)**
 - Cpr rilascio prolungato
 - Trattamento dell'obesità ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (o del sovrappeso in presenza di patologie ad esso legate)
 - Mecc az: stimolazione sinergica dell'attività cell POMC dell'ipotalamo

Metilnaltrexone bromuro

- L'aggiunta del metile riduce la lipofilia del composto (ammina quaternaria) e minimizza il passaggio della BEE
- **Blocca i recettori oppioidi mu periferici, favorendo la peristalsi**
- **Ridotta l'affinità per i mu**
- **Ki mu 28 nM, Ki kappa 230 nM**, lega i delta con bassa affinità
- **Effetti: gli RCT hanno evidenziato che metilnaltrexone induce evacuazione di 1 paziente su 3 nel giro di 4 ore**
- **Effetti collaterali**
- Molto comuni: dolore addominale, nausea, diarrea, flatulenza
- Comuni: vomito, capogiri, sintomi astinenziali
- Rari: perforazioni gastrointestinali
- **Uso:** pazienti in trattamento con alte dosi di oppioidi maggiori (equivalente a 150 mg di morfina orale) dopo il fallimento sia di un trattamento lassativo ben condotto (con uno o più farmaci), sia delle manovre rettali quando clinicamente praticabili
- **RELISTOR fiale 12 mg/0.6 ml s.c.**
- 12 mg 4-7 volte alla settimana (dolore cronico non neoplastico)
- 8-12 mg a giorni alterni nei pz con tumore (aggiustamento in base al peso)
- Approvata da FDA anche una **formulazione orale** (450 mg/sid)

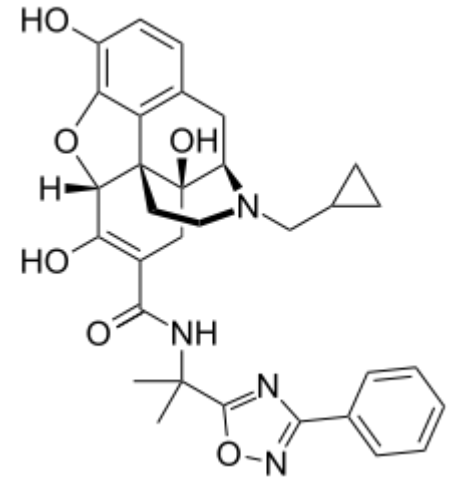
Naloxegol

- **Naloxone combinato con PEG**
- L'aumento del PM rende difficile il passaggio della BEE. Inoltre rende il composto substrato delle P-gp, incrementandone l'efflusso dal SNC
- La pegilazione non altera l'affinità per i recettori mu
- **Effetti collaterali**
 - Molto comuni: dolore addominale, nausea, diarrea, flatulenza
 - Comuni: vomito, capogiri,
 - Rari: sintomi astinenziali
- **Moventig cps 12.5 e 25 mg**
 - 25 mg sid (o partire da 12.5 poi scalare)
- Assumere al mattino

Naldemedina

(Rizmoic) approv 2017

- **Perypherally acting mu opioid receptor antagonist (PAMORA)**
- **Derivato del naltrexone**
- **Affinità mu 1.1 nM, delta 1.1 nM, kappa 1.5 nM**
- **Limitato passaggio nel SNC**
 - Voluminosa catena laterale
 - Substrato P-gp



farmacocinetica

- Rapido ass orale, rallentato dal cibo (in particolare ricco di grassi)
- T_{max} 45 min
- **VD 155 L.** Elevato legame prot plasmatiche (95%)
- T/2 11 ore
- Metabolismo
 - N-demetilazione via CYP3A
 - Coniugazione UGT1A3
 - Entrambi i metaboliti sono deboli antagonisti
- Eliminazione renale (60%) e fecale (35%)

Effetti collaterali

- Dolore addominale (8-11%), diarrea (7%), nausea (4-6%), vomito (3%), gastroenterite (2-3%), e sindrome d'astinenza (leggera-moderata)
- **Usi:** trattamento dei pazienti adulti affetti da costipazione indotta da oppioidi, precedentemente trattata con un lassativo

Antiepilettici come analgesici nel dolore neuropatico

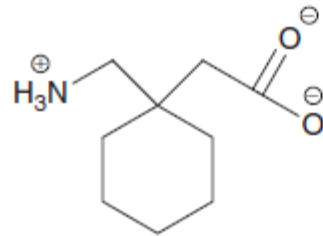
I generazione

- **Carbamazepina:** blocco uso-dipendente dei canali al sodio voltaggio-dipendenti
 - Nevralgia del trigemino, neuropatia diabetica, nevralgia post-erpetica, profilassi emicrania
- **Acido valproico:** blocco uso-dipendente dei canali al sodio voltaggio-dipendenti
 - profilassi emicrania, dolore cronico
- **Fenitoina:** blocco uso-dipendente dei canali al sodio voltaggio-dipendenti
 - Neuropatia diabetica, dolore neoplastico
- **Clonazepam**
 - Sindrome miofasciale, nevralgia trigemino, profilassi emicrania

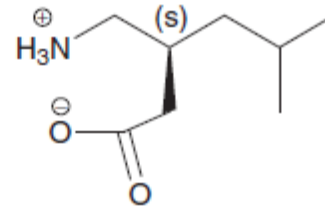
Antiepilettici come analgesici nel dolore neuropatico

II generazione

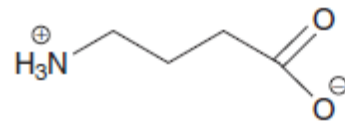
- **«Gabapentinoidi»**
 - **Gabapentin:**
 - neuropatia diabetica, nevralgia post-erpetica,
 - **Pregabalin**
 - profilassi emicrania, dolore cronico



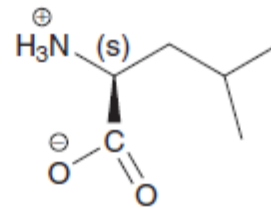
Gabapentin



Pregabalin



GABA

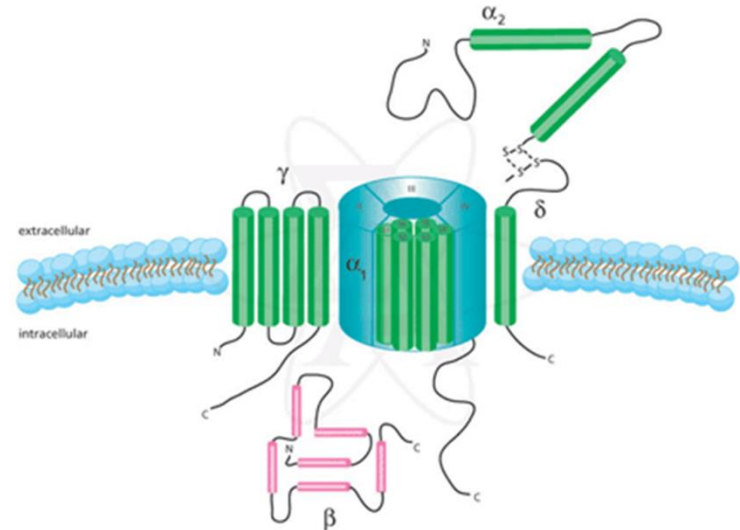


L-leucine

GABAPENTIN

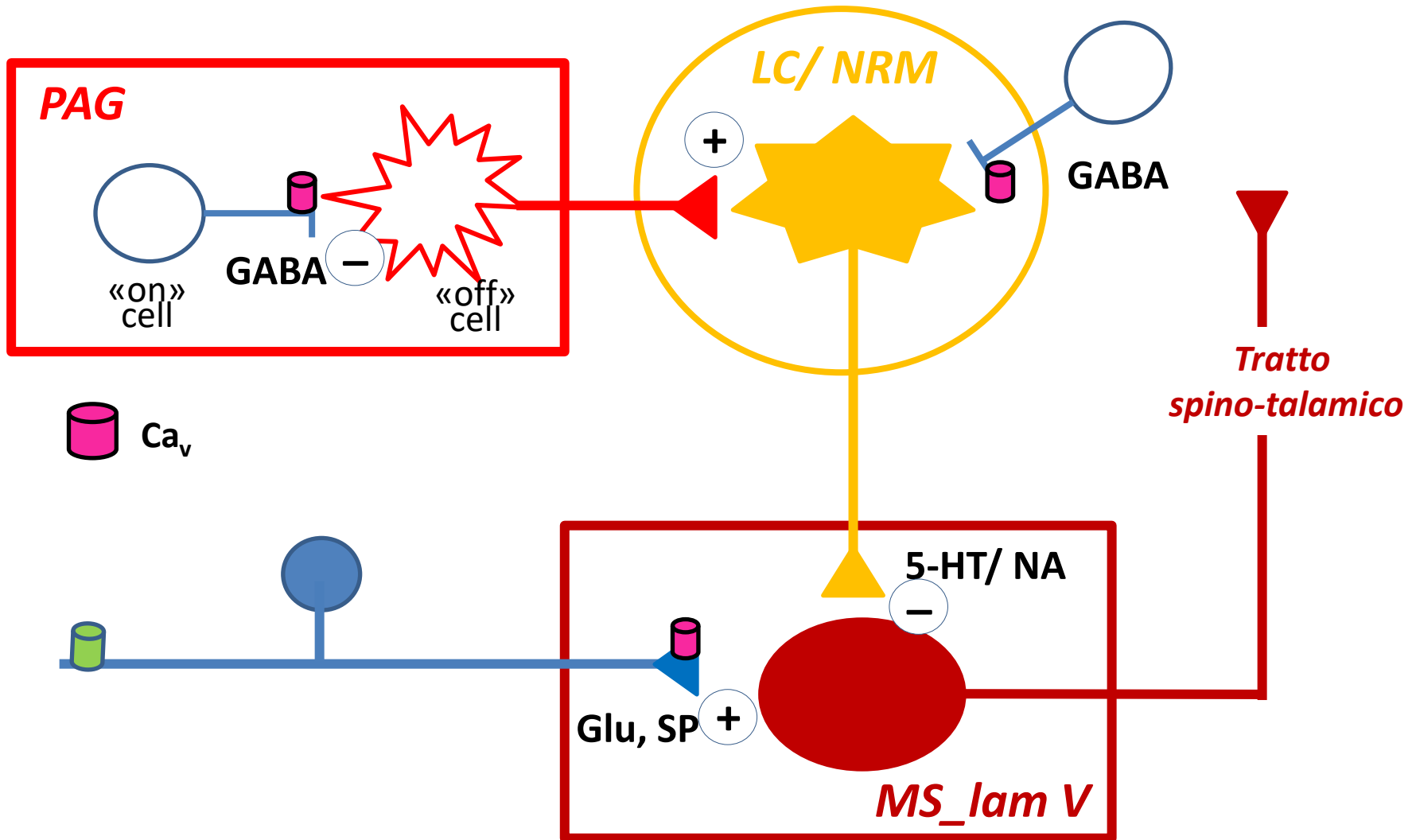
(NEURONTIN[®], KENEIL[®], generico)

- Amino acido, analogo strutturale del GABA, ma **non lega** i recettori GABA né interferisce con l'uptake/rilascio di GABA.
- **Non interferisce** con i Na_v
- **Lega la subunità α_2 - δ -1 del canale al Ca^{++} voltaggio-dipendente (Ca_v)**
- **Attiva le vie noradrenergiche discendenti**, inibendo in via presinaptica il rilascio di GABA nel LC (ma non nel midollo spinale)



gabapentinoidi

Azioni a livello sovraspinale, spinale e periferico



- La subunità α_2 - δ -1 è importante per la localizzazione, trafficking e stabilizzazione del recettore alle membrane.
- Lega la sub α_1 e la trombospondina, una proteina della matrice prodotta dagli astrociti (che vengono up-regolati in modelli di dolore cronico)
- Aumento dei canali Ca_v nel dolore cronico (sensibilizzazione centrale?)
- Il legame di gabapentin alla subunità α_2 -delta favorisce la destabilizzazione del canale e la sua internalizzazione (riduzione del numero dei canali)

farmacocinetica

- Somm orale lento, $T_{\max}$ dose dip: 1.7 ore 100 mg, 3-4 ore 300 mg
- **Assorbimento mediato dai trasportatori degli L-aminoacidi (LAT), saturabile.** Limitato all'i. tenue
- Assorbimento leggermente aumentato (10%) dal cibo
- Biodisponibilità inversam proporzionale alla dose (100 mg tid 80%, 300 mg tid 60%, 1600 mg tid 27%).
- Bassissimo legame alle proteine plasmatiche (<3%)
- V_D 0.8 L/Kg
- Poco o nulla metabolizzato
- Non interferisce con i CYP
- Eliminato per via renale in forma prevalentemente immodificata
- Eliminato col latte materno
- $T_{1/2}$ eliminazione 5-7 ore

Effetti collaterali

- Molto comuni:
 - capogiri, sonnolenza (20%), atassia, confusione e compromissione mentale
 - Infezioni (bambini)
 - Febbre affaticabilità
- Ideazione e comportamento suicidari
- ipersensibilità sistemica (anche DRESS)
- Ostitilià e aumento aggressività (bambini)

interazioni

- Potenziamiento depressione respiratoria/sedazione con oppioidi (es morfina). Sopr pz anziani
- La morfina per os aumenta la biodisponibilità del gabapentin (riduce il transito intestinale, quindi aumenta l'assorbimento)
- Gli antiacidi Mg/Al riducono la biodisponibilità del 24%

indicazioni

- Epilessia parziale, semplice o generalizzata
- Dolore neuropatico
- Neuropatia diabetica, neuropatia post-erpetica
- **Dosaggi**
- 900-3600 mg/die in 3 somministrazioni (max 12 ore tra una somministrazione e l'altra)
- Titolare: 300 mg sid 1° giorno, 300 mg bid il 2° giorno e 300 mg tid il 3° giorno
- Assunzione con o senza cibo
- Aggiustamento del dosaggio in pz con insufficienza renale
- Sospendere gradualmente (rischio di convulsioni rebound)

PREGABALIN

(LYRICA[®], generico)

- Lega la subunità α_2 - δ -1 del canale al Ca^{++} voltaggio-dipendente
- Riduce il rilascio di glutamato dalle afferenze nocicettive primarie
- Riduce la formazioni di sinapsi glutamatergiche anomale indotte da astrociti attivati (dolore cronico)
- **Maggiore affinità per α_2 - δ -1 rispetto a gabapentin (maggior potenza)**
- **In generale, proprietà simili al gabapentin ma migliore tollerabilità e farmacocinetica**

farmacocinetica

- **Somm orale rapido, $T_{\max} < 1$ ora, dose-indipendente**
- Assorbimento maggiore e più rapido di gabapentin perché mediato da trasportatori degli L-aminoacidi e *anche altri meccanismi*. **Esteso a tutto l'intestino (anche colon)**
- Assorbimento ritardato e prolungato dal cibo (ma non varia biodisponibilità)
- **Biodisponibilità (90%)** indipendente dalla dose
- Le altre proprietà PK sono simili a ql del gabapentin:
 - Bassissimo legame alle proteine plasmatiche (<3%)
 - V_D 0.5 L/Kg
 - Poco o nulla metabolizzato (<1%)
 - Non interferisce con i CYP
 - Eliminato per via renale in forma prevalentemente immodificata (clearance inferiore rispetto a gabapentin)
 - Eliminato col latte materno
 - $T_{1/2}$ eliminazione 6.3 ore

Effetti collaterali

- Molto comuni: vertigini e sonnolenza (4%) (leggero-moderate)
- Dose-dipendenti
- Possono andare incontro a tolleranza
- Edema periferico, costipazione, euforia, ambliopia

indicazioni

- Epilessia parziale, semplice o generalizzata
- Dolore neuropatico
- Disturba d'ansia generalizzato
- **Dosaggi**
- 150-600 mg in 2 o 3 somministrazioni
- Assunzione con o senza cibo
- Aggiustamento del dosaggio in pz con insufficienza renale
- Sospendere gradualmente (rischio di convulsioni rebound)