

FARMACI ATTIVI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

SCHEMA LEZIONI 8 e 12 NOVEMBRE

8 novembre

- 1) ANSIOLITICI, SEDATIVI, IPNOTICI
- 2) ANTIEPILETTICI
- 3) DISTURBI PSICHICI – ANTIPSICOTICI ED ANTIDEPRESSIVI

12 novembre

- 1) MALATTIE NEURODEGENERATIVE : ALZHEIMER, PARKINSON
- 2) ANESTETICI, TERAPIA DEL DOLORE.

MALATTIA DI PARKINSON

ASPETTI GENERALI

Colpisce approssimativamente il ~2% della popolazione dei paesi avanzati. La percentuale sale al 3-5% quando l'età è superiore agli 85. La malattia è presente in tutto il mondo ed in tutti i gruppi etnici. Si riscontra in entrambi i sessi, con una lieve prevalenza in quello maschile.

L'età media di esordio è intorno ai 58-60 anni, ma circa il 5% dei pazienti può presentare un esordio giovanile tra i 21 ed i 40 anni. Prima dei 20 anni è estremamente rara.

Le cause non sono ancora note. Sembra che vi siano molteplici elementi che concorrono al suo sviluppo. Questi fattori sono principalmente:

Genetici: alcune mutazioni note sono associate alla malattia di Parkinson, responsabili del 5% circa dei casi. Causano forme ad ereditarietà mendeliana.

Familiari: circa il 20% dei pazienti presenta una storia familiare positiva per la malattia. Si stima che i familiari di persone affette da malattia di Parkinson presentino, rispetto alla popolazione generale, un rischio di sviluppare la patologia lievemente superiore.

Fattori ambientali: esposizione lavorativa; il rischio di malattia aumenta con l'esposizione a tossine quali alcuni pesticidi (per esempio il Paraquat) o idrocarburi-solventi (per esempio la trielina) e in alcune professioni (come quella di saldatore) che espongono i lavoratori a metalli pesanti (ferro, zinco, rame).

Ignoti: nella grande maggioranza dei casi, nessuna delle precedenti cause può essere individuata come responsabile.

MALATTIA DI PARKINSON

ASPETTI GENERALI

Sintomi motori (detti anche "cardinali")

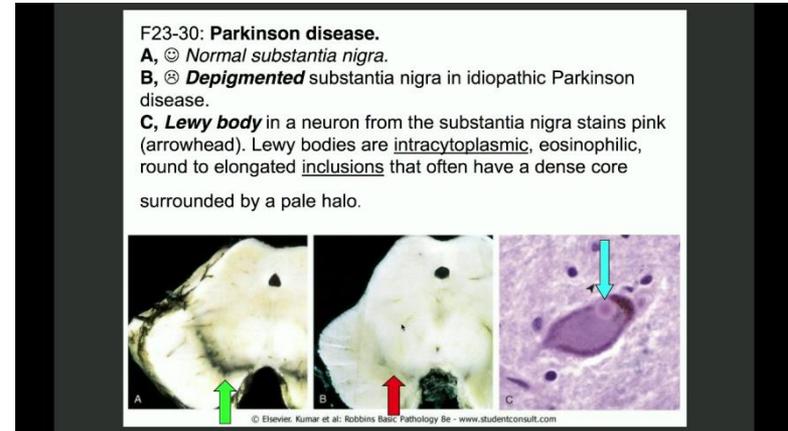
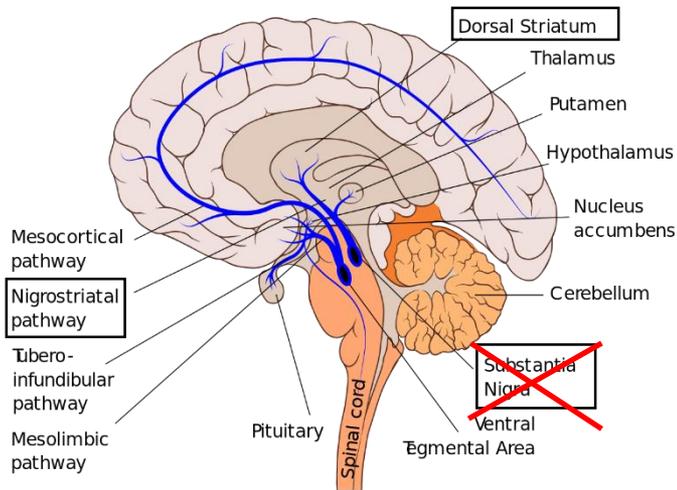
- **Tremore a riposo**: solitamente asimmetrico e più evidente quando l'arto è a riposo (*pill roll tremor*).
- **Bradicinesia**: lentezza dei movimenti
- **Rigidità muscolare**

Sintomi non-motori

- **Disturbi cognitivi**
- **Disturbi del sonno**
- **Disautonomie neurovegetative**: pressione arteriosa (ipotensione ortostatica: abbassamento di pressione forte e repentino alzandosi in piedi), motilità gastro-intestinale (stipsi), termoregolazione, respirazione.
- **Depressione**
- **Disfagia** (difficoltà nella deglutizione, spesso la causa di morte negli stadi avanzati)

MALATTIA DI PARKINSON

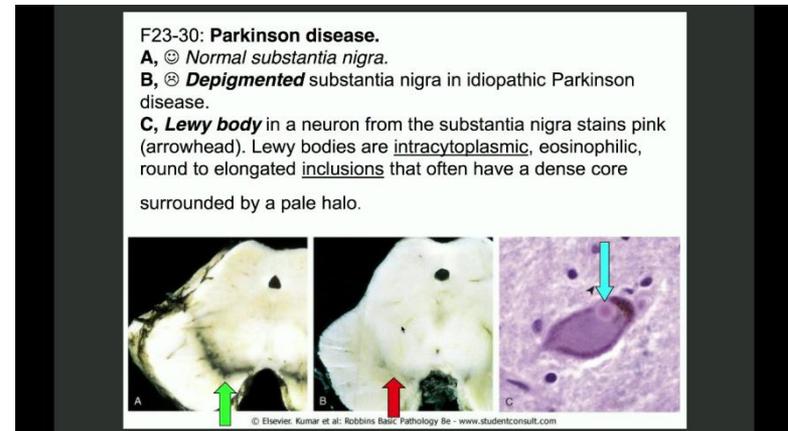
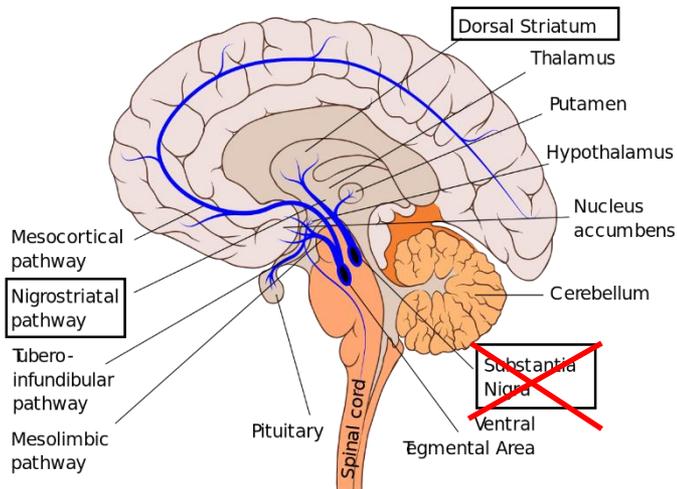
ASPETTI GENERALI



Le strutture coinvolte nella malattia di Parkinson si trovano in aree profonde del cervello, note come gangli della base (nuclei caudato, putamen e pallido), che partecipano alla corretta esecuzione dei movimenti. **La malattia di Parkinson si manifesta quando la produzione di dopamina nel cervello cala in maniera significativa.** I livelli ridotti di dopamina sono dovuti alla degenerazione di neuroni, in un'area chiamata Sostanza Nera (la perdita cellulare è di oltre il 60% all'esordio dei sintomi). Dal midollo al cervello cominciano a comparire anche accumuli di una proteina chiamata **alfa-sinucleina**. La durata della fase preclinica (periodo di tempo che intercorre tra l'inizio della degenerazione neuronale e l'esordio dei sintomi motori) non è nota, ma alcuni studi la datano intorno a 5 anni.

MALATTIA DI PARKINSON

ASPETTI GENERALI



L'accumulo di α -synucleina (a formare i «**corpi di Lewy**») causa la morte lenta e progressiva dei neuroni dopaminergici della via nigro-striatale con caduta dei livelli di dopamina nelle aree di proiezione (nuclei caudato, putamen e pallido).

La terapia mira a ripristinare o stabilizzare la funzionalità dei neuroni striatali che controllano il movimento volontario in seguito a perdita della modulazione dopaminergica.

Le terapie attualmente in uso hanno azione puramente sintomatica e non sono in grado di rallentare la morte neuronale che procede invece inesorabile.

MALATTIA DI PARKINSON

TERAPIA

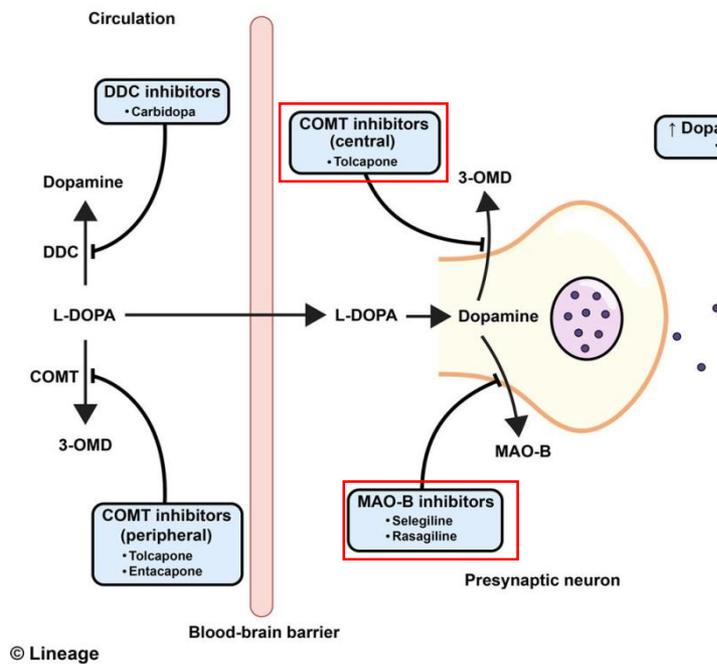
Sulla base della severità dei sintomi e l'età del paziente al momento della diagnosi la terapia prevede:

1. **Antagonisti degli enzimi metabolici della dopamina:** monoammino ossidasi B (MAO B): *rasagilina, selegilina*; inibitori della Catecol-O-Metil transferasi (COMT): *entecapone, tolcapone*; bloccano la degradazione della dopamina residua. Spesso in associazione alle altre classi di farmaci anti-parkinson, raramente in monoterapia.
2. **Dopaminoagonisti** (*pramipexole, ropinirole*). Si legano ai recettori per la dopamina mimandone l'azione.
3. **Terapia sostitutiva con L-DOPA ("levodopa")** precursore della dopamina, in associazione con altri farmaci.

Si tratta di terapie croniche, spesso complesse e che necessitano di continuo monitoraggio ed aggiustamento a causa di risposta e tollerabilità individuali molto variabili e spesso imprevedibili.

MALATTIA DI PARKINSON TERAPIA

Antagonisti degli enzimi metabolici: monoammino ossidasi B (MAO B): rasagilina, selegilina; inibitori della Catecol-O-Metil transferasi (COMT): entecapone, tolcapone; bloccano la degradazione della dopamina residua. Spesso in associazione alle altre classi di farmaci anti-parkinson, raramente in monoterapia.



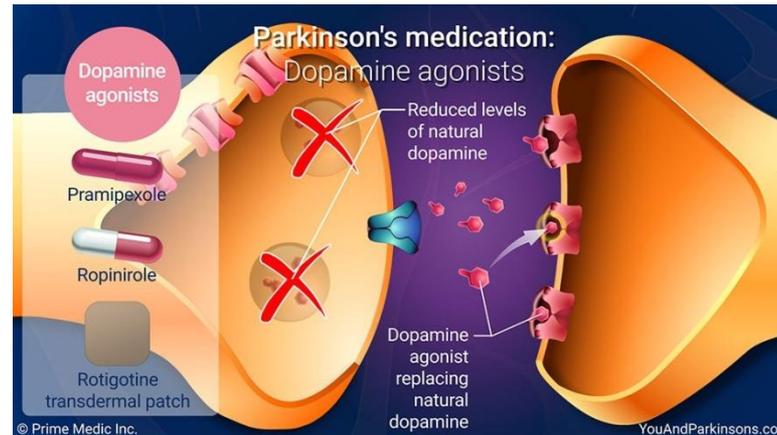
Effetti indesiderati: allucinazioni, confusione, cefalea, vertigini, discinesie (movimenti involontari ed incontrollabili).

MALATTIA DI PARKINSON

TERAPIA

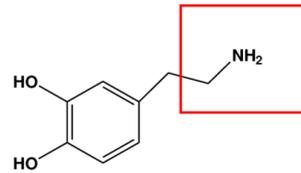
Dopaminoagonisti. Si legano ai recettori per la dopamina mimandone l'azione.

Pramipexolo, ropinirolo, rotigotina, bromocriptina, pergolide: anche in monoterapia nelle fasi iniziali della malattia (allo scopo di ritardare il ricorso alla levodopa, vedi dopo).

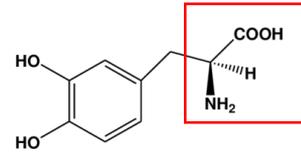


Segale cornuta: spiga della segale che sviluppa una escrescenza perché infettata da un fungo (ergot=corno), contenente bromocriptina e pergolide: gli intossicati mostravano, tra gli altri sintomi, allucinazioni. Molto comune nei paesi del nord in passato dove si fa uso di segale. Gli effetti collaterali da dopamino agonisti sono infatti allucinazioni, disturbi ossessivo-compulsivi, disinibizione, *gambling* compulsivo.

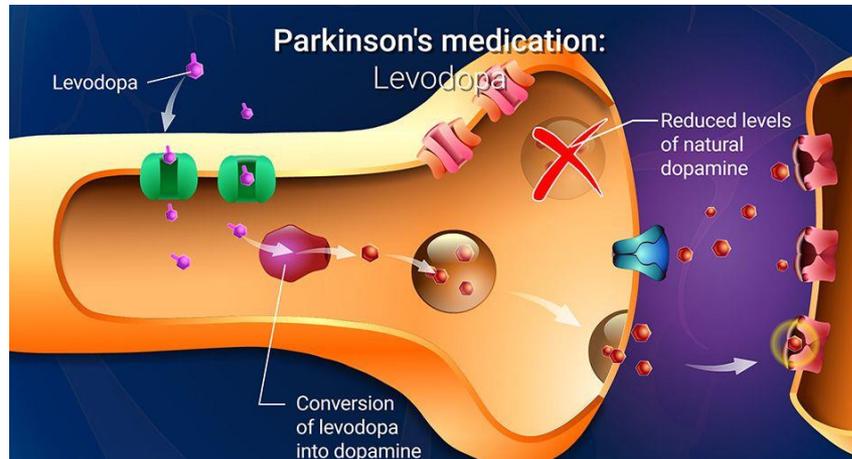
MALATTIA DI PARKINSON TERAPIA



Dopamine
Too Polar
Cannot cross blood brain barrier



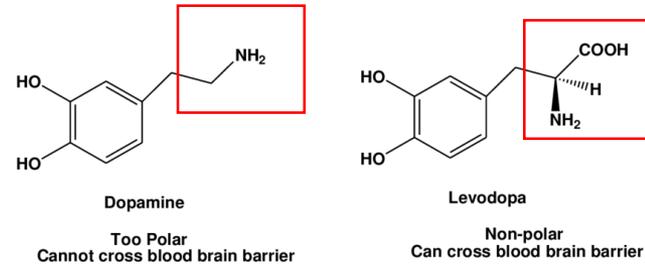
Levodopa
Non-polar
Can cross blood brain barrier



L-DOPA: farmaco d'elezione nel Parkinson per la notevole efficacia nel controllare i sintomi. Max efficacia nei primi 3-4 anni dall'inizio, dopo efficacia decade ed iniziano effetti indesiderati, per questo si ritarda il più possibile specialmente nei pazienti più giovani. Causa una reazione avversa da uso cronico molto grave: **dis-cinesia da levodopa** (comparsa di movimenti involontari di arti e tronco). Tra gli effetti indesiderati concomitanti, quelli periferici (tachicardia, ipotensione, nausea vomito): questi sono in genere ben controllati dalla benserazide. Quelli centrali sono simili a quelli dei dopaminoagonisti (allucinazioni, *gambling* compulsivo, disturbi dell'umore, disinibizione).

MALATTIA DI PARKINSON

TERAPIA

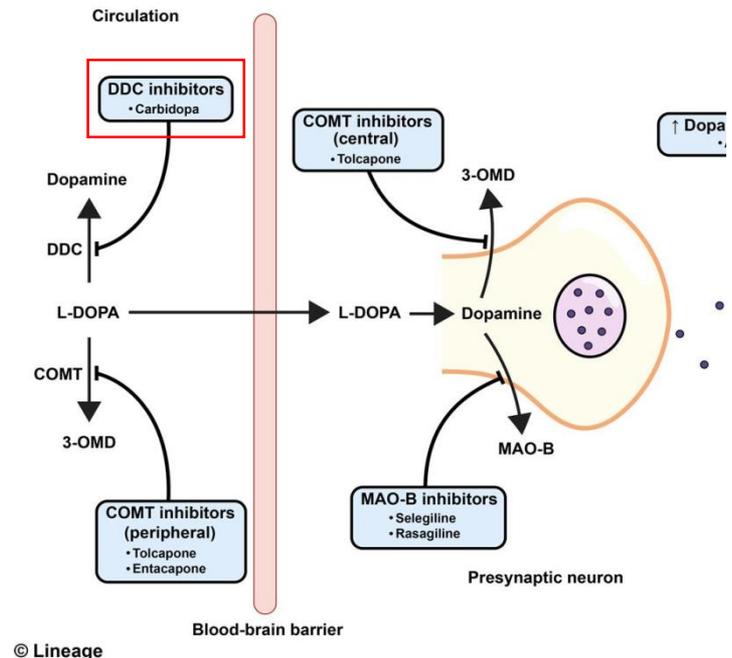


Sinemet: specialità medicinale contenente 2 principi attivi:

Levodopa, il principio responsabile dell'azione terapeutica, penetra bene la barriera a differenza della dopamina. Una volta nel neurone, diviene substrato dell'enzima dopa-decarbossilasi (DDC) che catalizza la conversione a dopamina.

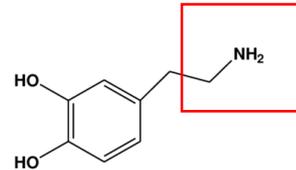
Carbidopa, che non passa la barriera e blocca la DDC periferica, riducendo gli effetti indesiderati legati alla conversione di levodopa a dopamina in periferia (Esempio di utilizzo terapeutico di una interazione farmacologica).

Posologia: compresse da assumere per via orale, dosi da valutare paziente per paziente, tipicamente 3 compresse al giorno.



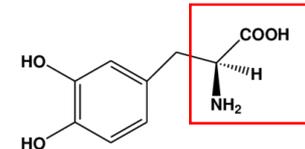
MALATTIA DI PARKINSON

TERAPIA



Dopamine

Too Polar
Cannot cross blood brain barrier



Levodopa

Non-polar
Can cross blood brain barrier

Effetti indesiderati:

Tipici della sindrome dopaminergica centrale: allucinazioni, disturbi ossessivo-compulsivi, disinibizione, *gambling* compulsivo.

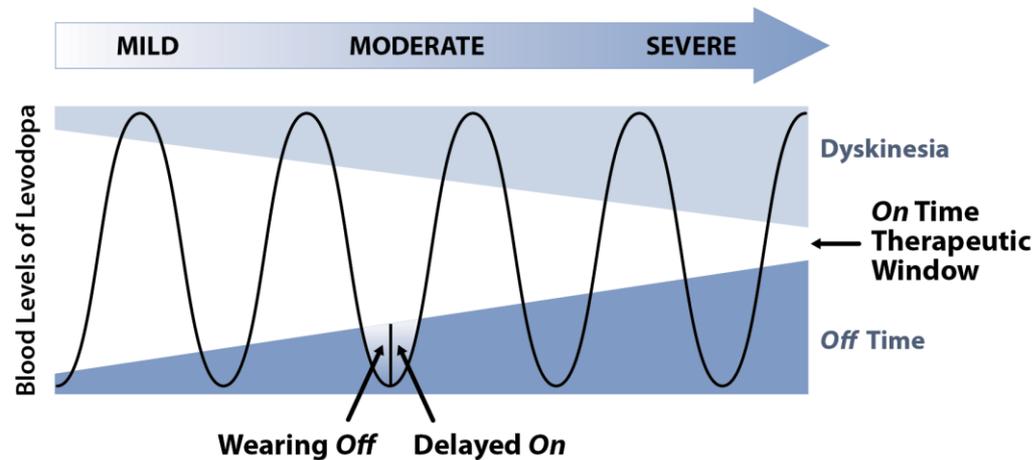
Controindicazioni:

1. Glaucoma (aumento della pressione intraoculare)
2. Patologie cardiovascolari

Interazioni:

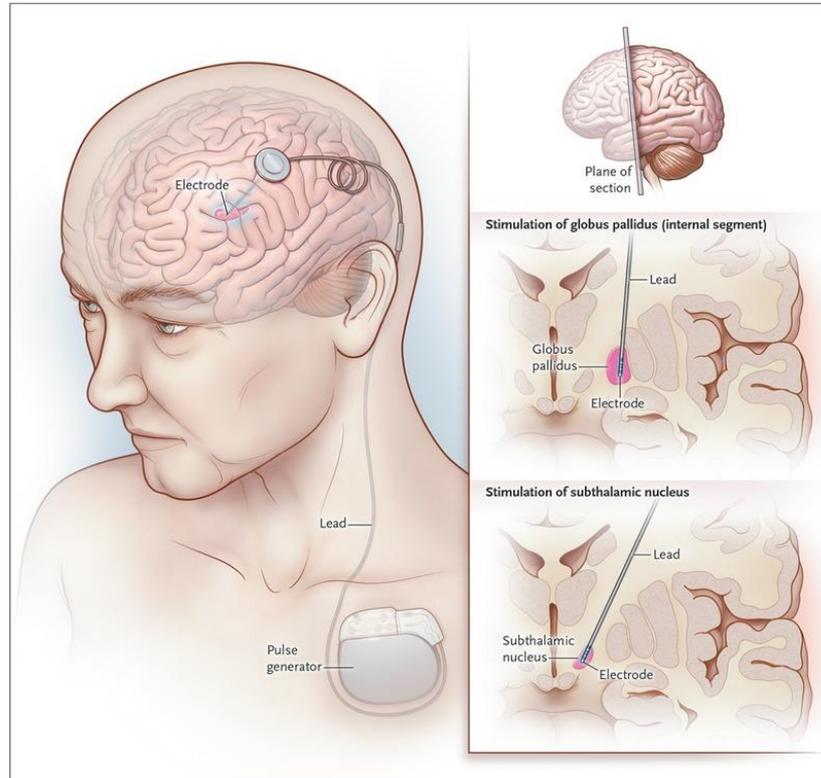
1. Altri farmaci antiparkinson che agiscono sugli enzimi di sintesi o metabolismo della dopamina (dopa decarbossilasi, MAO-B, COMT).
2. Antidepressivi, antipsicotici.
3. Cibo: certi aminoacidi competono con levodopa per i sistemi di trasporto intestinali e ne riducono la biodisponibilità.

MALATTIA DI PARKINSON TERAPIA



Fluttuazioni nella risposta e discinesie: si intensificano col passare degli anni, facendo sì che la finestra terapeutica si restringa progressivamente. Gli "off-time" sono definiti come le fasi della terapia in cui il farmaco, pur essendo presente, non è efficace nel controllare i sintomi. Gli episodi discinetici si verificano quando i livelli plasmatici di levodopa sono al picco. Colpiscono fino al 75% dei pazienti a 10 anni dall'inizio del trattamento: L'episodio discinetico si ha in genere quando la medicina ha il picco di concentrazione. Difficile da trattare, si ottiene miglioramento evitando l'effetto picco, per cui si opta per formulazioni a lento rilascio e per un frazionamento maggiore delle dosi. Si riduce uno si aumenta un altro ma in generale si va a tentativi. Impongono aggiustamenti del dosaggio o, nei casi più gravi, interruzione della terapia con necessità di ricorso ad un approccio chirurgico.

MALATTIA DI PARKINSON TERAPIA



Deep brain stimulation (stimolazione cerebrale profonda).

In condizioni di sedazione profonda ma cosciente, si fa un impianto permanente alimentato da una batteria che produce stimoli ad alta frequenza nel nucleo subtalamico o nel globus pallidus.

MALATTIA DI ALZHEIMER ED ALTRE DEMENZE GENERALITÀ

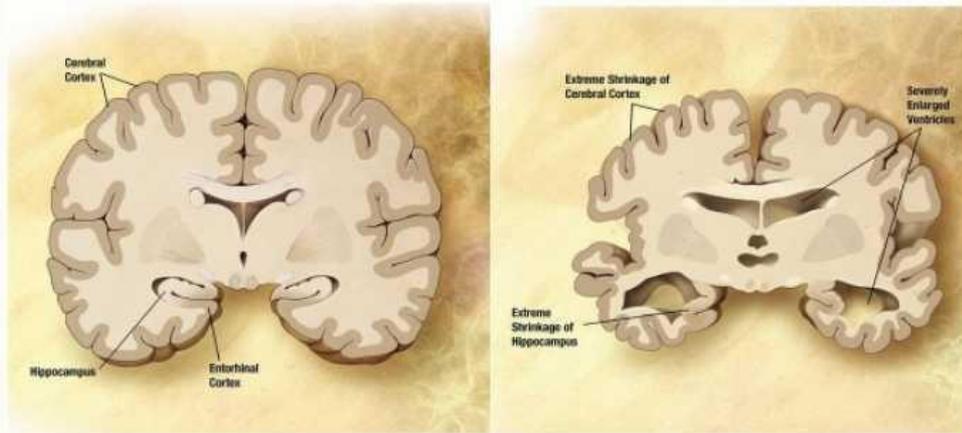
La demenza di Alzheimer oggi colpisce circa il 5% delle persone con più di 60 anni e in Italia si stimano circa 500k ammalati. È la forma più comune di demenza senile, uno stato provocato da una alterazione delle funzioni cerebrali che implica serie difficoltà per il paziente nel condurre le normali attività quotidiane. La malattia colpisce la memoria e le funzioni cognitive, si ripercuote sulla capacità di parlare e di pensare ma può causare anche altri problemi fra cui stati di confusione, repentini cambiamenti di umore e disorientamento spazio-temporale.

La malattia prende il nome da Alois Alzheimer, neurologo tedesco che per la prima volta nel 1907 ne descrisse i sintomi e gli aspetti neuropatologici. All'esame autoptico, il medico notò segni particolari nel tessuto cerebrale di una donna che era morta in seguito a una insolita malattia mentale. Infatti, evidenziò la presenza di agglomerati, poi definiti **placche amiloidi**, e di fasci di fibre aggrovigliate, i **viluppi neuro-fibrillari**. Oggi le placche formate da proteine amiloidi e i viluppi, vengono considerati gli effetti sui tessuti nervosi di una malattia di cui, nonostante i grossi sforzi messi in campo, ancora non si conoscono le cause.

Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer si osserva una perdita di cellule nervose nelle aree cerebrali vitali per la memoria e per altre funzioni cognitive. Si riscontra, inoltre, un basso livello di quelle sostanze chimiche, come **l'acetilcolina**, che funzionano da neurotrasmettitori e sono quindi coinvolte nella comunicazione tra le cellule nervose.

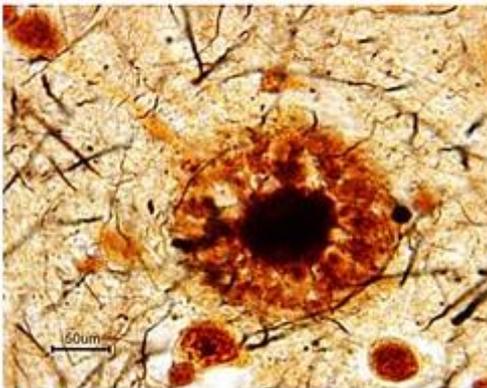
MALATTIA DI ALZHEIMER ED ALTRE DEMENZE

ASPETTI GENERALI



L'esame autoptico mostra evidente atrofia di ippocampo e corteccia. I ventricoli sono espansi come indice di atrofia complessiva.

Plaques



Neurofibrillary Tangles



A livello microscopico si osservano 2 elementi istopatologici tipici, le placche neuritiche (accumulo di proteina β -amiloide) e i «grovigli» neurofibrillari, costituiti da una proteina dei neurofilamenti iperfosforilata.

MALATTIA DI ALZHEIMER ED ALTRE DEMENZE

ASPETTI GENERALI

Diagnosi

Oggi l'unico modo di fare una diagnosi certa di demenza di Alzheimer è attraverso l'identificazione delle placche amiloidi nel tessuto cerebrale, possibile solo con l'autopsia dopo la morte del paziente. Questo significa che durante il decorso della malattia si può fare solo una diagnosi di Alzheimer "possibile" o "probabile". Per questo i medici si avvalgono di diversi test:

- **esami clinici**, come quello del sangue, delle urine o del liquido spinale in cerca di alcuni biomarcatori.
- **test neuropsicologici** per misurare la memoria, la capacità di risolvere problemi, il grado di attenzione, la capacità di contare e di dialogare
- **Tac cerebrali** per identificare ogni possibile segno di anormalità.

Questi esami permettono al medico di escludere altre possibili cause che portano a sintomi analoghi, come problemi di tiroide, reazioni avverse a farmaci, depressione, tumori cerebrali, ma anche malattie dei vasi sanguigni cerebrali.

MALATTIA DI ALZHEIMER ED ALTRE DEMENZE

ASPETTI GENERALI

Decorso e sintomi

Il decorso della malattia è lento e in media i pazienti possono vivere fino a 8-10 anni dopo la diagnosi della malattia.

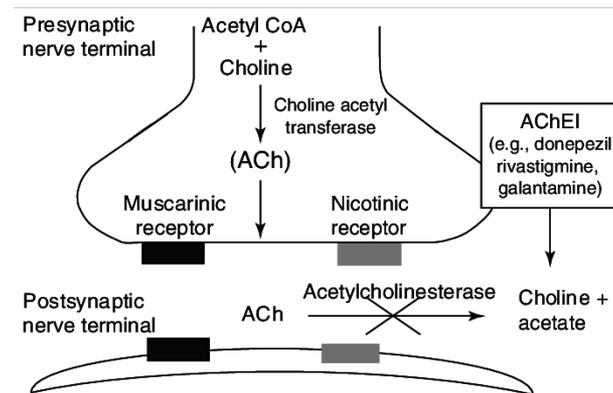
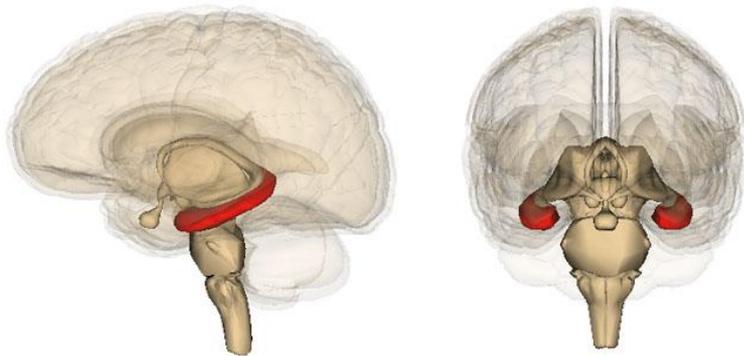
La demenza di Alzheimer si manifesta con lievi problemi di memoria, fino a concludersi con grossi danni ai tessuti cerebrali, ma la rapidità con cui i sintomi progrediscono varia da persona a persona. Nel corso della malattia i deficit cognitivi si acquisiscono e possono portare il paziente a **gravi perdite di memoria, a porre più volte le stesse domande, a perdersi in luoghi familiari, all'incapacità di seguire delle indicazioni precise, ad avere disorientamenti sul tempo, sulle persone e sui luoghi, ma anche a trascurare la propria sicurezza personale, l'igiene e la nutrizione.**

I disturbi cognitivi possono, tuttavia, essere presenti anche anni prima che venga formulata una diagnosi di demenza di Alzheimer.

MALATTIA DI Alzheimer ed altre demenze generalità

Terapie farmacologiche

Sintomi cognitivi: oggi purtroppo non esistono farmaci in grado di fermare e far regredire la malattia e tutti i trattamenti disponibili puntano a contenerne i sintomi. Per alcuni pazienti, in cui la malattia è in uno stadio lieve o moderato, farmaci come **tacrina**, **donepezil**, **rivastigmina** e **galantamina** possono aiutare a limitare l'aggravarsi dei sintomi per alcuni mesi. Questi principi attivi funzionano come inibitori dell'acetilcolinesterasi, un enzima che metabolizza l'acetilcolina, il neurotrasmettitore carente nel cervello dei malati di Alzheimer.



Sintomi associati: negli stadi più avanzati i pazienti possono mostrare disturbi dell'umore e del comportamento, come depressione, aggressività, delirio, pensiero ossessivo. Per questi sintomi associati (spesso i più pesanti da gestire per chi si occupa del malato) vengono utilizzati i vari sintomatici: **antidepressivi**, **ansiolitici/ipnotici**, **antipsicotici**.

Normalmente, per il trattamento del dolore si fa una distinzione tra :

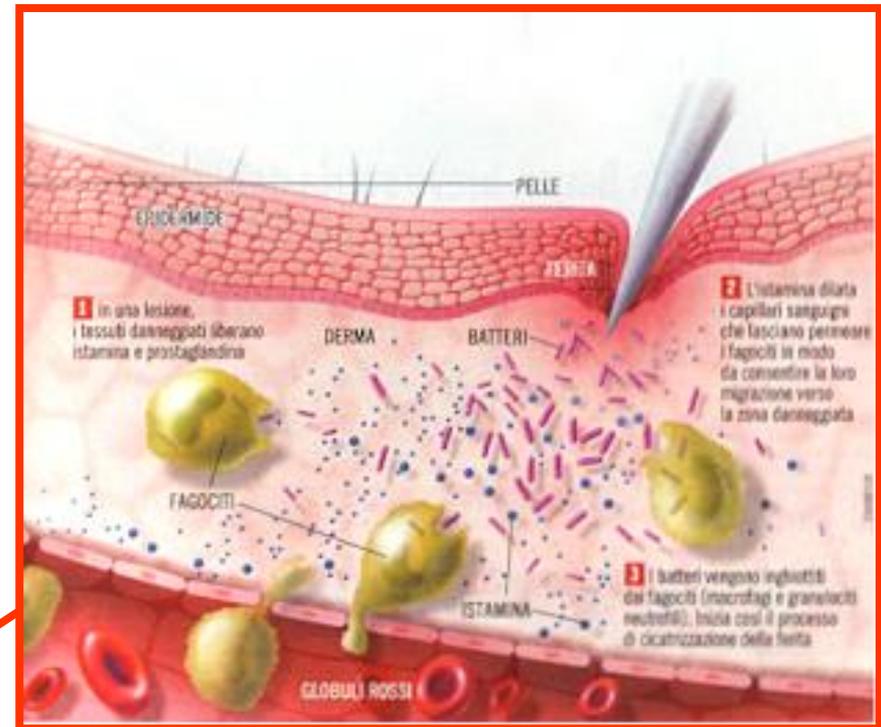
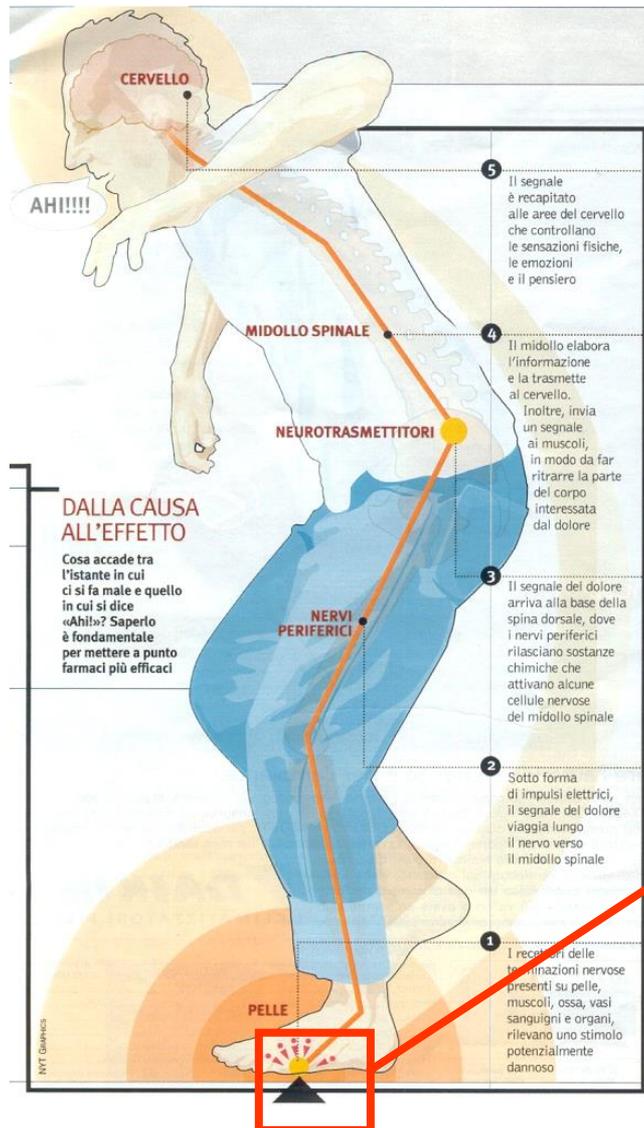
- Dolore acuto
- Dolore cronico benigno
- Dolore cronico da cancro

L'entità della percezione del dolore e la sua valutazione in termini emotivi è il risultato di eventi complessi che coinvolgono strutture e meccanismi non sempre del tutto noti.

Ogni stato algico (=doloroso) comprende aspetti di tipo

- | | |
|-----------------------|--|
| cognitivo | (attenzione), |
| interpretativo | (finalizzazione, informazione) |
| emotivo | (ansia, rabbia, depressione, frustrazione, ecc.) |

CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA DEL DOLORE



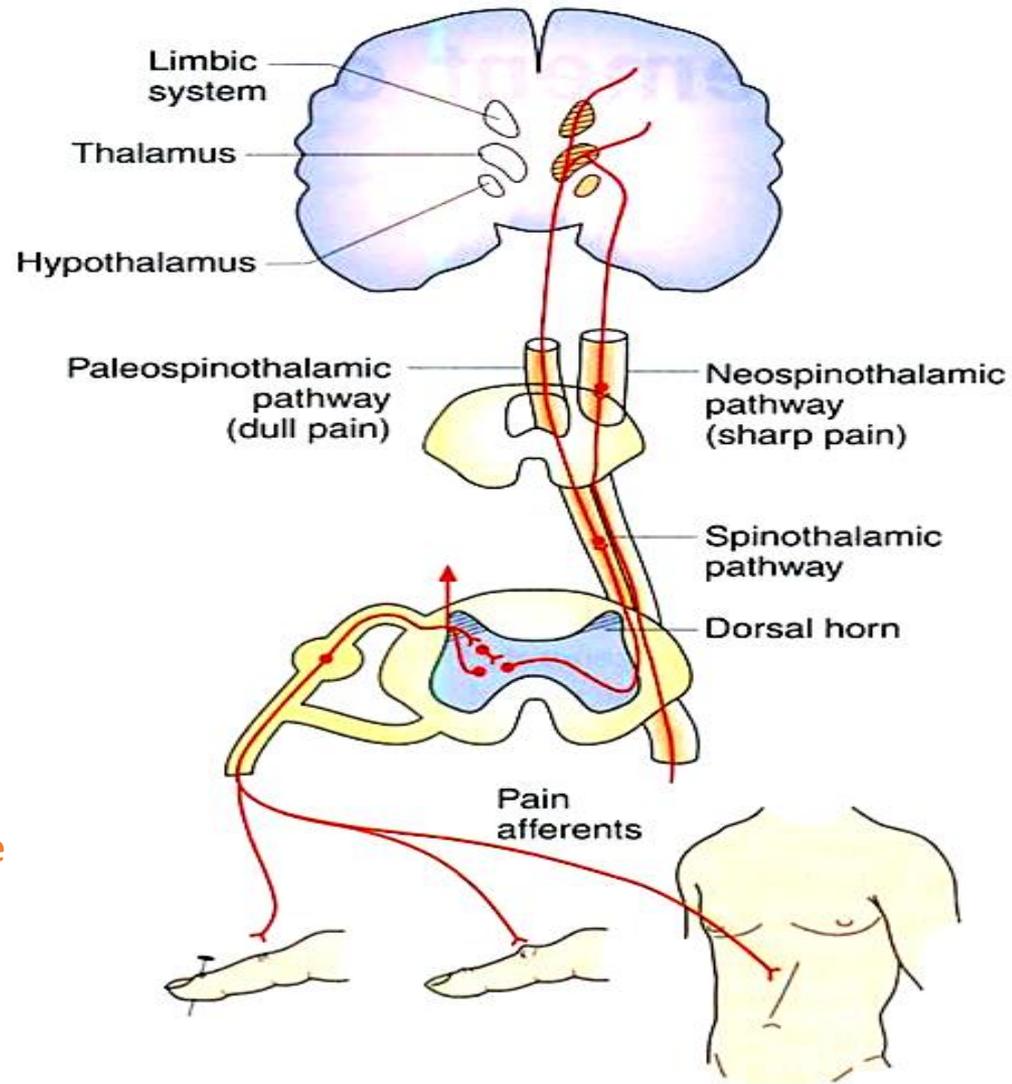
BASI NEURALI DEL DOLORE

L'informazione nocicettiva nasce in periferia in seguito a diversi stimoli ed è convogliata al midollo spinale (corna posteriori) da **fibre afferenti a conduzione lenta** (dolore sordo, non localizzato) ed a **conduzione veloce**, di tipo delta (dolore acuto).

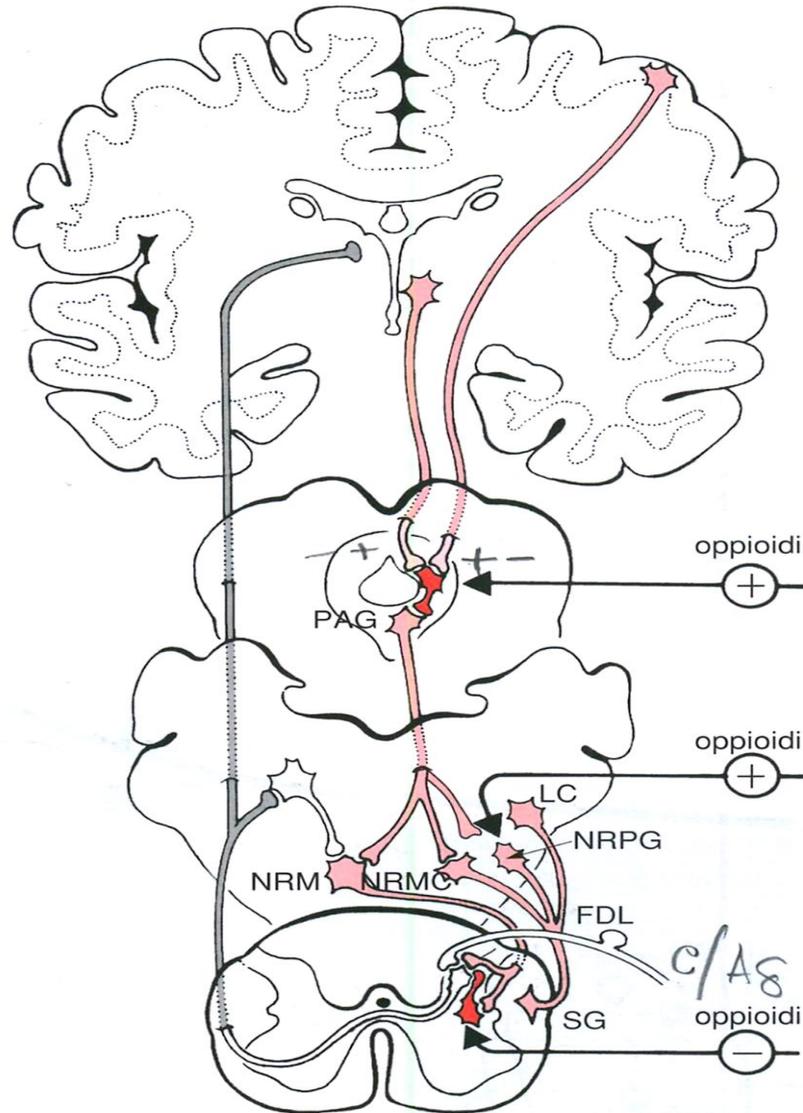
Le fibre afferenti entrano nel midollo spinale attraverso le radici dorsali e terminano nelle corna posteriori (sostanza grigia).

Dal midollo spinale, l'informazione nocicettiva arriva ai centri cerebrali (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 (componente cognitiva) e limbico (amigdala, ippocampo, componente emotiva).



Vie inibitorie discendenti deputate al controllo del dolore



Dolore acuto Il dolore acuto è causato da un trauma tissutale e dall'attivazione dei recettori periferici nel punto di lesione.

- Post operatorio
- Trauma Viscerale (infarto, colica)
- Muscolare
- Parto
- Manovra diagnostica o terapeutica

Si utilizzano FANS ed oppiacei (in sequenza o in combinazione), a seconda della gravità del dolore. Tempo di somministrazione breve ed **effetti collaterali trascurabili. Ridotto rischio di tossicità da accumulo, sovradosaggio o dipendenza.**

Dolore cronico Anch'esso scatenato da un evento traumatico ma può continuare per fattori che, sia dal punto di vista patogenetico che da quello fisico, non sono direttamente correlati alla causa iniziale. Il trauma può superare la capacità di guarigione del corpo e il dolore diventa esso stesso malattia.

DOLORE CRONICO BENIGNO

- Articolare
- Neuropatico (Post-herpetico, trigemino)
- Centrale
- Cefalea

Il trattamento è di lunga durata e gli effetti collaterali sono importanti.

I farmaci utilizzati sono soprattutto i **FANS, il paracetamolo, gli antidepressivi e gli anticonvulsivanti**.

Si sta facendo strada l'impiego di farmaci oppiacei anche nel dolore cronico benigno, soprattutto:

- quando gli effetti collaterali dei farmaci non oppioidi utilizzati sono inaccettabili (es. nell'anziano, nel nefropatico)
- quando il dolore non risponde ad altri trattamenti

IL DOLORE CRONICO da cancro

Il 35-45% dei pazienti prova dolore ad uno stato precoce o già al momento della diagnosi di tumore o di altre malattie degenerative.

- Circa il 70% dei pazienti ha dolore in uno stadio avanzato della patologia.
- Quasi tutti i pazienti terminali hanno dolore.

Si utilizza la scala OMS.

In relazione all'aumentare del dolore:

- A) FANS
- B) Oppioidi deboli
- C) Oppioidi forti

WHO

- If pain occurs, there should be prompt oral administration of drugs in the following order: nonopioids (aspirin and paracetamol); then, as necessary, mild opioids (codeine); then strong opioids such as morphine, until the patient is free of pain. To calm fears and anxiety, additional drugs – “adjuvants” (antidepressants, sedatives) – should be used. To maintain freedom from pain, drugs should be given “by the clock”, that is every 3-6 hours, rather than “on demand”. This three-step approach of administering the right drug in the right dose at the right time is inexpensive and 80-90% effective. Surgical intervention on appropriate nerves may provide further pain relief if drugs are not wholly effective. (Last update: May 3, 2002)

Approccio razionale al dolore: 1° Step

- Alla comparsa del dolore vanno somministrati ad intervalli regolari Fans per un periodo massimo di sette - dieci giorni.
- Possono essere associati, eventualmente e secondo i casi, farmaci adiuvanti.

Approccio razionale al dolore: 3° Step

- Quando gli Oppioidi minori sono vicini ai massimi dosaggi, risultando insufficienti, si utilizzano gli Oppioidi maggiori associati o meno ai Fans (al bisogno per dolori incidenti improvvisi), e/o agli adiuvanti.

Approccio razionale al dolore: 2° Step

- Quando i Fans non sono più sufficienti per controllare il dolore, a causa del cosiddetto “effetto tetto”, si introducono gli Oppioidi minori, che possono essere associati a seconda dei casi, agli stessi Fans e/o agli adiuvanti.

Le Cure Palliative sono la cura totale prestata alla persona affetta da una malattia non più responsiva alle terapie aventi come scopo la guarigione.

Il controllo del dolore, degli altri sintomi e delle problematiche psicologiche, sociali e spirituali è di prevalente importanza.

European Association for Palliative Care Newsletter n.1,1989

Analgesici Non Oppioidi

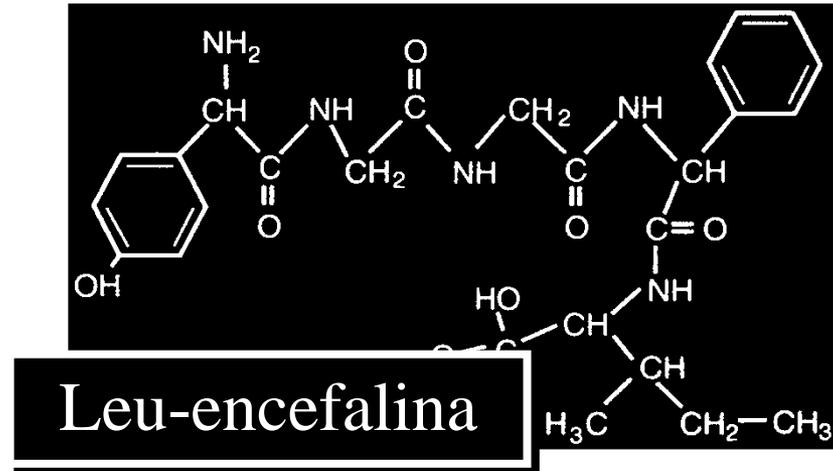
- Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (vedi lezione dedicata)

Analgesici Oppioidi

- Deboli (codeina, tramadolo, buprenorfina)
- Forti (morfina, metadone, fentanil e derivati)

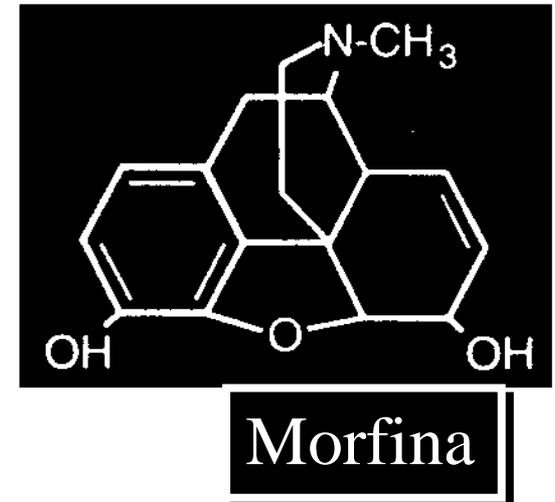
- **Farmaci Adiuvanti**

- Antidepressivi triciclici
- Ansiolitici
- Antiepilettici
- Miorilassanti
- Corticosteroidi
- Anestetici locali



La coltivazione del papavero ed i suoi effetti narcotici, analgesici ed euforizzanti erano noti ai Sumeri già nel 3400 a. C.

- Solo nel 1803 un chimico tedesco, Friedrich Sertuener, identificò il principale principio attivo, la **morfina**.
- Nel 1827 la Meck & Co. iniziò a produrre la morfina per scopi commerciali.
- La morfina, e gli altri **alcaloidi naturali** (alcaloide: sostanza naturale con gruppi amminici e proprietà alcaline, cioè basiche) dell'oppio costituiscono la categoria degli **oppioidi**.
- **L'unico uso legale degli oppiacei è il trattamento del dolore post-operatorio.**



OPPIO, OPPIACEI ED OPIOIDI

Nomenclatura:

Opio: estratto lattiginoso delle capsule del *Papaver somniferum* contenente almeno 20 alcaloidi (tra i quali morfina, codeina, tebaina), detti **oppiati**.

Opiacei: derivati semisintetici (buprenorfina, eroina).

Opioidi: farmaci di sintesi pura (metadone, petidina).

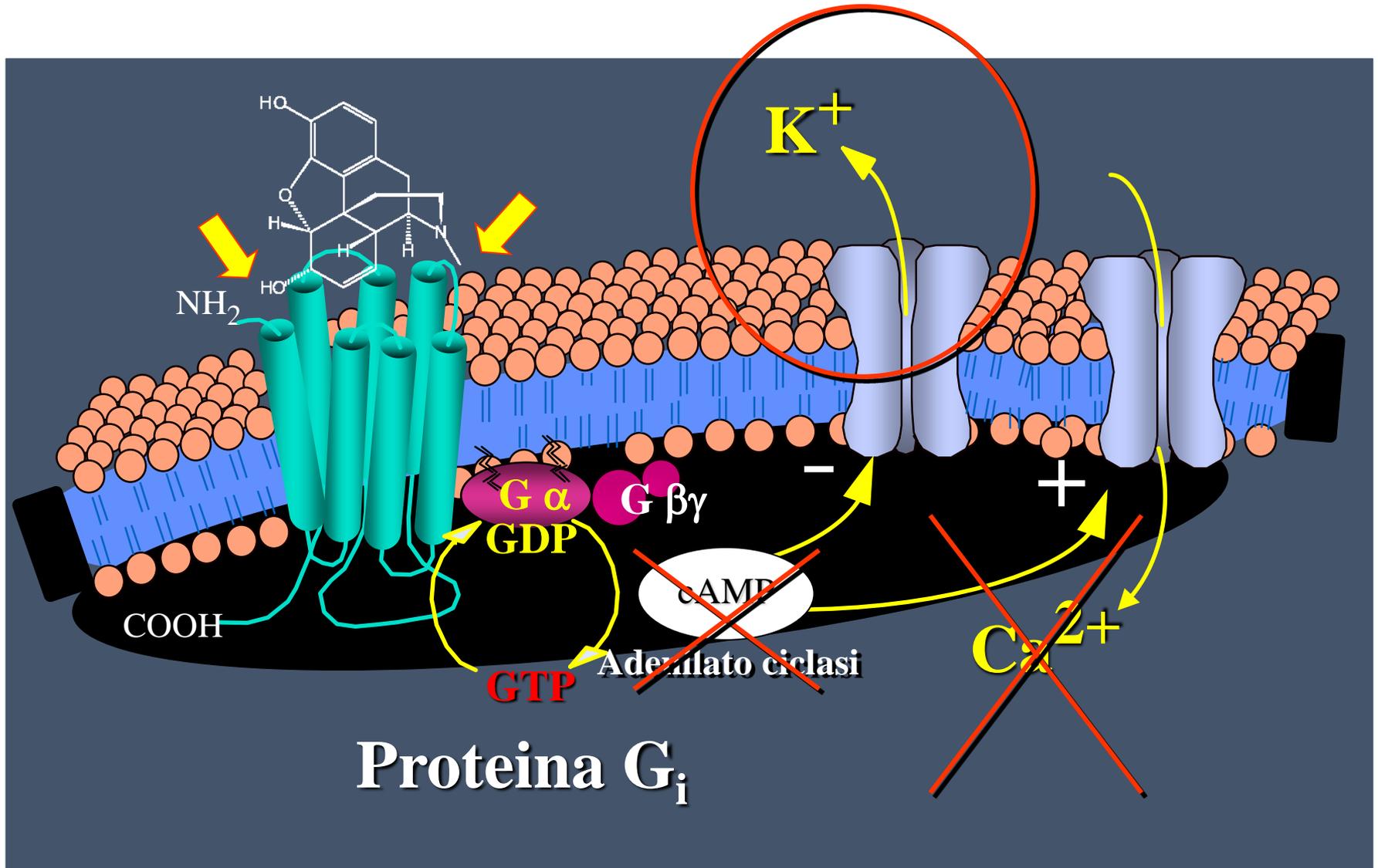
Gli **oppiacei** (derivati semisintetici di oppioidi naturali) e gli **oppioidi** (= molecole sintetiche con azione simile agli oppiacei) mediano l'analgesia agendo su recettori specifici a livello del midollo spinale e del tronco cerebrale (**sostanza grigia delle corna dorsali e sostanza gelatinosa di Rolando**).

Questi recettori μ , δ , κ (**mu, delta, kappa**) sono responsabili non solo degli effetti positivi (analgesia) ma anche degli effetti collaterali (depressione respiratoria, prurito, vomito, etc).

I recettori per gli oppioidi hanno dei ligandi indogeni detti oppioidi endogeni: le endorfine, molecole biologiche di natura peptidica che hanno azione analgesica (analgesici endogeni).

Questi recettori differiscono per diffusione, distribuzione e spettro farmacologico, ma hanno sempre **azione inibitoria** sul neurone che li esprime.

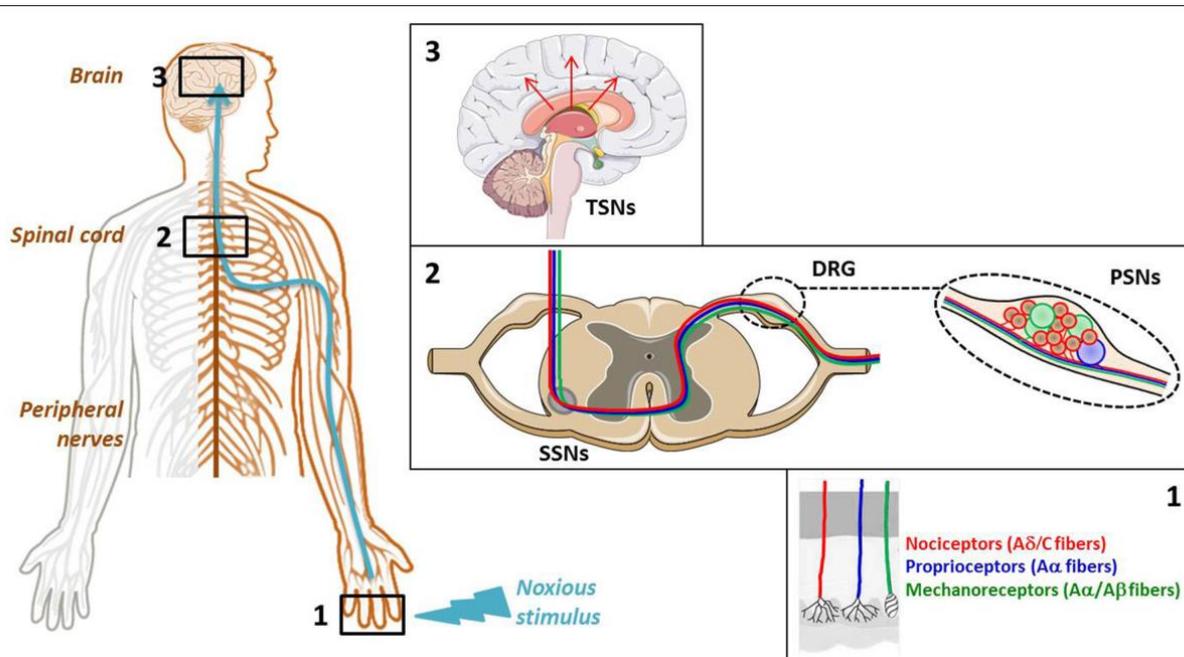
OPPIO, OPPIACEI ED OPPIOIDI



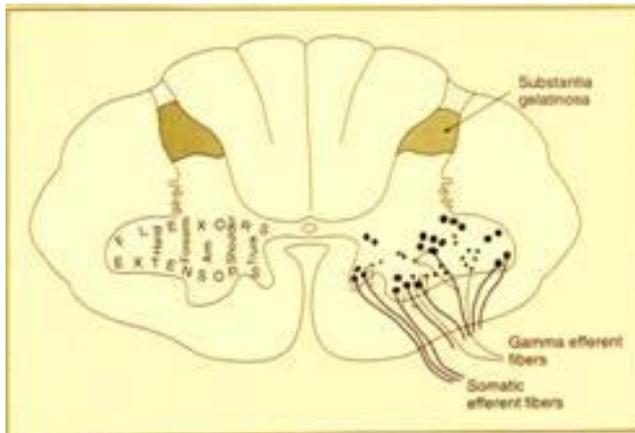
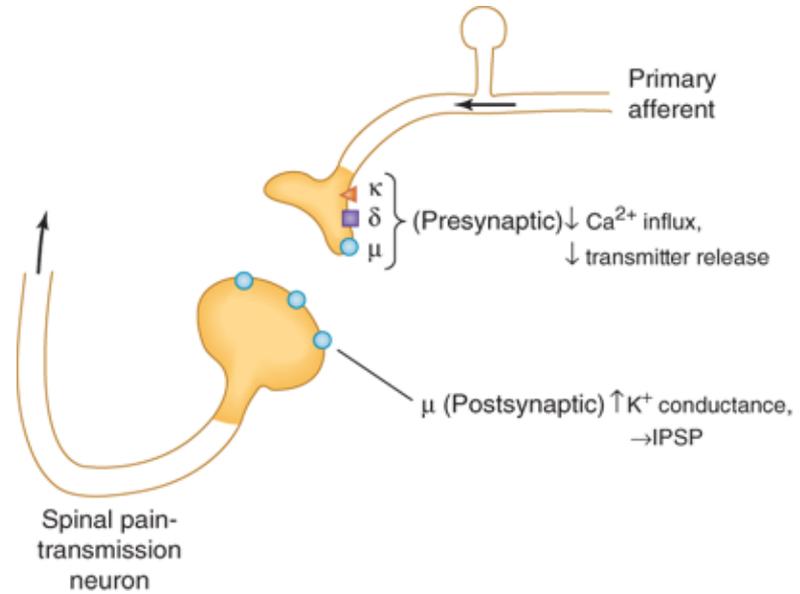
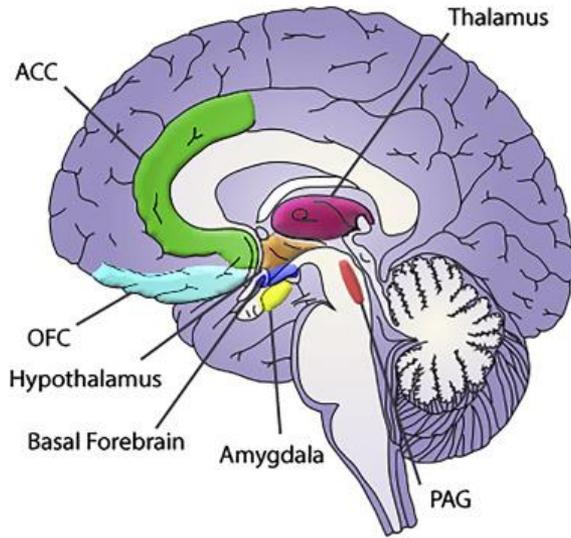
MECCANISMO D'AZIONE DEGLI OPIOIDI

La morfina mima gli effetti delle endorfine (oppioidi endogeni). L'effetto analgesico si ottiene per modulazione della neurotrasmissione dei messaggi nocicettivi a livello:

- a) **spinale** (midollo) per attivazione degli interneuroni inibitori.
- b) **Sopraspinale** (bulbo, ponte, mesencefalo) per facilitazione delle vie discendenti inibitorie.
- c) **periferico**. Effetto mediato da recettori μ funzionali su terminali periferici dei neuroni sensoriali supporta questa ipotesi. La stimolazione dei recettori periferici μ diminuisce l'attività del neurone sensoriale e la liberazione del neurotrasmettitore.



MECCANISMO D'AZIONE DEGLI OPIOIDI



Distribuzione dei recettori per gli oppioidi a livello nel SNC (sx) ed a livello della sinapsi (sopra)

RECETTORI PER GLI OPIOIDI

Tabella 11.2 Effetto della stimolazione dei vari tipi di recettori degli oppiacei

Tipo di recettore	δ	κ	μ	σ (non viene più compreso nel gruppo dei recettori degli oppiacei)
Effetto	Effetto analgesico			Disforia, Allucinazioni Stimolazione del centro circolatorio e respiratorio
		Depressione respiratoria		
		Sedazione	Euforia	
			Dipendenza	
	Inibizione da naloxone			Nessuna inibizione da naloxone

μ : analgesia con sede prevalente **sopraspinale**

depressione respiratoria, costipazione, sensazione di benessere o euforia

κ : analgesia con sede prevalente **spinale**

sedazione (narcosi ... catalessi) effetti disforici

δ : analgesia con sede **spinale e sopraspinale**, riduzione dell'attività motoria, altri effetti più o meno in comune con i μ .

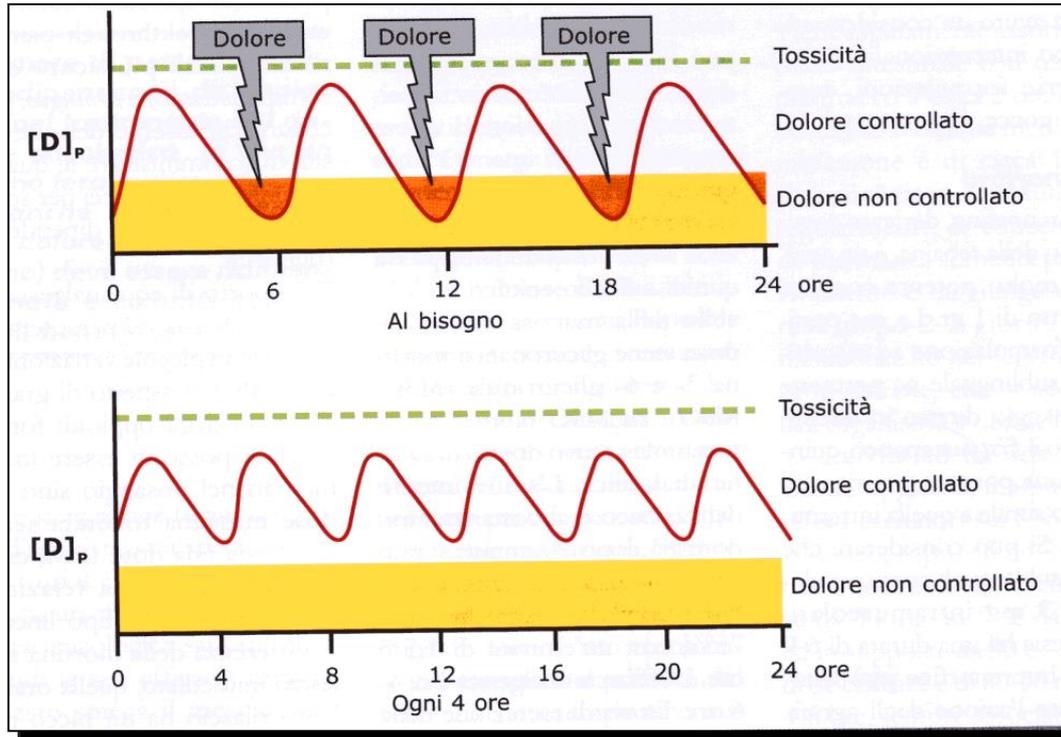
Analgesia

- Effetto di sollievo sia sul dolore acuto che su quello cronico, con notevole attenuazione o scomparsa completa e sensazione di sollievo psichico. Efficacia minore sul **dolore neuropatico**.
- Gli oppioidi inducono analgesia senza perdita di conoscenza (con possibile effetto euforizzante= **stupefacente**).

Oppioidi forti: morfina

- La **morfina** è il punto di riferimento di ogni farmaco analgesico. Attiva tutti i recettori per oppioidi. L'alcaloide più attivo tra quelli presenti nell'oppio. Possiede tutti gli effetti tipici dei farmaci oppioidi: **analgesia**, **depressione respiratoria**, **nausea**, **vomito**, **modulazione endocrina**, **attività antitosse**, rallentamento del transito intestinale, effetti sul sistema immunitario. Ancora oggi, **il farmaco analgesico di prima scelta per il dolore molto intenso**
- Azione analgesica centrale (midollo spinale e cervello) per azione sui recettori μ presenti nella **PAG** (tronco cerebrale) e nella **sostanza gelatinosa di Rolando** (corni dorsali del midollo spinale). L'azione analgesica della morfina compare dopo circa un'ora e dura 3-4 ore. Sono anche disponibili formulazioni a lento rilascio che ne portano la durata di azione a 8 ore. Subisce metabolizzazione epatica come effetto di primo passaggio che riduce molto la biodisponibilità (circa 25%). Molecola idrofila: passaggio lento della barriera emato-encefalica.
- Il metabolismo è prevalentemente epatico, dove si coniuga con l'acido glicuronico dando luogo a due metaboliti, la morfina-3-glicuronide (M-3-G) e la morfina-6-glicuronide (M-6-G).
- La M-3-G è privo dell'azione farmacologica degli oppioidi. La M-6-G va considerato un oppioide a tutti gli effetti (analgesia ed effetti collaterali) con una potenza 4 volte superiore a quella della morfina.
- Eliminazione per via renale.
- La dose terapeutica presenta una notevole variabilità individuale (entità e tipologia del dolore, farmaci precedentemente assunti, età del soggetto, funzionalità renale)
- Non ha "**effetto-tetto**" (come invece gli oppioidi deboli), cioè la dose può essere aumentata fino al raggiungimento dell'efficacia analgesica richiesta.
- Dipende anche della via di somministrazione
- Vie di somministrazione : os, ev, im, sc, rettale e più raramente epidurale, spinale, intrarticolare.

SOMMINISTRAZIONI AD INTERVALLI REGOLARI RISPETTO A MODALITÀ “SU RICHIESTA”



Somministrazioni a tempi regolari permettono un miglior effetto analgesico rispetto alla somministrazione «su richiesta».

METADONE

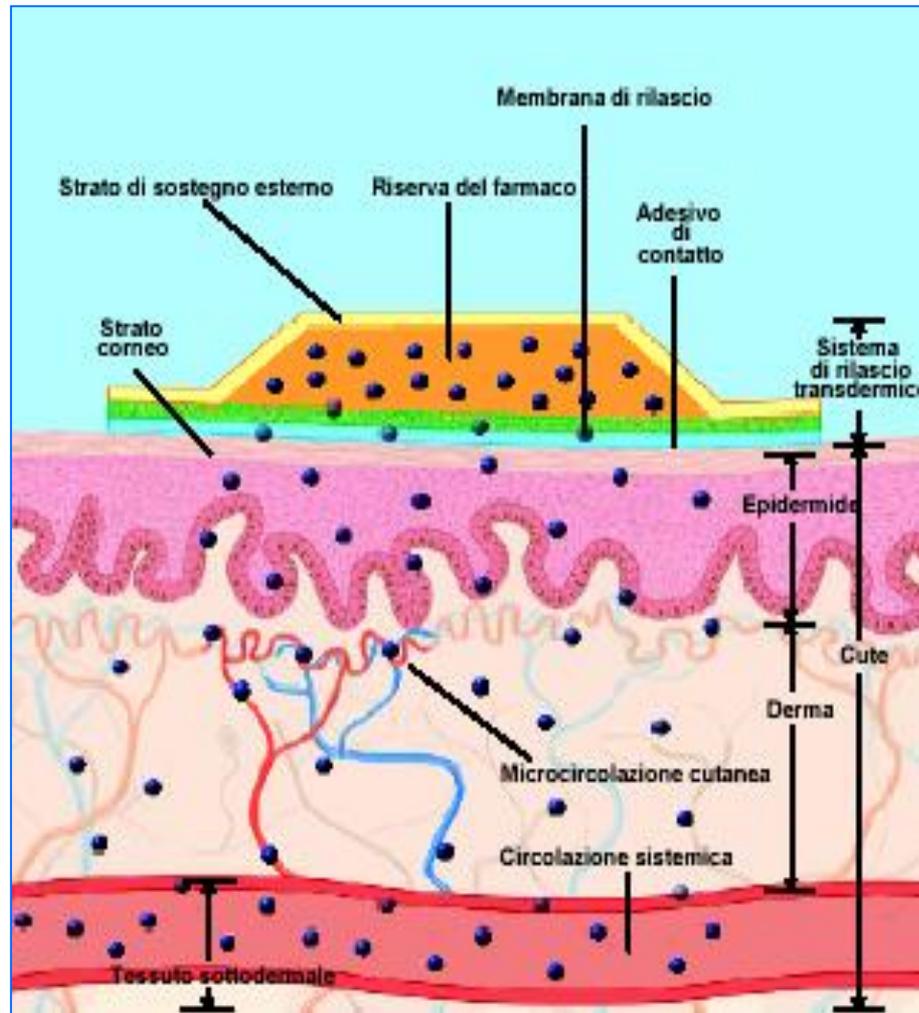
- Il **metadone** (specialità farmaceutica: eptadone) ha una lunga emivita (18-36 ore) ed ha ottima biodisponibilità orale. Non ha “effetto tetto”
- Il metadone è **6/7 volte più potente della morfina** come analgesico.
- Il picco plasmatico viene raggiunto in circa 4 ore, ma l'effetto analgesico è più precoce grazie alla **elevata lipofilia** della molecola, che consente un facile superamento della barriera emato-encefalica.
- Si lega alle proteine plasmatiche (60-90%), e la quota legata si comporta come una riserva, una specie di deposito a lento rilascio. Questo può essere causa di accumulo del farmaco; ciò accade se si usano dosi ripetute o somministrazioni troppo ravvicinate.
- Attualmente, il metadone sta trovando un impiego sempre più comune nella terapia del dolore cronico anche a domicilio e nel dolore post-operatorio. Questa efficacia differenziale rispetto alla morfina sembra indipendente dai recettori oppioidi, si pensa che recettore glutammato NMDA.
- Vie di somministrazione: os, im, ev, epidurale.
- Trova impiego sempre di più in pazienti con dolore cronico al posto di morfina ad alte dosi che induce effetti indesiderati pesanti (sedazione, vomito, nausea).
- Utilizzato per i protocolli di disintossicazione per gli eroinomani.

FENTANYL

- Fentanyl (Fentatest, Leptofen) è dotato di notevole potenza analgesica (75-125 volte maggiore della morfina) ma breve durata d'azione (emivita 2-4 ore).
- E' un agonista puro per i recettori degli oppioidi, possedendo elevata affinità per i recettori mu
- Vie di somministrazione: im, epidurale, spinale, transdermica a lento rilascio e trans-mucosale
- Elevata rapidità d'azione (30 sec con iniezione endo-venosae) e limitata durata d'azione nelle forme iniettabili (30-60 min dopo ev)
- Il catabolismo è interamente epatico e non dà luogo a metaboliti attivi
- L'elevata lipofilia garantisce la cessione del farmaco attraverso la cute da parte di un sistema esterno (cerotto).
- No somministrazione per os: effetto di primo passaggio pari al 70%

FENTANYL

Somministrazione trans-dermica (durogestic)



• Il tramadolo (Contramal[®], Fortradol[®])

(derivato della codeina) è un debole agonista del recettore oppiaceo μ , ma ha anche la capacità di bloccare la ricaptazione di serotonina e noradrenalina come i classici antidepressivi triciclici.

L'effetto analgesico del tramadolo è comparabile a quello della codeina, ma accompagnato da effetti riconducibili a quelli degli antidepressivi triciclici, con il potenziamento delle vie serotoninergica e noradrenergica.

- Potenza farmacologica: 1/5-1/10 della morfina
- Biodisponibilità orale: 70-100%
- Emivita : 5-6 ore
- Metabolismo: epatico
- Eliminazione: renale
- “Effetto-tetto” per dosi complessive giornaliere di 400-600 mg

•TRAMADOLO (Contramal[®] , Fortradol[®]) INDICAZIONI

- Cervicalgie
- Dolori articolari
- Dolore associato ad osteoporosi
- Dolore post operatorio
- Dolore da colica
- Dolore da cancro (moderato)
- Dolore ostetrico
- Dolore toracico (compresi angina ed infarto)

- **Miosi** (= pupilla contratta) segno prognostico della intossicazione acuta grave da oppioidi.
- **Nausea, vomito;**
- **Costipazione**
- **Iperglicemia**
- **Vasodilatazione**
- **Depressione respiratoria** per inibizione diretta dei centri respiratori bulbopontini.

La morte per sovradosaggio è dovuto all'effetto inibitorio sui centri respiratori e quindi a depressione respiratoria!!!

... E' la complicanza più temibile degli oppioidi,

ma è MOLTO RARA!

Non si manifesta se gli oppioidi sono usati correttamente

Esiste un ANTIDOTO: il naloxone (Narcan)

- Per **tolleranza** Si intende la necessità di assumere dosi di farmaco via via più elevate per mantenere inalterata l'efficacia nel tempo (analgesia, effetto euforizzante, ma anche effetti collaterali, in particolare depressione respiratoria). La tolleranza si ottiene dopo due-tre settimane alle normali dosi terapeutiche.
- Il meccanismo **non è farmacocinetico** (diminuito assorbimento, aumentata degradazione o eliminazione del farmaco) ma si ipotizza dovuta ad up-regolazione di sistemi cellulari con azione antagonista.

- Per dipendenza fisica si intende un alterazione prolungata del SNC in conseguenza alla assunzione protratta di una sostanza. Il SNC si abitua alla sostanze e non può farne a meno. Gli effetti si manifestano in seguito ad una brusca riduzione nella dose o alla somministrazione di un antagonista degli oppioidi (sindrome astinenziale).
- La dipendenza psichica è invece quello stato di ansia o depressione che il paziente sviluppa all'idea di "interrompere" l'uso di una sostanza.
- Nel caso della morfina e degli altri analgesici-narcotici la dipendenza è sia fisica che psichica e l'interruzione del farmaco provoca una vera e propria crisi di astinenza.

OPPIOIDI:

Sindrome d'Astinenza

- ❑ Manifestazione clinica dovuta alla sospensione di una sostanza d'abuso (es: oppioidi) in un soggetto che ne è fisicamente dipendente.
- ❑ Sintomatologia speculare ed opposta a quella causata dall'intossicazione acuta.
- ❑ Non pericolosa per la vita.
- ❑ Accentuazione progressiva con picco alle 36-72 ore
- ❑ Attenuazione e scomparsa in 7-10 giorni.
- ❑ Sindrome di astinenza "protratta" della durata anche di molti mesi.

Sovradosaggio da oppioidi

E' la causa più comune di morte legata ad sovradosaggio di oppioidi, può verificarsi:

- in soggetti che fanno uso per la prima volta della sostanza;
- per diminuita tolleranza dopo un periodo di astinenza;
- per l'immissione sul mercato di preparati più puri della sostanza.
- Altra evenienza è quella che può capitare ai “Body Stuffers” : per trasportare clandestinamente la droga questa viene confezionata in piccoli contenitori di plastica che vengono ingeriti, la rottura dei quali può determinare casi di intossicazione letali.

Il paziente in overdose da oppiacei si presenta:

- con pupille puntiformi (miosi) areattive allo stimolo luminoso;
- depressione respiratoria grave con due/tre atti respiratori al minuto;
- riflessi osteotendinei ridotti o assenti;
- ipotermico;
- in coma;
- alcune volte è riscontrabile anche **rabdomioli** (distruzione delle cellule muscolari scheletriche);
- l'evoluzione è l'arresto cardiorespiratorio.

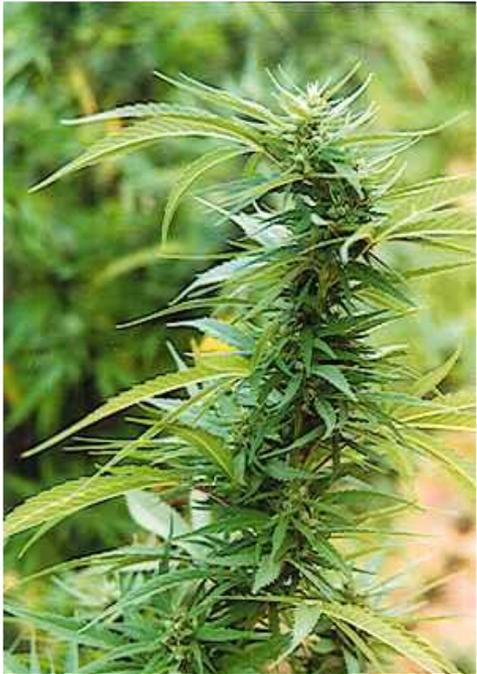
- **Naloxone (Narcan)** E' antagonista su tutti i recettori.

Ha una emivita di circa 1-2 ore, l'effetto si ottiene già dopo 1-2 min.

Già a dosi di 1 mg sopprime l'azione degli oppiacei.

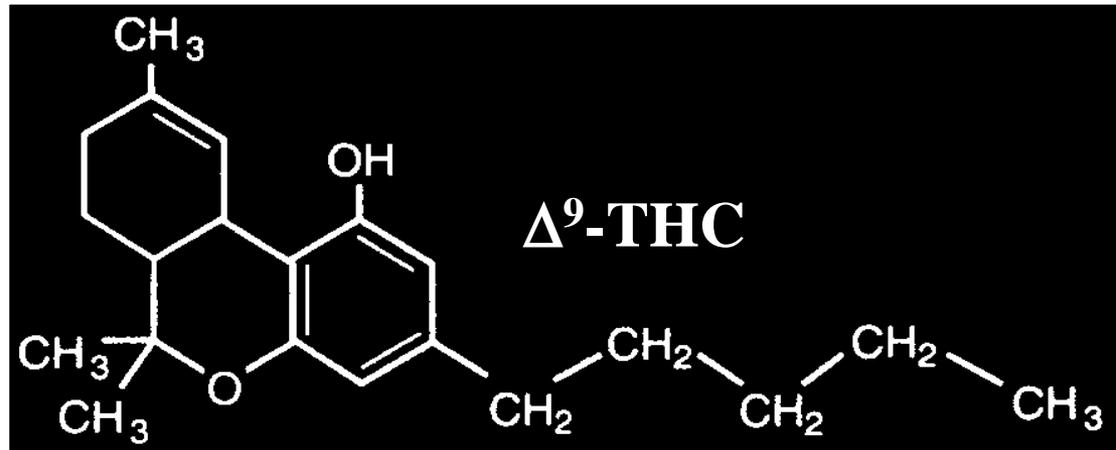
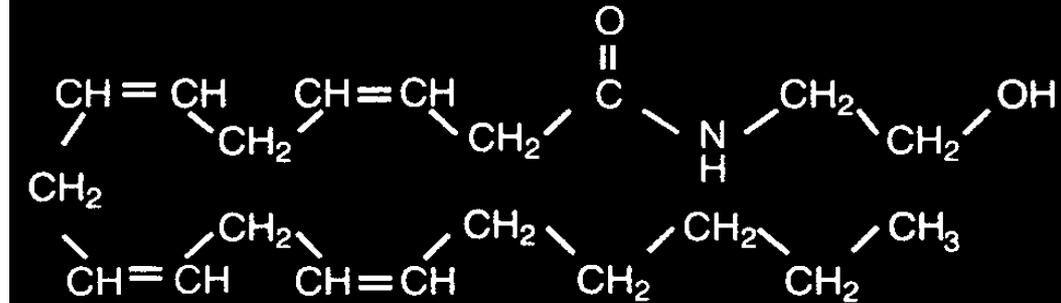
Utilizzato nelle sindromi da overdose da oppiacei.

La sua breve emivita rende necessaria la somministrazione ripetuta, in casi di avvelenamenti gravi.



Cannabis sativa

Anandamide



- 400 sostanze diverse alcune con effetto farmacologico descritto. Derivati cannabinoidi inducono nell'uomo sensazione di benessere, aumento dell'appetito, bradicardia, vasodilatazione, bronco-dilatazione e controlla la nausea indotta dai chemioterapici antineoplastici.
- Utilizzati nelle sindromi spastiche e nella sclerosi multipla.
- Gli antagonisti inducono iperalgesia e la presenza dei recettori nei tessuti tende a dimostrare che gli endocannabinoidi potrebbero contribuire al controllo della sensibilità dolorosa.

Altri farmaci impiegati nel trattamento del dolore cronico

- Si tratta di farmaci, che pur non essendo propriamente analgesici, vengono utilizzati insieme agli analgesici tradizionali per il trattamento di particolari sindromi dolorose
- Corticosteroidi
- Antidepressivi
- Anticonvulsivanti
- Bisfosfonati
- Alfa 2 agonisti
- Calcio-antagonisti
- Anestetici locali in somministrazione locale

ANTIINFIAMMATORI STEROIDEI (O CORTISONICI)

I cortisonici: analgesici grazie ad azione come **antiinfiammatori** e **immunosoppressori**.

- Diminuiscono arrossamento, gonfiore ed edema
- Inibiscono la migrazione dei monociti
- Riducono i linfociti circolanti
- Tramite la lipocortina, bloccano la tappa iniziale di liberazione dell'acido arachidonico che dà origine alla cascata infiammatoria.
- **Desametasone (Decadron®) e Prednisone (Deltacortene®)**

attivi nel controllo del dolore:

- da compressione di nervi e tessuti molli
- da compressione peridurale del midollo spinale o da ernia del disco intervertebrale.
- metastasi ossee
- edema cerebrale

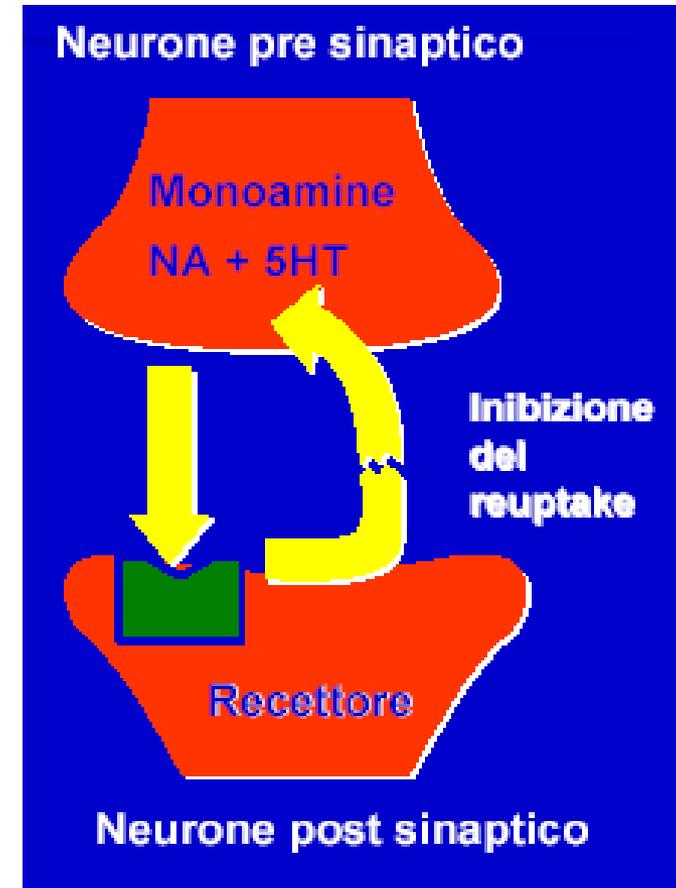
ANTIINFIAMMATORI STEROIDEI (O CORTISONICI)

EFFETTI INDESIDERATI

- Determinano ritenzione di sodio (aldosterone) aumentando l'escrezione del potassio → **IPERTENSIONE, EDEMI, RITENZIONE IDRICA, IPOKALIEMIA**
- Riducono l'assorbimento intestinale di calcio antagonizzando il trasporto mediato dalla vitamina D. Allo stesso tempo ne aumentano l'escrezione → **OSTEOPENIA**
- Aumentano la gluconeogenesi a partire dagli aminoacidi e diminuiscono l'utilizzazione periferica di glucosio → **IPERGLICEMIA, INSULINO RESISTENZA, DIABETE MELLITO.**
- Aumentano il catabolismo proteico tranne nel cuore e nel sistema nervoso centrale → **ATROFIA MUSCOLARE, FRAGILITA' CAPILLARE, RITARDATA GUARIGIONE DELLE FERITE**
- Aumentano il catabolismo dei lipidi, per cui si innalzano gli acidi grassi liberi e i corpi chetonici nel sangue → **REDISTRIBUZIONE DEL GRASSO CORPOREO, CHE SI ACCUMULA A LIVELLO DEL VISO, DEL COLLO E DELL'ADDOME, MENTRE SI RIDUCE A LIVELLO DEGLI ARTI, OVE COESISTE IPOTROFIA MUSCOLARE.**
- Possono dare fenomeni psicotici per elevazione del tono dell'umore, insonnia mattutina → **SINTOMI DEPRESSIVI ALLA SOSPENSIONE.**
- A livello ematico determinano aumento dei globuli rossi ed emoglobina, aumentano i neutrofili e riducono il numero dei linfociti (azione antilinfoblastica).

FARMACI ADIUVANTI NELLA TERAPIA DEL DOLORE: ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

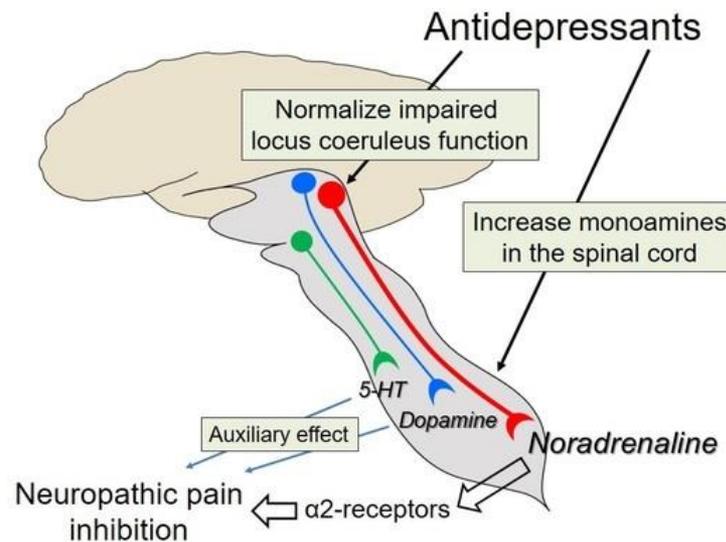
- Sono attivi come antidolorifici forse perché interferiscono con la ricaptazione di **serotonina** e di **noradrenalina** (quindi ne **aumentano i livelli**), due sistemi neurotrasmettitoriali importanti per la modulazione inibitoria del dolore.
- Riducono ansia e depressione (azione adiuvante)



FARMACI ADIUVANTI NELLA TERAPIA DEL DOLORE: ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Gli antidepressivi triciclici sono usati nel dolore di origine neuropatica.

Possono anche essere utilizzati per potenziare l'effetto analgesico della morfina, ma questo impiego va attentamente valutato alla luce dei loro effetti collaterali che vengono ad aggiungersi a quelli dell'oppiaceo. Potranno ad esempio essere associati quando nel dolore da cancro si riconosca una componente neuropatica per compressione o lesione di tessuto nervoso.



FARMACI ADIUVANTI NELLA TERAPIA DEL DOLORE: ANTIEPILETTICI

Utili nel dolore neuropatico periferico lancinante

bloccanti dei canali del sodio:

- Carbamazepina (Tegretol)
- Fenitoina (Dintoina)
- Acido valproico (Depakin)

- **Pregabalin (Lyrica)**: blocca i canali del calcio del terminale sinaptico e riduce il rilascio di neurotrasmettitore

ANESTETICI

ANESTESIA GENERALE

Anestesia generale.

Stato reversibile caratterizzato da:

- Anestesia (abolizione della sensibilità)
- Amnesia (perdita di coscienza e memoria)
- Analgesia (perdita della sensibilità dolorifica)
- Acinesia (abolizione dei movimenti volontari)
- Areflessia (soppressione dei riflessi)
- Atonia (abbattimento del tono muscolare)

Anestetici volatili somministrati per via inalatoria: **protossido d'azoto, alotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano, desflurano.**

Effetti indesiderati più comuni: brividi, cefalea, nausea, vomito, tachipnea, tachicardia

Nella anestesia generale vengono utilizzati anche gli oppioidi nei casi di:

Sedazione cosciente: attenuazione farmaco-indotta del dolore e dell'ansia

Sedazione profonda: ridotta coscienza, difficilmente risvegliabile.

Neuroleptoanalgesia/anestesia: oppioidi + neurolettico + protossido d'azoto. Utilizzata per chirurgia cerebrale con paziente sveglio.

ANESTETICI

ANESTESIA GENERALE

Altri farmaci utilizzati in anestesia generale, singolarmente od in associazione con gli anestetici volatili.

Midazolam: BDZ con proprietà ansiolitiche, sedative, ipnotiche ed amnesiche, utilizzato, per via endovenosa ed intramuscolare per indurre sedazione cosciente (interventi dentistici, endoscopie, ecc.), e per induzione dell'anestesia profonda come calmante ed induttore.

Ketamina: somministrato per via endovenosa porta a perdita di coscienza ed analgesia in meno di 1 minuto. Si usa nei casi in cui non sono indicati gli altri anestetici generali: pazienti ipovolemici, in stato di shock o con patologia cardiovascolari.

La ketamina è un anestetico "dissociativo" perché causa uno stato catalettico (il paziente è dissociato dall'ambiente esterno), amnesia ed analgesia, senza perdita di coscienza.

Miorilassanti (succinilcolina, rocuronio, atracurio): Tutti gli anestetici possono essere associati con farmaci adiuvanti come i miorilassanti curarici (derivati del curaro).

Hanno azione curarizzante, cioè simile al curaro.

Bloccano il recettore nicotinico muscolare, responsabile della contrazione volontaria e del tono.

ANESTETICI

ANESTESIA LOCALE

La maggior parte degli anestetici locali condivide una formula di struttura simile, sono chimicamente correlati.

Impediscono la generazione e conduzione degli impulsi nervosi nocicettivi, cioè che veicolano stimoli dolorosi.

Vengono utilizzati per azione locale e non interferiscono con la coscienza.

Il primo anestetico locale identificato fu la cocaina (Albert Nieman, 1860).

I più usati attualmente in clinica sono

- Procaina,
- Lidocaina
- Mepivacaina,
- Bupivacaina
- Ropivacaina

Impieghi clinici:

Ferite

Anestesia oculare

Anestesia delle mucose: nasale, buccale, tratto uro-genitale.

Infiltrazioni, sia intramuscolare che nei pressi di strutture nervose che generano dolore.

Anestesia spinale ed epidurale: iniezione nello spazio subaracnoideo o epidurale.

ANESTETICI LOCALI

REAZIONI AVVERSE

Neurotossicità: si può verificare quando gli anestetici locali vengono assorbiti nel circolo sanguigno. Questo può avvenire solo per iniezione intravasale accidentale. L'uso proprio (applicazione topica) non può portare a sovradosaggio.

Cardiotossicità: anche queste solo in caso di erronea somministrazione intravasale. Posso causare disturbi del ritmo cardiaco, riduzione della gittata, ipotensione.

Reazioni avverse: Le reazioni avverse da sovradosaggio sono estensioni dell'azione farmacologica e riguardano organi nei quali avviene generazione e conduzione di impulsi nervosi,

Alcune sono: sonnolenza, ebbrezza, torpore della lingua, disturbi visivi, agitazione.

Emicrania e cefalea primaria: patogenesi ancora incerta. Importante il ruolo del Calcitonin Gene-related peptide (CGRP)

Farmaci utilizzati:

- **FANS**
- **Ergotamina:** (anni '20) tossina fungina (lo stesso della segale cornuta) ha spettro d'azione molto ampio su molti recettori tra cui quelli per la serotonina di tipo 5HT1 che inibisce il rilascio di CGRP e causa vasocostrizione-riduzione della pulsatilità della arteria temporale, tra le cause del dolore. Come effetti collaterali ha nausea e vomito perché attiva recettori dopamina D2 nel centro del vomito
- **Triptani: eletriptan, sumatriptan, rizatriptan.** Emicrania con e senza «aura» (disturbi della visione precedenti l'attacco). Sviluppati per superare gli effetti collaterali di ergotamina, hanno spettro farmacologico diverso. Inibiscono rilascio di CGRP, inducono vasocostrizione dei vasi craniali. Hanno buona tollerabilità.

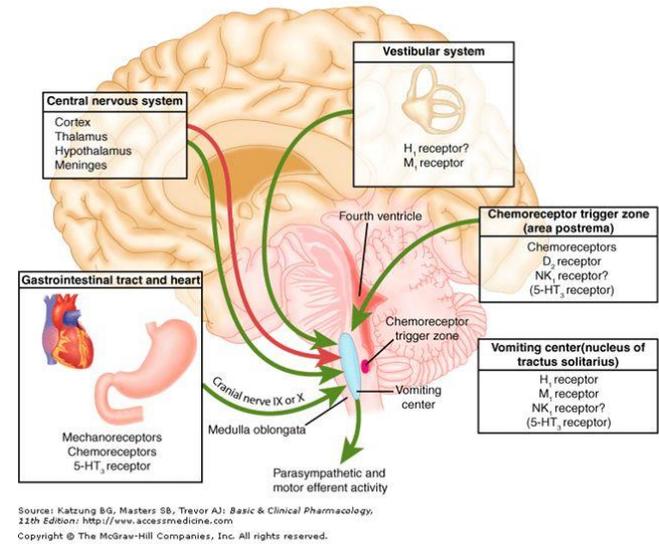
ADR tipica: sindrome da triptani, sensazione di dolore/pressione nucale e costrizione/pressione toracica.

Antiemetici:

Vomito: processo complesso che richiede l'attività coordinata della muscolatura liscia del tratto superiore del tratto GI insieme alla muscolatura scheletrica (muscoli addominali, intercostali, diaframmatici, collo e faccia).

Controllato dal centro del vomito bulbo-pontino, limitrofo ad un'area in cui convergono informazioni relative alla presenza di sostanze tossiche nel sangue (chemoreceptor trigger zone, CTZ), fuori della barriera per essere «bagnato» da eventuali tossine circolanti e innescare una risposta.

Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ)



Il centro del vomito riceve informazioni anche dall'apparato vestibolare (equilibrio), da qui mal di mare, mal d'auto, aereo ecc.

L'attività della CTZ è controllata da recettori per la dopamina e serotonina.

I più efficaci sono gli antagonisti del recettore per la serotonina 5HT₃: **ondansetron**, **granisetron**, **tropisetron**. Principale effetto avverso la cefalea (14% dei pazienti)

Antagonisti D₂: metoclopramide, domperidone. Tra gli effetti indesiderati sintomi extrapiramidali simil parkinson per la metoclopramide che passa la BEE. Meno per domperidone che non passa