

Farmacologia degli oppioidi

H. Harkouk, F. Pares, K. Daoudi, D. Fletcher

Gli oppioidi sono usati come analgesici nel dolore acuto e cronico. La loro azione è mediata da un'interazione con quattro recettori specifici. La biologia molecolare, la fisiologia della nocicezione e la genetica hanno permesso di perfezionare la comprensione delle interazioni tra oppioidi e sistema nervoso centrale e periferico e di precisare l'impatto del polimorfismo genetico. La farmacologia classica classifica i vari oppioidi secondo la natura della loro interazione con i recettori. Le nuove molecole oppioidi sono rare. Viceversa, sono state sviluppate nuove vie di somministrazione, come la via transmucosa sublinguale, transdermica passiva e mediante ionoforesi. L'azione comune a tutti gli oppioidi sul sistema nervoso centrale espone i pazienti a un effetto sedativo, un effetto di depressione respiratoria, un'azione psicoaffettiva e un'iperalgia. Gli altri effetti secondari comprendono nausea, vomiti, stipsi, ritenzione urinaria, broncocostrizione e depressione della tosse. Antagonisti ad azione periferica offrono un'azione preventiva sugli effetti digestivi. L'uso molto più ampio degli oppioidi a lungo termine espone a un aumento dell'uso improprio. Gli oppioidi rimangono una famiglia di analgesici di riferimento utilizzata in anestesia come per il trattamento del dolore acuto e cronico.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Oppioidi; Anestesia; Dolore acuto; Dolore cronico; Farmacologia

Struttura dell'articolo

■ Cenni storici	1
■ Struttura generale degli oppioidi e classificazione	1
■ Meccanismi e siti d'azione degli oppioidi	2
Famiglia dei recettori oppioidi (OR)	2
Recettore oppioide μ	2
Recettore oppioide κ , δ e NOP	3
Altri effettori degli oppioidi endogeni	3
Recettori oligomeri	3
Endorfine	3
Polimorfismo genetico e azione degli oppioidi	4
■ Meccanismi dell'analgesia oppioide	7
Affinità, efficacia, attività intrinseca	7
Meccanismi d'azione cellulare	7
Analgesia periferica e sistema immunitario	7
Desensibilizzazione, internalizzazione e sequestro dei recettori oppioidi	7
Recettori morfiniti periferici	8
Controllo dell'analgesia oppioide a livello midollare e del tronco cerebrale	8
■ Proprietà farmacodinamiche degli agonisti oppioidi	8
Azione sul sistema nervoso centrale	8
Azione respiratoria	10
Azione cardiovascolare	11
Azione sul tratto digestivo	11
Azione sull'occhio	11
Azione sul tratto urinario e sulle vie biliari	11
Azione sul feto	11
Oppioidi e immunità	11

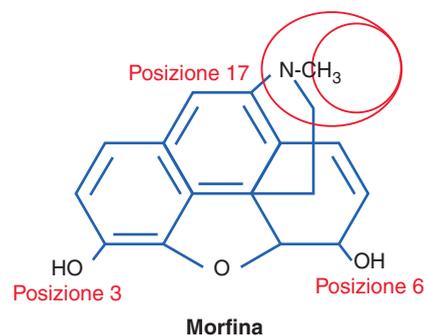
■ Uso clinico	12
Dati generali	12
Agonisti oppioidi utilizzati per l'anestesia	12
Agonisti oppioidi utilizzati per l'analgesia	14
Antioppioidi	18
■ Conclusioni	19

■ Cenni storici

Gli effetti dell'oppio sono probabilmente conosciuti da oltre 5 000 anni a.C., epoca in cui i Sumeri coltivavano il papavero per estrarne l'oppio per scopi religiosi e medicinali. Occorre attendere il 1817 per l'estrazione del principio attivo dell'oppio, che viene denominato morfina, in riferimento al dio del sonno, Morfeo. La codeina è stata isolata dall'oppio alcuni anni più tardi. Nella seconda parte del XIX secolo, la morfina inizia a essere utilizzata nel corso di interventi chirurgici durante la guerra tra Francia e Prussia e durante la guerra civile americana. Nel 1901, il giapponese Katawata inietta della morfina nello spazio subaracnoideo. Durante la prima metà del XX secolo sono comparsi i diversi oppioidi [OP] agonisti e agonisti-antagonisti sintetici, come la N-allil-norcodeina, il metadone e la N-allil-normorfina.

■ Struttura generale degli oppioidi e classificazione

“Oppioide” è il termine usato per definire qualsiasi sostanza endogena o sintetica che produce effetti simili alla morfina e che



Nome dell'oppioide	Radicale e posizione			Altre modificazioni
	3	6	17	
Morfina	-OH	-OH	-CH ₃	-
Eroina	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-CH ₃	-
Idromorfone	-OH	=O	-CH ₃	(a)
Codeina	-OCH ₃	-OH	-CH ₃	-
Ossicodone	-OCH ₃	=O	-CH ₃	(a) (b)
Nalbufina	-OH	-OH	-CH ₂	(a) (b)
Buprenorfina	-OH	-OCH ₃	-CH ₂	-
Naloxone	-OH	=O	-CH ₂ CH=CH ₂	(a) (b)
Naltrexone	-OH	=O	-CH ₂	(a) (b)

EMC

Figura 1. Struttura della morfina e degli oppioidi derivati dalla morfina.

è bloccata da un antagonista. Il termine “oppiacei”, più antico, si riferisce alle sostanze morfiche sintetiche che hanno una struttura non peptidica.

L'oppio contiene molti alcaloidi naturali, tra cui morfina, codeina, tebaina, noscapina e papaverina. Quest'ultima è un rilassante delle fibre muscolari lisce, mentre le altre possiedono proprietà analgesiche più o meno importanti. La struttura della morfina è stata determinata nel 1902. È un derivato fenantrenico che possiede due anelli “piani” e due anelli alifatici che le conferiscono una struttura a “T”. Alcune sostituzioni su gruppi idrossilati o azotati permettono di costituire nuove molecole analoghe alla morfina (Fig. 1).

Gli oppioidi possono essere classificati in funzione della loro struttura chimica. Da anni, sono stati studiati molti composti semisintetici (prodotti mediante modificazione chimica della morfina) e sintetici. Si possono, così, classificare gli oppioidi in sostanze naturali, semisintetiche e sintetiche (Tabella 1). Gli oppioidi possono anche essere classificati in funzione della loro azione farmacologica sui diversi recettori, agonisti puri, agonisti deboli, agonisti parziali e agonisti-antagonisti, e della loro attività più o meno forte (Tabella 1).

■ Meccanismi e siti d'azione degli oppioidi

Famiglia dei recettori oppioidi (OR)

La definizione dei recettori oppioidi è rimasta farmacologica fino al 1992, attraverso l'uso di ligandi ad alta affinità. In seguito, quattro equipe hanno realizzato, nel ratto o nel topo, la clonazione dei recettori δ [1], κ [2] e, poi, μ [3]. La farmacologia degli oppioidi è, ora, basata sui dati di clonazione e di struttura molecolare ottenuti su questi recettori oppioidi [4]. I recettori oppioidi appartengono alla famiglia dei recettori legati a una proteina G. Tutti hanno una porzione C-terminale intracellulare e N-terminale extracellulare con sette domini transmembrana (Fig. 2). La famiglia dei recettori oppioidi comprende quattro membri: μ (detto anche mu, MOP [M per morfina], MOR [*mu* opioid receptor] od OP₃ [recettore oppioide μ]), δ (detto anche delta, DOP [D per canale deferente] od OP₁), κ (detto anche kappa, KOP

Tabella 1.

Classificazione dei diversi oppioidi.

Origine dell'oppioide	Proprietà	Attività
<i>Naturali</i>	<i>Agonisti puri</i>	<i>Forte</i>
Morfina	Morfina	Morfina
Codeina	Fentanil	Fentanil
Tebaina	Idromorfone	Idromorfone
Noscapina		
<i>Semisintetici</i>	<i>Agonisti parziali</i>	<i>Intermedia</i>
Eroina	Buprenorfina	Buprenorfina
Derivati della tebaina		Nalbufina
Diidromorfone		
<i>Sintetici</i>	<i>Agonisti-antagonisti</i>	<i>Debole</i>
Benzomorfanone	Pentazocina	Codeina
Fenilpiperidine (fentanil e derivati, petidina, meperidina)	Nalbufina	Destropropossifene
Difenilpropilamina (metadone)		
	<i>Attività mista^a</i>	
	Petidina	
	Tramadololo	
	Tapentadololo	

^a Attività mista: un oppioide che ha anche un altro meccanismo d'azione che spiega la sua azione analgesica.

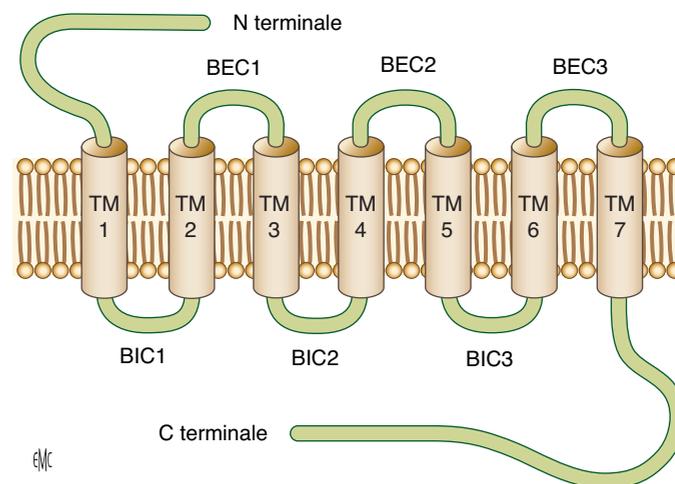


Figura 2. Struttura recettore morfino transmembrana; estremità C e N terminali. CIC: ciclo intracellulare; CEC: ciclo extracellulare; TM: elica.

[K per ketociclazocina], KOR od OP₂) e un quarto recettore ORL-1 (*opioid receptor like 1*) (detto anche NOP [*nociceptin opioid receptor*] N/OFQ [nocicettina od orfanina FQ ligando del recettore ORL₁] od OP₁) (Tabella 2). Questi recettori sono attivati da ligandi peptidici endogeni. Un'informazione aggiornata sulla farmacologia di questi recettori può essere ottenuta sul sito dell'International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR). I quattro recettori sono ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico nonché in cellule endocrine e immunitarie, da cui una grande varietà di azioni fisiologiche.

Recettore oppioide μ

Nell'animale, il recettore μ è chiaramente identificato come il recettore coinvolto nell'effetto analgesico degli oppioidi. Nel topo *knockout* per il recettore μ dopo delezione dell'esone 2, l'effetto analgesico della morfina-6-glucuronide (M6G) è totalmente soppresso [5]. Tuttavia, i topi *knockout* con delezione dell'esone 1 hanno un fenotipo leggermente diverso, con mantenimento dell'effetto analgesico di M6G e dell'eroina [6]. Studi che utilizzano oligonucleotidi antisense hanno permesso di osservare la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8617151>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8617151>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)