

Pillole di Farmacologia degli Oppiacei

Gli **Oppiacei** per determinare un **effetto** farmacologico devono legarsi ai **recettori oppioidi** che:¹

1. si distinguono in μ κ δ metabotropici e **NOP**;
 - 1.1. presinaptici chiudono i canali del Ca^{++} ;
 - 1.2. postsinaptici aprono i canali del K^+ ;
2. sono dotati delle seguenti **proprietà**:
 - 2.1. **sensibilità**: capacità del recettore di riconoscere il farmaco;
 - 2.2. **selettività**: capacità del recettore di legarsi ad un solo tipo di farmaco;
 - 2.3. **specificità**: capacità del recettore, una volta legato ad un farmaco, di dare sempre una risposta specifica cioè dello stesso tipo;
3. sono responsabili non solo dell'analgesia ma anche degli altri **effetti farmacologici** descritti nella **Tabella I**.

Tabella I. Recettori oppioidi.

Recettori oppioidi			
μ ($\mu 1 - \mu 2$)	κ ($\kappa 1 - \kappa 2 - \kappa 3$)	δ ($\delta 1 - \delta 2$)	NOP
Encefalo Tronco cerebrale, Midollo spinale	Sistema limbico Tronco cerebrale, Midollo spinale	Corticale	SNC
$\mu 1$: analgesia, euforia $\mu 2$: prurito, anoressia, \downarrow motilità gastrointestinale, ritenzione urinaria, miosi, depressione respiratoria, sedazione, dipendenza	Analgesia, miosi, sedazione, depressione respiratoria, disforia, dipendenza	Disforia	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia spinale migliorata Analgesia soprasspinale ridotta • Effetto gratificante da oppiacei ridotto • Potenziale per la tolleranza limitato

CLASSIFICAZIONE¹ DEGLI OPIACEI

1. **Agonisti puri**
 - 1.1. **Maggiori**: Morfina, Ossicodone, Idromorfone, Metadone, Fentanyl, Sufentanil, Petidina.
 - 1.2. **Minori**: Codeina, Tramadolo.

Tale distinzione degli oppiacei (sostenuta nel secolo scorso dalla WHO per il loro utilizzo tramite la scala analgesica sequenziale) e l'inserimento della

codeina (antitussigeno e profarmaco trasformato in morfina) tra gli oppiacei minori necessitano di una revisione.

2. Agonisti parziali

Tapentadolo:⁵⁶ Agonista μ , Inibitore Reuptake Noradrenalina;

Buprenorfina: Agonista μ e NOP (Antagonista κ e δ), Effetto tetto.

3. Agonisti/Antagonisti

Pentazocina (Agonista κ , Antagonista μ).

Tutti gli oppiacei hanno azione **analgesica** poiché principalmente sono agonisti dei recettori oppioidi, il tramadolo inibisce anche il reuptake di serotonina e noradrenalina, il tapentadolo inibisce anche il reuptake di noradrenalina, il metadone inibisce anche il reuptake di serotonina e noradrenalina ed è un antagonista dei recettori NMDA, la petidina è anche antagonista dei recettori NMDA e ha un'azione anestetica locale.

Gli Oppiacei hanno le seguenti **proprietà**:

Affinità²

1. Misura la **capacità del farmaco di legarsi al recettore**, ma **NON** significa che può attivarlo.

È una prerogativa dell'Agonista Puro e Parziale, ma anche dell'Antagonista.

L'Antagonista però, pur legandosi al recettore, **NON** è in grado di attivarlo.

2. **Quanto maggiore è la forza** del farmaco di legarsi al recettore tanto **maggiore è l'affinità**.

3. L'affinità del farmaco esprime la "**Potenza**" del farmaco.

Quanto maggiore è l'affinità del farmaco, cioè quanto maggiore è la potenza del farmaco, tanto minore sarà la dose necessaria per ottenere l'effetto (a parità di attività intrinseca).

Attività intrinseca²

1. Misura la **capacità del farmaco legato al recettore di poter evocare l'effetto massimo** che non è incrementabile aumentando la dose.

È una prerogativa **SOLO** dell'Agonista puro e Parziale.

2. Se un farmaco ha attività intrinseca

$$\left(\alpha = \frac{\text{Effetto max di un farmaco}}{\text{Effetto max del farmaco più potente nella stessa categoria}} \right)$$

- $\alpha = 1$ è in grado di evocare l'effetto massimo (Agonista puro);
 - $0 < \alpha < 1$ può evocare un effetto massimo minore però di quello dell'oppiaceo puro (Agonista parziale);
 - $\alpha = 0$ da solo non evoca nessun effetto (Antagonista).
3. L'attività intrinseca del farmaco esprime "l'*efficacia*" del farmaco che indica l'*effetto massimo* che un farmaco può produrre. Tale effetto massimo NON è incrementabile aumentando la dose.

L'**Agonista** è una molecola che legandosi al **recettore** attiva la **trasduzione** ottenendo un **effetto** (analgesia).

– **Agonista puro**

Ha **attività intrinseca** ($\alpha = 1$). Una volta legato al recettore, può **attivare la trasduzione al massimo** e quindi evocare un *effetto massimo*.

Ha **affinità** che è differente tra i vari oppiacei agonisti puri.

– **Agonista parziale**

Ha **attività intrinseca** ($0 < \alpha < 1$) **inferiore** a quella dell'agonista puro. Una volta legato al recettore, non può **attivare la trasduzione al massimo** come l'oppiaceo puro. Per tale motivo una volta legato al recettore può evocare un *effetto massimo inferiore* all'agonista puro. Oltre tale effetto non può andare. Tale limite si chiama **effetto tetto**.

Ha **affinità** differente (superiore, uguale o inferiore) rispetto agli oppiacei agonisti puri.

Con la somministrazione contemporanea di un **Agonista Puro** (come la morfina) e un **Agonista Parziale** (come la buprenorfina) **A BASSE DOSI gli effetti si sommano**.

Con la somministrazione contemporanea di un **Agonista Puro** (come la morfina) e un **Agonista Parziale** (come la buprenorfina) **AD ALTE DOSI gli effetti si sottraggono** e può scatenarsi una sindrome d'astinenza. L'approfondimento verrà fatto nel capitolo "EFFETTO TETTO DELLA BUPRENORFINA" a pag. 58.

L'**Antagonista** è una molecola che **occupa il recettore** ma **non attiva la trasduzione** e quindi **non ha effetto**.

Non ha attività intrinseca ($\alpha = 0$), perciò, una volta legato al recettore, da solo non evoca *nessun effetto*.

Ha **affinità** differente rispetto agli agonisti puri e parziali.

L'Antagonista, sebbene da solo non produca nessun effetto, **interferisce** però con l'Agonista Puro nell'occupazione del recettore, potendo deter-

minare la riduzione dell'efficacia o della potenza dell'Agonista Puro in relazione alla sua presenza in qualità di Antagonista Non competitivo o Antagonista Competitivo.

L'Antagonista **Non competitivo** si lega allo stesso sito recettoriale dell'Agonista con un legame forte o a un sito diverso e non può essere spiazzato.

L'Antagonismo Non competitivo è di tipo **NON REVERSIBILE**.

L'Antagonista **Competitivo** si lega allo stesso sito recettoriale dell'Agonista con un legame debole e può essere spiazzato.

L'Antagonismo Competitivo è di tipo **REVERSIBILE**.

Per quanto riguarda la **potenza**^{1,3,4} degli oppiacei la **MORFINA** viene considerato il **FARMACO DI RIFERIMENTO**.

Oltre all'**affinità**, anche la **via di somministrazione** e la **lipofilia** degli oppiacei hanno un ruolo fondamentale nel determinarne la **potenza**.

Infatti, rispetto alla **Morfina** somministrata per via **orale**, quella somministrata:

- per via **sottocutanea** è 2 volte più potente;
- per via **endovenosa** è 2,5 volte più potente;
- per via **peridurale** è 10 volte più potente;
- per via **subaracnoidea** è 100 volte più potente.

Se il **Fentanyl** o il **Sufentanil**³ somministrati per via **endovenosa** sono rispettivamente 100 volte e 1000 volte più potenti della morfina somministrata per via endovenosa, allorché vengono somministrati per via **subaracnoidea**, a causa della loro maggiore lipofilia, sono rispettivamente solo 4 volte e 8-16 volte più potenti della morfina somministrata per la stessa via. Lo stesso **Idromorfone**⁴ che per via **orale** è 5 volte più potente della morfina per via orale, allorché viene somministrato per via **subaracnoidea** è solo 2 volte più potente della morfina somministrata per la stessa via.

In altre parole la **biodisponibilità spinale** degli oppiacei, ossia il raggiungimento dei recettori oppioidi da parte degli oppiacei, riveste un ruolo importante sulla loro potenza. Cioè la **via di somministrazione** (endovenosa o subaracnoidea) e la **lipofilia** dell'oppiaceo somministrato **influenzano la potenza**.

Somministrando un oppiaceo:

- per via endovenosa, aumentando la lipofilia aumenta la potenza;
- per via subaracnoidea, aumentando la lipofilia si riduce la potenza.

Questi argomenti saranno approfonditi successivamente quando verrà descritto il Fattore di Conversione (a pag. 25).

In questo testo sintetizzeremo al massimo, ma non eluderemo l'importanza dell'**incognita** legata a:

- **metabolismo degli oppiacei**
- **variabilità genetica dei metabolizzatori (lenti o rapidi)**
- **interferenza tra farmaci (inibitori o induttori)**
- **funzionalità epatica**
- **funzionalità renale**
- **assorbimento intestinale**
- **età**
- **genere**

che sono, purtroppo, sottovalutati ma hanno ripercussioni:

- non solo sull'**effetto** degli oppiacei
- ma anche sulle loro **reazioni avverse**.

Il **metabolismo**¹ degli oppiacei permette di **classificarli** in oppiacei metabolizzati da:

1. Sistema **Citocromo P450**

1.1. Gruppi di **isoenzimi** tipo **monossigenasi** contraddistinti da:

- **simbolo** CYP;
- seguito da un **numero** che rappresenta la **famiglia** degli enzimi 1, 2, 3;
- seguito da una **lettera** che rappresenta la **sotto famiglia** A, B, C, D;
- seguito da un **numero** che rappresenta l'**enzima individuale**.

1.2. Gli isoenzimi metabolizzano

- **Codeina, Tramadolo, Metadone, Ossicodone** (isoenzimi CYP 2D6-3A4);
- **Tapentadolo (2%)** (isoenzimi CYP 2D6);
- **Fentanyl, Sufentanil, Buprenorfina, Petidina** (isoenzimi CYP3A4).

2. Sistema **UGT2B7**

2.1. Enzimi di **glucuroconiugazione**;

2.2. Metabolizzano **Morfina, Idromorfone, Petidina, Tapentadolo, Buprenorfina**.

Tali enzimi sono meno coinvolti rispetto agli isoenzimi del Sistema Citocromo P450 in fenomeni di **ingorgo metabolico**.

I livelli di attività enzimatica¹ per metabolizzare gli oppiacei possono essere differenti per:

1. Variabilità genetica

- 1.1. Si verifica con tutti gli isoenzimi del Sistema P450, anche se è di gran lunga maggiore col CYP2D6;
- 1.2. La popolazione caucasica relativamente agli isoenzimi CYP2D6 si distingue in 4 classi:
 - Metabolizzatori lenti (Poor Metaboliser) (10%) Rischio di accumulo e tossicità;
 - Metabolizzatori intermedi (Intermediate Metaboliser) (30%);
 - Metabolizzatori normali (Extensive Metaboliser) (55%);
 - Metabolizzatori veloci (Ultrarapid Metaboliser) (5%).

2. Interazione con altri farmaci (Tab. II e III).

Tabella II. Interazione tra farmaci e oppiacei metabolizzati dal Sistema P450.

Interazioni farmacologiche			
Sistema enzimatico	Opiacei Substrato	Inibitore Rallenta il metabolismo di un farmaco substrato incrementandone l'effetto	Induttore Accelera il metabolismo di un farmaco substrato riducendone l'effetto
P450 CYP2D6	Codeina, Tramadolo, Metadone, Ossicodone, Tapentadolo (2%)	Antidepressivi <ul style="list-style-type: none"> • Triciclici (Amitriptilina) • SNRI (Duloxetina, Venlafaxina) • SSRI (Citalopram, Paroxetina, Escitalopram, Fluoxetina, Sertralina) • DNRI (Bupropione) Celecoxib Cimetidina Aloperidolo Diphenhydramine Doxepin, Hydroxyzine, Chinidina Ritonavir	Antitubercolari Isoniazide Rifampicina
P450 CYP3A4	Codeina, Tramadolo, Metadone, Ossicodone, Fentanyl, Sufentanil, Buprenorfina, Petidina	Antidepressivi <ul style="list-style-type: none"> • SNRI • SSRI Cimetidina, Omeprazolo Diazepam Acido valproico Verapamil, Diltiazem, Chinidina Azoli, Macrolidi, Antivirali Protease inhibitors, Grapefruit juice	Antitubercolari Isoniazide, Rifampicina Antiepilettici Carbamazepina Phenytoin Phenobarbital St. John's Wort

Tabella III. Interazione tra farmaci e oppiacei metabolizzati dal Sistema UGT2B7.

Interazioni farmacologiche			
Sistema enzimatico	Oppiacei Substrato	Inibitore	Induttore
UGT2B7	Morfina Idromorfone Tapentadolo Buprenorfina Petidina	Rallenta il metabolismo di un farmaco substrato incrementandone l'effetto Antidepressivi Triciclici Benzodiazepine Cimetidina	Accelera il metabolismo di un farmaco substrato riducendone l'effetto Antitubercolari Isoniazide Rifampicina Antiepilettici Carbamazepina Phenytoin Phenobarbital St. John's Wort

È importante ricordare che i farmaci possono comportarsi non solo come **Substrati** ma anche come **Inibitori** o **Induttori**.

- I. **Substrati**: vengono **metabolizzati** dall'enzima.
- II. **Inibitori**: **inibiscono** l'enzima che metabolizza un farmaco **aumentando** l'effetto di quel farmaco.
- III. **Induttori**: **stimolano** l'enzima che metabolizza un farmaco **riducendo** l'effetto di quel farmaco.

In taluni casi aumentando la trasformazione di un profarmaco a farmaco attivo o di un farmaco a metabolita attivo possono aumentarne l'effetto, come rispettivamente si verifica con la codeina e il tramadolo.

Il concomitante trattamento con **oppiacei** e con un farmaco, **inibitore** di un enzima che metabolizza gli oppiacei, **aumenta il livello dell'oppiaceo substrato** (poiché non metabolizzato dall'enzima inibito). In questo caso l'oppiaceo, se non si riduce la dose, può essere più tossico.

Il concomitante trattamento con **oppiacei** e con un farmaco, **induttore** di un enzima che metabolizza gli

Tabella IV. Oppiacei e metaboliti attivi eliminati per via renale.

	Metaboliti attivi eliminati per via renale
Morfina	Morfina 6-Glucuronide
Ossicodone	Ossimorfone
Buprenorfina	Norbuprenorfina
Petidina	Norpetidina
Tramadolo	M1 (mono-O-demetil tramadolo)
Idromorfone	–
Fentanyl	–
Sufentanil	–
Metadone	–
Tapentadolo	–

oppiacei, **riduce il livello dell'oppiaceo substrato** (poiché metabolizzato da quell'enzima indotto). In tale caso l'oppiaceo, se non si aumenta la dose, è meno efficace.

L'**insufficienza epatica** può causare rischio di accumulo e tossicità. È un rischio comune a tutti gli oppiacei.

L'**insufficienza renale**^{1,16,17,18} è un'altra patologia che impone prudenza nell'utilizzo degli oppiacei, per non incorrere in reazioni avverse severe che si manifestano maggiormente utilizzando oppiacei con metaboliti attivi descritti nella **Tabella IV**.

Ai pazienti sottoposti a **resezione intestinale** non bisogna somministrare per via orale quegli oppiacei che vengono assorbiti nell'intestino per non rischiare l'inefficacia analgesica. Nel caso in cui, in pazienti che han-

Tabella V. Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli oppiacei.

	Somministrazione	Assorbimento	Biodisponibilità	Distribuzione	
Morfina	os, (sc, ev, per, sub)	Duodeno	20-40% os	Idrofila	
Ossicodone	os, (sc, ev)	Gastro intestinale	75% os		
Idromorfone	os	Intestino Push-pull	35-60% os	>Lipofila della morfina	
Fentanyl	TDS, (ev, sub)	Transdermico	90% TDS	>Lipofila della morfina	
Sufentanil	ev, sub		57-78% subl. 9% os	>Lipofila della morfina	

Legenda: os = orale, sc = sottocute, ev = endovena, per = peridurale, sub = subaracnoidea, TDS = transdermica, SAO = Short Acting Opioid, SRO = Slow Release Opioid, FC = Fattore di conversione.