

ANALGESICI NARCOTICI

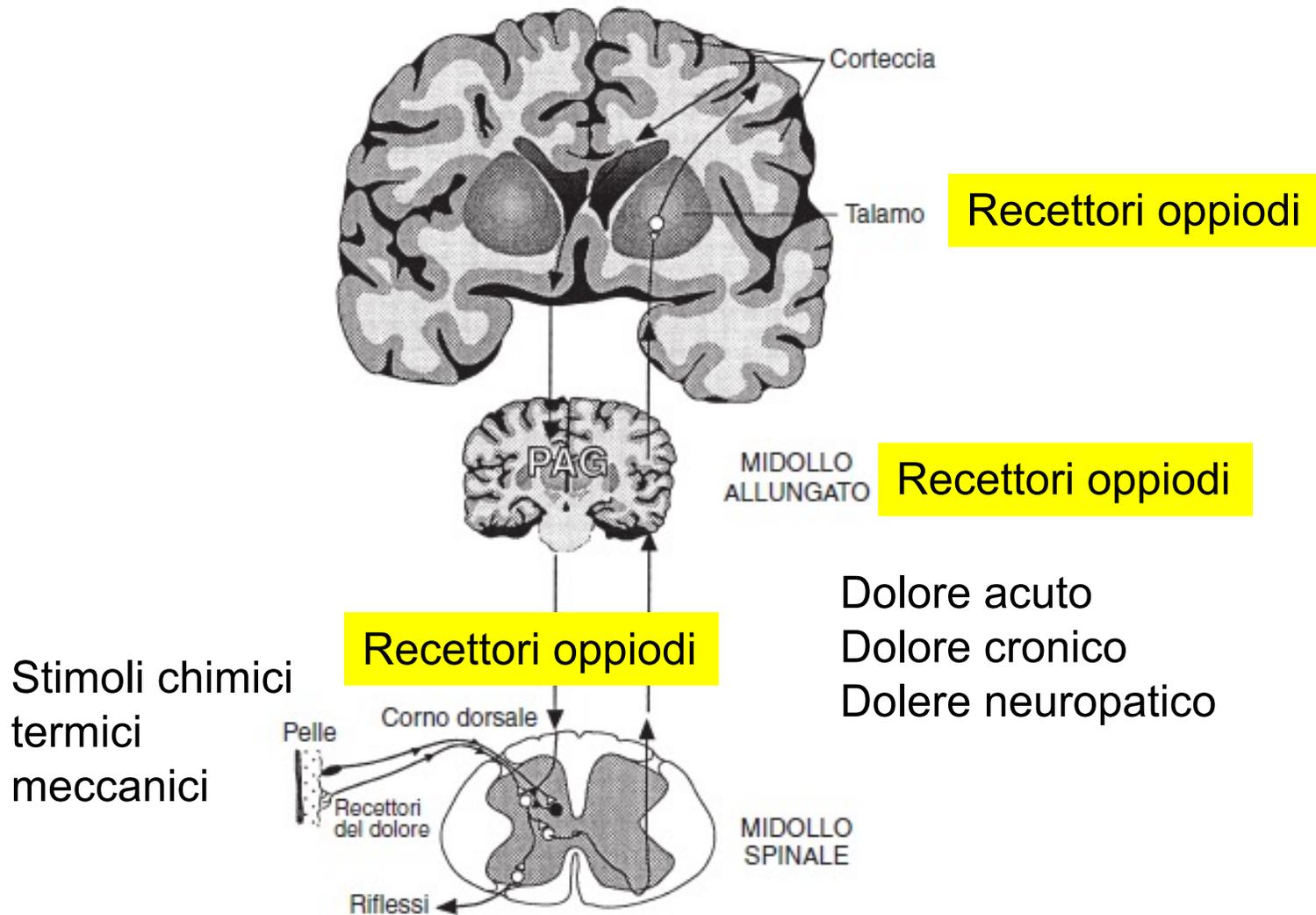


Figura 20.1 Posizione dei tratti nervosi interessati dagli oppioidi endogeni nel sistema nervoso centrale. Le endorfine e i recettori degli oppioidi nel corno dorsale del midollo spinale, nel talamo e nelle aree grigie periacqueduttali (PAG) sono connessi con la trasmissione del dolore.

Peptidi con azioni simili a quelle della morfina endorfina = morfina endogena

Met-Enkefalina = Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

Leu-Enkefalina = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

β -Endorfina = Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser¹⁰-Gln-Thr-Pro-
Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn²⁰-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-
Tyr-Lys-Lys-Gly-GluOH³¹

Dinorfina(dyn¹⁻¹⁷) = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-
Asp-Asn-Gln

Dinorfina(dyn¹⁻⁸) = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile

Dinorfina(dyn¹⁻¹³) = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys

α -Neoendorfina = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

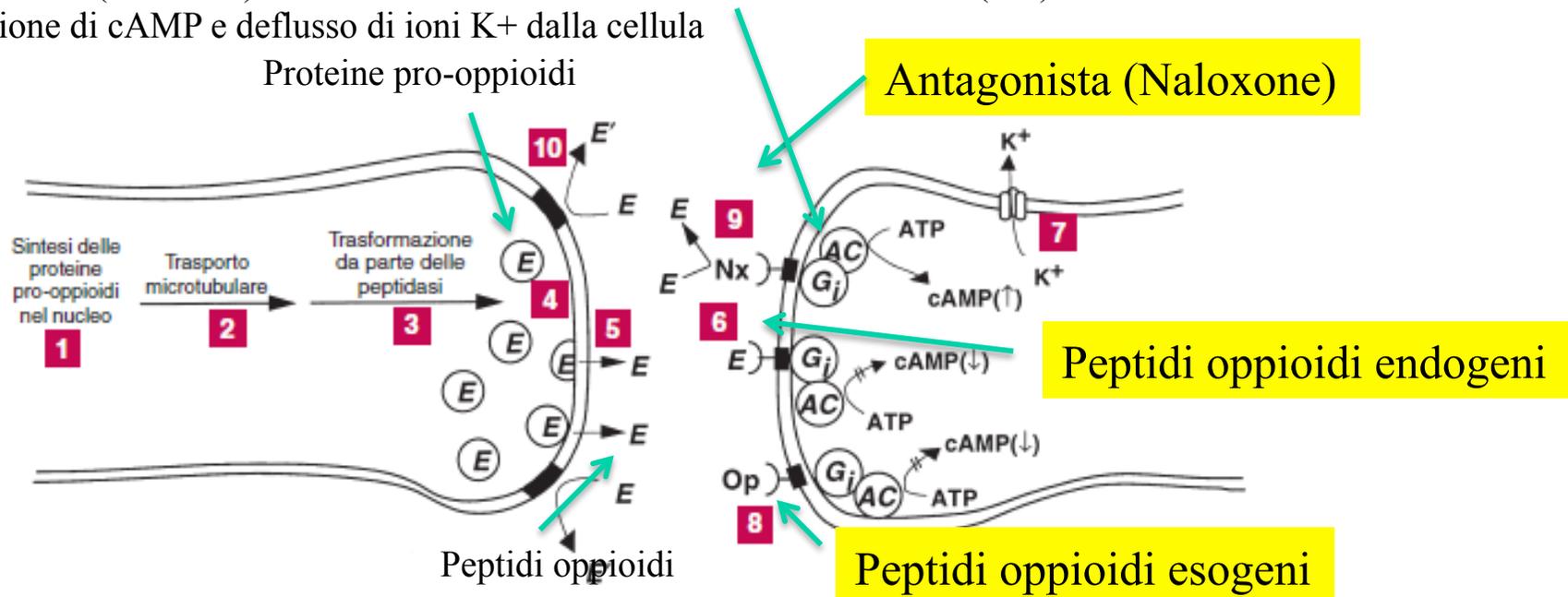
β -Neoendorfina = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro

Nocicettina = Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-
Ala-Asn-Gln

Figura 20.2 Peptidi oppioidi endogeni.

Rappresentazione di una terminazione encefalica δ

Complesso Gi (inibitorio) che induce l'inattivazione della adenilato ciclasi (AC) con diminuzione di cAMP e deflusso di ioni K^+ dalla cellula



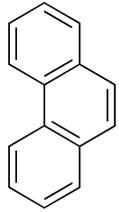
Papaver somniferum



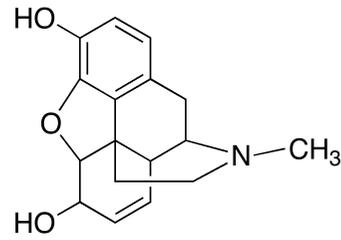
Pani d'oppio



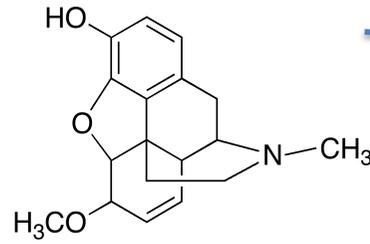
Principali alcaloidi dell'oppio



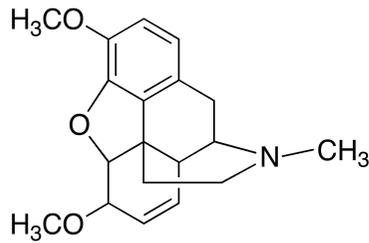
Fenantrene



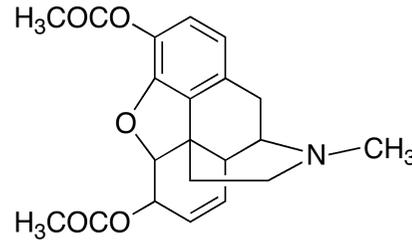
Morfina



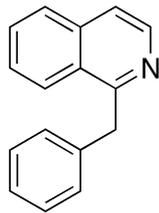
Codeina



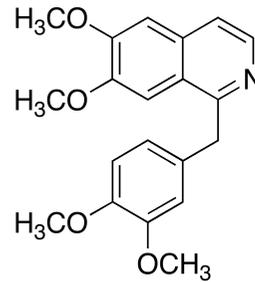
Tebaina



Eroina



Benzilisoquinolina



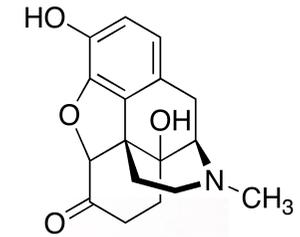
Papaverina

Alcaloidi

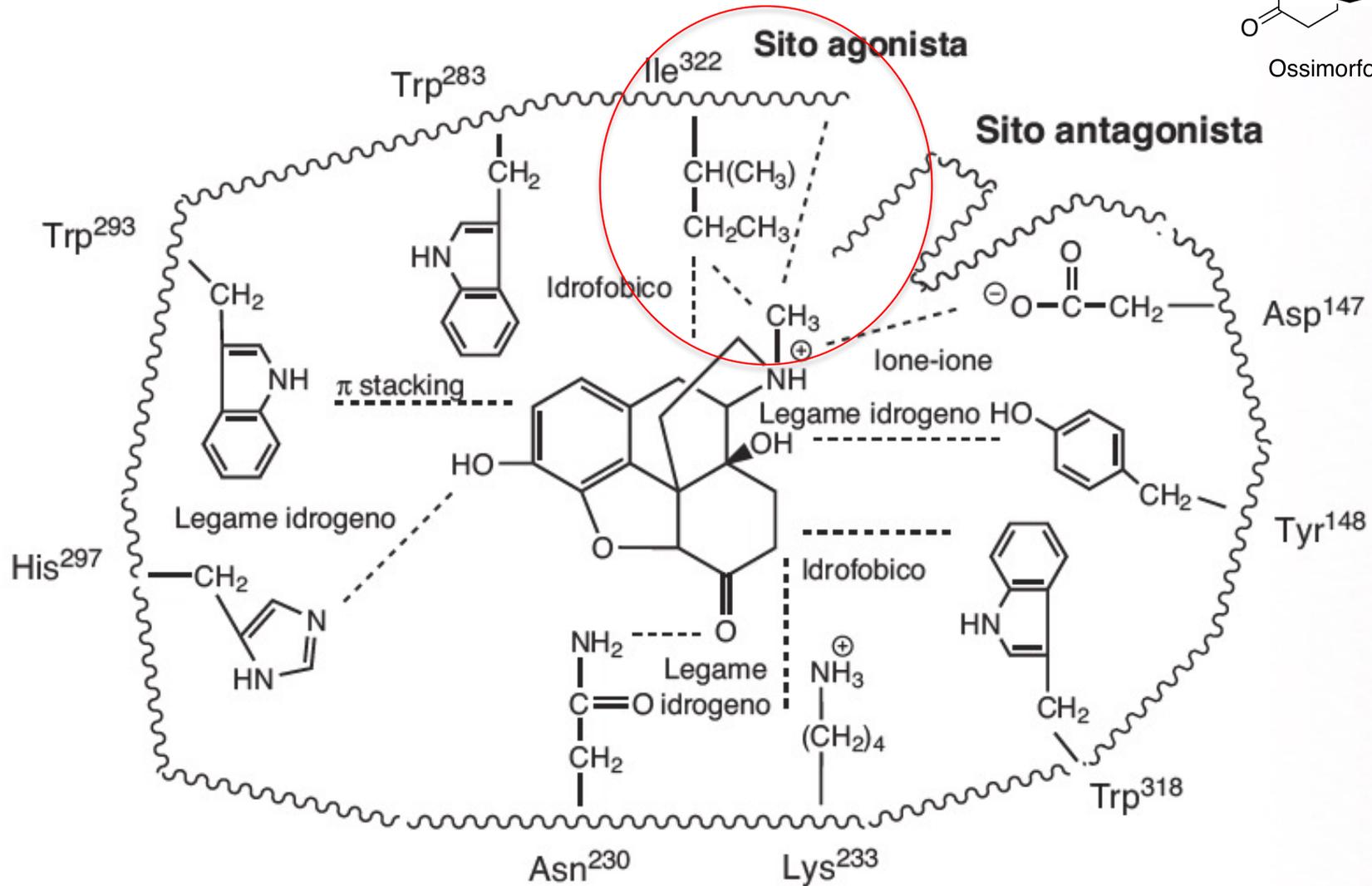
fenantrenici

benzilisoquinolinici

Recettore oppioidi μ

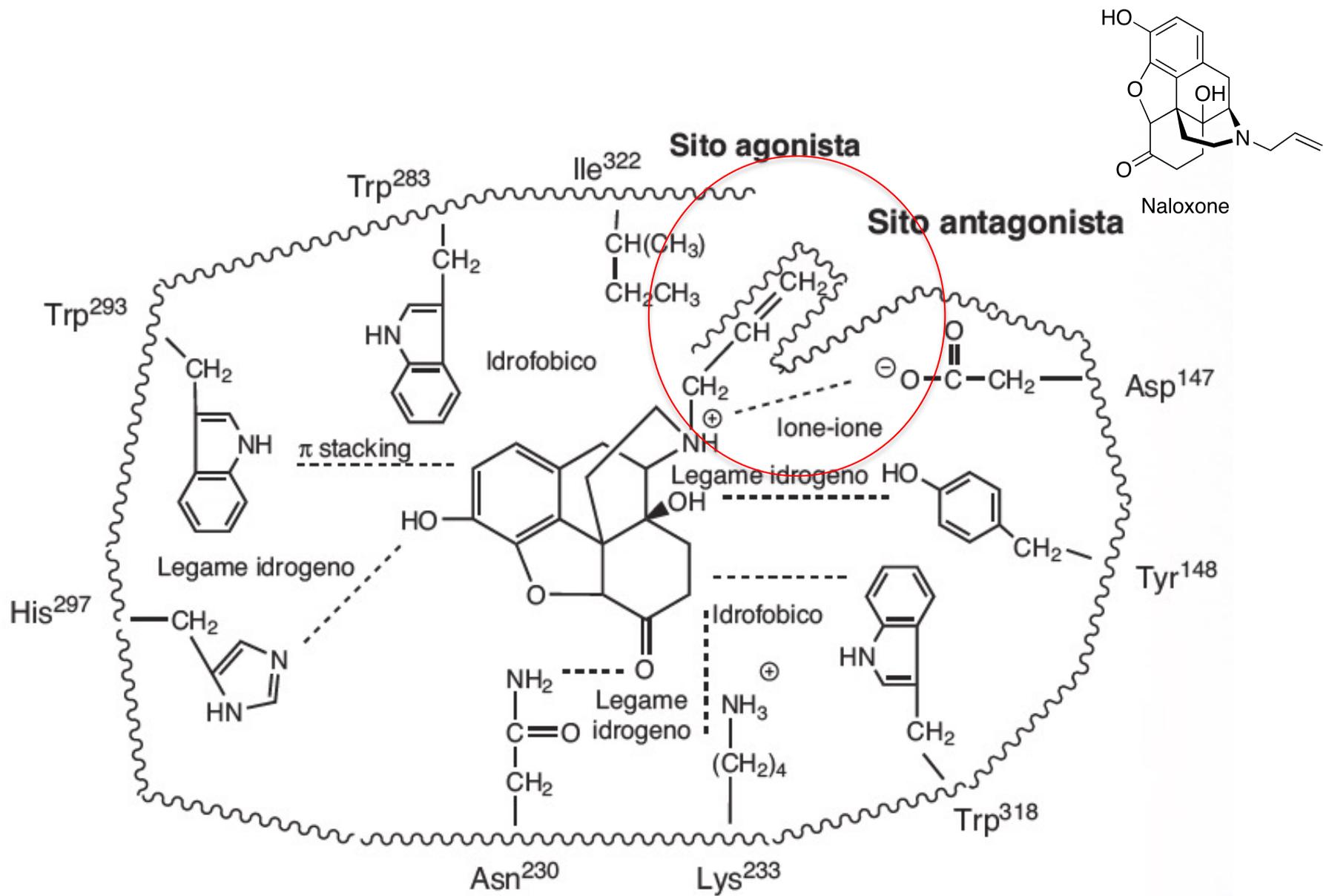


Ossimorfone



Interazioni recettore μ -ossimorfone

Agonista (relativamente) selettivo del recettore μ



Interazione recettore μ -naloxone

Antagonista del recettore μ

SAR per gli oppioidi multiciclici

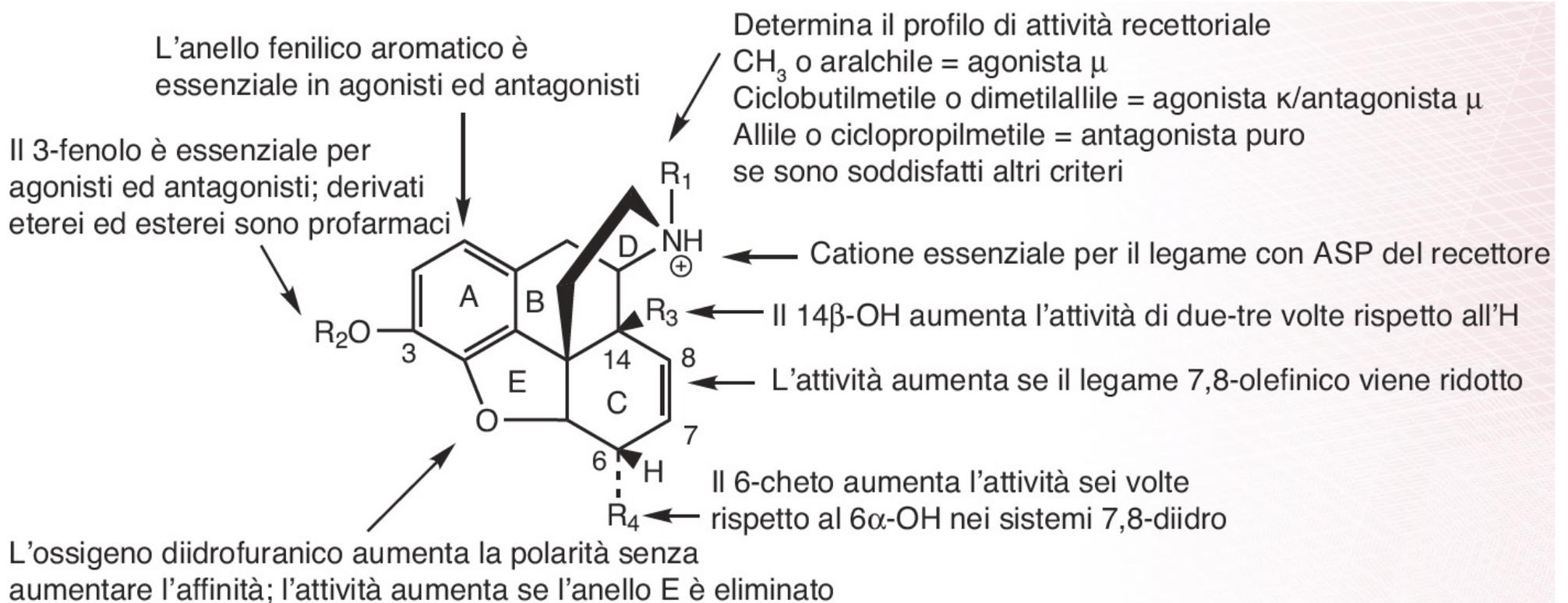


Tabella 12.2 Effetto dei comuni gruppi funzionali degli agonisti oppioidi multiciclici

Gruppo funzionale	Effetto sulla distribuzione nel SNC	Effetto sull'affinità per il recettore μ	Effetto sulla potenza analgesica
3-Fenolo	Riduzione	Aumento	Aumento
3-OCH ₃	Aumento	Riduzione	Riduzione
14-OH	Riduzione	Aumento	Aumento
6-OH (rispetto ad H)	Riduzione	Leggero aumento	Riduzione
7,8-diidro-6-cheto (rispetto ad H)	Riduzione	Aumento	Aumento
N-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	Aumento	Aumento	Aumento

Metabolismo della codeina

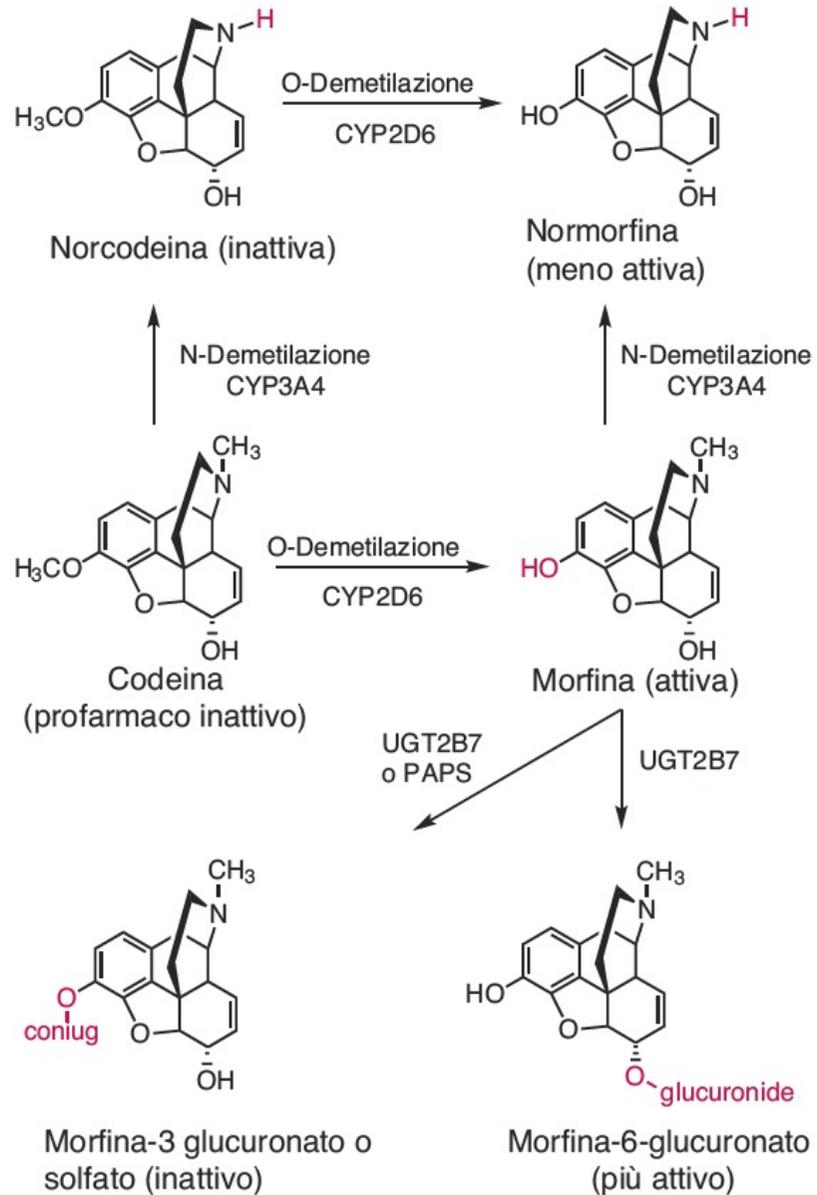
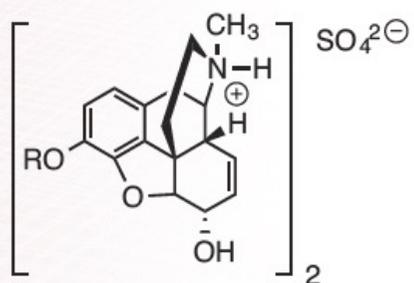
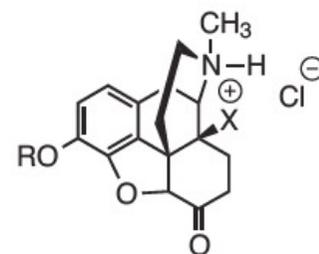


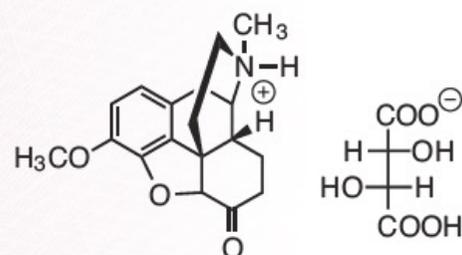
Tabella 12.3 Analgesici μ -agonisti pieni



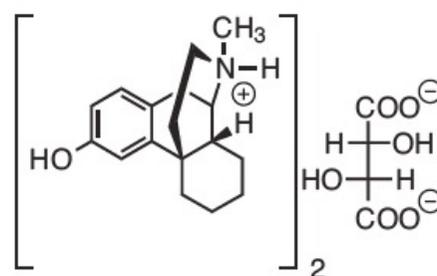
Morfina solfato (R = H)
Codeina solfato (R = CH₃)



Idromorfone cloridrato (R = H, X = H)
Ossimorfone cloridrato (R = H, X = OH)
Ossicodone cloridrato (R = CH₃, X = OH)



Idrocodone bitartrato



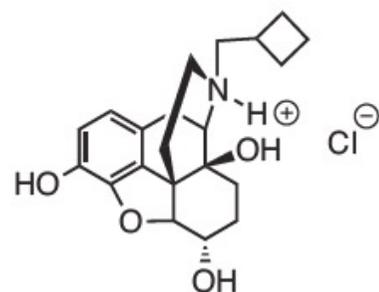
Levorfanolo tartrato

Analgesico μ agonista	Potenza approssimata relativa alla morfina	Formulazioni disponibili
Morfina	Equipotente	In, cap, cpr, cpr/cap a ril prol, sol or, supp, sosp epi
Idromorfone	6 x	In, cpr, cpr a ril prol con deterrente all'abuso ^a , sol orale, supp
Ossimorfone	12 x	In, cpr, cpr a ril prol, cpr a ril prol con deterrente all'abuso ^b
Codeina	0.083 x	Cpr, sol orale
Idrocodone	0.5 x	Cap a ril prol
Ossicodone	Equipotente	Cpr, cpr con deterrente per l'abuso ^{b,c} , cpr a ril prol con deterrente all'abuso ^{b,d} , cap, sol orale
Levorfanolo	4-8 x	Cpr

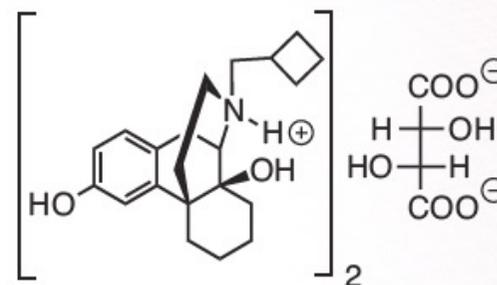
In, iniezione; cap, capsule; ril prol, rilascio prolungato; sol, soluzione; supp, supposta; epi, epidurale; sosp, sospensione; cpr, compresse.

^aNaltrexone incorporato nella formulazione; ^bCompresa resistente alla rottura; ^cFormulazione con naloxone approvata dall'FDA nel 2013; ^dResistente allo scioglimento; forma gel viscosi difficili da iniettare.

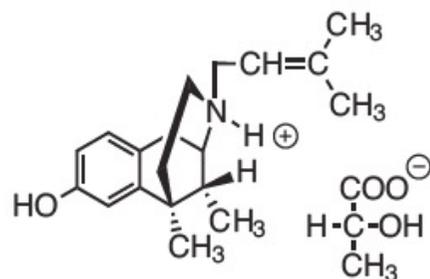
Tabella 12.4 Analgesici agonisti κ /antagonisti μ



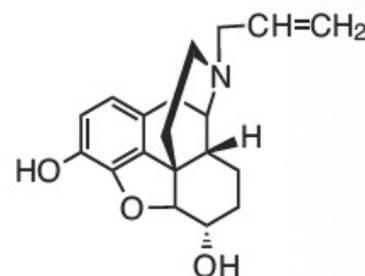
Nalbufina cloridrato



Butorfanolo tartrato



Pentazocina lattato



Nalorfina
(antagonista di riferimento)

Agonista κ /antagonista μ	Log P (calc)	Potenza agonista appross. relativa alla morfina	Potenza antagonista appross. paragonata alla nalorfina	Forma farmaceutica
Nalbufina	2.0	0.5–1 x	0.25 x	In
Butorfanolo	3.6	5 x	Equipotente	In, spray nasale
Pentazocina (racemica)	4.4	0.25 x	0.02 x	In

Nalorfina: antagonista degli oppiacei. E' usato per contrastare gli avvelenamenti acuti (overdose) da morfina, eroina, metadone, etc. Può dare depressione respiratoria

SAR della buprenorfina

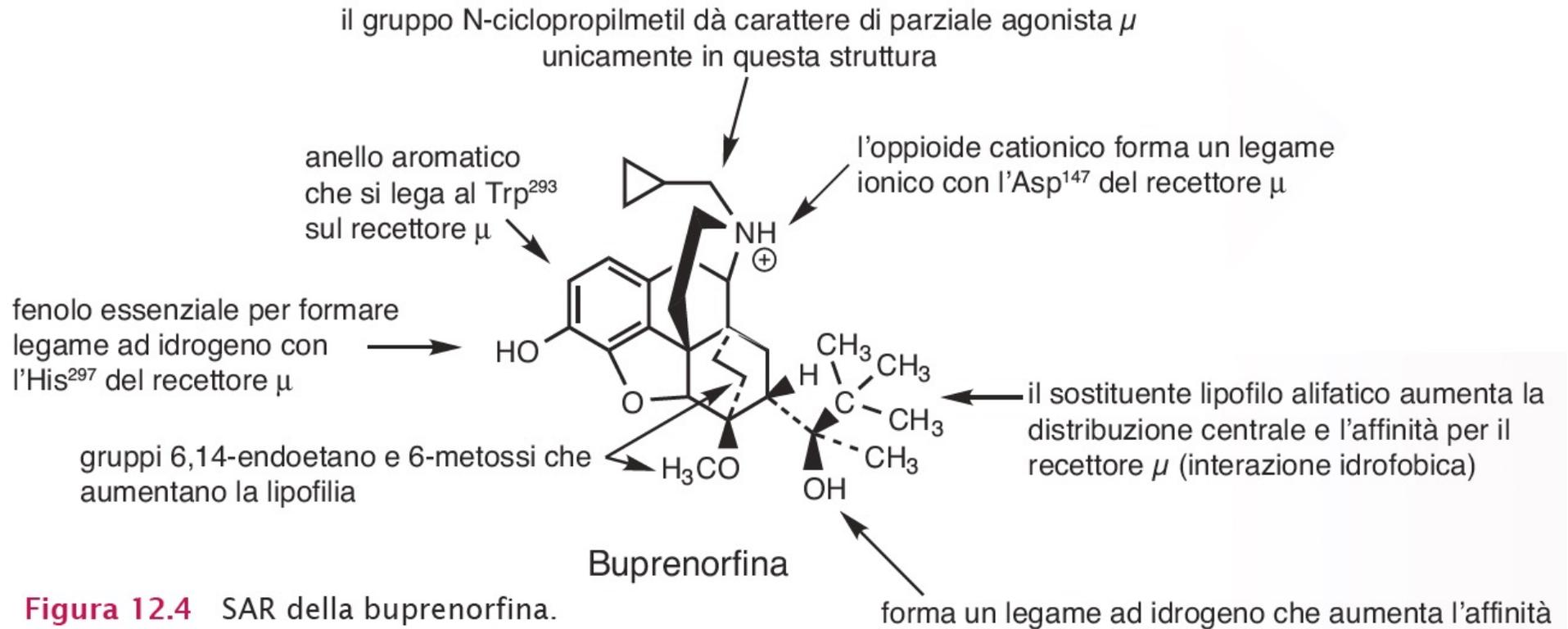
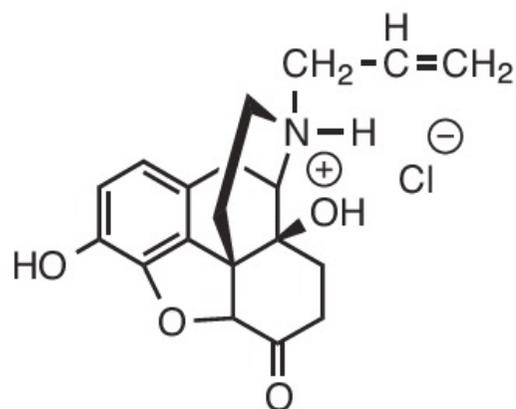


Figura 12.4 SAR della buprenorfina.

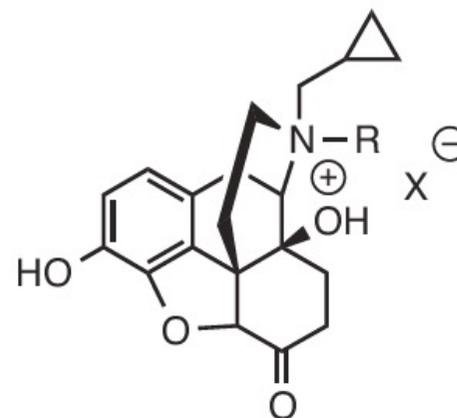
- Farmaco analgesico del dolore da cancro di intensità moderata-forte che non risponde agli analgesici non oppioidi
- Terapia sostitutiva nella dipendenza da morfina, eroina, etc, nella terapia da disintossicazione

Tabella 12.5 Antagonisti oppioidi



Naloxone cloridrato

Antagonista oppioide puro



Naltrexone cloridrato

(R = H, X = Cl)

Metilnaltrexone bromuro

(R = CH₃, X = Br)

Antagonista oppioide	Uso terapeutico	Formulazione
Naloxone	Inverte il rischio di morte per overdose	In, autoiniettore incluso nella formulazione
Naltrexone	Aggiunto nel recupero di assuefazione ad oppioidi	Cpr, susp per IM
Metilnaltrexone	Sollievo in costipazione oppioide-indotta	In SC

In, iniezione; *cpr*, compresse; *sosp*, sospensione; *IM*, intramuscolo; *SC*, sottocutanea

Naloxone (Narcan): trattamento della depressione respiratoria causata da sovradosaggio di eroina o morfina

Riepilogo oppioidi multiciclici

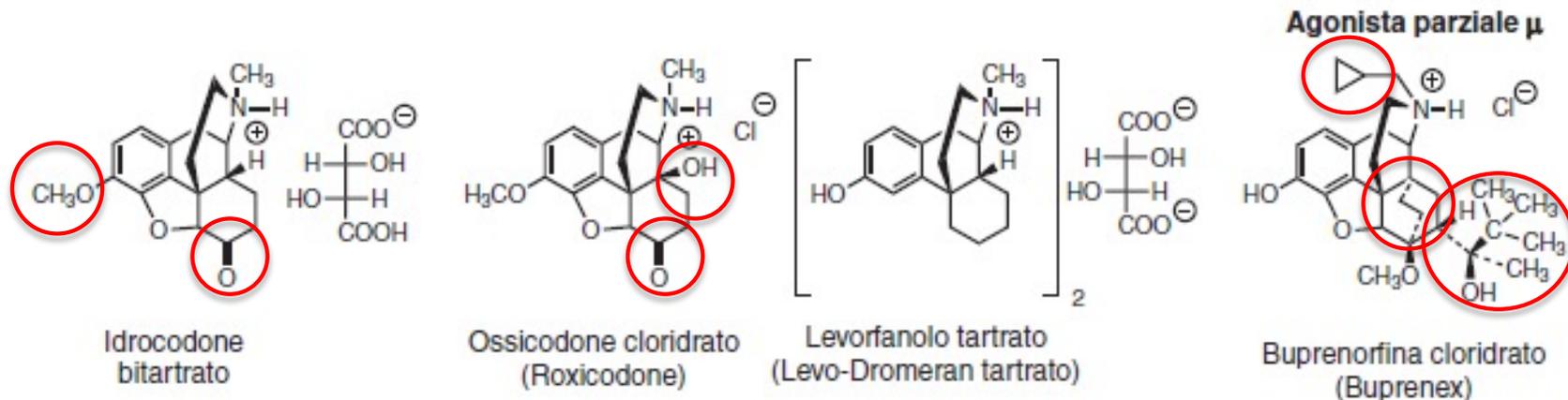
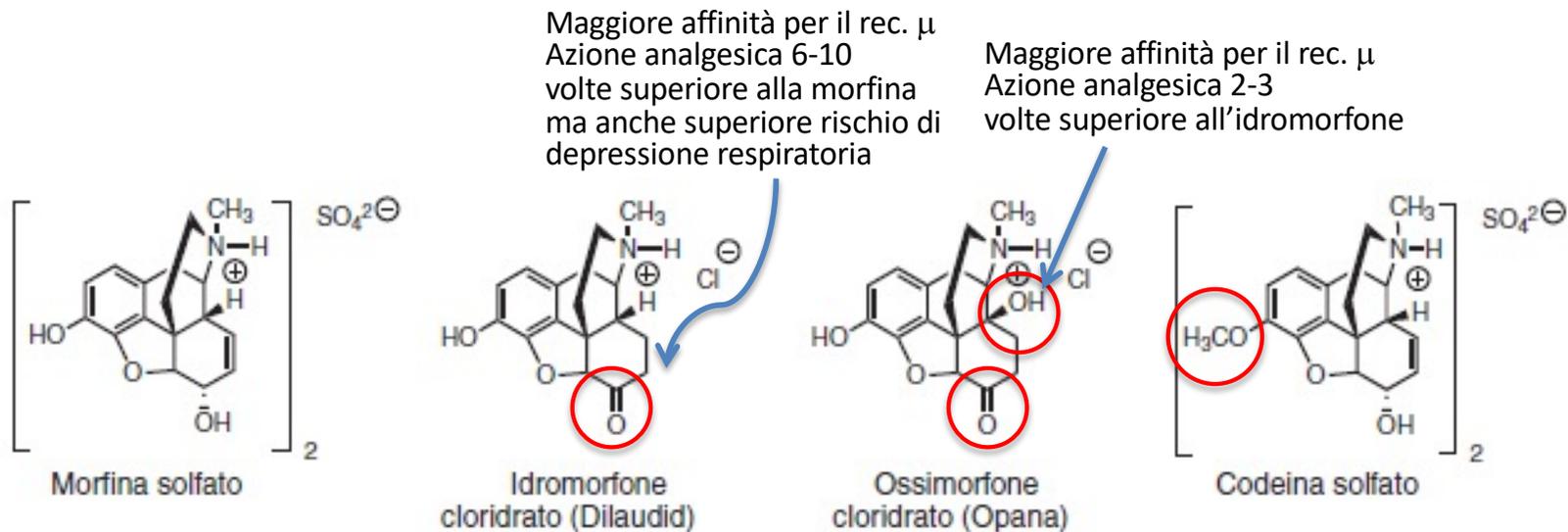


Figura 20.11 Agonisti μ multiciclici.

- Codeina, idrocodone, ossicodone
- Potenza analgesica più bassa della morfina, ma migliore biodisponibilità; attivazione da parte di CYP2D6
 - Azione antitussiva

Azione analgesica 4-6
volte superiore alla morfina
dovuta alla maggiore
flessibilità della molecola

Agonista parziale
forte legame con il recettore,
quasi irreversibile:
azione analgesica inferiore alla
morfina ma più duratura;
pericolo depressione
respiratoria

Oppioidi multiciclici

Gruppi antagonisti

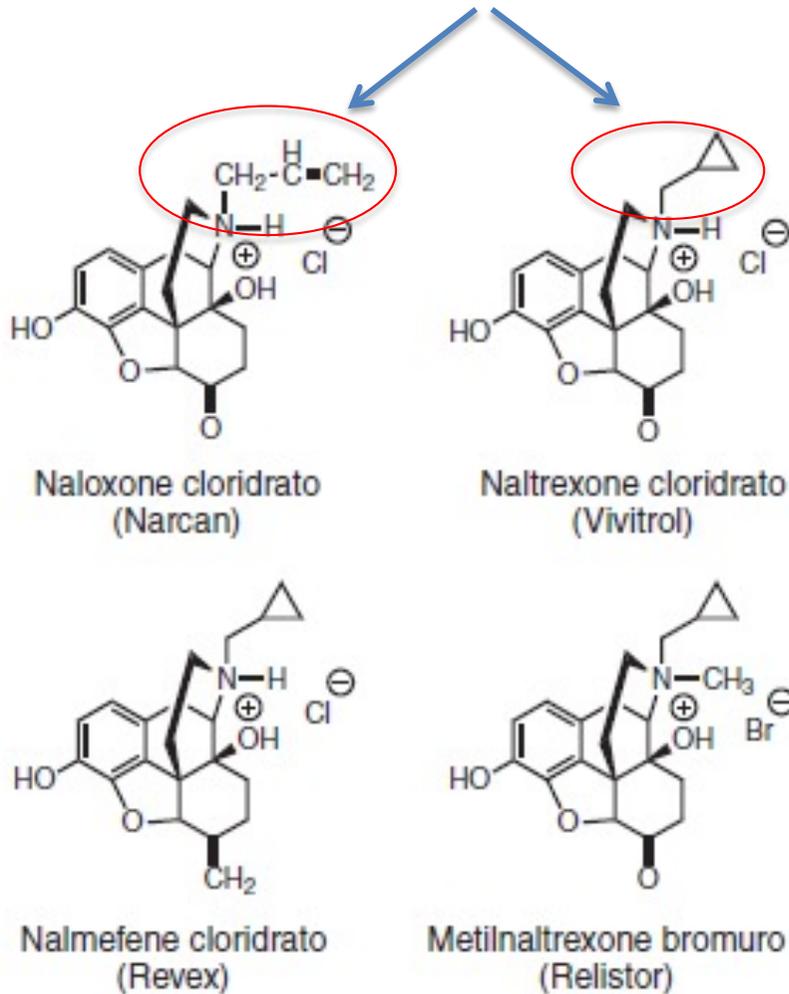


Figura 20.13 Antagonisti oppioidi multiciclici.

Narcan (Naloxone) è un farmaco che viene distribuito gratuitamente dalle farmacie come 'antidoto' per il sovradosaggio da eroina (e di tutti gli oppiacei in generale). Antagonizza la depressione respiratoria. Funziona solo con gli oppiacei.