

# Farmaci analgesici

1. **Analgesici narcotici**
2. **FANS**
3. Anestetici locali
4. Anestetici generali
5. Farmaci non oppioidi ad azione centrale (TCAs)

# Il Dolore

- Il **dolore** è una sgradevole sensazione ed una esperienza emozionale associata alla attuale o potenziale presenza di un danno tissutale
- Il **dolore acuto** è di recente inizio e di breve durata, generalmente identificabile e correlato ad un trauma od una malattia
- Il **dolore cronico** è un dolore che persiste per lungo tempo, generalmente si protrae oltre il tempo di guarigione del tessuto e per il quale la causa non è sempre di facile individuazione
- L'**iperalgesia** è un aumento della percezione del dolore, anche quando questo è provocato da stimoli generalmente innocui
- La **nocicezione** è il sistema di rilevamento e di segnalazione dello stimolo dolorifico

# Trasmissione del dolore

## Apprezzamento del dolore

Attivazione di particolari strutture recettoriali (presenti sulla pelle, muscoli, visceri)

- **Nocicettori** (fibre  $A\delta$ , Fibre C)
- **Meccanocettori** (fibre  $A\delta$ , Fibre C)
- **Termocettori** (Fibre C)

I neuroni sensitivi periferici rispondono ad uno stimolo dolorifico trasmettendo il segnale attraverso:

- **Fibre C** amieliniche a bassa velocità di conduzione
- **Fibre  $A\delta$**  mieliniche a rapida conduzione

(terminano nel corno dorsale del midollo spinale)

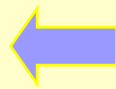
Il passaggio dell'informazione dalla periferia al corno dorsale del midollo spinale, può essere inibito o amplificato da fattori neuronali locali o da tratti discendenti dai centri superiori del SNC

Localmente questo tipo di controllo è effettuato da ormoni, mentre centralmente da neurotrasmettitori

- Mediatori dell'infiammazione

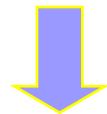
ATP, acido lattico, K<sup>+</sup>

**Algesia**



Istamina

Bradichinina



**PGs (PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>)**

# Trasmissione del segnale prodotto dal dolore

A livello centrale l'impulso è trasmesso attraverso l'attività degli aminoacidi eccitatori quali:

- **Glutammato**
- **Neurochine**

Sostanza P

Neurochinina A

## Fenomeni di facilitazione della trasmissione dell'impulso:

- Fenomeno del Wind-up (NMDA e SP)  
(Aumento dell'ampiezza della depolarizzazione della membrana cellulare)

## Fenomeni di inibizione della percezione del dolore:

- **Controllo locale operato dagli oppioidi endogeni**
  - Endorfine
  - Enkefaline
  - Dinorfine
  - Endomorfine

# Nomenclatura

***Oppiati:*** farmaci derivati da alcaloidi dell'oppio

(morfina, codeina)

***Oppioidi:*** tutte le sostanze (*naturali, sintetiche, semisintetiche*)

che producono **effetti morfinosimili**, che vengono bloccati

da **antagonisti specifici** (es. naloxone). Comprendono vari

*neuropeptidi e analoghi sintetici* la cui struttura può essere molto

differente da quella della morfina.

I peptidi oppioidi endogeni sono localizzati all'interno dei neuroni del corno dorsale del midollo spinale e qui determinano analgesia mediante l'interazione con specifici recettori

1.  $\mu$

2.  $\kappa$

3.  $\sigma$

4.  $\delta$



# MECCANISMO D'AZIONE

- Tutti gli oppioidi agiscono mediante interazione con uno specifico recettore identificato nelle famiglie  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ .
- Di questi, la famiglia di recettori  $\mu$  appare la più importante per ciò che riguarda gli effetti analgesici e di depressione respiratoria.
- Questa famiglia consiste in due sottotipi:  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  e  $\mu_3$ .
- Molto probabilmente il recettore  $\mu_1$  media gli effetti dell'analgesia, mentre il recettore  $\mu_2$  è coinvolto nell'azione di depressione respiratoria, bradicardia e dipendenza fisica.

# MECCANISMO D'AZIONE

- Dai recettori K dipende l'effetto di sedazione e la dinorfina è il ligando endogeno. Sono attribuibili anche effetti di analgesia (sovrasspinale e spinale), sedazione, diuresi, miosi
- Ai recettori sigma sono attribuiti gli effetti maniacali e gli effetti di tipo psicotico. Il ligando endogeno sono le encefaline. Questi ultimi non sono antagonizzati dal naloxone

## Tutti i recettori oppioidi sono legati a proteine $G_i$ con conseguente:

- Inibizione dell'adenilato ciclasi
- Facilitazione dell'apertura dei canali per il  $K^+$
- Inibizione dell'apertura dei canali voltaggio dipendenti per il  $Ca^{2+}$

# Classificazione analgesici oppioidi

## Agonisti

### *Dolore moderato*

Codeina  
Ossicodone  
Deidrocodeina  
Destropropossifene Tramadolo

### *Dolore molto intenso*

#### *Breve emivita*

Morfina  
Meperidina  
Fentanile

#### *Lunga emivita*

Metadone  
Levorfanolo

## Agonisti-antagonisti

Pentazocina  
Butorfanolo  
Meptazinolo

## Agonisti parziali

Buprenorfina

# Oppioidi endogeni

<i>Sostanza</i>	<i>Tipi di recettori</i>		
	$\mu$	$\kappa$	$\delta$
$\beta$ -endorfina	+++	+++	+++
Dinorfina	++	+++	+
Met-enkefalina	++	-	+++

<i>Sostanza</i>	<i>Tipi di recettori</i>			
	$\mu$	$\kappa$	$\sigma$	$\delta$
Morfina	+++	+	0	+
Pentazocina	-(P?)	+	+	
Etilchetociclazocina		+++		
Nalorfina	-	<b>P</b>	+++	
Naloxone	---	-	-	-
Buprenorfina	<b>P</b>	+++	0	-
Nalbufina	-	+	0	-



# Oppioidi: effetti sul SN

- Effetti mediati da interazione con i recettori  $\mu$ : analgesia, sedazione, euforia e depressione respiratoria

# Analgesia

Attribuibile alle complesse interazioni che coinvolgono recettori presenti a livello centrale, nel midollo spinale e nei tessuti periferici

*L'azione si manifesta **selettivamente sulle vie nervose coinvolte nel dolore** (le altre vie sensoriali/ motorie rimangono intatte)*

**Midollo spinale:**-siti di azione

A. Livello presinaptico sulle afferenze dei nocicettori con diminuzione rilascio sostanza P

B. Iperpolarizzazione degli interneuroni della substantia gelatinosa con diminuzione della trasmissione dell'impulso nocicettivo

Recettori oppioidi interessati: tipo  $\mu 1$



# Sedazione

- Conseguenza più comune alla somministrazione di oppioidi ma specie dipendente
- Se somministrati in monoterapia, gli oppioidi possono produrre sonno (facile risveglio)
- Se associati a sedativi-ipnotici sonno prolungato e profondo
- Sedazione maggiore con derivati fenantrenici (morfina, ossi e idrocodone, ossi e idromorfone)
- Sedazione minore con gli agenti sintetici (fentanile, meperidina)

# Depressione respiratoria

Tutti gli oppioidi inducono significativa **depressione dei centri respiratori** del midollo allungato: tutte le fasi e i parametri respiratori risultano alterati, anche se nel cane questa fase segue una fase di stimolazione dei centri del respiro.

**La ridotta risposta alla CO<sub>2</sub> è:**

- **dose-dipendente**
- tollerata in soggetti che non presentano difficoltà respiratorie
- non tollerata in soggetti con asma, malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD), cuore polmonare e aumentata pressione intracranica

# Depressione della tosse

- Azione posseduta da tutti gli oppioidi
- Efficace soprattutto la codeina
- L'azione di sedazione si può associare ad accumulo delle secrezioni nel lume bronchiale (no x tosse produttiva)

## Pupilla

### Variabilità di specie:

Gatto, pecora e cavallo: midriasi

Cane, ratto e uomo: miosi

# Rigidità muscoli del tronco

- Dovuta ad azione sopraspinale
- **Diminuisce compliance toracica; fa peggiorare la ventilazione**
- Più frequente con i preparati più lipofilici (fentanil, sulfentanil, alfentanil) se somministrati e.v.
- Reversibile con la somministrazione di antagonisti
- Il mantenimento dell'analgesia associato alla rigidità muscolare spesso richiede l'impiego dei bloccanti neuromuscolari.

# *Effetti gastrointestinal*

## •Stomaco:

- Tono aumentato
- Secrezione gastrica (HCl) diminuita
- Motilità diminuita

## • Piccolo intestino e grande intestino:

- Tono aumentato con spasmi
- Onde propulsive peristaltiche diminuite

Ciò determina:

1. Ritardo nel passaggio delle feci (costipazione)
2. Promuove il riassorbimento di acqua (costipazione)

## •Sfinteri :

- Tono aumentato e percezione sensoriale diminuita

# Azione Emetica

- Stimolazione chemiorecettori midollo allungato (CTZ)
- Presente anche una componente periferica, quella vestibolare

Variabilità di specie: più sensibile è il cane, mentre il gatto è il meno sensibile. Suini, polli bovini e cavalli non rispondono

## Termoregolazione

### Variabilità di specie:

Gatto, capra, bovino e cavallo: ipertermia

Cane e coniglio: ipotermia

# Ap. urinario

**Funzione renale:** depressa

- Liberazione di ADH
- Diminuzione flusso renale
- Aumento del tono mm vescicale, ureterale e degli sfinteri

## Effetti neuroendocrini

Gli oppioidi promuovono il rilascio di

- ADH
- Prolattina
- ACTH

- Gli oppioidi inibiscono il rilascio di

- LH

# Assorbimento

- Gli analgesici oppioidi sono generalmente ben assorbiti per via s.c. o i.m.
- Assorbimento gastrointestinale: veloce
  - Alcuni– notevole effetto di primo passaggio:
    - ad es. morfina



# Distribuzione

- Legame proteico variabile (*morfina 35%; metadone 89%*)
- **Concentrazione tissutale più elevata nei tessuti ad alta perfusione**
- I muscoli scheletrici rappresentano il più importante compartimento di riserva
- Gli oppioidi più lipofili (fentanile), si concentrano nel tessuto adiposo

# Distribuzione

- **Gli agenti anfoteri (morfina) presentano grande difficoltà nell'attraversare la barriera E-E**
- migliore penetrabilità: eroina, codeina
- **Animali neonati sono più sensibili agli oppioidi per presenza di barriera E-E non sviluppata, la sensibilità diminuisce con lo sviluppo dell'animale (gli oppioidi usati in analgesia ostetrica, attraversano la placenta, possono indurre depressione respiratoria del nuovo nato)**

# Metabolismo

- **Fegato:** metaboliti più polari
- Gli oppioidi con un gruppo idrossilico sono con maggiore frequenza coniugati con acido glucuronico (morfina, levorfanolo)
  - Gli oppioidi con un legame esterico sono idrolizzati da esterasi tissutali (eroina, remifentanil)

**La N-demetilazione:** è una via metabolica minore

- accumulo del metabolita demetilato

**Ossidazione** (epatica) è la via principale del metabolismo degli oppioidi fenilpiperidinici: fentanil; alfentanil; sufentanil

# Escrezione

- Metaboliti polari -- via renale; piccole quantità vengono escrete immodificate
- Coniugati Glucuronidi-- bile (circolazione enteroepatica scarsa)

**Rene:** nei pazienti con insufficienza renale, si ha l'accumulo di metaboliti con analgesia prolungata