

## FARMACOLOGIA.

**FANS**-> sono una classe di farmaci non steroidei che vengono usati per trattare l'infiammazione.

L'**infiammazione** è una sequela di eventi articolati nel tempo e circoscritti nello spazio, a sede prevalentemente vascolare e mesenchimale, che si producono in un tessuto come risposta generica e aspecifica, ma con significato difensivo, di fronte a un agente dannoso qualsiasi. Tramite questo processo un tessuto può rispondere a un danno scatenato da agenti infettivi (virus e batteri) al fine di:

- Distruggere e rimuovere sostanze riconosciute come estranee all'organismo;
- Preparare tessuti danneggiati alla riparazione.

I segni classici dell'infiammazione sono:

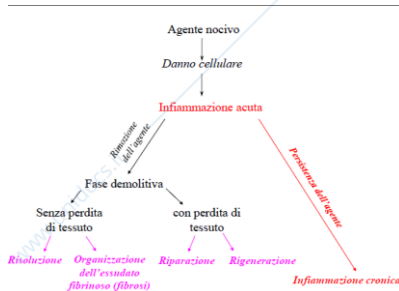
- Calore: riscaldamento dovuto ad un aumento del flusso sanguigno;
- Arrossamento, eritema dovuto alla dilatazione dei capillari;
- Gonfiore, dovuto ad una vascolarizzazione alterata;
- Dolore, dovuto alla pressione locale e stimolazione delle terminazioni nervose;
- Funzione del tessuto danneggiata.

Questi 5 segni non si presentano in maniera statica ma fanno parte di un *processo dinamico*.

L'infiammazione può essere *acuta o cronica* a seconda della natura della stimolazione e del successo con cui la reazione inizia a eliminare questo stimolo. Nel primo caso la risposta è immediata e precoce ad uno stimolo lesivo, ha una breve durata, si ha la formazione di un essudato composto da liquidi e proteine plasmatiche (edema) e la migrazione di leucociti. Mentre nell'infiammazione cronica, la distruzione tissutale e tentativi di ripari procedono simultaneamente, la sua durata è più lunga, sono presenti linfociti e macrofagi, si ha la proliferazione dei vasi sanguigni e fibrosi e necrosi tissutale.

Le cause dell'infiammazione possono essere:

- *Fisiche*, come radiazioni, caldo/freddo, ultrasuoni, correnti elettriche, traumi;
- *Chimiche*, qualsiasi sostanza estranei ai tessuti (lesioni cellulari, variazioni ph, accumulo di metaboliti)
- *Viventi*, macro parassiti (acari, zecchi, vermi) e microparassiti (protozoi, eso-endotossine batteriche)



**FASI DELL'INFIAMMAZIONE.** Si distinguono tre fasi dell'infiammazione:

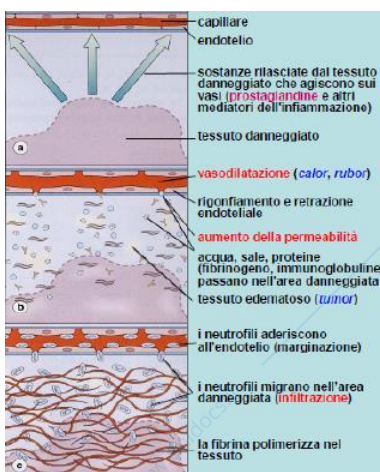
1. Fase acuta, vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare;
2. Fase subcutanea, infiltrazione di leucociti (granulociti neutrofili) dal sangue, e attivazione di macrofagi tissutali e vengono rilasciati i *mediatori*.
3. Riparazione, *restitutio ad integrum* o cicatrice di fibrina.

Oppure si può arrivare ad una *fase cronica* che causa proliferazione cellulare e danneggiamento tissutale

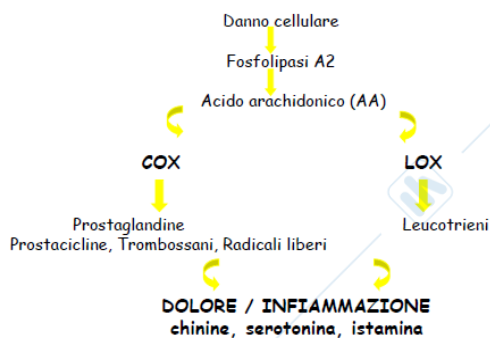
Gli eventi dell'infiammazione (acuta o cronica) sono guidati da segnali molecolari, tradizionalmente chiamati mediatori dell'infiammazione.

L'infiammazione termina quando: la causa viene eliminata, i mediatori che la favoriscono sono inibiti (o degradati) oppure i mediatori che la inibiscono sono attivati (o prodotti). I mediatori che vengono rilasciati durante la risposta immunitaria innata sono:

- Citochine (IL-1, TNF $\alpha$ , ecc...);
- Prostaglandine;
- Istamina.



## La cascata infiammatoria



L'acido arachidonico costituisce il precursore principale degli *eicosanoidi*, sostanze coinvolte nella risposta infiammatoria dell'organismo. In presenza di un danno cellulare, degli enzimi appartenenti alla classe delle *fosfolipasi A2* liberano l'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana dove è stato esterificato.

Dall'acido arachidonico si possono ottenere dalla *via ciclossigenasica (COX)*, prostaglandine e trombossani, mentre dalla *via lipossigenasica (LOX)* la serie dei leucotrieni. Al pari dell'acido grasso di partenza, tutte queste sostanze vengono chiamate eicosanoidi per via della struttura a 20 atomi di carbonio che le caratterizza.

La sintesi delle prostaglandine e dei trombossani a partire

dall'acido arachidonico è mediata dall'enzima ciclossigenasi che nell'organismo umano è presente sotto forma di **COX1** e **COX2**, gli antinfiammatori non steroidei (FANS) agiscono inibendo proprio questi due enzimi. Le prostaglandine prodotte a partire dall'acido arachidonico esercitano un'azione vasodilatatrice ed aumentano la permeabilità capillare sostenendo lo stato infiammatorio (febbre, dolore, edema). Le prostaglandine prodotte nella via ciclo-ossigenasica, infatti, agiscono rapidamente sulla cellula in cui sono state sintetizzate e sui tessuti vicini, dopodiché vengono inattivate ed eliminate con le urine; in questo modo controllano l'infiammazione impedendo lo sviluppo di reazioni abnormi. Il trombossano ha effetto contrario, ossia promuove vasocostrizione e l'adesività dei leucociti, è inoltre coinvolto nell'aggregazione piastrinica.

L'infiammazione può essere associata, in alcuni casi, alla febbre in quando le prostaglandine I2 sono coinvolte nell'aumento della temperatura. Le funzioni delle prostaglandine sono:

1. Dolore (PGI2 e PGE2, abbassano la soglia della sensazione del dolore);
2. Infiammazione, PGI2, PGD2 e PGE2;
3. Protezione della mucosa gastrica;
4. Mantenimento del flusso sanguigno renale;
5. Febbre;
6. Aggregazione piastrinica;
7. Controllo della contrazione dell'utero.

### FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS, NASIDS).

I FANS sono farmaci antiinfiammatori agiscono sulle prostaglandine, per questo motivo funzionano anche come antidolorifici e antipiretici. I FANS agiscono inibendo la COX-2 (ciclossigenasi). Sono tra i farmaci più venduti al mondo.

#### THE CYCLOOXYGENASE (COX)

<b>COX-1</b>	{	Constitutive Expressed in most tissue Maintenance of gastric mucosa Production of vascular prostacyclin Regulation of platelet aggregation
<b>COX-2</b>	{	Inducibile, but constitutively present in brain and kidney Expressed in neoplastic and inflamed tissue Induced by proinflammatory and mitogenic stimuli
<b>COX-3</b>	{	Recently identified Cerebral cortex and heart ?Antiinflammatory prostanooids

Esistono con certezza due tipi di ciclossigenasi che sono due isoformi, e se ne ipotizza anche un terzo tipo (COX1, COX2, COX3).

COX-1 è prodotto costitutivamente e ubiquitario, grazie alla loro azione vengono sintetizzati trombossano e prostaglandine in condizioni fisiologiche, COX2 è sintetizzato in maniera inducibile e quasi assenti se non in attiva fase infiammatoria, è quindi l'isoforma delle prostaglandine pro-infiammatorie.

Sono disponibili due tipologie di FANS: selettivi e non selettivi per la COX-2 (la isoforma inducibile). I FANS non selettivi, pur riducendo l'infiammazione e l'aggregazione piastrinica (in particolare l'aspirina) aumentano il rischio di ulcere e sanguinamenti gastrointestinali. Gli inibitori selettivi della COX2 hanno meno effetti gastrointestinali, ma promuovono la trombosi e aumentano sostanzialmente il rischio d'infarto. Di conseguenza, gli inibitori selettivi della COX-2 sono generalmente controindicati a causa dell'altro rischio di malattia vascolare non diagnosticata. Questi effetti differenti tra le due tipologie di FANS sono dovuti a diversi ruoli e localizzazioni tissutali di ciascun isoenzima COX. Inibendo l'attività fisiologica della COX, tutti i

FANS aumentano il rischio di malattia renale e attraverso un meccanismo correlato, infarto. Esistono diversi tipi di FANS, alcuni hanno una più potente azione antinfiammatoria, altri antipiretica e altri antidolorifica, ciò dipende dalla loro **azione più o meno potente sulla COX-2** rispetto alla COX-1. Nuove evidenze scientifiche hanno dimostrato la **presenza della variante dell'enzima COX-3** presente principalmente nel sistema nervoso centrale e imputato nella genesi della febbre e del dolore. I farmaci con il suffisso *-coxib* inibiscono principalmente la COX-2. Tra la COX-1 e la COX-2 esiste una differenza nel sito di legame del substrato. L'aspirina è l'unico FANS che ha una relazione con la COX irreversibile mentre tutti gli altri FANS sono antagonisti reversibili.

I FANS vengono utilizzati come:

- Analgesici;
- Antipiretici;
- Anti-infiammatori;
- Profilassi di malattie cardiache (infarto al miocardio, ictus);
- Profilassi nel Cancro al colon.

*Effetto antiinfiammatorio:* hanno effetto sulle azioni mediate dalle prostaglandine. Diminuiscono la vasodilatazione e la permeabilità di venule post-capillari. Usati nell'infiammazione acuta.

*Effetto analgesico:* le prostaglandine sensibilizzano i terminali nocicettivi ai mediatori alogeni. Sono analgesici "blandi", efficaci in stati dolore associati ad infiammazione. In condizioni patologiche (tessuto danneggiato o infiammato), il sistema sensoriale è sensibilizzato. Anche uno stimolo di basse intensità provoca la percezione di dolore. I due fenomeni che caratterizzano il dolore patologico sono: *allodinia* (percezione di dolore in risposta a stimoli non dolorifici) e *iperlalgia* (accentuata percezione di stimoli dolorifici). Entrambi dipendono dalla sensibilizzazione (o facilitazione) sia dei nocicettori periferici sia dei neuroni centrali. I principali mediatori della sensibilizzazione, vale a dire dell'abbassamento della soglia di attivazione, dei nocicettori periferici sono:

- Prostaglandine;
- Istamina;
- Tumore necrosis factor- $\alpha$  (TNF);
- Interleuchina-1 (IL-1);
- Sostanza P (SP);
- CGRP.

I principali mediatori della sensibilizzazione dei neuroni spinali sono:

- Acido glutammico
- Acido aspartico
- Sostanza P (SP)
- Calcitonin gene-related peptide (CGRP)
- Ossido nitrico (NO)
- Prostaglandine.

Nel dolore patologico, a livello spinale si verifica una sorta di circolo vizioso in cui le prostaglandine (soprattutto la PGE-2) prodotte e liberate da un neurone spinale attivato dai mediatori liberati dalle fibre provenienti dalla periferia, si legano a recettori specifici localizzati sulle terminazioni pre-sinaptiche degli afferenti primari e stimolano un'ulteriore liberazione di mediatori eccitatori.

*Effetto antipiretico:* l'ipotalamo regola il set point in cui la temperatura corporea viene mantenuta. La concentrazione di citochine come IL 1 B, IL 6 interferoni alfa e beta e TNF alfa sono aumentati durante l'infiammazione che stimola la sintesi di PGE 2 vicino all'area ipotalamica. Il set point è elevato durante la febbre e i FANS promuovono il suo ritorno alla normalità.

I FANS vengono utilizzati nella profilassi per i problemi cardiaci, come l'infarto del mio cardio, in particolare viene utilizzata l'**aspirina a basse dosi**. L'aspirinetta non ha funzione antinfiammatoria in quanto non è in grado di raggiungere i tessuti. Viene assunta tramite via orale e assorbita nella circolazione pre-sistemica, essa agisce solo qui in quanto nel fegato subisce l'effetto del primo passaggio epatico, e qui essendo a basse concentrazioni viene metabolizzata e non riesce ad arrivare agli altri tessuti. Agisce in particolare sulle piastrine, dove sono presenti le ciclossigenasi, quando arriva l'aspirina le inibiscono ma le piastrine

essendo frammenti cellulari non sono in grado di sintetizzarle di nuovo. Ogni giorno vengono messe in circolo piastrine dal midollo ed eliminate dalla milza (hanno una emivita di 10 giorni). Quando si assume aspirina le piastrine non sono in grado di produrre trombociti per 24h e quindi non sono in grado di aggregarsi e si è a rischio emorragico. Questo vale per tutti gli antiinfiammatori ma l'effetto dura di meno in quanto sono antagonisti reversibili. Nel trattamento dell'infarto del miocardio questo garantisce il non sviluppo di trombi o emboli che possono causare ictus.

*Proprietà anticancerogene*, numerosi studi su animali e esseri umani lo hanno mostrato un up regolazione della COX 2 nei tumori del colon. Un ampio corpus di prove epidemiologiche indica un'associazione inversa tra uso di aspirina e rischio di cancro del colon-retto. Il meccanismo, la dose e la durata necessarie per la massima efficacia non è ancora del tutto chiara.

#### CLASSIFICAZIONE CHIMICA DEI FANS.

Tra gli inibitori non selettivi delle COX si trovano:

1. SALICILATI (Es: Acido acetilsalicilico)
2. DERIVATI PIRAZOLONICI (Es: fenilbutazone, sulfinpirazone)
3. DERIVATI PARA-AMINOFENOLICI (Es: paracetamolo)
4. DERIVATI INDOLOACETICI (Es: indometacina e sulindac)
5. ACIDI ACETICI ETEROARILICI (Es: diclofenac)
6. ACIDI ARILPROPIONICI (Es: ibuprofene, naprossene)
7. FENAMATI (Es: Ac. Mefenamico)
8. ACIDI ENOLICI (Es: piroxicam)

**Salicilati** (es acetilsalicilico=aspirina). Si tratta di antiinfiammatori, antipiretici, antidolorifici, antiaggregante piastrinico, con effetti collaterali come la gastrolesività e allergie. Bisogna prestare attenzione alla combinazione con altri farmaci per spiazzamento delle proteine plasmatiche (anticoagulanti orali, antidepressivi, antiepilettici, antibiotici). **ASPIRINA** è indicata come terapia sintomatica nel trattamento dei dolori infiammatori di varia natura e degli stati febbrili e sindromi influenzali e da raffreddamento. È uno dei **farmaci antinfiammatori non steroidei** più adoperato in ambito clinico e capostipite di una famiglia farmaceutica nota con il nome di **salicilati**. L'acido acetilsalicilico, principio attivo di ASPIRINA, è quindi una molecola ottenuta sinteticamente dall'acido salicilico attraverso una acetilazione in seconda posizione, che ne dona una maggior efficacia terapeutica a fronte anche di un miglior profilo farmacocinetico caratterizzato da una riduzione significativa della tossicità a carico della mucosa gastro-enterica. Assunto per via orale questo principio attivo viene assorbito al livello della **mucosa gastrica ed intestinale**, quindi distribuito rapidamente al livello epatico, dove grazie all'azione di alcuni enzimi noti come esterasi, viene **convertito in acido salicilico**. È proprio questa molecola, che raggiungendo i vari tessuti, espleta la propria **azione terapeutica inibendo irreversibilmente le cicloossigenasi** determinando pertanto una sensibile riduzione delle concentrazioni di prostaglandine, mediatori chimici coinvolti nella genesi del processo infiammatorio e dotati di attività vasopermeabilizzante, vasodilatatrice e chemotattica.

Terminata la propria attività l'acido salicilico viene opportunamente metabolizzato al livello epatico, principalmente attraverso processi di **coniugazione e glucuronazione**, per poi essere successivamente **escreto per via renale**. Particolare cautela andrebbe riservata ai pazienti affetti da:

- *patologie cardiovascolari,*
- *coagulative,*
- *renali,*
- *epatiche,*
- *allergiche*
- *Gastrointestinali*

**Paraminofenolici** (Paracetamolo, Tachipirina), è un antipiretico, antidolorifico, NON antiinfiammatorio, usato in ambito pediatrico. Rispetto ai FANS, non presenta gastrolesività e nefrotossicità. A livello del fegato la molecola viene trasformata in un metabolita che si è rilevato tossivo per il tessuto epatico (parabenzochinone). Alle dose comunemente impiegate, tuttavia, i rischi di epatotossicità sono nulla, tanto che l'utilizzo di paracetamolo non è controindicato in età pediatrica, né in gravidanza. Il paracetamolo non

è da considerarsi un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS). Non ha infatti attività antiaggregante e la sua attività antiinfiammatoria è molto debole.

L'effetto analgesico compare prontamente (circa 11 minuti) dopo la somministrazione orale e l'emivita del farmaco è di 1-4 ore. La dose massima raccomandata è di non più di 3 grammi al giorno. Pur con le dovute cautele di riduzione della dose nei soggetti che presentano una compromissione della funzionalità epatica, il paracetamolo è considerato un trattamento di prima linea nella terapia farmacologica del dolore ed è posizionato al primo gradino nella scala OMS del trattamento del dolore cronico. In casi di avvelenamento si utilizza come antidoto l'acetilcisteina in dosi elevate (140 mg/kg come dose di carico seguita da 70 mg/kg ogni 4 ore). Glutazione ridotto in endovena.

**Arilacetici** (Diclofenac, *Voltaren*). Efficace, rapido, no per uso cronico.

**Propionici** (Ketoprofene, Ibuprofene, *Cibalgina*, Naprossene). Meglio tollerati dei salicilati, Naprossene 20 volte più potente.

**Oxicam** (Piroxicam, *Feldene*).

I fans possono alterare alcune funzioni, hanno quindi *effetti collaterali*:

- possono causare danni al tessuto intestinale (in quanto le prostaglandine producono il muco gastrico che lo protegge);
- problemi ai reni;
- inibizione a livello delle piastrine.

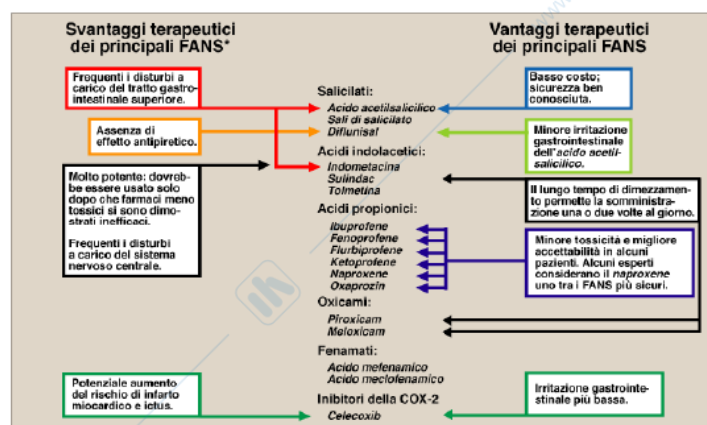
**Effetti gastrointestinale (COX-1).** Ulcerazione gastrointestinale e intolleranza soprattutto significativo effetto collaterale che limita l'uso di FANS. Si stima che 2-4% dei consumatori cronici di FANS sviluppino sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore fino a 20.000 decessi all'anno. PGI 2 e PGE 2 fungono da agenti citoprotettivi a livello della mucosa gastrica, attraverso l'inibizione della secrezione acida miglioramento del flusso sanguigno della mucosa, stimolazione di secrezione di bicarbonato e muco.

Co somministrazione di misoprostolo, un analogo sintetico della PGE 1

**Danno renale.** Nei pazienti non trattati la sintesi di PG antagonizza gli effetti vasocostrittori a livello renale, quindi nei pazienti trattati con acido acetilsalicilico i FANS inibiscono la sintesi di PG; azione vasocostrittrice e mantenimento flusso ematico renale (neonati e anziani).

**Reazioni cutanee,** effetti indesiderati frequenti, in particolare con sulindac, possono essere eritematose leggere, orticaria e aumentata fotosensibilità o, in alcuni casi, potenzialmente letali.

### Vantaggi e svantaggi dei principali FANS



## FARMACI ANTI-Infiammatori STEROIDE (GLUCOCORTICOIDI).

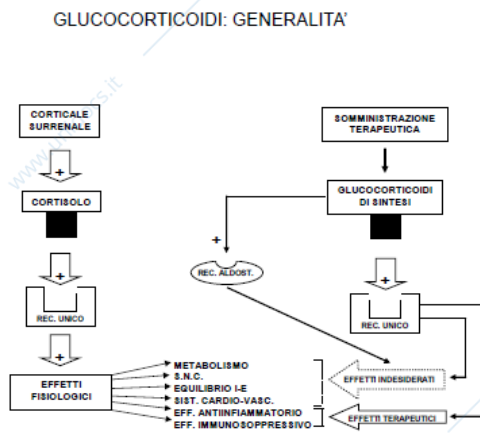
La molecola di questi farmaci antiinfiammatori ha un nucleo steroideo, vengono utilizzati anche come antipiretici ma la loro funzione è principalmente quella di antiinfiammatori.

Oltre che essere farmaci i glucocorticoidi vengono prodotti dal nostro organismo, sono quindi molecole *endogene*, in particolare la molecola in questione è il **cortisolo**.

Il cortisolo è prodotto dalla corteccia surrenale ed è il rappresentante endogeno dei glucocorticoidi (o *corticosteroidi*). Gli ormoni della corteccia *del surrene* sono:

- *glucocorticoidi*, ormoni steroidei a 21 atomi di carbonio, sono stimolatori della gluconeogenesi, e sono una risposta di adattamento dell'organismo allo stress e sono antiinfiammatori;
- *mineralcorticoidi*, ormoni a 21C e stimolano la ritenzione di  $\text{Na}^+$  e l'escrezione  $\text{K}^+$ ;
- *androgeni*, responsabili della differenziazione sessuale ed oncogenesi.

Tutti gli ormoni steroidei derivano da ciclopentanoperidrofentrene (17C e 4 anelli).



I *corticosteroidi* sono ormoni sintetizzati dalla corticale del surrene a partire dal colesterolo e regolano il *metabolismo glicidico, proteico, lipidico e idromineraie*.

Servono per mantenere l'omeostasi dell'organismo e vengono secreti in condizioni di stress (endogene e esogene) e si dividono in mineralcorticoidi e glucocorticoidi. La regolazione biosintetica dei glucocorticoidi è regolata da ipotalamo e ipofisi, i mineralcorticoidi sono sotto il controllo dell'angiotensina II che deriva dall'angiotensinogeno. L'unico mineralcorticoide del nostro organismo è l'*aldosterone*, responsabile della regolazione della diuresi.

Gli ormoni steroidei non sono immagazzinabili ma vengono liberati nel plasma appena sintetizzati, sono

liposolubili e perciò richiedono proteine di trasporto, che sono:

- per i glucocorticoidi è l'*α-globulina*, la sua presenza determina la permanenza in circolo;
- per i mineralcorticoidi è l'*albumina* e sono rapidamente eliminati;
- gli androgeni sono captati da *gonadi* e trasformati in altri ormoni sessuali.

Il livello di ormone in circolo è determinato dalla velocità di sintesi e dalla presenza della proteina di trasporto. Una volta che questi ormoni raggiungono il loro target agiscono sui recettori che si trovano nel citoplasma cellulare (*recettori citoplasmatici*), queste molecole lipidiche sono in grado di attraversare liberamente la membrana e di interagire con il loro recettore citosolico e trasmettere il segnale. Questi recettori citoplasmatici si comportano da *fattori di trascrizione*, ossia, il complesso ormone-recettore lega una regione del DNA e promuovono o inibiscono la trascrizione di uno o più geni.

A livello renale il cortisolo è convertito in *cortisone*, che ha un'attività molto inferiore rispetto al cortisolo. Il cortisolo e i glucocorticoidi sono entrambi sotto il controllo dell'**ACTH (adreno cortico tropic hormone)**, conosciuto anche come *corticotropina* originato dall'ipofisi anteriore ed ha

- ritmo diurno (è prodotto in quantità per 10 volte maggiore la mattina rispetto la sera);
- proteina di trasporto il *cortisol binding protein (CBG)*;
- emivita di 100 minuti.

L'ormone adrenocorticotropo è un ormone proteico. Viene sintetizzato a partire dalla proteina pro-opiomelanocortina (POMC). L'ACTH ha come bersaglio la zona corticale della ghiandola surrenale e stimola la formazione di corticosteroidi, in particolare di aldosterone, di glucocorticoidi che influenzano il metabolismo degli zuccheri (tra cui il più importante è il cortisolo) e gli androgeni, che hanno una funzione muscolarizzatrice. Il cortisolo è anche chiamato "*ormone dello stress*" controlla il ritmo sonno\veglia e non viene prodotto in maniera costante a causa della discontinuità della secrezione di ACTH dell'adenoipofisi: è presente in maggiore quantità alla mattina e in minore quantità alla sera. Questo accade perché una secrezione costante di questi ormoni provocherebbe un abbassamento della sensibilità dei recettori degli

organi bersaglio. L'ACTH non è presente in nessun prodotto farmaceutico sia per l'indisponibilità sia per i suoi effetti, allucinogeni e mortali, se assunta per via orale.

Ci sono molecole in grado di inibire l'idrogenasi impedendo che il cortisolo venga trasformata in cortisone, uno di questi è contenuto nella liquirizia. Grandi quantità di liquirizia pura possono portare ad un aumento della pressione sanguigna in quanto incrementa la quantità di cortisone in circolo.

**MECCANISMO D'AZIONE.** La produzione giornaliera fisiologica di questa sostanza si aggira sui 20mg e i loro effetti sull'organismo sono svariati:

- effetti sul metabolismo glucidico* sono rappresentati da un aumento della gluconeogenesi epatica e conseguente aumento della glicemia (**effetto diabetogeno**);
- effetti sul metabolismo proteico*, sono di inibizione della sintesi proteica, aumento del catabolismo delle proteine, rallentamento dello sviluppo (nei bambini piccoli), riduzione della massa muscolare, osteoporosi per aumento dell'attività di riassorbimento osseo e aumento della secrezione di amminoacidi per via urinaria;
- effetto sul metabolismo dei lipidi*, con aumento della lipolisi e redistribuzione del tessuto adiposo in volto, nuca e visceri;
- aumento* della ritenzione di sodio e acqua e maggiore escrezione renale di potassio;
- effetti sulla secrezione ghiandolare* riguardano l'aumento della sudorazione, salivazione, maggiori secrezione delle ghiandole sebacee e di succo gastrico (con pericolo di ulcera);
- sul sangue* si ha un aumento della coagulabilità ematica (diminuzione sintesi di PAF) e diminuzione di linfociti ed eosinofili;
- effetti centrali* possono portare a leggera stimolazione ed euforia, senso di gratificazione ma anche insonnia.

**EFFETTI FARMACOLOGICI.**

GLUCOCORTICOIDI: EFFETTI FARMACOLOGICI E MECCANISMI COINVOLTI

**EFFETTI FARMACOLOGICI**

- 1) INIBIZIONE DELLA FASE VASCOLARE DELL'INFIAMMAZIONE
- 2) INIBIZIONE DELLA FASE CELLULARE DELL'INFIAMMAZIONE
- 3) INIBIZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA CELLULARE ED UMORALE

**CELLULE BERSAGLIO**

**AZIONI**

MACROFAGI E MONOCITI	- INIBIZIONE PLAZ - INIBIZIONE SINTESI CITOCHINE (IL, TNF) - STIMOLAZIONE SINTESI PROTEINE PER ATTIVAZIONE FAGOCITOSI DEI GRANULOCITI
CELLULE ENDOTELIALI	- INIBIZIONE ELAM-1, ICAM-1 - INIBIZIONE PLAZ - INIBIZIONE SINTESI CITOCHINE (IL, TNF)
BAEOFILI E MASTOCITI	- INIBIZIONE DELLA PLAZ E DEL RILASCIO DI ISTAMINA
FIBROBLASTI	- INIBIZIONE PLAZ - INIBIZIONE DELLA PROLIFERAZIONE
LINFOCITI	- INIBIZIONE SINTESI CITOCHINE
GRANULOCITI	- INIBIZIONE PLAZ

**MECCANISMO D'AZIONE MOLECOLARE**

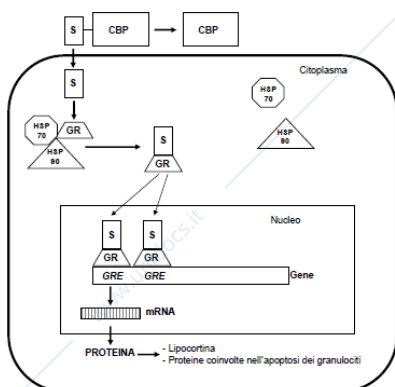
- STIMOLAZIONE E INIBIZIONE SINTESI PROTEICA

I corticosteroidi vanno ad agire sul processo infiammatorio, inibendo le cellule coinvolte, la loro proliferazione e secrezione.

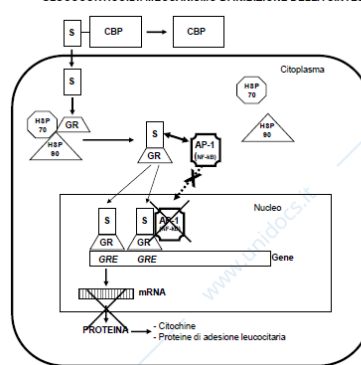
I cortisonici hanno azione antiinfiammatoria e antiallergica, principalmente per induzione della sintesi dell'enzima lipocortina, che inibisce la fosfolipasi A2 che converte i fosfolipidi di membrana in AA che, a sua volta tramite gli enzimi LOX e COX viene convertito nei mediatori dell'infiammazione.

Nell'organismo gli steroidi sono in circolo legati alla proteina CBP, nel momento in cui questo complesso entra nella cellula si lega al recettore cellulare (GR). Prima dell'arrivo dello steroide il recettore citosolico è legato ad HSP80 E HSP70 che nel momento in cui avviene il legame recettore-steroidi si staccano e dimerizzano. Il complesso è così attivo e può entrare nel nucleo dove funge da fattore di trascrizione. Il complesso recettore-steroidi non funziona da fattore di trascrizione nel nucleo ma può interagire nel citoplasma con un altro fattore di trascrizione come AP-1 impedendo la sua attività.

GLUCOCORTICOIDI: MECCANISMO DI STIMOLAZIONE DELLA SINTESI PROTEICA



GLUCOCORTICOIDI: MECCANISMO DI INIBIZIONE DELLA SINTESI PROTEICA



I geni regolati dai glucocorticoidi sono:

- Aumento della trascrizione genica di *lipocortina-1 (annexina-1)*,  $\alpha 2$ -adrenoceptor, *proteina inibitoria dei leucociti secretori (CC10)*, *IL-R11*, *IL1ra*, *IkB- $\alpha$* .
- Diminuzione della trascrizione, *citochine (IL-1, IL-2, IL-3...)*, *chemochine*, *enzimi (COX-2)*, *molecole di adesione*, *recettori*.

Le azioni regolatorie dei glucocorticoidi sono svolte su:

-*ipotalamo e ipofisi anteriore*, azione a feedback negativo che porta alla diminuzione della produzione dei glucocorticoidi endogeni;

-*eventi vascolari*, ridotta vasodilatazione;

-*eventi cellulari*, nelle aree infiammante, diminuzione del numero ed attività dei leucociti, nelle aree di infiammazione cronica, diminuita attività dei monociti, diminuita angiogenesi e fibrosi, nelle aree linfoidi, diminuita espansione clonale delle cellule T e B;

-*mediatori infiammatori ed autoimmuni*, diminuita produzione di molte citochine ed interleuchine, ridotta generazione di eiconanoidi, diminuita produzione IgG;

-*effetti complessivi*, riduzione dell'infiammazione cronica e reazioni autoimmuni, ma anche

rallentamento della guarigione e diminuzione degli aspetti protettivi della risposta infiammatoria.

**Caratteristiche e impieghi.** Vengono utilizzati principalmente nella terapia antiinfiammatoria e antiallergica, in caso di asma o infiammazioni (artriti). Si usano anche per la malattia di Addison (insufficienza corticosurrenalica cronica caratterizzata da iperpigmentazione, senso di debolezza, perdita di peso, in questi soggetti anche banali stimoli infettivi o traumatici possono portare allo shock). Si usano anche nella prevenzione della sindrome del rigetto (dopo trapianto d'organi, per il loro effetto immunosoppressivo) e infine in vari tipi di malattie del sangue e della cute. Per quanto riguarda l'azione antiallergica, i cortisonici non sono utili in caso di shock anafilattico (in tal caso si usa adrenalina) ma più che altro sono utili in un secondo momento, in quanto riducono la produzione di anticorpi (per inibizione della sintesi proteica) diminuiscono il numero di linfociti, eosinofili e basofili e inibiscono la formazione, deposito e rilascio di istamina da parte dei basofili.

Per quanto riguarda gli impieghi vengono utilizzati come terapia sostitutiva e come terapia antiflogistica (*uso topico*, pruriti, eczemi, psoriasi e *uso sistemico*, malattia del collagene come artrite reumatoide, lupus, eritematosus, malattie allergiche come febbre da fieno, orticaria, shock anafilattico, asma bronchiale e malattie dell'intestino, coliti ulcerose e malattia di Crohn)

#### PRINCIPALI USI TERAPEUTICI DEI GLUCOCORTICOIDI

##### TERAPIA SOSTITUTIVA

INSUFFICIENZA SURRENALICA ACUTA  
INSUFFICIENZA SURRENALICA CRONICA

##### TERAPIA DI MALATTIE INFIAMMATORIE E/O SU BASE IMMUNITARIA

MALATTIE REUMATICHE  
MALATTIE RENALI  
MALATTIE ALLERGICHE  
ASMA BRONCHIALE  
MALATTIE INFETTIVE (componente infiammatoria)  
TRAPIANTI D'ORGANO  
MALATTIE CUTANEE

##### NEOPLASIE

LINFOMA DI HODGKIN  
LEUCEMIA LINFATICA CRONICA  
RIDUZIONE EDEMA IN TUMORI DEL S.N.C., MEDIASINO SUPERIORE, MIDOLLO SPINALE

##### ALTRO

TERAPIA DEL VOMITO DA ANTINEOPLASTICI

#### Elenco dei Farmaci Cortisonici (corticosteroidi)

Cortisone,  
Cortisolo,  
Baclometasone,  
Flumetasone,  
Triamcinolone,  
Flunisonide,  
Budesonide,  
Fluocinolone,  
Fluticasone,  
Prednisone,  
Prednisolone,  
Metilprednisolone,  
Meprednisone,  
Idrocortisone,  
Betametasona,  
Desametasona,  
Parametasona

Categoria: Ormoni/Antiinfiammatori

**FARMACOCINETICA.** Sono secreti dalla *corteccia surrenale* (quelli naturali), oppure dati per via *topica*, *orale* o *iniettabile*. Legano una globulina ematica, hanno tempo di dimezzamento attorno ad *1 ora e mezza*, e sono metabolizzati *nel fegato* e *nel rene*.

**EFFETTI COLLATERALI E AVVERTENZE.** Una singola dose di cortisonico, anche molto elevata, è praticamente priva di effetti tossici. L'uso prolungato di tali farmaci determina *insufficienza surrenalica*, che può divenire anche mortale. Come i FANS, anche i cortisonici possono causare danni alla mucosa gastrica, sia per azione

diretta che per interferenza col metabolismo di AA e diminuzione del numero di prostaglandine, che hanno un effetto mucoprotettivo. Altri effetti indesiderati sono la *ridistribuzione di grasso corporeo* verso volto e

#### GLUCOCORTICOIDI: EFFETTI INDESIDERATI

PRINCIPALI EFFETTI INDESIDERATI DELLA TERAPIA CRONICA CON GLUCOCORTICOIDI SOMMINISTRATI PER VIA SISTEMICA

##### - DA SOSPENSIONE DELLA TERAPIA

FREQUENTE RICOMPARSA DELLA MALATTIA DI BASE  
INSUFFICIENZA SURRENALICA ACUTA (SOSPENSIONE BRUSCA)

##### - IN CORSO DI TERAPIA

IPERGlicEMIA  
RITARDO DELLA CRESCITA NEI BAMBINI  
PREDISPOSIZIONE A INFEZIONI/NEOPLASIE  
IPERTENSIONE ARTERIOSA  
DISTURBI DELL'EQUILIBRIO IDRO-ELETTROLITICO  
EFFETTI SULLA CRASI EMATICA  
ASTENIA  
OSTEOPOROSI  
MODIFICAZIONI DELL'ASPETTO FISICO  
DISTURBI DEL COMPORTAMENTO

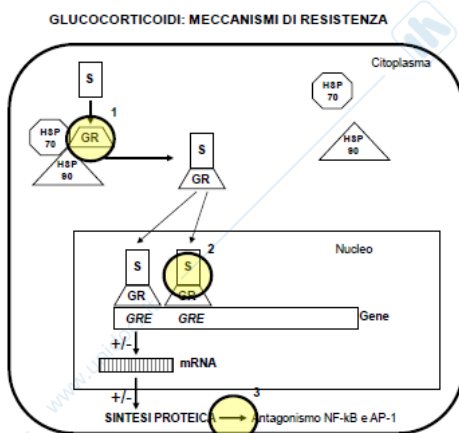
## REAZIONI AVVERSE

1. Patologie infettive
2. Lesioni alla mucosa gastrica (ulcere peptiche non indotte direttamente)
3. Ritenzione idrica
4. Effetto iperglicemizzante
5. Osteoporosi (ridotto assorbimento intestinale di calcio)
6. Effetti oftalmici (cataratta nei pazienti affetti da artrite reumatoide)
7. Effetti sul SNC (euforia, insonnia)

nuca, e assottigliamento muscolare (*sindrome di Cushing*), l'*osteoporosi*, l'*iperglicemia* e la *diminuzione della resistenza alle infezioni*, che può portare a stati come la candida orale. Possa avere inoltre *effetti mineralcorticoidi* (ritenzione di sodio ed acqua per legame sui recettori dell'aldosterone) ed effetti coagulanti sul sangue. Altri effetti indesiderati sono l'aumento del tempo di cicatrizzazione delle ferite, comparsa o peggioramento dell'acne ed effetti di irsutismo. La terapia va *interrotta gradualmente*. I cortisonici sono contrindicati in casi di ulcera, scompenso cardiaco, osteoporosi e ipertensione.

**Resistenza ai glucocorticoidi.** Vi sono dei meccanismi di resistenza che si manifestano in malattie infiammatorie croniche, riguarda solo gli effetti antiinfiammatori dei glucocorticoidi. Raramente è assoluta,

più spesso è relativa ed ha implicazioni cliniche. I meccanismi non sono ancora chiari. La resistenza ai glucocorticoidi è una condizione rara, caratterizzata dalla resistenza ai glucocorticoidi dei tessuti bersaglio, che può essere sistemica o parziale. L'aumento compensatorio delle concentrazioni dell'ormone adrenocorticotropo circolante (ACTH) comporta una maggiore produzione degli steroidi del surrene, con attività mineralcorticoide e\o androgenica. Il difetto molecolare della resistenza ai glucocorticoidi consiste in mutazioni nel gene GR che ostacola la trasduzione dei segnali dei glucocorticoidi e ne modifica la sensibilità tissutale.



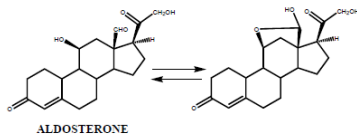
- 1) Alterazioni quantitative e qualitative del recettore
- 2) Alterazione del legame tra glucocorticoidi e recettore a livello nucleare (per aumento p38 MAPK)
- 3) Incapacità di antagonizzare l'attivazione di geni pro-infiammatori indotta da NF-kB e AP-1

**MINERALCORTICOIDI (aldosterone).** I mineralcorticoidi si trovano sotto il controllo del sistema renina-angiotensina, è stimolati da ipotensione e dieta priva di Sali mentre è inibito da ipertensione e dieta ricca di sali. La sua stimolazione ha come effetto il riassorbimento tramite trasporto attivo di  $\text{Na}^+$  nel rene. Ad esso sono associate patologie come la *sindrome di Conn (aldosteronismo primario)*, collegata a ipertensione basso  $\text{K}^+$  e alto  $\text{Na}^+$ ; e *malattia di Addison*, associato alla diminuzione delle secrezioni di aldosterone, con aumento della perdita di sodio, ridotta pressione osmotica, passaggio di fluidi nel comparto intracellulare, diminuzione dell'escrezione del potassio.

I recettori per aldosterone sono presenti soltanto in pochi organi bersaglio: *rene, colon, e vescica*. Le cellule con i recettori per i mineralcorticoidi contengono anche l'enzima 11-beta idrossi-steroidi deidrogenasi. Questo enzima trasforma i glucocorticoidi in metaboliti con bassa affinità per i recettori dei mineralcorticoidi; in tal modo queste cellule sono influenzate solo dai mineralcorticoidi.

Recettori nucleari che promuovono *aumento* dei canali del sodio e *aumento* del numero di molecole di  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasi}$ .

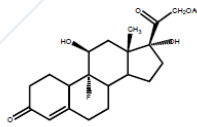
**Mineralcorticoidi naturali**



ALDOSTERONE

Agiscono sui tubuli renali promuovendo il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}_2\text{O}$  dal liquido tubulare al plasma e l'eliminazione di  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ . Diminuzione dell'assorbimento intestinale di  $\text{Ca}^{2+}$  → ipocalcemia

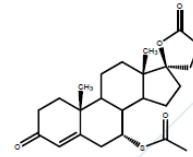
**Mineralcorticoidi di semisintesi**



Fludrocortisone

Utilizzato nel trattamento (assunto per os.) del morbo di Addison viene usato anche come antinfiammatorio.

**Antagonisti**



SPIRONOLATTONE

Leva i recettori dell'aldosterone e provoca diuresi con maggior escrezione di sodio e ritenzione di potassio

**OPPIOIDI**

Gli oppioidi sono farmaci usati nella gestione del dolore, derivano dall'*oppio*, un lattice gommoso ottenuto dall'incisione della capsula del *Papaver Somniferum*, dove sono presenti *alcoloidi* (sostanza di natura basica). Una degli alcaloidi naturali del papavero è la *morfina*.

Gli *oppiacei* sono composti strutturalmente correlati a prodotti ritrovati nell'oppio che includono alcaloidi naturali della pianta e composti semi-sintetici. Gli oppioidi sono sostanze che, indipendentemente dalla struttura, hanno proprietà farmacologiche simili a quella degli oppiacei, che possono essere anche endogeni, che sono i ligandi naturali dei recettori per gli oppioidi.

Il *dolore* è definito come una sensazione spiacevole ed esperienze emotiva negativa associata a un danno tissutale potenziale o reale o comunque in rapporto a tale danno. Il dolore consiste di 3 fasi:

- **Meccanismo di trasduzione periferica**, tramite nocicettori periferici. La nocicezione avviene attraverso il sistema afferente formato da recettore, dalle vie di conduzione centrate e dai centri di integrazione e interpretazione e tramite sistema efferente che comprende le vie e i centri del controllo endogeno del dolore diretto a modulare l'input algogeno (che determina stimoli dolorifici). Consiste quindi nel rilascio di sostanze (mediatori) che attivano fibre sensitive di piccolo calibro (Aδ e fibre C);
- **Meccanismo della trasmissione**, attraverso vie di trasmissione specifiche e centri preposti all'elaborazione degli input algici a partenza periferica;
- **Meccanismo della modulazione**, vie discendenti responsabili di meccanismi endogeni di modulazione e controllo dell'informazione dolorosa a più livelli.

**Recettori.** I recettori sono le strutture periferiche nella quali gli stimoli meccanici, termici, chimici ecc.. vengono trasformati in potenziali d'azione che poi potranno essere avvertiti come dolorosi.

**Recettori nocicettivi:** devono essere silenti in assenza di dolore e avere una soglia di eccitabilità più alta in modo da essere attivati solo da stimoli dolorosi.

**Meccanocettori:** sono attivati da stimoli di tipo meccanico, e presenti solo sulla cute, connessi con fibre afferenti Aδ.

**Recettori polimodali:** sono attivati da stimoli di varia natura (pH, pressione, temperatura..), sono presenti sia sulla cute che nei tessuti profondi e nei visceri e sono molto sensibili alle variazioni del microambiente biochimico.

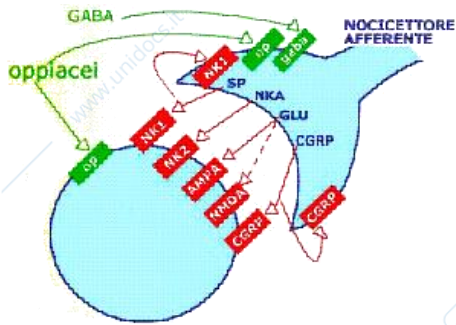
**Recettori viscerali del dolore:** sono coinvolti nella regolazione riflessa delle funzioni del visceri stesso.

Lungo il percorso alla periferia alla corteccia cerebrale (dove avviene la percezione del dolore) il messaggio nocicettivo attraversa tre aree fondamentali

- *Midollo spinale;*
- *Tronco cerebrale*
- *Talamo.*

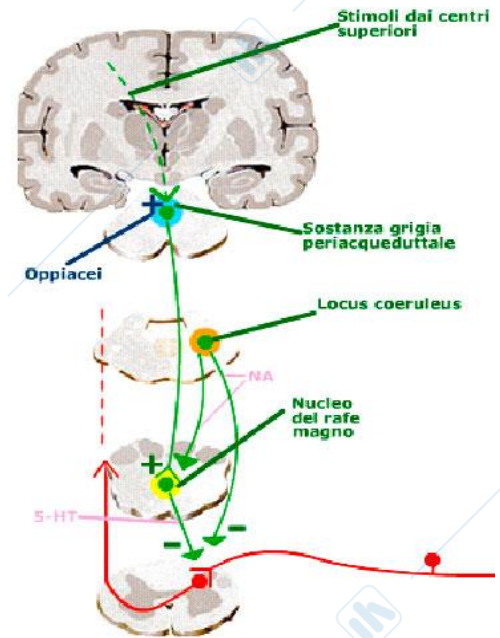
**FIBRE NERVOSE**

Tipo di fibra	Funzione	Diametro micron	Velocità conduz. m/ sec	
A	α	Propriocezione, moto	12-30	70-120
	β	Tatto, pressione	5-12	30-70
	γ	Motrici (fusi m.)	3-6	15-30
B	δ	Dolore, temperatura	2-5	12-30
		Pregangliari Sist. autonomo	0.5-2	3-15
C		Dolore	0.4-1.2	0.5-2



**Midollo spinale.** La trasmissione degli impulsi nocicettivi dal neurone periferico a quello spinale (prima napsi spinale) avviene grazie ad alcuni mediatori eccitatori. I più importanti sono la *sostanza P (SP)*, il *glutammato (GLU)* e il *CGRP (calcitonin gene-related peptide)* e la *neurochinina A (NKA)*. Gli oppiacei inibiscono la trasmissione spinale sia livello post sinaptico sia pre sinaptico. L'effetto inibitorio degli interneuroni GABAenergici si esplica sulla terminazione pre sinaptica.

**Modulazione discendente.** Le vie inibitorie discendenti partono da alcuni nuclei del tronco cerebrale (locus coeruleus e nucleo del rafe magno) e raggiungono i neuroni spinali. I neurotrasmettitori coinvolti sono la *noradrenalina (NA)* e, soprattutto, la *serotonina (5-HT)*. I neuroni serotoninergici del nucleo del rafe magno vengono attivati anche da fibre provenienti dal grigio periacqueduttale (PAG), un'area mesencefalica particolarmente ricca di recettori per gli oppiacei.

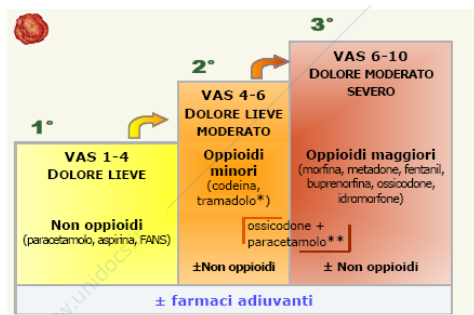


La *nocicezione* è il risultato di una somma algebrica. L'insità dell'informazione nocicettiva alla corteccia cerebrale è la risultante di tutti i fenomeni eccitatori (*trasmissione* attraverso le vie ascendenti) e inibitori (*modulazione* segmentaria e discendente) che si svolgono nel sistema nervoso centrale.

**STRATEGIA TERAPEUTICA CONTRO IL DOLORE.**

Il dolore viene misurato tramite una scala chiamata scala Vas.

Gli oppioidi a livello *periferico* non ha nessuno effetto, gli effetti sono solo centrali. Sul riverbero afferivo del dolore ha un effetto marcato, ha infatti un importante funzione di controllo nelle aree limbiche.

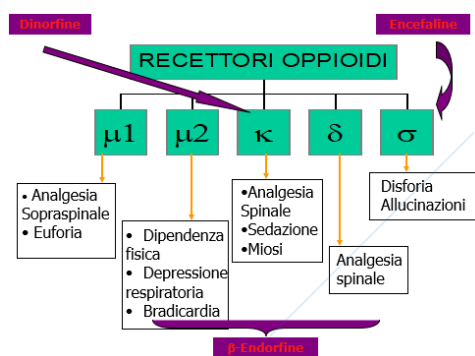


Gli **oppioidi** sono prescritto come analgesici, anestetici e agenti antidiarroici o inibitori della tosse. I principali opiodi endogeni sono :

- *leu-encefalina;*
- *beta-endorfina;*
- *meta-encefalina;*
- *dinorfina.*

Altri oppioidi sono la *morfina* (naturale), *eroina* (semisintetici), *metadone* (sintetico).

Gli oppioidi endogeni ed i farmaci oppioidi condividono gli stessi recettori e tali recettori si suddividono nelle seguenti classi e sottoclassi:



- recettori  $\mu$  (suddivisi in  $\mu 1$  e  $\mu 2$ );
- recettori  $\kappa$  (suddivisi in  $\kappa 1$ ,  $\kappa 2$ , e  $\kappa 3$ );
- recettori  $\delta$  (suddivisi in  $\delta 1$  e  $\delta 2$ );
- recettori  $\sigma$ .

L'*analgesia* da oppioidi ha un'efficacia sulla componente affettiva del dolore a dosi più basse di quelle necessarie a modificare la componente sensoriale (input nocicettivo). Ha una maggiore efficacia sul dolore cronico (come un danno tissutale, informazioni) che su quello acuto, intermittente (come il movimento di articolazione infiammatoria). Mentre

ha una scarsa efficacia sul dolore neuropatico (lesioni dei nervi o loro compressioni o alterazioni della loro funzione). Non causano nessuna alterazione di altri input (tatto, temperatura, propriocezione) e non c'è perdita di coscienza, piuttosto una possibile sonnolenza. Il risultato è che il paziente riferisce che il dolore è passato o che se ancora presente è diventato più tollerabile.

**Effetti gratificanti:** disinibizione del sistema DA mesolimbico con attivazione dei circuiti del piacere, il risultato è non l'euforia ma uno stato di benessere generato dall'allontanamento di ogni forma di dolore (anche morale).

**Effetti vegetativi.** Gli oppioidi hanno effetto su:

- sistema respiratorio, un effetto inibitorio  $\mu$  e  $\delta$  sui centri del respiro con una riduzione dose-dipendente della frequenza del respiro (attenzione in pazienti con BPCO, la morfina può avere effetti positivi sulla BPCO, il meccanismo non è chiaro potrebbe essere centrale, periferico o dipende da riduzione dell'ansia. Gli oppioidi riducono la risposta ventilatoria a CO<sub>2</sub> e ipossia, ma la morfina riduce il consumo di ossigeno. Attenzione anche ad altre patologie respiratorie e all'assunzione contemporanea di sedativi) La depressione respiratoria è modesta alle dosi terapeutiche, ma è la principale causa di morte nella terapia con oppioidi. Si ha anche un'inibizione del centro della tosse che porta a una depressione del riflesso della tosse.
- Oculare, disinibizione dell'output parasimpatico per inibizione di un freno GABA che porta alla miosi.
- Gastrointestinale, stimolazione dei chemiocettori del centro del vomito che porta nausea e vomito con aumento della stimolazione vestibolare. Riduzione della motilità GI con conseguente stipsi dal 40 al 95% dei casi. Causano anche contrazioni dell'Oddi che porta contro-indicazioni nelle coliche renali.
- Cardiocircolatorio, si ha rilascio di istamina dei mastociti con una vasodilatazione periferica e ipotensione ortostatica.
- Endocrino, i recettori oppioidi dell'asse ipotalamo-ipofisi portano ad un'inibizione di ormoni:
  - ACTH e cortisolo hanno come risposta una minore resistenza allora stessi;
  - ormoni sessuali (LH, FSH, testosterone), portano ad una diminuzione delle libido, dismenorrea e amenorrea;
  - inibizione del sistema DA tuberoinfundibolare con iper-prolattinemia;
  - GH, ossitocina e ormone antidiuretico con diuresi da attivazione  $\kappa$ , ma aumento dell'ADH e contrazione della diuresi da attivazione  $\mu$ .
- Altri effetti:
  - Aumento del tono dello sfintere vescicale e diminuzione del tono detrusore con una inibizione della minzione (possibilità della necessità di cateterizzare).
  - Inibizione dell'iperattività della muscolatura uterina indotta da ossitocina, importante prestare attenzione nel parto.
  - Sudorazione, prurito e dilatazione dei vasi cutanei (da istamina) con arrossamento.
  - Soppressione del sistema immunitario.

### **FARMACI.**

Morfina, la morfina è un farmaco oppioide esogeno di estrazione vegetale, ricavato dal *Papaver somniferum*. È il più forte oppioide esogeno che agisce come agonista dei recettori principalmente  $\mu$ , ma anche  $\delta$  e  $\kappa$ .

- **Farmacocinetica.** Il suo assorbimento è buono per os (ma biodisponibilità ridotta e variabile) è preferibile la via parenterale. Il suo legame alle proteine plasmatiche è del 35% e il suo volume di distribuzione è di 31 l/kg (distribuzione). La biotrasformazione avviene a livello epatico, il suo metabolita principale è la morfina 6-glucuronide, attiva come analgesico. Viene eliminata per il 90% a livello renale immodificata per il 10-20%, a livello epatico per il 10% con circolo entero-epatico. Ha un'emivita di 2-3 ore.
- **Meccanismo d'azione.** La morfina blocca la liberazione dei mediatori alogeni (sostanza P) sulle terminazioni presinaptiche, attiva i neuroni dei centri soprassinali con impulsi inibitori sulle cellule del corno posteriore. Agisce direttamente nei potenziali eccitatori sopprimendoli:
  1. recettori  $\kappa$ , i morfincici agiscono su di essi riducendo la conduttanza per gli ioni calcio tramite chiusura diretta dei canali stessi.
  2. Recettori  $\mu$  e  $\delta$ , i morfincici si accoppiano alla proteina G che inibisce l'adenilciclastasi diminuendo l'AMPc intracellulare con apertura dei canali K<sup>+</sup> ed iperpolarizzazione della membrana.
  3. Recettori  $\sigma$ , sembrano modulare la trasmissione nocicettiva soprassinale mediante interazioni con recettori NMDA.

- **Farmacodinamica**, la morfina interagisce principalmente con i recettori oppioidi  $\mu$ - $\delta$ , i siti di legame per  $\mu$  sono distribuiti principalmente nel cervello e sono concentrati principalmente nell'amigdala posteriore, ipotalamo, talamo, nucleo caudato, putamen e alcune aree corticali. Si trovano anche sugli assoni terminali degli afferenti primari all'interno delle lamine e del midollo spinale e nel nucleo spinale del nervo trigemino. In particolare mimano l'azione delle endorfine, manifestano un'azione agonista nei confronti dei recettori oppioidi di tipo  $\mu$  e agoniste parziale nei confronti dei recettori  $\delta$  provocano, così, svariati effetti.

A livello *nervoso centrale* la morfina causa:

- o Analgesia, senza modificazione degli altri input sensitivi ridotta componente affettiva, spinale, vegetativa;
- o Disforia ( $\kappa$ ) o euforia (effetto indiretto dopaminergico);
- o Miosi (stimolazione III paio nervi cranici);
- o Effetto ipotalamo-ipofisari (effetti  $\mu$  e  $\delta$  indiretti) diminuisce CRF (e ACTH), GRF (e LH e FSH), aumentano invece prolattina e ADH;
- o Depressione dell'attività respiratoria ( $\mu$ );
- o Inibizione del riflesso della tosse;
- o Induzione del vomito (stimolazione CTZ).

A livello del *sistema cardiocircolatorio* causa ipotensione (istamina mediata?)

A livello dell'*apparato digerente* ha effetti prevalentemente periferici come:

- o Diminuzione secrezione a attività propulsiva;
- o Aumento tono colon e sfinteri.

A livello dell'*apparato uro-genitale* causa:

- o Contrazione delle diuresi (diminuzione produzione urina, aumento tono detrusore e sfintere vescicale);
- o Diminuzione motilità uterina.

A livello della *cute* si verificano rossore e sudorazione (istamina).

A livello del *sistema immunitario* si verifica la diminuzione e attività dei leucociti

Può causare **tolleranza e dipendenza**. Viene indicata in caso di dolore terminale, neoplastico e post-operatorio. L'uso acuto richiede una diagnosi, l'uso cronico comporta tolleranza e dipendenza (indicazioni).

- **Precauzioni e controindicazioni**, sono dolore non diagnosticato, dolore ricorrente (cefalea), colica biliare, pneumopatie (asma, cor polmonare), shock, prostatismo. Il sovradosaggio può portare a come miopia e bradipnea.

La morfina può essere *somministrata* tramite via intramuscolare, endovenosa, inalatoria, intratecale, sniffato, via sottocutanea, rettale e per via orale. Inoltre non ha effetto tetto, l'unica sua limitazione è data dagli eventuali effetti collaterali.

**Codeina**. la codeina è anch'essa un alcaloide naturale del papavero anche se viene prodotta soprattutto per via sintetica, possiede il 20% dell'azione analgesica della morfina. Viene utilizzato molto come analgesico per dolori di intensità medio-bassa, ma soprattutto come antitussigeno. È spesso venduta in associazione al paracetamolo, e la sua forma farmaceutica può essere in gocce, in compresse. I principali effetti collaterali si hanno a livello gastroenterico (nausea vomito e stipsi) e livello di SNC (astenia e cefalea) un frequente effetto collaterale è la sonnolenza.

Ha una buona biodisponibilità quando somministrata tramite via orale, e viene convertita dal CYP2D6 (ha effetto analgesico). Ha scarsa affinità per i recettori oppioidi, elevata affinità per i recettori del centro della tosse. L'effetto antalgico è legato alla sua metabolizzazione, poiché la codeina in quanto tale ha bassissima affinità per i recettori oppioidi. Esistono metabolizzatori ultrarapidi in percentuali diverse a seconda delle popolazioni. Il 5-10% della popolazione manca del CYP2D6 per cui non metabolizza la codeina.

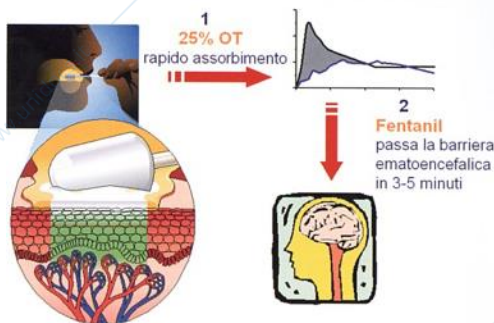
**Eroina**. L'eroina è una sostanza semi-sintetica ottenuta elaborando chimicamente la morfina, nell'organismo è rapidamente trasformata in morfina, ha una maggiore liposolubilità e più rapido attraversamento della barriera emato-encefalica (BEE). I suoi effetti sono simili alla morfina. Dopo un'iniziale stato di euforia e rilassatezza provoca malessere e dolori fisici diffusi, generando nel giro di poco tempo una fortissima dipendenza.

**Meperidina.** Ha una buona disponibilità, con preferenza per la via parenterale, ha un'elevata capacità di attraversare la BEE causando analgesia e concentrazioni sistemiche notevolmente ridotte. Ha minori effetti sull'intestino e sulla vescica. La sua emivita è breve ma presenza metaboliti con emivita lunga (normeperidina). È affine per i recettori  $\mu$  e  $\kappa$ , ma è meno potente della morfina. Può portare a sindrome eccitatoria con allucinazioni, tremori e convulsioni. Non c'è inibizione della motilità uterina ed ha un'analgesia di breve termine utile per il parto.

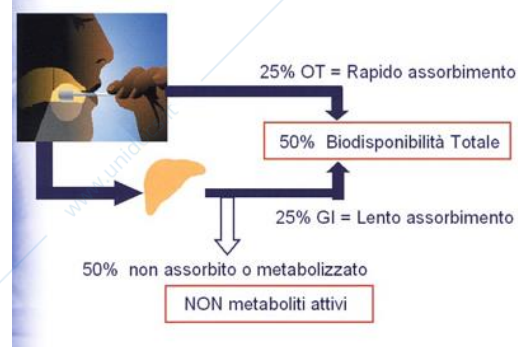
**Fentanil.** È 100 volte più potente della morfina, viene somministrato tramite cerotti transdermici con una possibile somministrazione epidurale in associazione con anestetici. Ha un'azione breve. Si tratta di un oppioide sintetico selettivo per  $\mu$  e privo di effetti istamino-liberatori. Il suo effetto analgesico è potente e consente la riduzione del dosaggio degli anestetici volatili. Usato in anestesia tramite via parenterale e nel dolore cronico tramite via transdermica.

### Natura Lipofila del Fentanil

Consente la somministrazione transmucosale



### OTFC: biodisponibilità



Il fentanyl transdermico è un'efficace alternativa alla morfina orale, ma va riservato ai pazienti con esigenze oppiacee stabili. È particolarmente utile per soggetti che non riescono ad assumere la morfina per bocca, in alternativa alla morfina sottocutanea.