



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatra

SIMPOSIO

IL DOLORE DEL CORPO E LA SOFFERENZA DELLA MENTE

La gestione del dolore cronico: farmacologia degli analgesici oppiacei

Pharmacology of opiate analgesics for chronic pain management

P. ROMUALDI, S. CANDELETTI

Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna

The opiate analgesic drugs currently represent the most powerful instrument in pain therapy and elicit their therapeutic action mimicking endogenous substances, the opioid peptides, natural ligands of the opioid receptors.

They interact with specific receptors, physiologically present in the CNS and in periphery, where they modulate different functions. Beside the well known function related to nociceptive transmission modulation, this system is also involved in the regulation of gastrointestinal, endocrine and autonomic functions, as well as in the mechanisms underlying reward, addiction and in memory and learning processes. Opiates are more and more diffusing in pain therapy and physicians should be able to control pain before this becomes intractable. The recent discovery of new opioid endogenous systems, like the nociceptin one, the development of alternative administration routes and of new drugs with less abuse liability, will allow better scientific understanding, better targeted therapy and a safer use of opiate drugs for the pharmacological control of pain.

The goals in this field of research are important and future knowledges will be able to help physicians to use therapeutic tools in the control of pain, before it becomes intractable.

Key words: Opiates • Chronic pain • Analgesia

I farmaci analgesici oppiacei rappresentano fino ad oggi lo strumento più potente nella terapia del dolore ed esplicano la loro azione terapeutica mimando sostanze endogene, i peptidi oppioidi, ligandi naturali dei recettori oppioidi.

Essi interagiscono con specifici recettori, fisiologicamente presenti a livello centrale e periferico, per modulare differenti funzioni. Accanto alla più nota funzione a carico della sensibilità nocicettiva, questo sistema è anche coinvolto nella regolazione di funzioni gastrointestinali, endocrine ed autonome, nei meccanismi di gratificazione, dipendenza, nonché nei processi di memoria ed apprendimento.

Dal punto di vista terminologico, la parola oppiaceo si riferisce a tutte le sostanze naturali contenute nell'oppio e a quelle di sintesi correlate chimicamente alla morfina, capostipite degli analgesici narcotici (il termine ora desueto è stato sostituito genericamente da oppiacei e ancor più recentemente, ma non correttamente, da oppioidi). Infatti, secondo lo sviluppo cronologico delle conoscenze sugli analgesici di questo tipo, intorno agli anni '80 si fece la distinzione tra oppiacei (i farmaci esogeni) ed oppioidi (le sostanze endogene che rappresentano i naturali ligandi dei recettori per gli oppioidi); da alcuni anni la terminologia anglosassone usa indistintamente "opioids" per indicare i farmaci che più giusta-



PACIN Editore

■ Corrispondenza: prof. Patrizia Romualdi, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna, via Innerio 48, 40126 Bologna, Italy - E-mail: patrizia.romualdi@unibo.it

mente si dovrebbero definire "opiates" e quindi oppiacei.

Nel 1973 si ottennero le prime evidenze sperimentali di specifici siti di legame per gli oppiacei nel cervello¹, nel 1975 furono identificate le prime due sostanze endogene (la met- e la leu-enkefalina) capaci di legare tali siti recettoriali². Immediatamente dopo furono identificate due ulteriori famiglie di peptidi oppioidi, le endorfine e le dinorfine. Nel 1976 venne pubblicata la prima classificazione farmacologica dei recettori oppioidi che proponeva sostanzialmente tre tipi designati con le lettere greche: μ (mu), κ (kappa) e δ (delta)³. Intorno al 1982 furono clonati i geni che codificano per i tre precursori dei peptidi oppioidi⁴ e che delinearono con precisione che tutti i peptidi oppioidi si possono ricondurre a tre famiglie corrispondenti ai tre precursori clonati. Negli anni 1992-1993 si clonarono infine i recettori oppioidi⁵⁻⁷ e si chiarì in maniera fino ad oggi inconfutabile che solo tre sono i recettori, appunto i μ , i κ e i δ . Nel corso degli anni precedenti, infatti, erano stati proposti come oppioidi altri tipi recettoriali: l'epsilon mai clonato, il sigma, successivamente clonato in due sottotipi, ma da considerarsi recettori non oppioidi.

Infine, nel 1994 è stato clonato un altro recettore oppioide, inizialmente definito ORL-1 o recettore orfano⁸, per il quale fu immediatamente dopo isolato il ligando endogeno cioè il peptide orfanina FQ o nocicettina^{9 10}, derivata da un precursore il cui gene fu clonato un anno più tardi¹¹.

La nomenclatura ufficiale più recente riporta la denominazione di: MOP, DOP, KOP per indicare rispettivamente i recettori μ , δ e κ , e quella di NOP per il recettore del peptide nocicettina, più recentemente identificato¹².

Dal punto di vista strutturale, i neuropeptidi oppioidi sono brevi sequenze di aminoacidi che svolgono funzioni di neurotrasmissione, di modulazione nei confronti dei trasmettitori classici o come neuro-ormoni. Essi rappresentano i ligandi naturali endogeni per i recettori oppioidi.

Tutti i peptidi oppioidi classici possono considerarsi appartenenti a tre famiglie: le enkefaline, le endorfine e le dinorfine. Ciascuna famiglia deriva da un distinto precursore (la proenkefalina, la prooppiomelanocortina e la prodinorfina).

La nocicettina possiede caratteristiche peculiari che la distinguono dagli altri peptidi oppioidi e che oggi, alla luce delle conoscenze acquisite, fanno ritenere che se dal punto di vista strutturale e filogenetico questo sistema endogeno faccia parte del sistema oppioide, dal punto di vista biologico e fisiologico rappresenta un sistema a sé, in grado di

operare un antagonismo funzionale nei confronti del sistema oppioide classico.

Per quel che concerne gli effetti degli oppiacei, la morfina e la maggior parte degli altri agonisti oppiacei usati in clinica esercitano i loro effetti attraverso il recettore oppioide μ ed influenzano un'ampia varietà di sistemi fisiologici. Essi producono analgesia, influenzano l'umore e i meccanismi di gratificazione, inoltre alterano le funzioni respiratorie, cardiovascolari, gastrointestinali e neuroendocrine. Anche gli agonisti dei recettori oppioidi δ possono produrre effetti analgesici.

Agonisti selettivi per il recettore κ producono analgesia agendo principalmente a livello spinale e possono causare una minore depressione respiratoria e miosi. Infine gli agonisti per i recettori κ producono disforia ed effetti psicomimetici al contrario degli agonisti μ che invece danno euforia. Nei circuiti neuronali che mediano sia l'analgesia sia la gratificazione, gli agonisti μ e κ hanno mostrato di avere effetti antagonisti.

I composti ad attività mista agonista-antagonista sono stati sviluppati nella speranza di un minor potenziale d'abuso e una minor depressione respiratoria rispetto alla morfina. In realtà è emerso che per lo stesso grado di analgesia, si può incorrere nella stessa intensità di effetti collaterali. Spesso con questi farmaci si assiste alla comparsa di un "effetto tetto" che limita la quantità di analgesia raggiungibile. Alcuni oppiacei agonisti-antagonisti, come la pentazocina e la nalorfina, possono produrre severi effetti psicomimetici non reversibili con l'antagonista naloxone (suggerendo che questi effetti indesiderati non siano mediati dai classici recettori oppioidi). Inoltre, la pentazocina e la nalorfina possono precipitare la sindrome astinenziale in pazienti tolleranti agli oppioidi e per tale motivo il loro impiego è attualmente molto limitato.

Analgesia

Nell'uomo, i farmaci oppiacei come la morfina producono analgesia, sonnolenza, variazioni dell'umore ed offuscamento mentale. Una caratteristica significativa dell'analgesia è che questa si attua senza perdita di coscienza. Quando una dose terapeutica di morfina è somministrata a pazienti con dolore, essi riportano che il dolore diviene meno intenso, o completamente scomparso; comunemente si presenta sonnolenza. Oltre al sollievo dall'angoscia, alcuni pazienti riferiscono euforia.

Quando la morfina è somministrata alla stessa dose in individui sani, privi di dolore, l'esperienza riferi-

ta può essere spiacevole. Gli effetti più comuni sono: nausea, vomito, sonnolenza, difficoltà d'idea-zione, apatia e riduzione dell'attività fisica. All'au-mentare della dose gli effetti soggettivi, analgesici e tossici, inclusa la depressione respiratoria, diven-tano più pronunciati. Normalmente, la morfina non possiede attività anticonvulsivante, non causa disarticolazione della parola, labilità emozionale, o evidente incoordinazione motoria¹³.

Il sollievo dal dolore indotto dagli oppiacei quali la morfina è relativamente selettivo in quanto si veri-fica senza influenzare altre funzioni sensoriali. Ti-picamente, i pazienti riferiscono di sentirsi a loro agio, anche se il dolore è ancora presente e la mor-fina e i suoi congeneri risultano più efficaci nell'al-leviare il dolore sordo e continuo rispetto a quello acuto e intermittente che può comunque essere controllato con un adeguato incremento delle dosi (come nel caso di dolore severo associato a coliche renali).

I farmaci oppiacei influenzano sia la capacità di tol-lerare il dolore sia l'entità della trasmissione degli impulsi nocicettivi ed è ampiamente provato che l'effetto analgesico degli oppiacei dipende diretta-mente dalla loro capacità di inibire la trasmissione centripeta delle informazioni nocicettive e di atti-vare i circuiti discendenti di controllo del dolore che dal mesencefalo proiettano alle corna dorsali del midollo spinale.

Benché gli oppiacei siano usati in clinica princi-palmente per le loro proprietà analgesiche, essi producono una grande varietà di altri effetti, do-vuti principalmente alla ampia distribuzione dei peptidi oppioidi e dei loro recettori nel cervello e in periferia. Alte dosi di oppiacei possono provo-care rigidità muscolare nell'uomo, possono in-fluenzare gli ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Gli oppiacei come la morfina deprimono la respi-razione, per un'azione diretta sui centri respira-tori cerebrali. La depressione respiratoria è avverti-bile anche con dosi troppo basse da influenzare lo stato di coscienza e aumenta progressivamente all'aumentare della dose. Nell'anziano, la morte per avvelenamento da morfina è quasi sempre do-vuto ad arresto respiratorio. Inoltre, la combina-zione di oppiacei con altri farmaci come anestetici generali, ansiolitici, sedativi ipnotici o alcol, può costituire un rischio maggiore di depressione respiratoria.

Nel paziente anziano, dosi terapeutiche di oppia-cei non alterano marcatamente la pressione san-guigna, la frequenza e il ritmo cardiaco. Tuttavia possono verificarsi ipotensione ortostatica e sveni-

mento dal momento che possono indurre vasodila-tazione periferica, riduzione delle resistenze peri-feriche e inibizione dei riflessi barocettivi. La dila-tazione periferica arteriolare e venosa prodotta da morfina coinvolge diversi meccanismi, tra i quali il rilascio di istamina¹³.

La morfina diminuisce le secrezioni biliari, pan-creatiche e intestinali e ritarda la digestione del ci-bo nell'intestino tenue. Le onde propulsive peri-staltiche nel colon sono diminuite o abolite dopo somministrazione di morfina e il tono è diminuito fino al punto di spasmo. Il risultato ritardo del pas-saggio del contenuto intestinale causa una consi-derevole disidratazione delle feci, che ritarda il lo-ro avanzamento attraverso il colon. Queste azioni, combinate con l'insensibilità ai normali stimoli sensoriali per il riflesso della defecazione, dovuti all'azione centrale del farmaco, contribuiscono alla costipazione tipica degli oppiacei¹³.

Lo sviluppo dei fenomeni di *tolleranza* e dipen-denza fisica a seguito di uso ripetuto costituisce una caratteristica tipica di tutti gli oppiacei. La tol-leranza all'effetto degli oppiacei si manifesta con una riduzione dell'efficacia del farmaco e con la necessità di aumentare la dose per produrre la stessa risposta fisiologica. La *dipendenza* si riferi-sce ad un complesso e poco conosciuto insieme di cambiamenti nella omeostasi di un organismo che causa un disturbo del suo equilibrio omeosta-tico quando il farmaco viene a mancare. Questo disturbo spesso si rivela quando la somministra-zione di un oppiaceo è interrotta bruscamente, causando il fenomeno della astinenza. Il termine inglese "addiction" si riferisce ad un quadro com-portamentale caratterizzato dall'uso compulsivo di una sostanza, da un impegno totalizzante foca-lizzato al suo reperimento ed al suo consumo. Tol-leranza e dipendenza sono risposte fisiologiche osservate in tutti i pazienti e non sono predittive della "addiction". Questi processi sembrano esse-re abbastanza distinti. Per esempio, il dolore da cancro spesso richiede trattamenti prolungati con alte dosi di oppiacei, determinando lo sviluppo di tolleranza e dipendenza. Ma l'abuso in questi casi è molto raro. Né la presenza di tolleranza e dipen-denza né la paura che questa può sviluppare do-vrebbero mai interferire con l'uso appropriato de-gli oppiacei. La somministrazione di oppiacei può essere interrotta in pazienti dipendenti, quando cessa la necessità dell'effetto analgesico, senza causare astinenza. Clinicamente, la dose può esse-re diminuita dal 10% al 20% ogni 2 giorni ed è eventualmente interrotta senza comparsa di sinto-mi o segni di astinenza.

Gli oppiacei strutturalmente correlati alla morfina sono levorfanolo, destrometorfanolo, butorfanolo, benzomorfanoli (pentazocina e bremazocina), metadonici (metadone, propossifene, destropossifene), fenilpiperidinici (fentanil). Inoltre per modificazione della molecola di tebaina sono stati prodotti la etorfina, l'ossicodone e la buprenorfina.

La morfina, come altri oppiacei, è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale ed oppiacei aventi un più elevato grado di lipofilia possono essere ben assorbiti anche per via mucosale (buccale, nasale) o addirittura transdermica.

La più importante via di trasformazione metabolica della morfina consiste nella coniugazione con acido glucuronico. Data la sua escrezione renale, il metabolita può dar luogo a fenomeni d'accumulo in pazienti con insufficienza renale, il che spiega l'elevata potenza e la lunga durata d'azione della morfina in soggetti con compromissione della funzione renale.

La codeina possiede un'affinità per i recettori oppioidi assai inferiore a quella della morfina e la sua azione analgesica è in gran parte ascrivibile alla sua parziale (ca. 10%) O-demetilazione a morfina.

Il tramadolo è un farmaco sintetico che si può ritenere strutturalmente correlato alla codeina, anche in virtù della presenza, in entrambe le molecole, di un anello aromatico metossilato. Il farmaco è efficace quanto morfina e meperidina nel trattamento del dolore da lieve a moderato, mentre risulta meno efficace di questi ultimi in condizioni di dolore severo o cronico. Il suo effetto analgesico viene attualmente attribuito ad una seppur ridotta affinità per i recettori oppioidi di tipo μ (ca. 6.000 volte meno della morfina) alla quale si aggiunge una attività di blocco della ricaptazione di noradrenalina e serotonina, a causa della quale il tramadolo non dovrebbe essere somministrato contemporaneamente ad inibitori delle monoaminoossidasi, antidepressivi triciclici o a SSRI (rischio di sindrome serotoninergica).

Morfina ed oppiacei possono indurre una varietà di effetti indesiderati che comprendono depressione respiratoria, nausea, vomito, vertigini, confusione mentale, disforia, prurito, stipsi, aumento della pressione nelle vie biliari, ritenzione urinaria ed ipotensione, come già accennato.

Esiste inoltre la possibilità di sviluppo di iperalgesia dopo l'esaurimento dell'effetto analgesico e le ragioni di questo fenomeno sono ancora oggetto di un'intensa attività di ricerca. Differenti fattori possono alterare la sensibilità individuale nei confronti degli oppiacei. Ad esempio, in condizioni di compromissione dell'integrità della barriera ema-

toencefalica o di sua immaturità (condizioni neonatali), oppiacei idrofili, come la morfina, possono produrre effetti inaspettatamente elevati.

La durata dell'effetto analgesico della morfina sembra inoltre aumentare con l'avanzare dell'età e l'insufficienza renale o malattie epatiche possono alterare possono dar luogo a fenomeni di accumulo di metaboliti attivi o ad aumento della biodisponibilità.

A causa della capacità di deprimere i centri respiratori, è sempre necessaria molta cautela nell'impiego di morfina ed oppiacei in soggetti con problemi respiratori di varia eziologia e nell'anziano. Inoltre, nel caso particolare di soggetti asmatici, bisogna anche tener conto della capacità dell'alcaloide di liberare istamina; in tal caso sono da preferire altri agonisti μ , come il fentanil, sprovvisti di questo effetto.

La meperidina o peptidina, strutturalmente definibile come una fenilpiperidina, esprime una potenza analgesica che, su base ponderale, è circa pari a 1/2-1/3 di quella della codeina ed è attualmente meno utilizzata rispetto al passato.

Il fentanil (anch'esso una fenilpiperidina) è un potente agonista del recettore μ (ca. 100 volte più della morfina), così come i suoi derivati sufentanil, alfentanil e remifentanil. Il fentanil è diffuso nella pratica anestetica a causa della sua rapidità d'azione e della breve durata degli effetti stessi. Le caratteristiche dell'effetto analgesico del fentanil (circa 100 volte più potente della morfina) e sufentanil (1.000 volte) non si discostano da quelle della morfina ed essi sono somministrati per via endovenosa, per via epidurale o intratecale nel controllo del dolore acuto postoperatorio o nel dolore cronico (per infusione, recentemente anche transdermica). Il fentanil, al pari di altri agonisti μ può indurre nausea, vomito, prurito e anche rigidità muscolare, in particolare quando somministrato come bolo. Influenza solo limitatamente i parametri cardiaci e in generale mantiene un buon grado di stabilità cardiovascolare, tanto da essere utilizzato nella pratica cardiocirurgica.

Lo sviluppo di una nuova via di somministrazione alternativa, meno invasiva, rappresentata da sistemi di infusione transdermica ha facilitato l'impiego del fentanil in questa direzione. Tali formulazioni (cerotto transdermico) forniscono una cessione costante di dosaggi variabili di fentanil per 48-72 ore.

Il metadone è un agonista del recettore oppioide μ di lunga durata con proprietà farmacologiche simili a quelle della morfina. Benché fino ad ora l'uso maggiormente diffuso del metadone sia stato, in

Italia, correlato al trattamento delle sindromi astinenziali da oppiacei, le sue buone caratteristiche analgesiche stanno ampliando il suo utilizzo anche per il controllo del dolore.

Per tutti i farmaci oppiacei finora menzionati, eventuali situazioni di sovradosaggio, in pazienti o in tossicodipendenti, possono dar luogo a fenomeni di tossicità acuta che vanno da una condizione di stupor fino al coma profondo, frequenza respiratoria assai ridotta fino all'apnea. Si presenta inoltre miosi assai intensa (classicamente: pupille a punta di spillo); la protratta ipossia, comunque, può portare a shock ed a dilatazione delle pupille. L'eventuale decesso è dovuto quasi sempre a insufficienza respiratoria.

Accanto ai farmaci oppiacei finora illustrati, agonisti del recettore oppioide μ , esistono altre molecole che esibiscono un'attività mista agonista/antagonista esercitando a carico di questo recettore o nessun effetto (antagonisti competitivi, competendo così con un agonista puro) o un effetto limitato, non massimale (agonisti parziali, quale ad esempio la buprenorfina

La buprenorfina è un derivato dell'alcaloide tebaina dotato di elevata lipofilia e potenza analgesica 25-50 volte superiore alla morfina ed i suoi effetti sono qualitativamente simili a quelli della morfina. Alcune differenze e peculiarità, tuttavia, derivano dalle sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. L'effetto analgesico è generalmente più duraturo di quello della morfina ed in virtù della sua azione di agonista parziale dei recettori μ , può causare sintomi astinenziali in pazienti precedentemente trattati, per un periodo prolungato, con agonisti μ . Mentre gli effetti della buprenorfina possono essere efficacemente prevenuti dall'antagonista naloxone, non sono rimossi con la stessa efficacia dal medesimo farmaco, il che suggerisce che la buprenorfina si dissocia molto lentamente dal recettore. Questo fatto indica anche che gli effetti clinici del farmaco non trovino esatta corrispondenza nei suoi livelli plasmatici.

La maggior parte delle vie di somministrazione (sublinguale, orale, parenterale; di prossima introduzione un sistema transdermico a cessione protratta) garantisce un buon assorbimento della buprenorfina e benché compaiano metaboliti N-dealchilati e coniugati nelle urine, la maggior parte del farmaco viene escreta in forma non modificata con le feci.

Uso terapeutico degli analgesici oppiacei

In anni recenti sono stati fatti molti sforzi per elaborare linee guida per la somministrazione di oppiacei che trovano indicazione in situazioni cliniche di dolore acuto, trauma, tumore¹⁴, dolore cronico non maligno¹⁵ e dolore pediatrico¹³. Le dosi e i protocolli indicati si riferiscono a pazienti non precedentemente trattati con oppiacei e necessitano di idonei aggiustamenti in pazienti in condizioni di tolleranza o di dolore cronico prolungato. In generale viene raccomandato l'utilizzo anche combinato di oppiacei con altri analgesici, quali gli antiinfiammatori non steroidei (FANS), anche se un uso prolungato di dosaggi elevati di questi ultimi determina la comparsa di gravi effetti gastrolesivi, epatotossici e nefrotossici.

Attualmente in Italia sono in commercio diverse formulazioni contenenti: morfina, metadone, fentanil, codeina, tramadolo, buprenorfina, meperidina, destropropossifene, pentazocina, sufentanil, remifentanil, alfentanil.

Le vie di somministrazione sono molteplici e vanno dalle tradizionali - orale e parenterale - ad altre più recenti vie alternative sia di natura invasiva (come quelle epidurale, intratecale con pompe di infusione continua fino a 30 giorni) sia di natura non invasiva e quindi molto meglio accettate dai pazienti (come quella transdermica, sottoforma di cerotti a cessione costante, o quella transmucosale orale, molto rapida).

Infine il "dolore" è certamente un problema comune e complesso nella popolazione geriatrica. Il successo nel trattamento del dolore in questo tipo di pazienti richiede un approccio multidisciplinare che coinvolge interventi e strumenti sia farmacologici che non. È pur vero che i principi della terapia per il trattamento del dolore cronico nel paziente anziano sono gli stessi della popolazione più giovane: quando è possibile la causa del dolore dovrebbe essere identificata ed eliminata. Tuttavia aumenta anche la probabilità che pazienti anziani soffrano di dolore originato da condizioni "incurabili" e la componente emozionale della loro sofferenza deve essere presa in considerazione. I trattamenti farmacologici prevedono l'uso di analgesici oppiacei e non, antidepressivi e anticonvulsivanti, come pure strategie di tipo fisiologico, fisico (come l'esercizio fisico), la TENS e infine la chirurgia. Il miglioramento delle funzioni vitali a volte può costituire un traguardo più importante del sollievo dal dolore.

In conclusione, l'uso degli oppiacei si sta sempre più diffondendo nella pratica analgesica e gli operatori sanitari dovrebbero essere in grado di con-

trollare il dolore prima che questo diventi intrattabile. La recente scoperta di nuovi sistemi endogeni oppioidi, quali la nocicettina, lo sviluppo di vie alternative di somministrazione e la messa a punto di nuovi farmaci dotati di minor potenziale di abuso, aprono la strada ad una miglior comprensione scientifica, ad una più mirata applicazione terapeutica e ad un più proficuo e rassicurante utilizzo

I farmaci analgesici oppiacei rappresentano fino ad oggi lo strumento più potente nella terapia del dolore ed esplicano la loro azione terapeutica mimando sostanze endogene, i peptidi oppioidi, ligandi naturali dei recettori oppioidi.

Essi interagiscono con specifici recettori, fisiologicamente presenti a livello centrale e periferico, per modulare differenti funzioni. Accanto alla più nota funzione a carico della sensibilità nocicettiva, questo sistema è anche coinvolto nella regolazione di funzioni gastrointestinali, endocrine ed autonome, nei meccanismi di gratificazione, dipendenza, nonché nei processi di memoria ed apprendimento.

L'uso degli oppiacei si sta sempre più diffondendo nella pratica analgesica e gli operatori sanitari dovrebbero essere in grado di controllare il do-

dei farmaci oppiacei per il controllo farmacologico del dolore.

Le aspettative in questo settore della ricerca sono molto alte e le future acquisizioni potranno auspicabilmente aiutare gli operatori sanitari ad utilizzare al meglio gli strumenti terapeutici più idonei nel controllo del dolore, in tempo utile affinché questo non diventi intrattabile.

lore prima che questo diventi intrattabile. La recente scoperta di nuovi sistemi endogeni oppioidi, quali la nocicettina, lo sviluppo di vie alternative di somministrazione e la messa a punto di nuovi farmaci dotati di minor potenziale di abuso, aprono la strada ad una miglior comprensione scientifica, ad una più mirata applicazione terapeutica e ad un più proficuo e rassicurante utilizzo dei farmaci oppiacei per il controllo farmacologico del dolore. Le aspettative in questo settore della ricerca sono molto alte e le future acquisizioni potranno auspicabilmente aiutare gli operatori sanitari ad utilizzare al meglio gli strumenti terapeutici più idonei nel controllo del dolore, in tempo utile affinché questo non diventi intrattabile.

Parole chiave: Oppiacei o Dolore cronico o Analgesia

BIBLIOGRAFIA

- Pert CB, Snyder SH. *Opiate receptor: demonstration in nervous tissue*. Science 1973;179:1011-4.
- Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity*. Nature 1975;258:577-88.
- Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. *The effect of morphine- and nalorphine-like drugs in non dependent and morphine-dependent chronic spinal dog*. J Pharmacol Exp Ther 1976;197:517-32.
- Hollt V. *Multiple endogenous opioid peptides*. Trends in Neurosci 1983;6:24-6.
- Evans CJ, Keith DE Jr, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. *Cloning of a delta opioid receptor by functional expression*. Science 1992;258:1952-5.
- Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. *Molecular cloning and functional expression of μ -opioid receptor from rat brain*. Mol Pharmacol 1993;44:8-12.
- Meng F, Xie GX, Thompson RC, Mansour A, Watson SJ, Akil H. *Cloning and pharmacological characterization of a rat kappa opioid receptor*. Proc Natl Acad Sci USA 1993;155:9954-8.
- Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, et al. *ORL-1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization*. FEBS Lett 1994;341:33-8.
- Meunier J-C, Mollereau C, Toll L, Saudeau C, Moisand C, Alvinerie P, et al. *Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL-1 receptor*. Nature 1995;377:532-5.
- Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, et al. *Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor*. Science 1995;270:792-4.
- Nothacker HP, Reinscheid RK, Mansour A, Henningsen RA, Ardati A, Monsma FJ, et al. *Primary structure and tissue distribution of the orphanin FQ precursor*. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:8677-82.
- Cox BM, Chavkin C, Christie MJ, Civelli O, Evans C, Hamon MD, et al. *Opioid receptors*. In: Girdlestone D, ed. *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. London 2000:321-33.
- Gutstein HB, Akil H. *Opioid analgesics*. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed*. New York: McGraw-Hill 2001.
- Portenoy RK, Khan E, Layman M, Lapin J, Malkin MG, Foley KM, et al. *Chronic morphine therapy for cancer pain: plasma and cerebrospinal fluid morphine and morphine-6-glucuronide concentrations*. Neurology 1991;41:1457-61.
- Portenoy RK. *Chronic opioid therapy in nonmalignant pain*. J Pain Sympt Manag 1990;5:S46-S62.