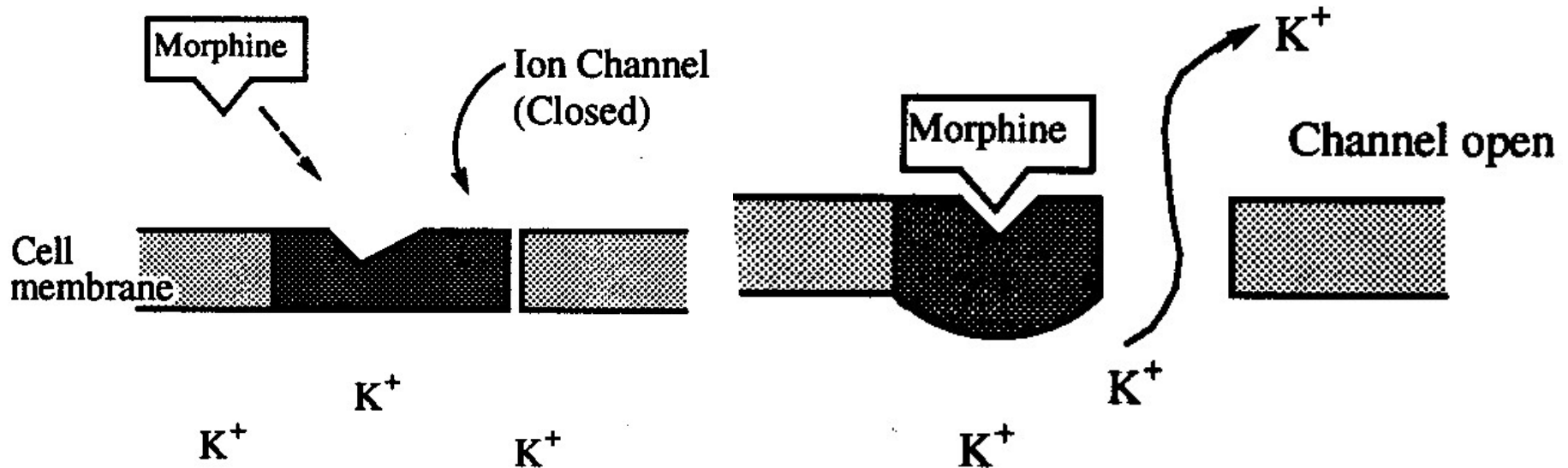


Analgetika – anodyna = opioidní = „silná“ =
„narkotická“ analgetika

Opioidní receptory

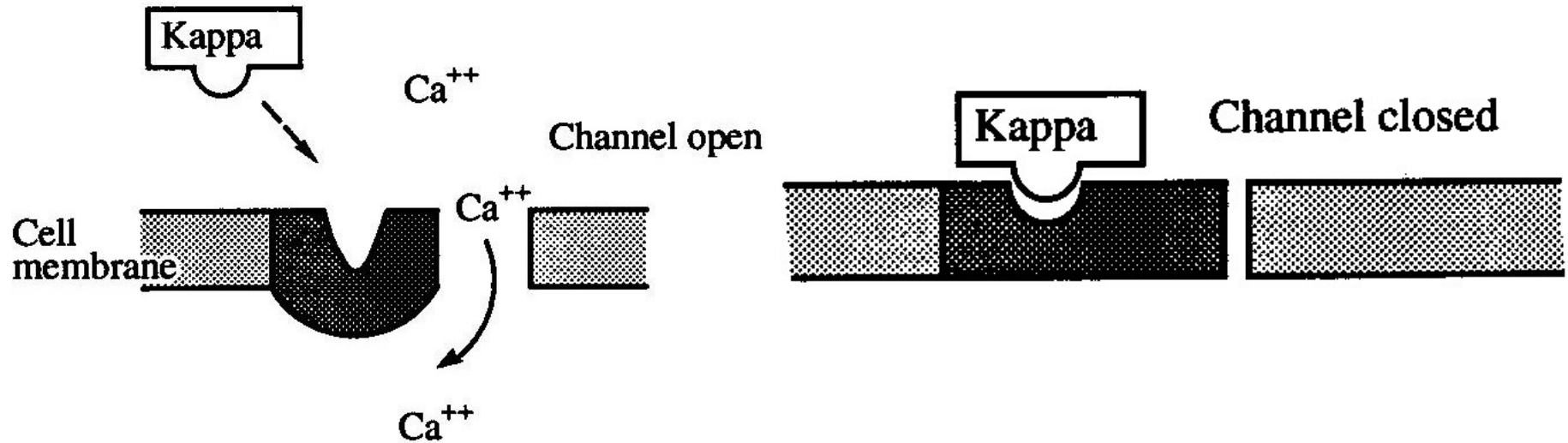
- 4 hlavní typy: μ , κ , δ a ORL-1
- (σ receptory dnes nepovažovány za opioidní)
- u každého několik subtypů
- aktivace μ receptoru vede k analgetické aktivitě, útlumu dýchání aj.
- aktivace κ receptoru: rovněž analg. aktivita, též zapojen do regulace diurézy a neuronální aktivity
- aktivace δ receptoru: rovněž analg. aktivita, útlum dýchání a činnosti GITu

μ receptor



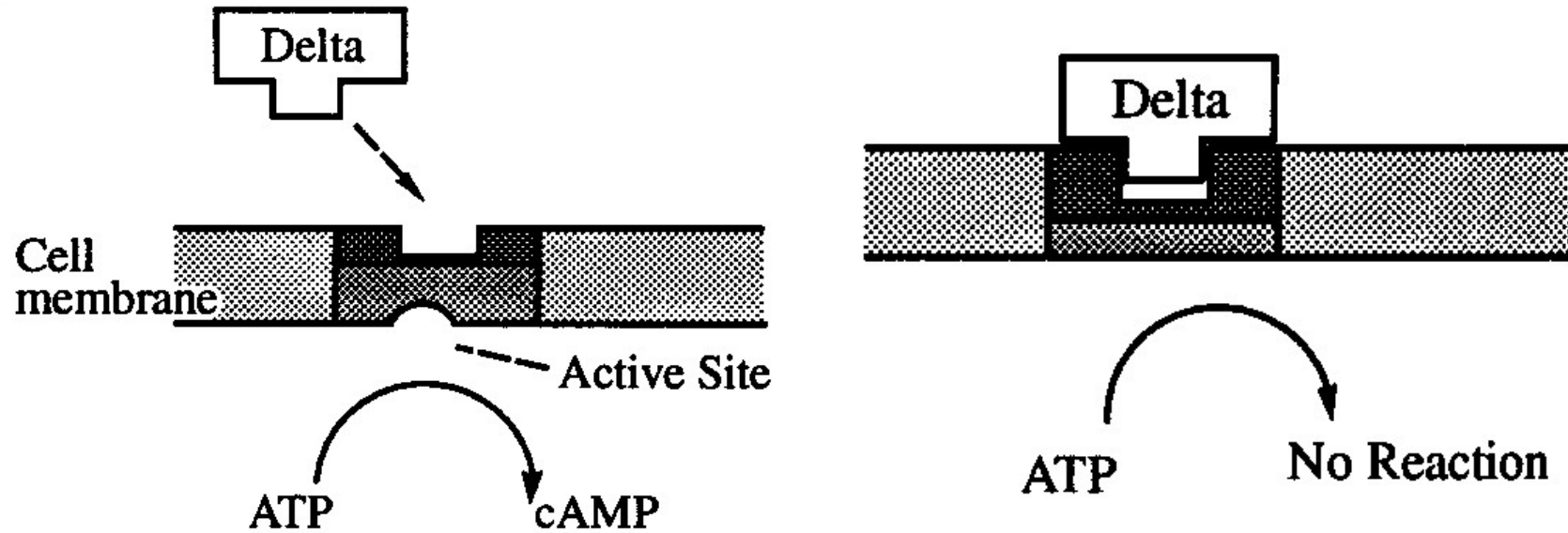
- otvírá iontový kanál v buněčné membráně
- K^+ mohou proudit do buňky \Rightarrow pokles excitability neuronu
- rovněž snižuje vstup Ca^{2+} do koncového nervu, čímž snižuje uvolňování neurotransmiteru

K receptor



- přímo spojený s Ca²⁺ kanálem
- vazba agonisty na receptor způsobí uzavření kanálů
- inhibice všech nociceptivních signálů
- aktivací myosa, sedace, diuréza, analgésie, dysforie

δ Receptor



- není spojen s iontovým kanálem
- aktivace receptoru vede pravděpodobně ke změně prostorového uspořádání adenylátcyklasy \Rightarrow uzavření aktivního místa

ORL-1 receptor

- též „sirotčí“, objeven rel. nedávno
- přirozeným agonistou nociceptin = orfanin (peptid)
- řada biol. aktivit: paměť, kardiovaskulární funkce, ledviny
- patrně ovlivňuje koncentrace dopaminu v CNS a je spojen s uvolňováním neurotransmiterů při stavech úzkosti

Přirození agonisté opioidních receptorů – endogenní analgetika

- existují receptory pro morfin, ten však není endogenní \Rightarrow musí existovat opiody tělu vlastní
- všechny endo-opioidy jsou fragmenty β -lipotropinu, hormonu adenohypofýzy z 91 AK, který sám opioidní účinky nemá

Enkefaliny – vazba nejvíce na δ -receptory

Met enkephalin

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH

Leu enkephalin

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH

- **pentapeptid, všechny účinky morfinu, vyskytuje se u všech živočichů včetně člověka**

Endorfiny (= „endo-morfiny“) -

α : 16 AK

β : 31 AK – po i.v. aplikaci má účinky morfinu v CNS

χ : 17 AK

- β -lipotropin není přímým prekurzorem opioidních peptidů, existuje více prekurzorových peptidů:

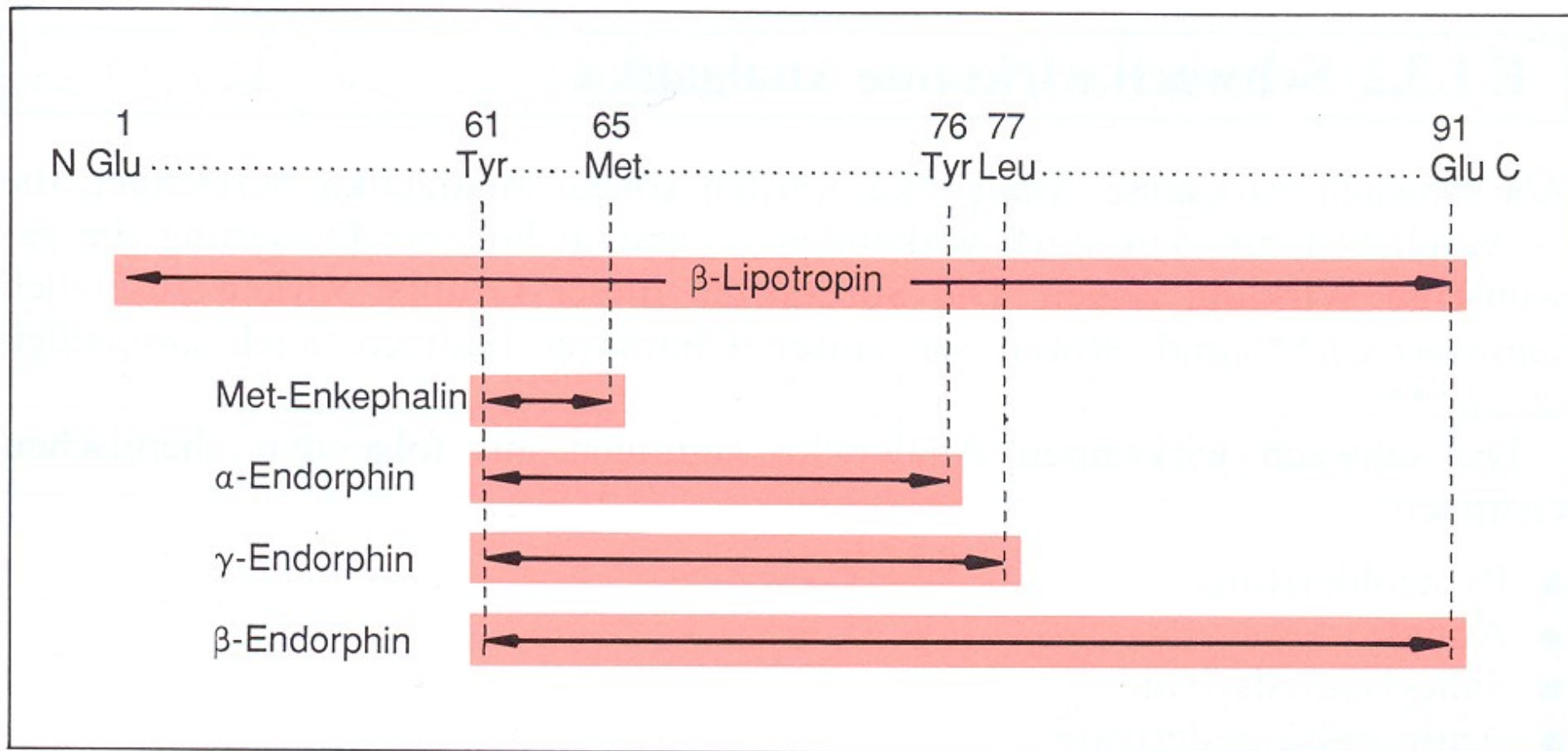
preproenkefalin A \Rightarrow enkefaliny

preproopiomelanokortin \Rightarrow endorfiny

preprokefalin B \Rightarrow dynorfiny

Dynorfiny – peptidy z 8 -32 AK, analgeticky účinné, neurotransmitery v CNS, funkce zcela nevyjasněna

Endorfiny a enkefaliny jako časti sekvence β -lipotropinu



Sekvence dynorfinu A (1 - 18)

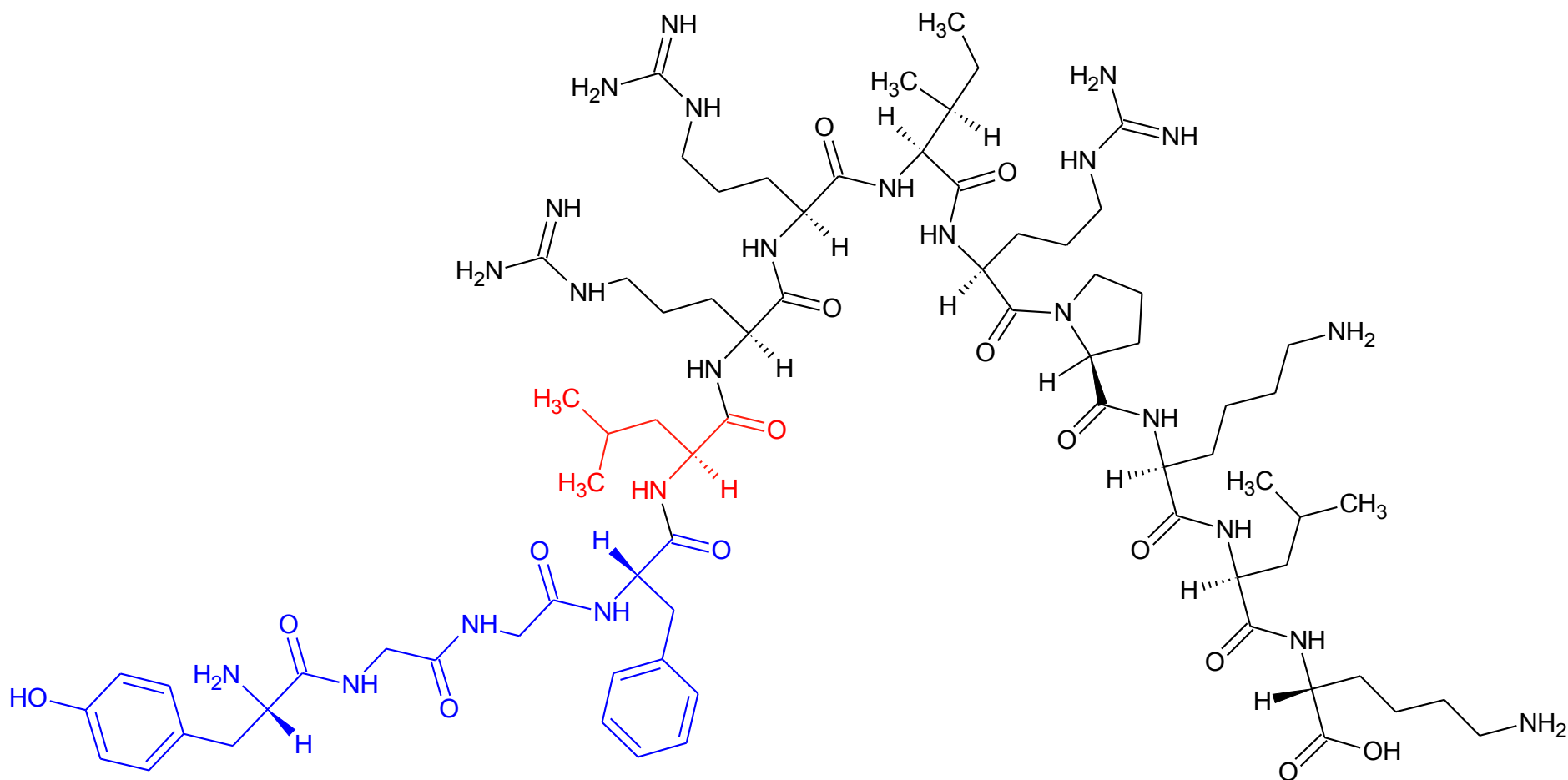
H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-

5

Arg-Pro- Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln-OH

10

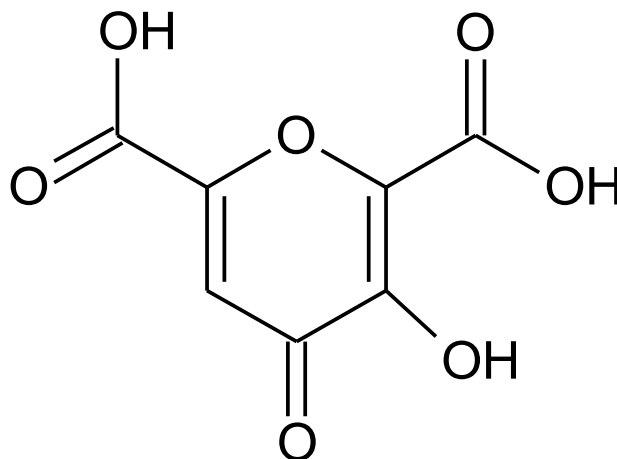
15



Primární struktura dynorfinu A (1 – 13) - prasečího

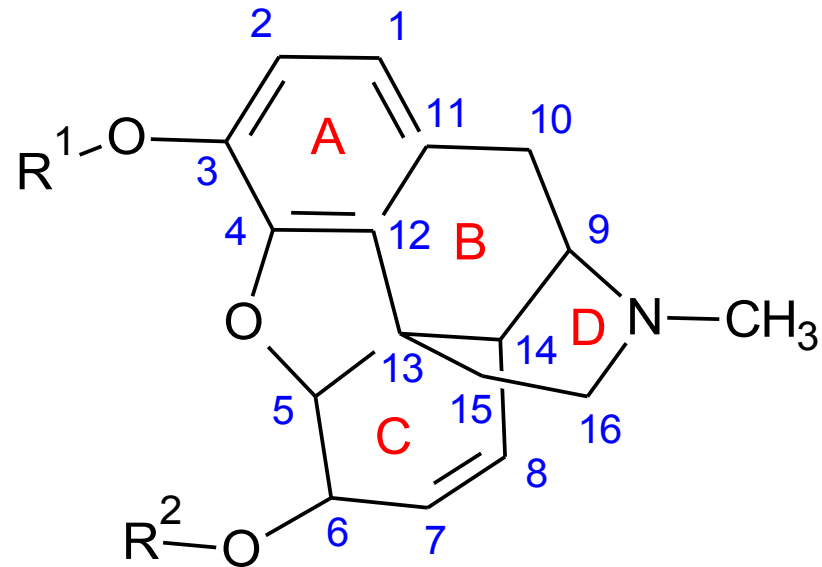
Opium

- zaschlá mléčná šťáva z nezralých makovic
- známé z asyrských rukopisů ze 7. stol. př. n.l.
- obsahuje 20 – 25 % alkaloidů: morfin 3 – 23 %, narkotin 2 – 12 %, kodein 0,3 – 3 %, papaverin 0,8 – 1,2 %; celkem až 40 různých alkaloidů
- nejvýznamnější morfin
- alkaloidy ve formě solí s karbox. kyselinami, typická mekonová kyselina
- alternativním zdrojem opiových alkaloidů makovina – vymlácené prázdné sušené makovice (ČR, SR)



mekonová kyselina

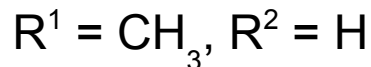
Morfin a jeho jednoduché deriváty



morfin

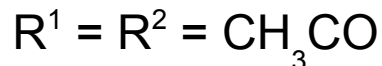
MSI[®], MST[®], Sevredol[®] ...

- z opia izoloval Friedrich Wilhelm Sertürner, lékárník v Paderbornu, r. 1806
- objasnění struktury: 1925 Robinson a Gunland navrhli strukt. vzorec, 1952 potvrdili strukturu vč. stereochemie totální syntézou Gates a Tschudi
- základní silné analgetikum izolované z opia/makoviny



kodein

- základní antitusikum
- polosynteticky z morfinu selektivní methylací
- potencuje účinek slabých analgetik
- z cca 10 % metabolizován na morfin

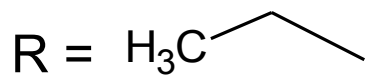
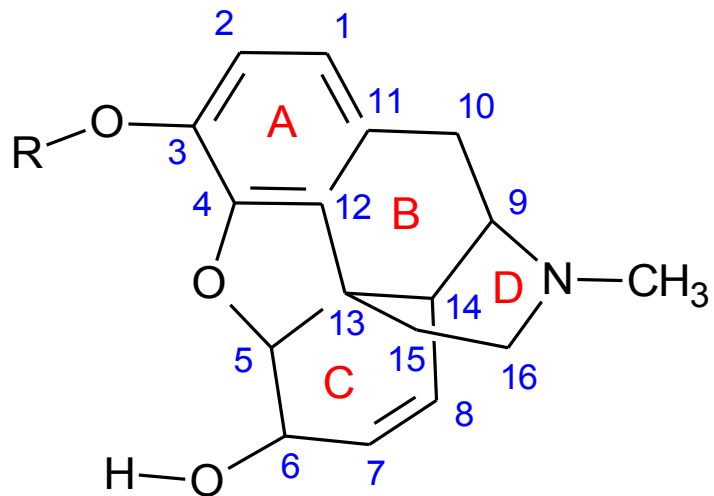


diamorfin

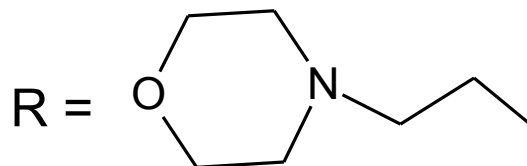
syn. heroin

- 2x účinnější než morfin, lépe proniká do CNS
- převážně ilegální návyková látka

Morfin a jeho polosyntetické deriváty: další ethery užívané jako antitusika



ethylmorfin
Diolan ®

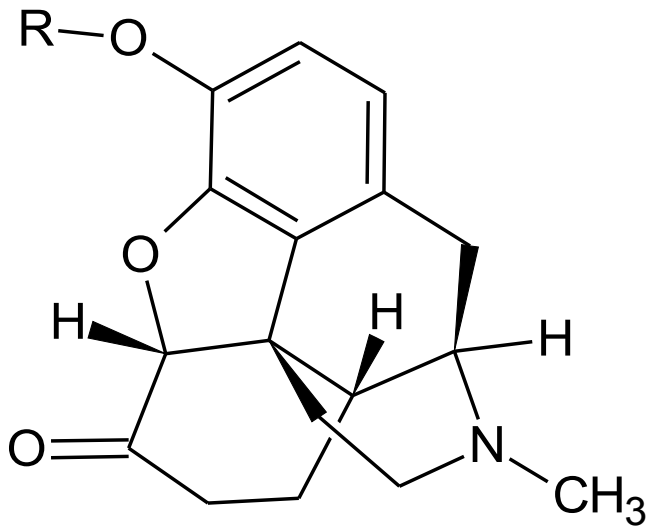


folkodin
Neocodin ®

Účinky opioidních analgetik

- analgetický
- antidiarhoický (σ -, δ -receptory ve střevě)
- antitusický – útlum reflexu kašle až dýchacího centra
- euforizující
- myosa
- fyzická závislost – při tlumení silných bolestí se vytváří pomalu

Polosyntetické deriváty morfinu a kodeinu



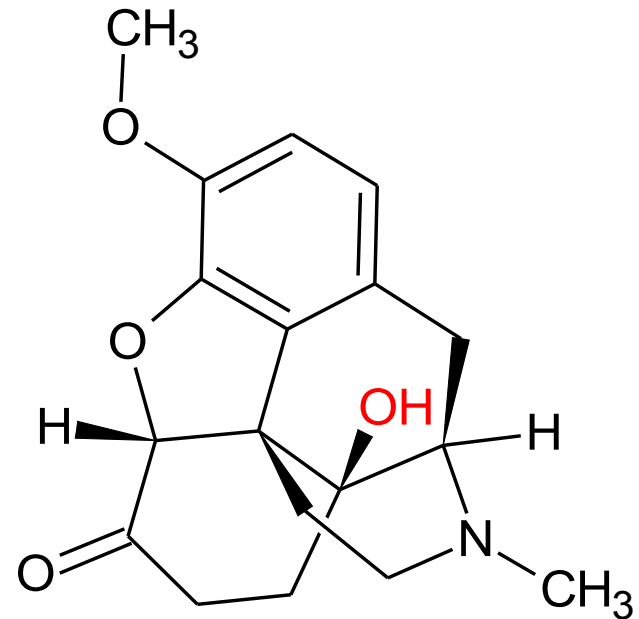
R = H **hydromorfon**

•10x účinnější než morfin

Jurnista[®], Palladone[®] cps. ...

R = CH₃ **hydrokodon**

•účinnější antitusikum než kodein



oxykodon

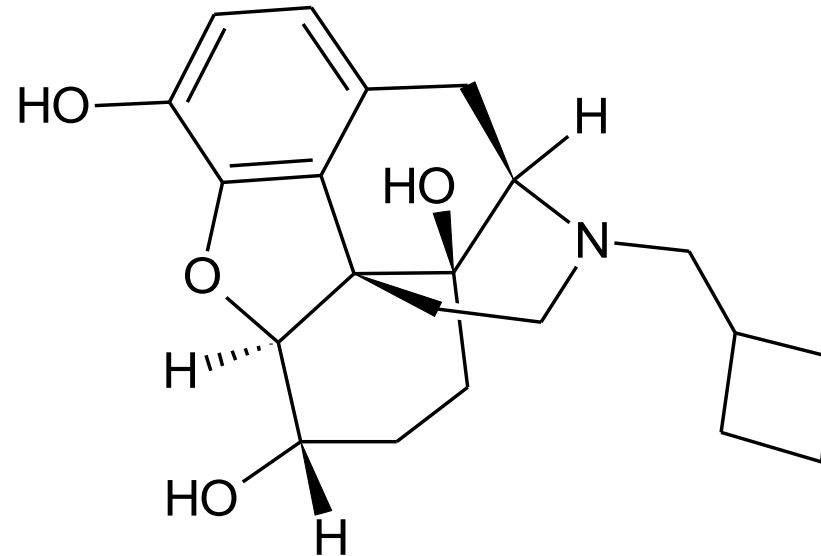
•poloviční aktivita než morfin,

rychlejší nástup účinku

•antitusikum

Oxycodon (*firma*)[®] tbl.:

Polosyntetické deriváty morfinu a kodeinu

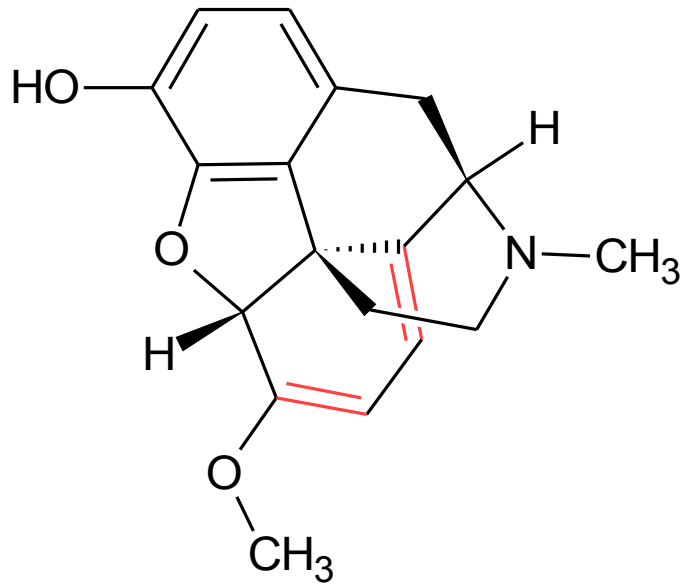


nalbuphin

Nalbuphin[®] OrPha inj.

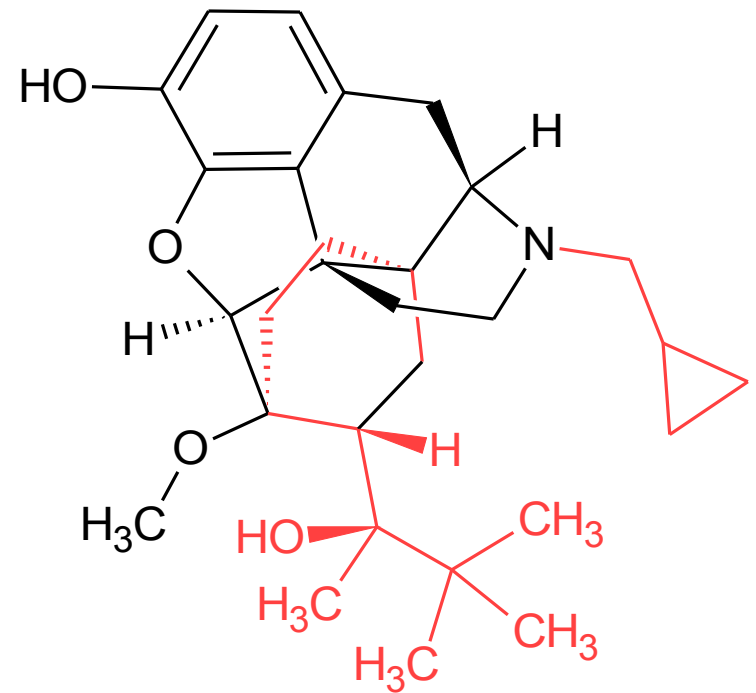
- krátkodobá léčba středně silných až silných bolestí, před- a pooperační analgésie

Deriváty oripavínu



oripavin

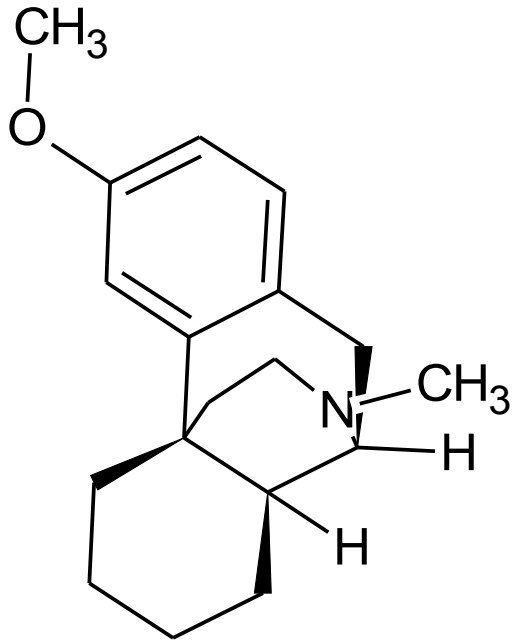
- alkaloid z *Papaver orientale*



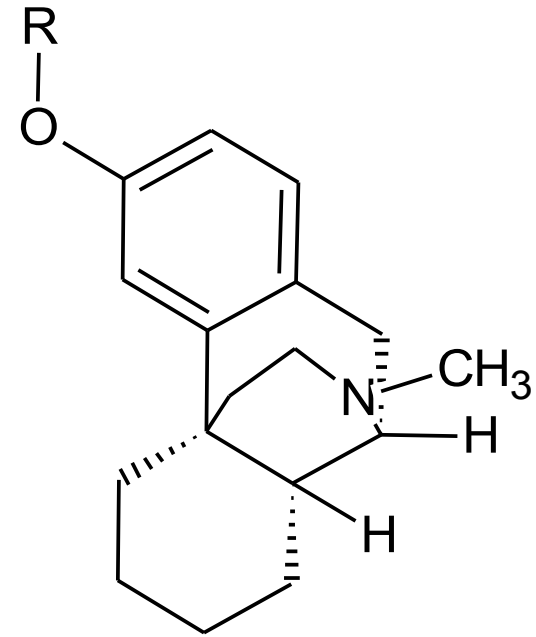
buprenorfin

- léčba nemaligní středně silné bolesti
 - odvykací terapie při závislosti na opiátech
- Norspan[®] emp. tdr., Transtec[®] emp. tdr.,

Deriváty morfinanu

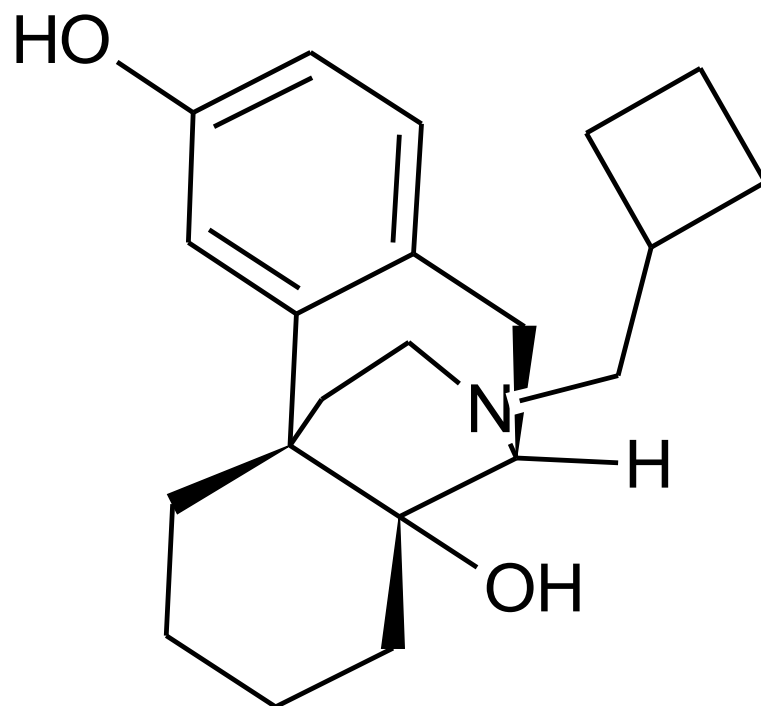


dextromethorfan
Dextrometorphani
hydrobromidum
monodydricum ČL 2009
•antitusikum
•ve vysokých dávkách
euforizuje
Humex ® , Robitussin ® ,
Stopex ® , Tussidril ® - OTC



R = H **levorfanol**
•účinnější analgetikum než morfin
R = CH₃ levomethorfan

Deriváta morfinanu - pokračování

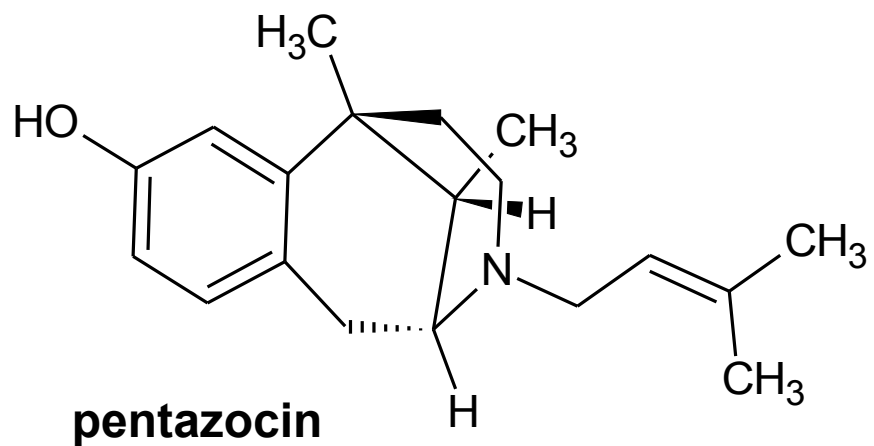
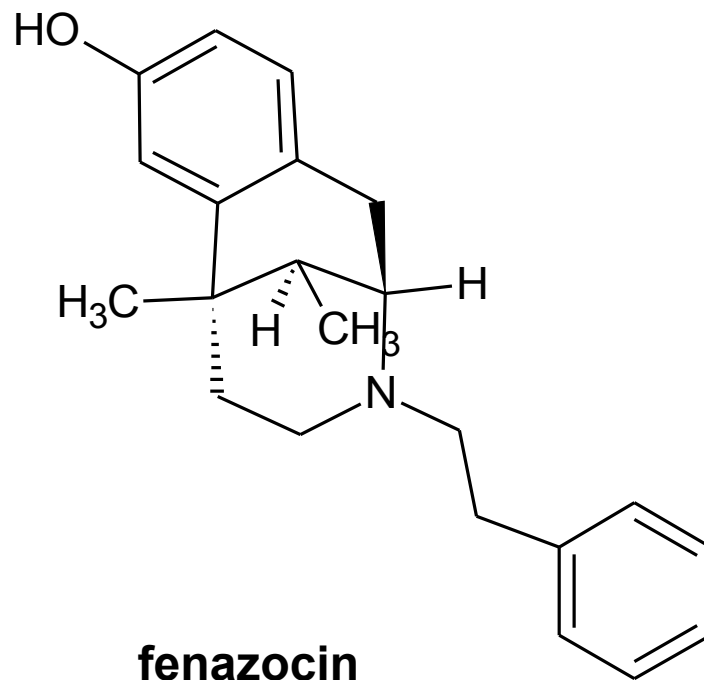
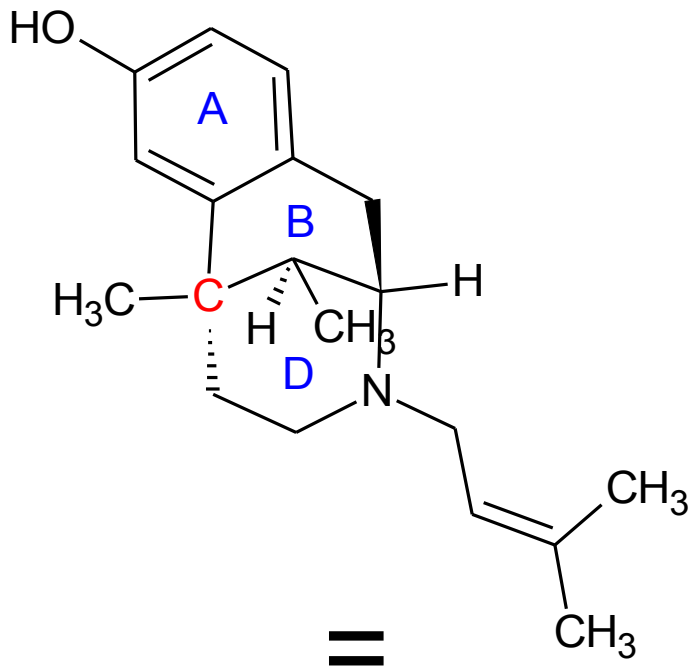


butorfanol

- mírnění středních až silných bolestí
- účinný agonista na κ -receptoru a antagonistu μ -receptoru
- významný hepatální first-pass efekt \Rightarrow parenterální podání (nosní spreje)

Deriváty benzomorfanu

- odstranění kruhu C \Rightarrow zvýšená afinita ke κ -receptoru; slabá k μ -receptoru
- centrální C-atom zůstal kvartérní \Rightarrow otevřené analogy kruhu C

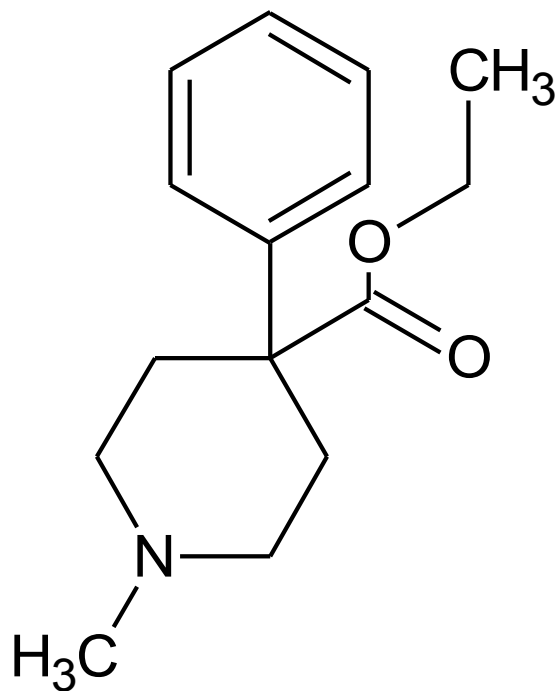


pentazocin

- mírnění středních bolestí
- Fortral[®] tbl., inj. sol.

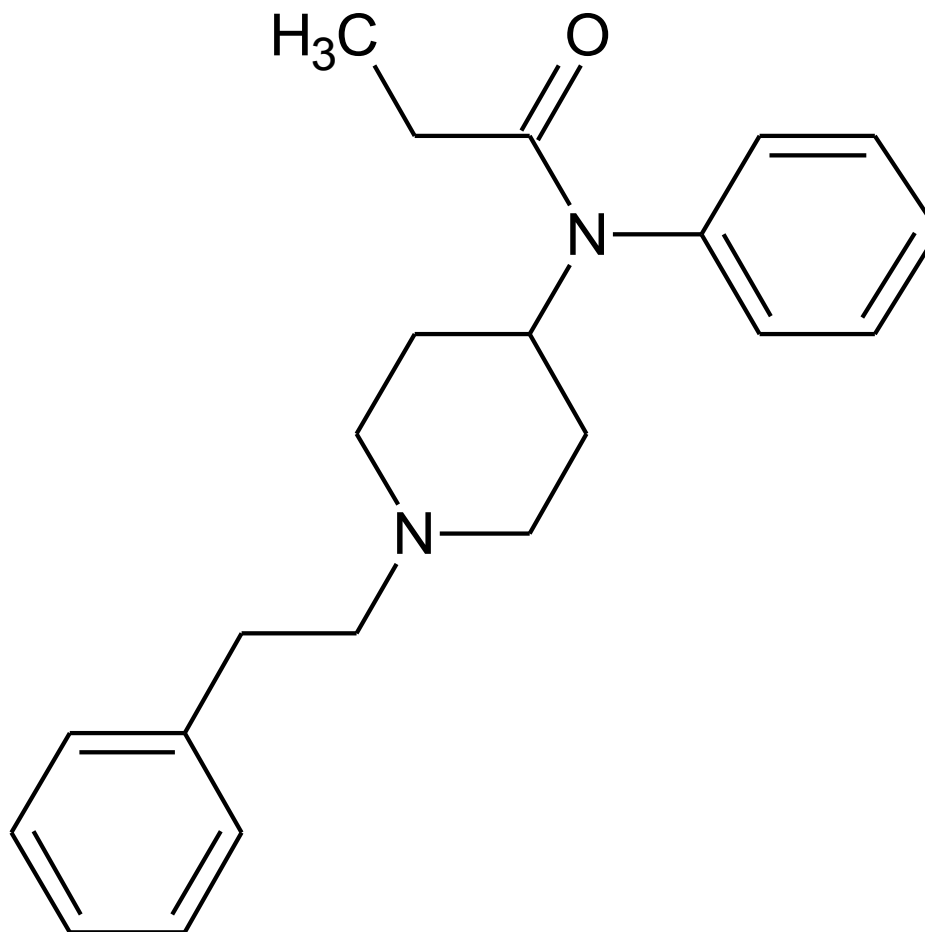
Deriváty fenylpiperidinu a látky od nich odvozené

- vznikly odstraněním kruhů B, C, a E, jež nejsou pro účinek nezbytné
- rychlejší nástup účinku a kratší trvání
- zůstávají NÚ: návyk, útlum dýchacího centra



pethidin

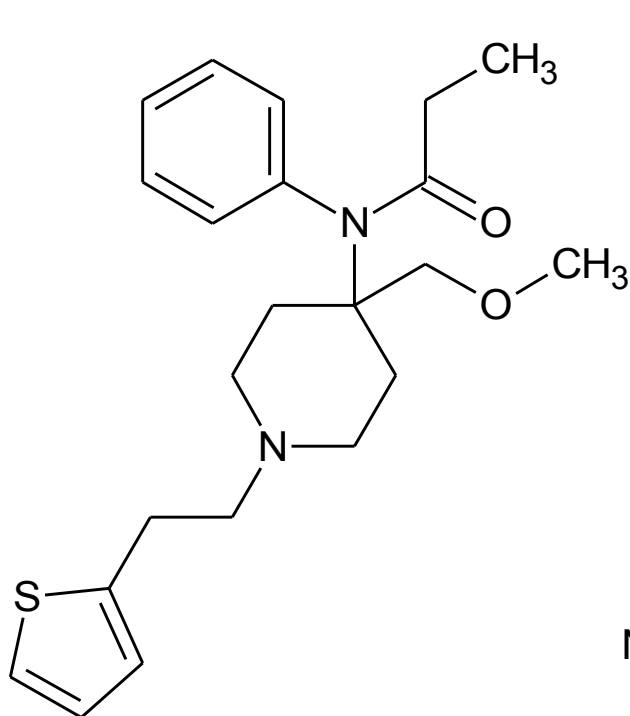
syn. meperidin [USAN]
Dolsin® inj. sol.



fentanyl

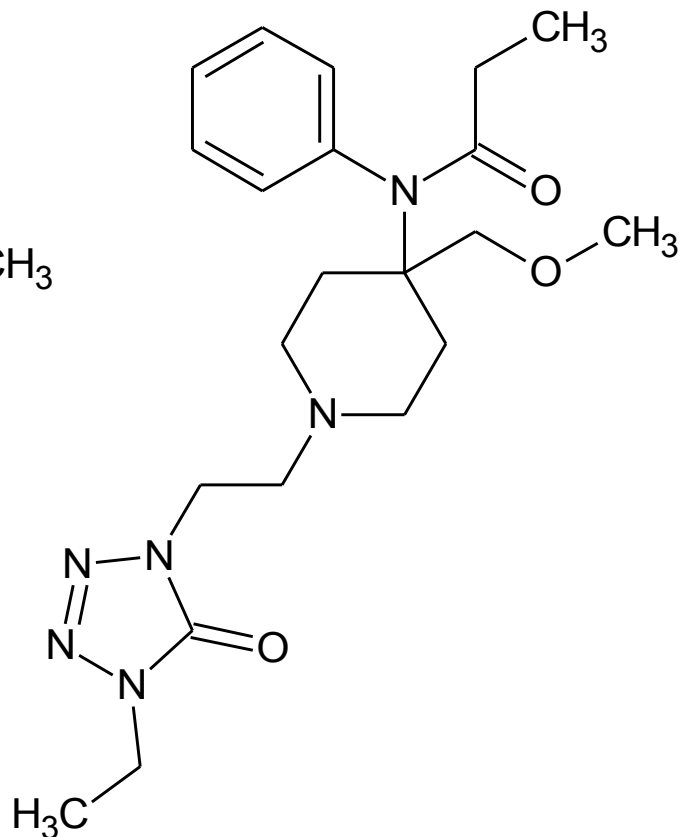
Fentanylum ČL 2009 – transdermálně
Fentanylli citras ČL 2009 – i.m., i.v.
Durogesic® derm. emp. tdr.

Deriváty fenympiperidinu a látky od nich odvozené
Analoga fentanylu



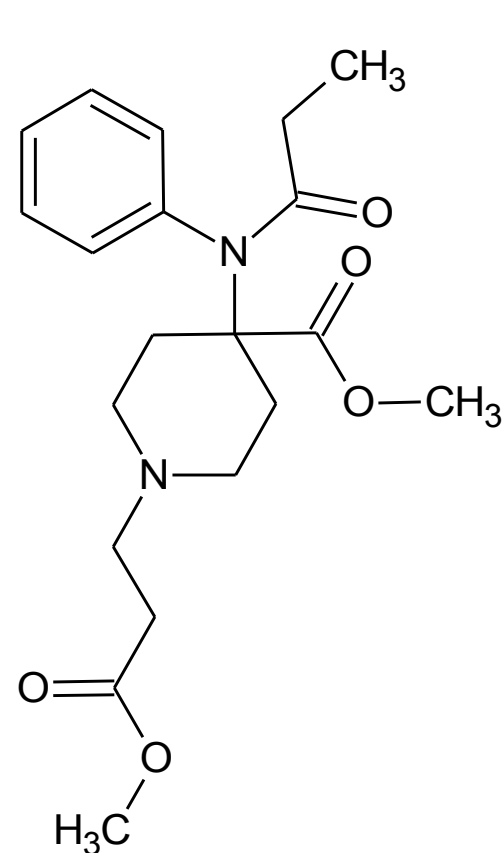
sufentanyl

•též při anestézii
Sufenta[®] inj.



alfentanyl

Rapifen[®] inj.

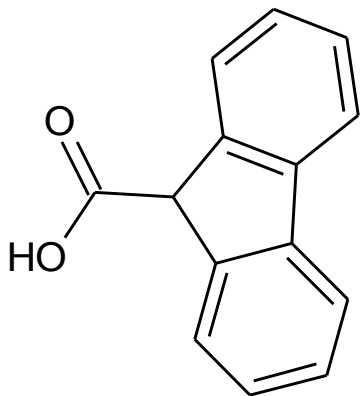


remifentanyl

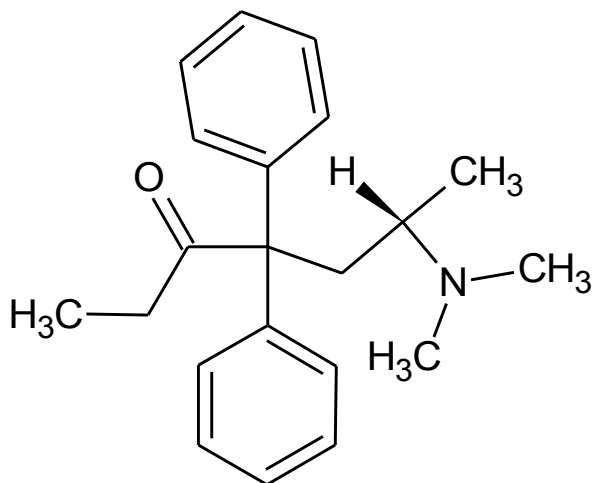
Ultiva[®] inj.

•tzv. opioidní anestetika (kombinace s propofolem, ketaminem)

Deriváty fenylpropylaminu

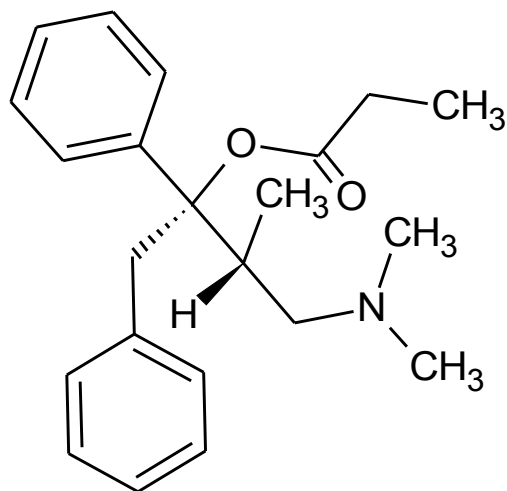


- odvozeny od 4-fenylpiperidinů vynecháním jedné methylenové skupiny piperidinového kruhu
- analogy fluoren-9-karboxylové kyseliny
- nejvíce zjednodušené struktury, které stále působí na opioidní receptory
- aktivita srovnatelná s morfinem
- účinné p.o.
- méně N.Ú. než morfin



methadon

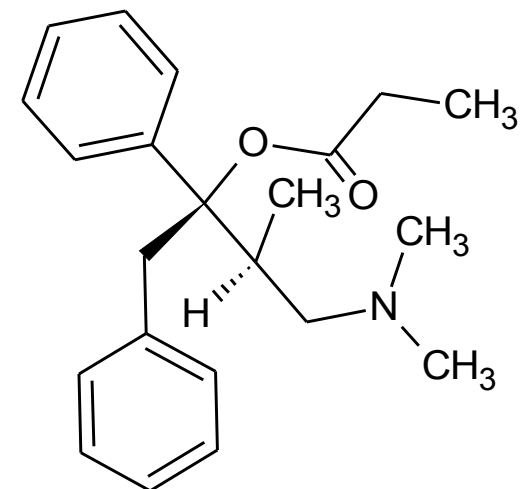
- odvykáací terapie závislosti na opiátech



dextropropoxyfen

(+)-(2*S*, 3*R*)- analgetikum

1/10 aktivity methadonu
Darvon® (USA)



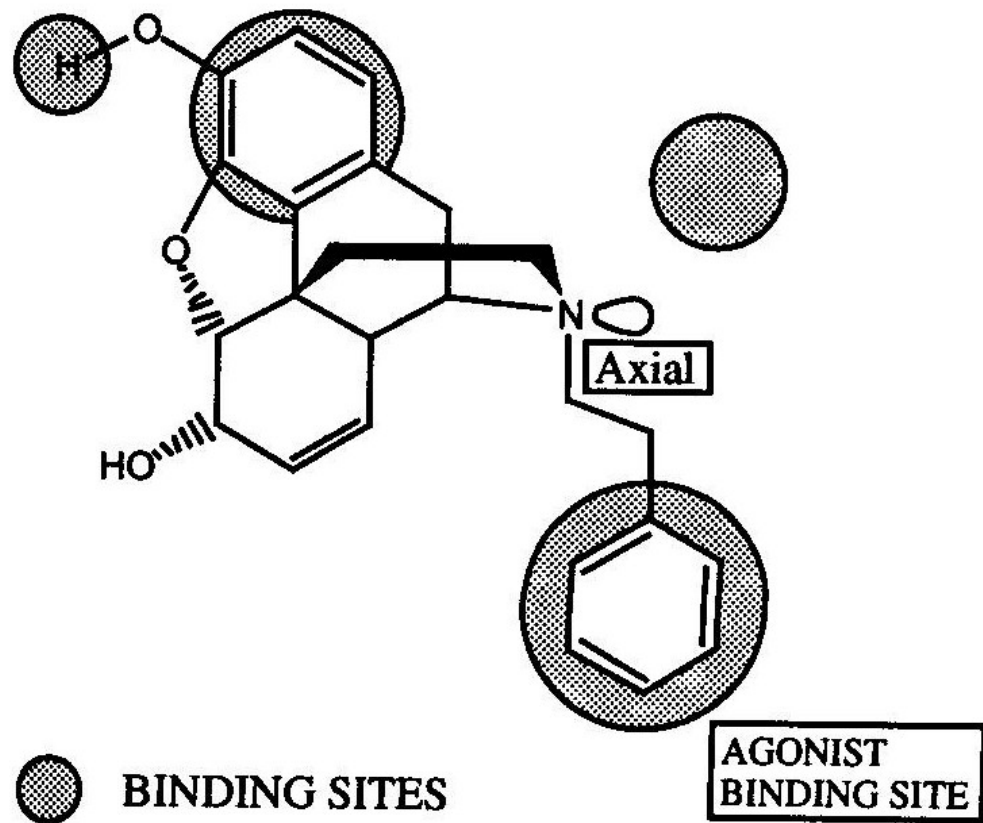
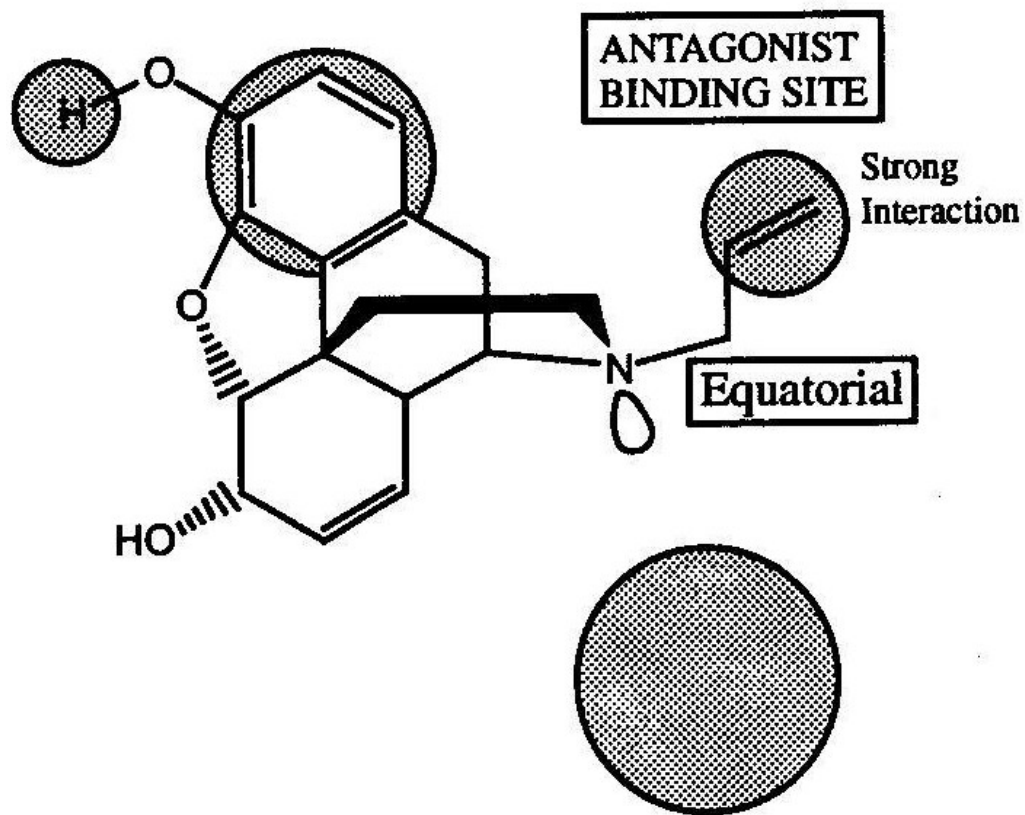
levopropoxyfen

(-)-(2*R*, 3*S*)-antitusikum
Novrad® (USA)

Vztahy mezi strukturou a aktivitou (SAR)

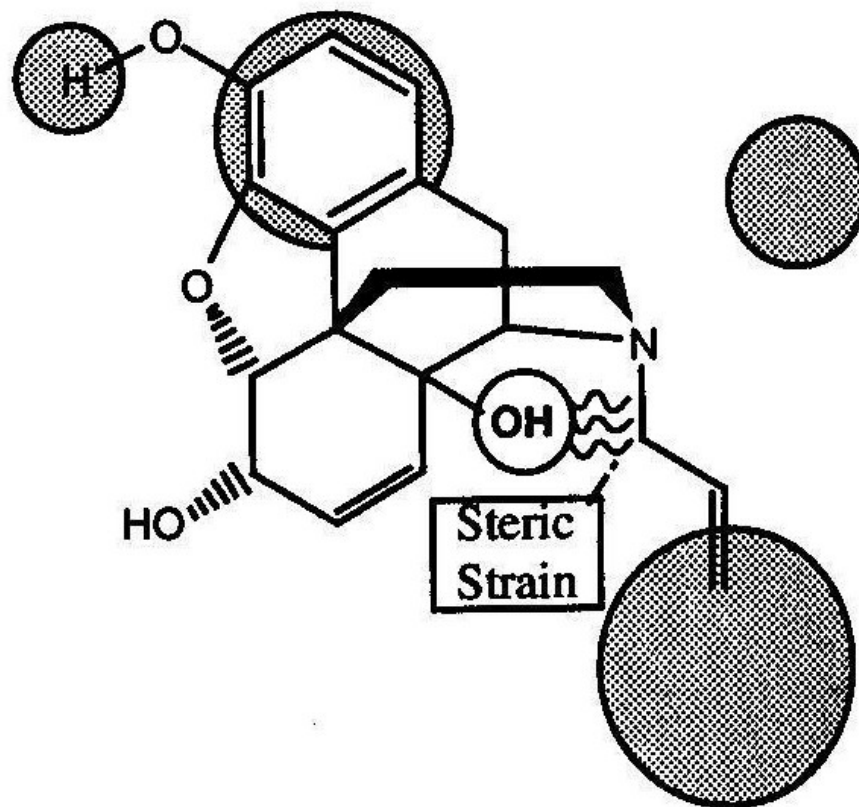
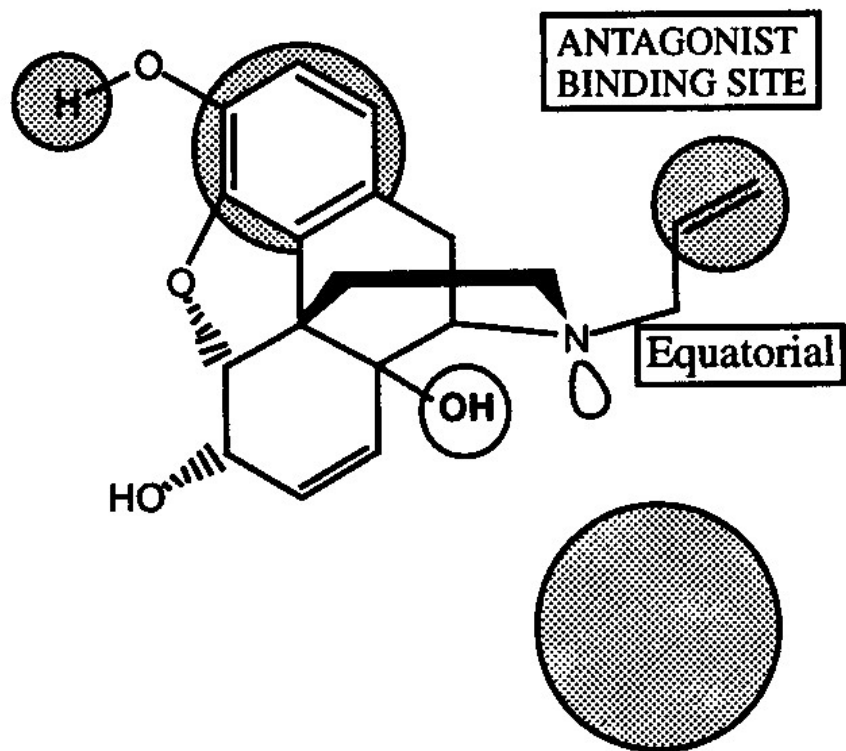
- aromatický kruh a bazický dusík jsou pro účinek bezbytné, fenolická skupina nikoliv (\Leftrightarrow kruhy B, C, D a E morfinového skeletu nejsou pro analg. účinek nezbytné)
- kvartérní (tetrasubstituovaný) C(4) piperidinových derivátů je v rámci této skupiny pro účinek nezbytný; výjimka: fentanyl
- záměna methylu na dusíku kruhu D morfinu: za **allyl** vede k antagonistům (ekvatoriální poloha), za **fenethyl** k agonistům (axiální poloha); vysvětlení existencí 2 různých hydrofobních vazebných míst
- umístění substituentu do ekvatoriální polohy podporuje OH skupina na C(14), tato jako sterická zábrana směřuje do ekv. polohy i jiné substituenty než allyl (např. cyklopropylmethyl)

Agonisticky a antagonisticky působící N-substituované deriváty morfinu – model interakce s receptorem

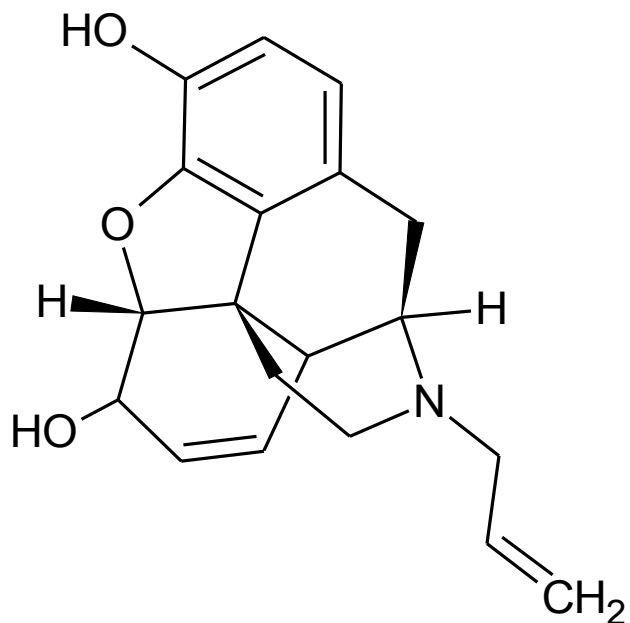


Antagonisté morfinových receptorů s OH skupinou na C(14)

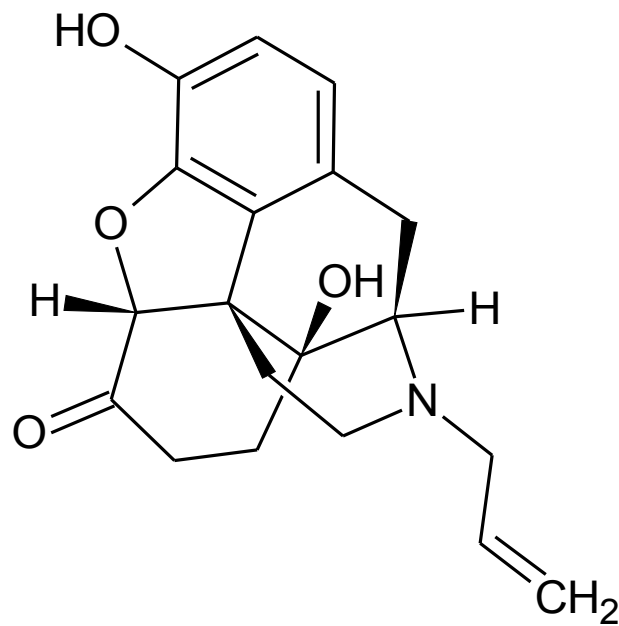
- OH skupina sterickou zábranou, která napomáhá převaze ekvatoriální polohy allylu



Antagonisté morfinových receptorů



nalorfin



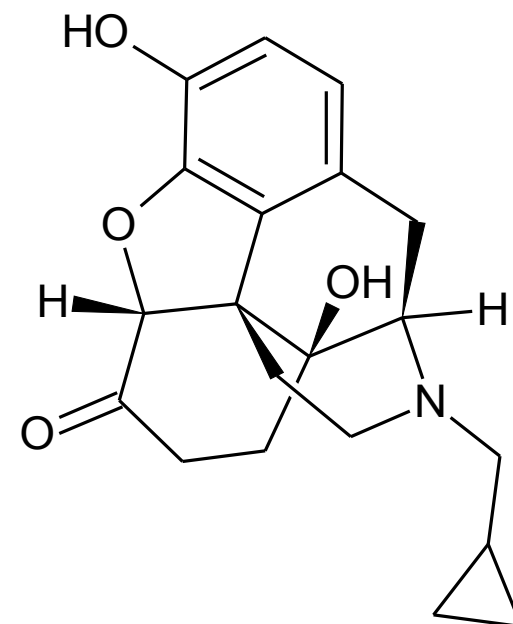
naloxon

*Naloxoni hydrochloridum
dihydricum* ČL 2009

- jen i.v. podání, rychle metabolizován v játrech

Naloxone WZF ® Polfa

- antidota při předávkování opiáty



naltrexon

Naltrexoni hydrochloridum ČL 2009

- p.o.
- použitelný i u léčby alkoholismu (blokuje vazbu endoopioidů)

Revia ® por tbl flm