

Silně účinná analgetika

- **Bolest** - vzniká senzibilizací nebo aktivací nociceptorů,
- nebo poškozením **periferních** nebo **centrálních** systémů, které zprostředkovávají vnímání bolesti.

Stimulátory nebo **senzibilizátory** opioidních receptorů jsou
algogenní látky:

- histamin;
- bradykinin (stimuluje nociceptory, tvorbu prostaglandinů a v trombocytech uvolňování serotoninu, známého mediátora CNS, který v periferní oblasti vyvolává bolest);
- prostaglandiny (nevyvolávají bolest, ale senzibilizují nociceptory na jiné algogenní látky);
- a látka P - neuropeptid

Bolest je normální reakcí organismu na škodlivý podnět - zánět, úraz, onemocnění apod.

Je také varovným a svým způsobem i prospěšným signálem důležitým k obraně organismu proti všem nepříznivým vlivům.

Za určitých okolností se však bolest stává příčinou utrpení nemocného - platí to zejména pro bolest nádorovou, ale také jakoukoli bolest chronickou, tj. dlouhodobou.

Akutní bolest - reakce na okamžité poškození organismu úrazem, chorobou nebo operačním zákrokem.

Po odstranění příčiny bolest rychle odezní.

Obvykle bývá ostrá, dobře ohraničená, její místo zpravidla odpovídá místu poškození.

Délka jejího trvání odpovídá vyvolávající příčině a většinou netrvá déle než tři měsíce.

Chronická bolest - pokud trvá déle než tři měsíce není jen doprovodným jevem onemocnění, ale stala se sama nemocí.

Tento dlouhodobě přetrvávající stav může vést k poruchám spánku, depresím a omezením společenských a pracovních aktivit apod.

Na stavy spojené s chronickou nenádorovou bolestí má velký vliv i současný životní styl spojený s nezdravou výživou, nedostatkem pohybu a nadváhou.

Průlomová bolest - označujeme zhoršení jinak poměrně stabilní chronické bolesti.

Pacient pociťuje bolesti, tu méně, tu více, ale najednou se mu značně přitíží a intenzita bolesti výrazně vzroste.

Bolest může náhle "vzplanout" např. při určitých pohybech, při kašli nebo při polykání.

Slabá analgetika-antipyretika:

- účinkují zásahem do tvorby algogenů, především prostaglandinů.

Opioidní analgetika:

- tlumí somatickou i viscerální složku bolesti přímým působením na nociceptory.

Opioidy imitují účinky transmiterů antinociceptivního systému (enkefalinů, dynorfinů, endorfinů), které **inhibují nociceptivní dráhy v míše a talamu.**

Farmakodynamické účinky opioidních analgetik

Místo působení opioidních analgetik - jsou to oblasti kde dochází ke vzniku, přijímání, zpracování a modulaci bolestivých impulsů:

- periferní nociceptory, zadní rohy míšní, mozkový kmen, periakveduktální šedá hmota ve středním mozku, thalamus, hypo-limbická oblast, senzorická oblast mozkové kůry,
- působí rovněž na receptorech v intramulární nervové pleteni (umístěný ve stěně např. dutého orgánu) - regulace GIT,
- uvedené místa jsou bohaté na neurony, kt. obsahují endogenní opioidní peptidy a receptory - vážou endogenní opioidní peptidy i exogenně podaná opioidní analgetika

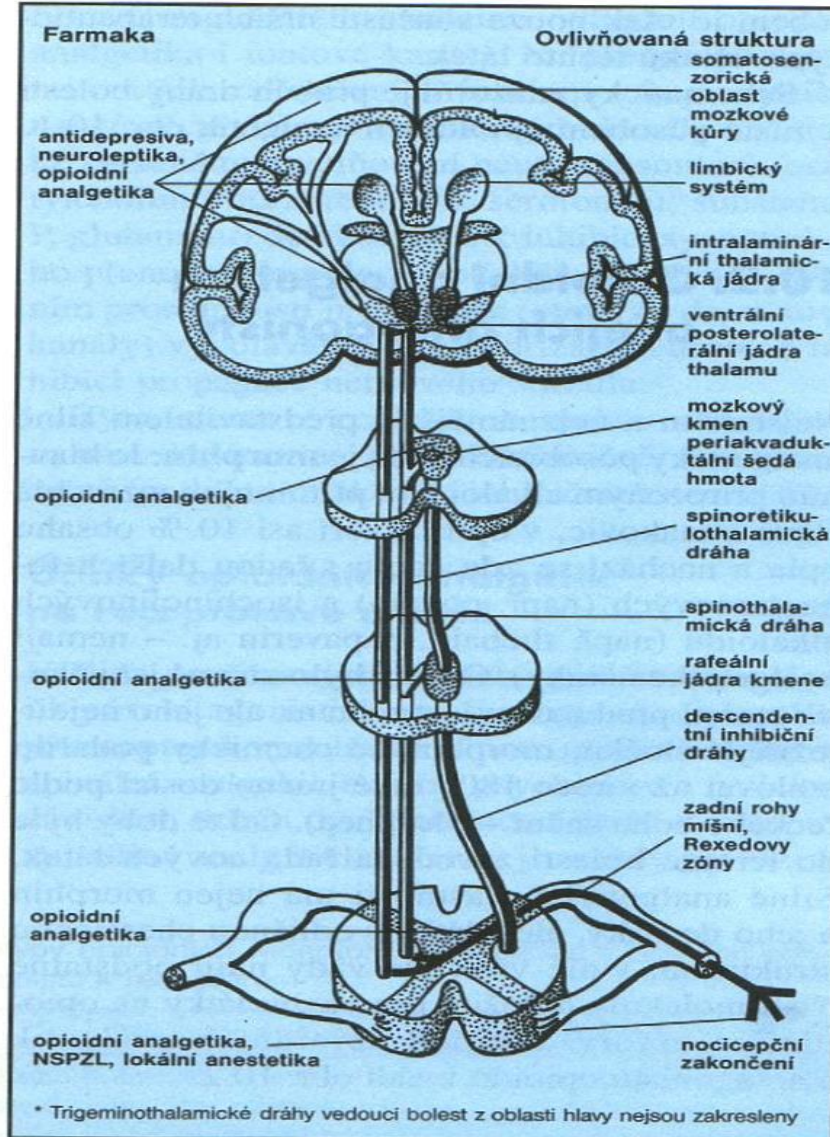
Opioidní receptory a endogenní opioidy

Specifické **opiátové** receptory (nociceptory) - jsou lokalizovány jak v **centrálním** tak i **periferním** nervovém systému.

Na základě vyvolání účinku je možné rozlišit tři základní typy receptorů:

- **δ (delta)** - spinální analgezie, dechová deprese, snížení motility GIT
- **μ (mí)** - supraspinální a spinální analgezie, **útlum** dýchacího centra, bradykardie, obstipace, mióza, vznik tolerance a závislosti a euforie,
- **κ (kappa)** - spinální a periferní analgezie (je nižší než u **μ**.) je charakteristické **sedativní** působení **bez útlumu** dýchacího centra.
- **μ a κ** - **nejdůležitější**

Dráha vedení bolesti a místa působení opioidních analgetik



Dělení

- **čistí agonisté** - **selektivní** agonistický účinek na **μ -receptorech** - **většina** silně působících opioidních analgetik (léčiva při silných bolestech, neuroleptanalgesie, antitusický efekt)
- **parciální agonisté a smíšení agonisté-antagonisté** - mají odlišnou afinitu a vnitřní aktivitu k **jednotlivým podtypům** opioidních receptorů.
- **atypická opioidní analgetika** - nízká afinita k **μ -receptorům**, blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu do nervových zakončení.
- **antagonisté** - působí **inhibičně** na všech typech opioidních receptorů (antidota při intoxikaci opioidy)

Mechanismus účinku na molekulární úrovni

Opioidní receptory **spřažené** s *G*-regulačními proteiny

- Při jejich **aktivaci** dochází k inhibici adenylycyklázy a k intracelulárnímu poklesu cAMP.
- **Ovlivňují** i iontové kanály - **inhibují vstup** Ca napět'ově závislými Ca kanály a **vedou** ke **snížení** uvolňování **neurotransmiterů** (acetylcholinu, noradrenalinu, serotoninu, substance P, glutamatu) - **inhibice** synaptického přenosu.
- Postsynaptický neuron - **zvýšení** prostupnosti pro K - **hyperpolarizace**.

Endogenní opioidy (opioidní peptidy)

Vznikají štěpením molekul větších peptidů, které samy jsou bez účinku.

Tři rozdílné skupiny prekurzorů:

pro-enkefalin - met-enkefalin, leu-enkefalin (5)

pro-dynorfin - neo-endorfin, dynorfin A a B (13-17)

opiomelanokortin - β -endorfin (31)

Terapeutické využití je **doposud** minimální - malé molekuly peptidů se v krvi **rychle** štěpí, **neprochází** hematoencefalickou bariérou, **vyvolávají** rovněž toleranci, závislost a abstinenční příznaky.

PŘÍRODNÍ OPIOIDY

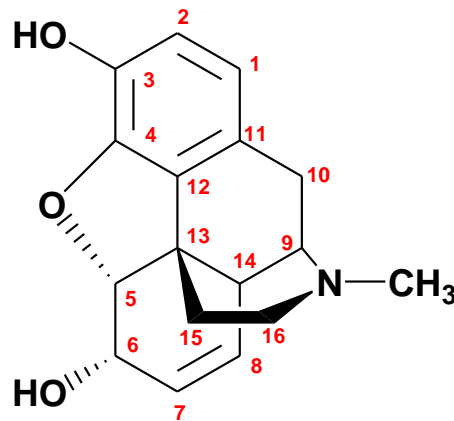
Opium - zaschlá šťáva z nezralých makovic máku setého
(*Papaver somniferum*)

Alkaloidy:

- deriváty morfinanu (**morfin**, **kodein**, oripavin, thebain);
- nebo benzylochinolinu (**noskapin**, **papaverin**).

Opium, dlouho používané ve formě **tinktury** a přípravků s konstantním obsahem morfinu - dnes jen **surovinou** pro jeho výrobu.

Morfin - v čistém stavu **izoloval** F. W. A. Sertürner v roce **1805**, jeho **strukturu** objasnil R. Robinson v roce 1925 a **syntézu** popsali M. Gates a G. Tschudi 1952.



Indikace: je **silným** analgetikem při bolestech různého původu (po operacích, těžkých úrazech, u zhoubného bujení apod.).

U **akutních** silných bolestí se podává injekčně, u **chronických** se aplikují perorální retardované formy nebo rektálně čípky.

Klinické účinky morfinu

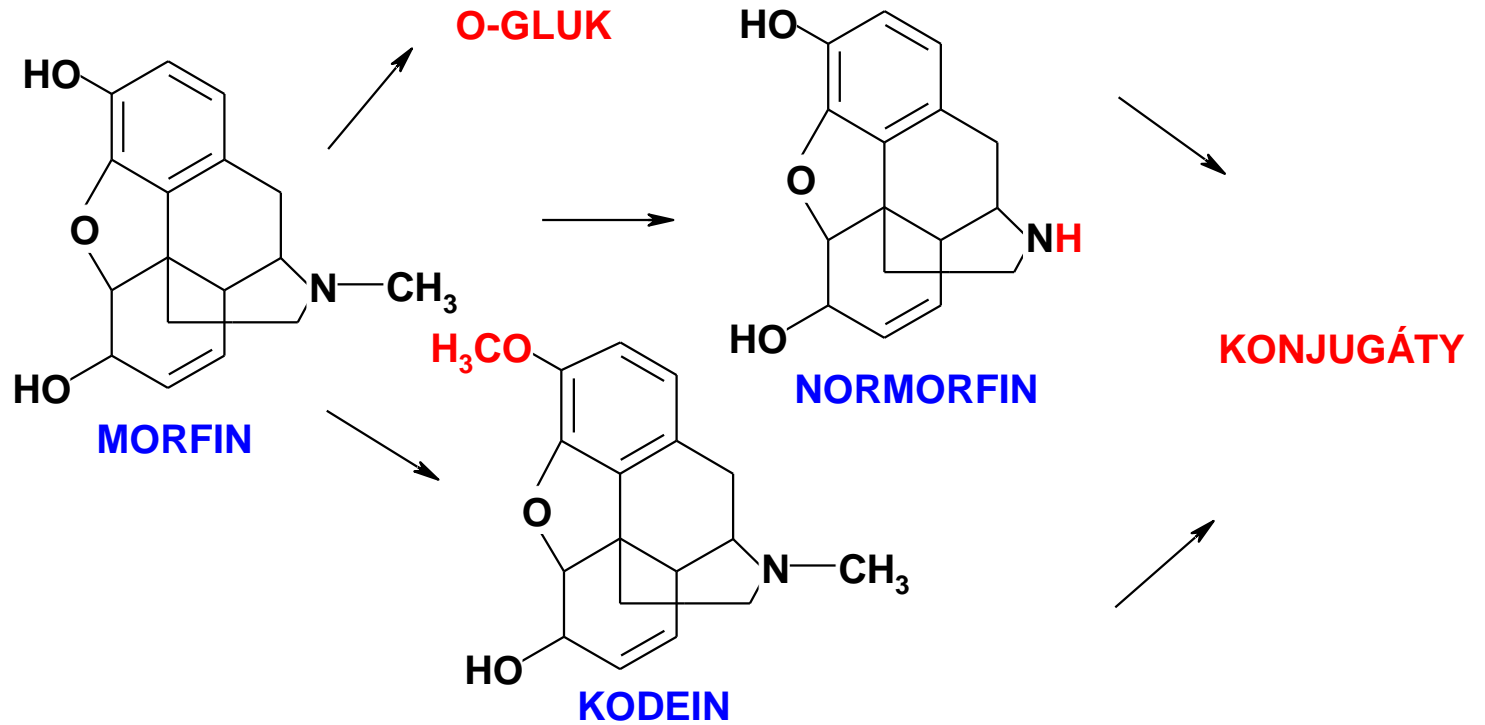
CENTRÁLNÍ ÚČINKY (v CNS) jsou:

- **Analgetický** (tlumení bolesti),
- **Sedativní** (psychický útlum),
- **anxiolytický** (tlumení úzkosti),
- **euforizující** (zlepšení nálady) ale i **dysforizující** (zhoršení nálady),
- snížení citlivosti dechového centra na **oxid uhličitý** a následný **útlum dýchání**,
- **Antitusický** (útlum reflexu kašle),
- **mióza** (zúžení očních zornic, **typické** pro účinek opioidů),
- snížení reaktivity **termoregulačních** center v CNS, (porucha regulace tělesné teploty)
- **nevolnost** a **zvracení**.

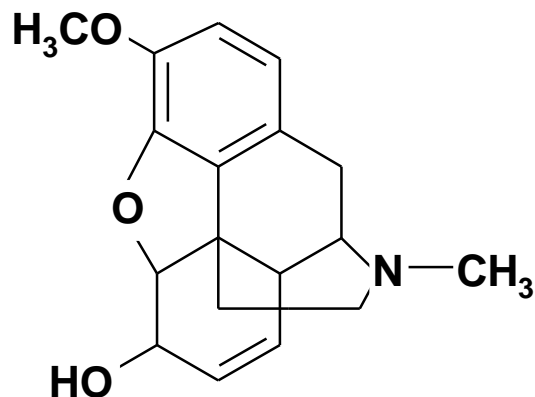
PERIFERNÍ ÚČINKY:

- **Zácpa** (obstipace) - útlum **peristaltiky** (pohyblivosti) střev,
- uvolnění **histaminu** z **mastocytů** - **vazodilatace** a následné zvýšení prokrvení kůže, hypotenze, případně bronchospasmus,
- zvýšení napětí až **křeče** hladkého svalstva svěračů **trávicího** ústrojí a **močových** cest.

METABOLIZMUS MORFINU

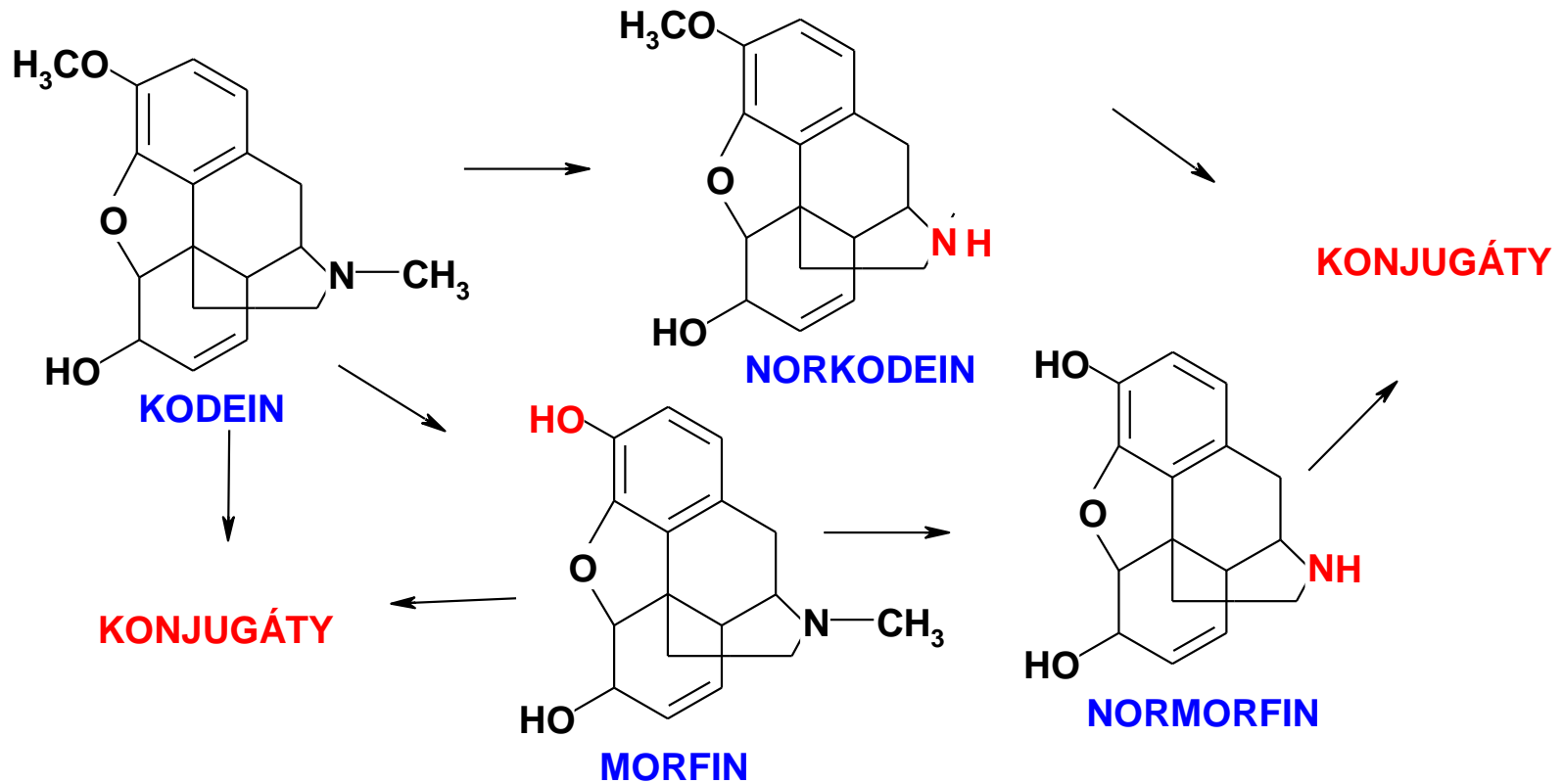


Kodein



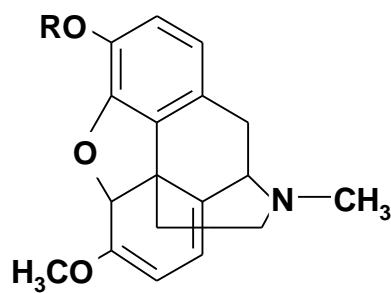
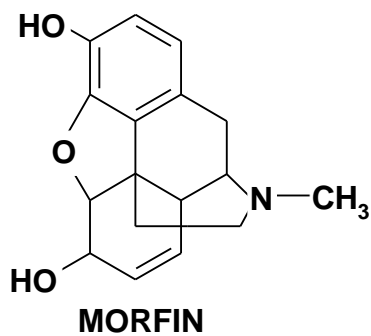
- Methylace fenolického hydroxyly ↓ afinitu k nocireceptorům.
- Používá se jako **slabé** analgetikum ve složených přípravcích.
- Významná je jeho **antitusická aktivita**, vykazuje i analgeticky, a protiprůjmové účinky.
- **VÝHODA** - nezpůsobuje **tlumení** dýchacího centra.

METABOLIZMUS KODEINU



POLOSYNTETICKÉ OPIOIDY

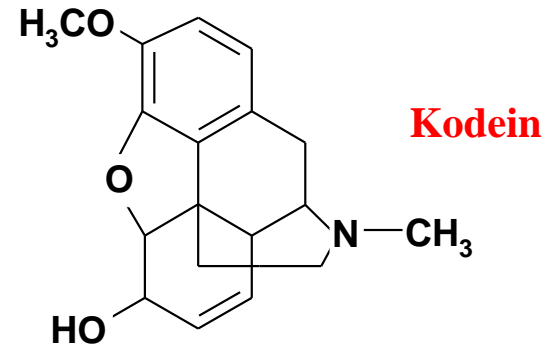
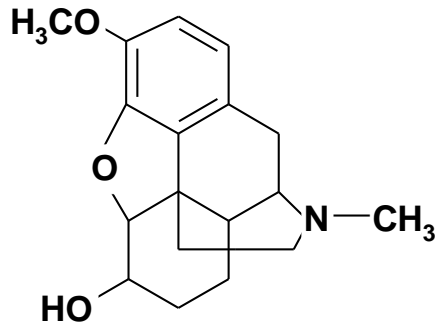
VÝCHOZÍ SUROVINY (*hlavní* alkaloidy některých druhů *Papaver*)



R =
H **ORIPAVIN**
CH₃ **THEBAIN**

POLOSYNTETICKÉ OPIOIDY

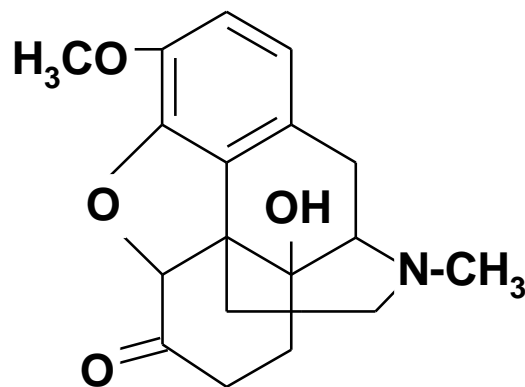
Dihydrokodein



Je **slabším** analgetikem než **morfin**, avšak asi 3x silnějším než kodein, je i antitusikem.

V porovnání s morfinem je u něho **nebezpečí** závislosti **nižší**.

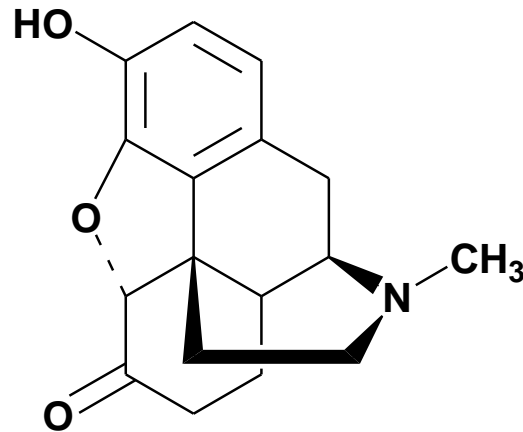
Oxykodon - je atagonista μ - i κ -receptorů.



V analgetickém působení **převyšuje** morfin **2x**, silněji však **tlumí** dýchací centrum a **slaběji** účinkuje na GIT.

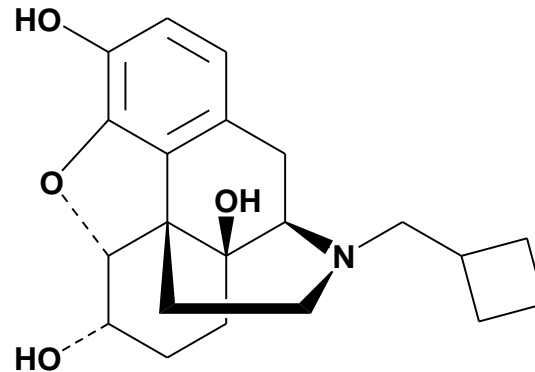
Indikace: těžké chronické bolesti, k premedikaci u celkové anestezie.

Hydromorfon - účinkuje převážně vazbou na μ -receptory a méně na κ -receptory, **převyšuje** morfin v účinku zhruba **7x**.



Indikace: **alternativa** za perorální formy morfinu u **silných** bolestí (vážná zranění při dopravních nehodách, komplikované chirurgické operace, vzácně i velmi intenzivní bolest zad).

Nalbufin - analgetikum s agonisticko-antagonistickými vlastnostmi



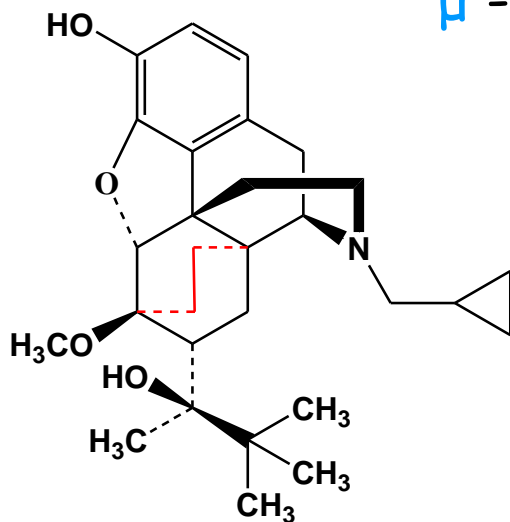
V účinku a vedlejších projevech je **blízký** morfinu.

Indikace: u středně silných bolestí po operacích, po porodu, u zhoubného bujení apod.

Riziko návyku je u něj **menší** (až po delším podávání).

Buprenorfin- je parciální agonista s vysokou afinitou k

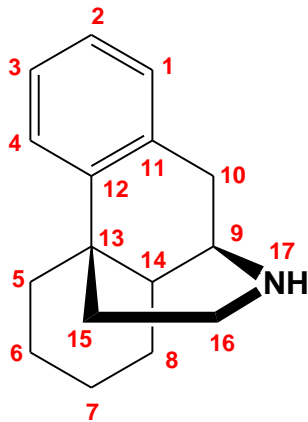
μ -receptorům.



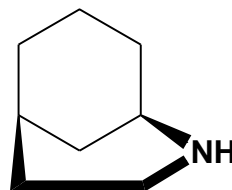
Jeho **VÝHODOU** je relativně **dlouhý** poločas a možnost **sublingvální** a **transdermální** aplikace.

Indikace: u středních a silných pooperačních bolestí, u bolestí po úrazech, u infarktu myokardu, u zhoubných nádorů a užívá se k **substituční** terapii při léčbě závislosti na opioidech.

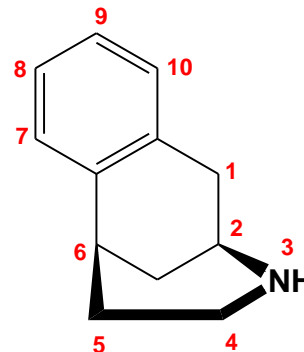
SYNTETICKÉ OPIOIDY



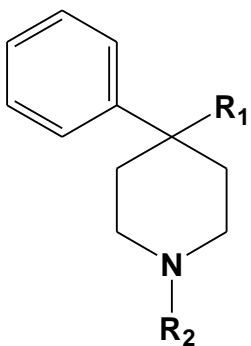
morfinan



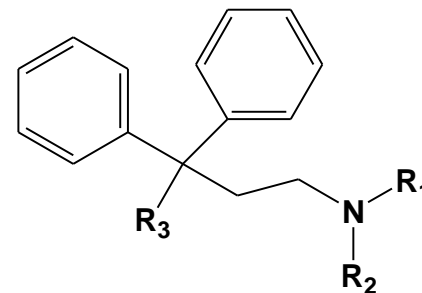
morfan



6,7-benzomorfan



deriváty 4-fenylpiperidinu



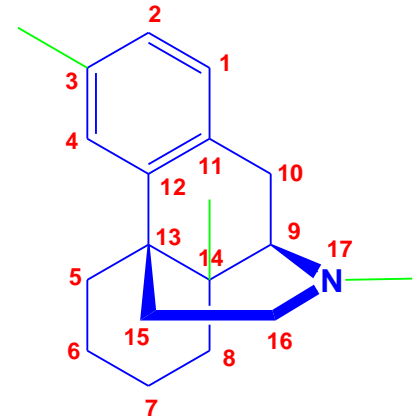
deriváty difenylpropylaminu

Potlačení vedlejších účinků: útlum dýchacího centra, tolerance a návyk

DERIVÁTY MORFINANU

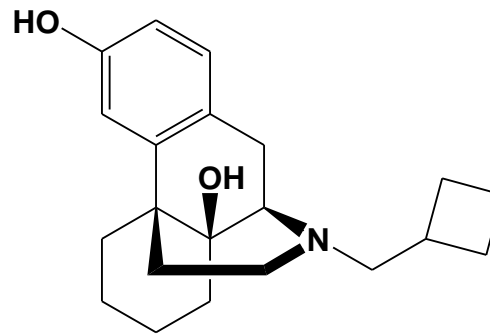
Vztah struktury a účinku:

- morfinan je neúčinný, N-methylmorfinan vykazuje asi 1/5 aktivity morfinu;
- analgetickou aktivitu ↑ OH skupina na C₃;
- analgetický účinek ↓ a antitusický efekt ↑ blokování hydroxyly etherovou vazbou, stejně tak jeho náhrada methylem;
- optické izomery se liší v aktivitě: u levotočivých izomerů vystupuje do popředí analgetický účinek, zatímco pravotočivý izomer je silné antitusikum;
- aktivitu ↑ substituce OH skupinou na C₁₄;
- záměnou methylu za allyl na dusíku - silný antagonist, záměna za fenethyl analgetický účinek výrazněji nemění.



Deriváty morfinanu

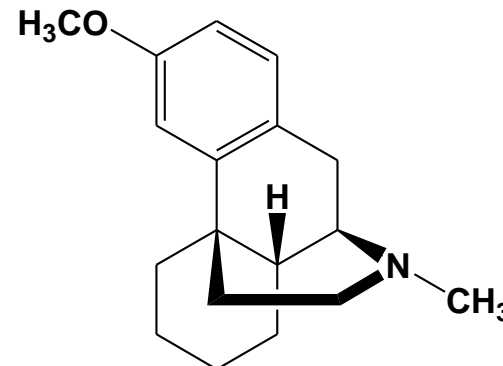
Butorfanol - je smíšeným agonistou-antagonistou



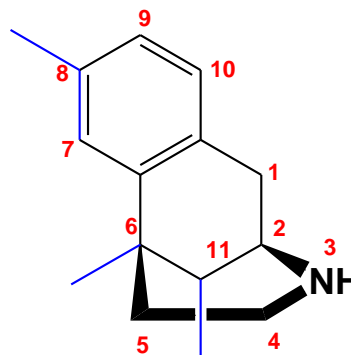
V analgetickém působení **převyšuje** morfin a účinkuje i sedativně.

Použití: **veterinářství** jako analgetikum.

Dextromethorfan - antitusikum



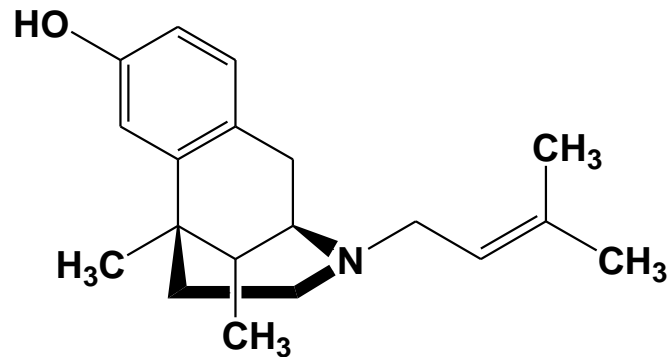
DERIVÁTY BENZOMORFANU



- Pro zachování účinku dostačují dvě **methylyskupiny na $C_{(6)}$ a $C_{(11)}$** , které možno považovat za fragmenty kruhu C.
- Ty mohou být vzájemně v **cis- nebo trans-** uspořádání. Vyšší aktivitu vykazují **trans-izomery**.
- Pro zachování účinku je nezbytná přítomnost **OH skupiny na $C_{(8)}$** , což odpovídá poloze 3 morfinanu. Její odstranění nebo blokování etherovou vazbou aktivitu ruší.

Deriváty benzomorfanu

Pentazocin -



- Agonista-antagonista, s **výrazným** agonistickým působením na **κ-receptory** a **slabým** antagonistickým efektem na **μ-receptory**
- 1/3 aktivity morfinu - je analgetikem pouze u **středně** silných bolestí.
- Vedlejší projevy jsou u něj **méně** výrazné, při **delším** podávání vytváří však **toleranci a návykovost**.

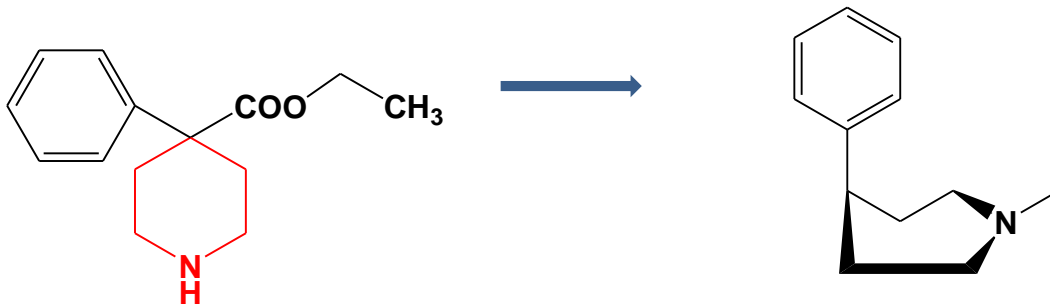
DERIVÁTY 4-FENYLPIPERIDINU

Strukturní požadavky na morfinová analgetika Beckett a Casy - centrální, subst. fenylem, 2 C napojena terciární aminokupina



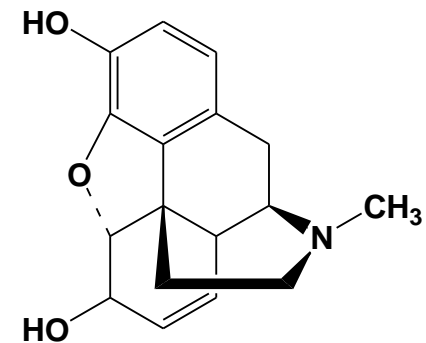
fenylacetáty

tetrahydropyranokarboxyláty



piperidinkarboxyláty

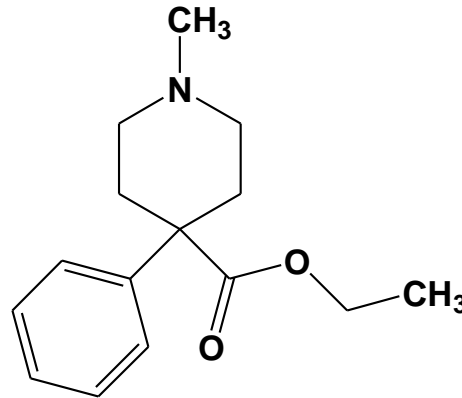
pethidinový skelet



morfin

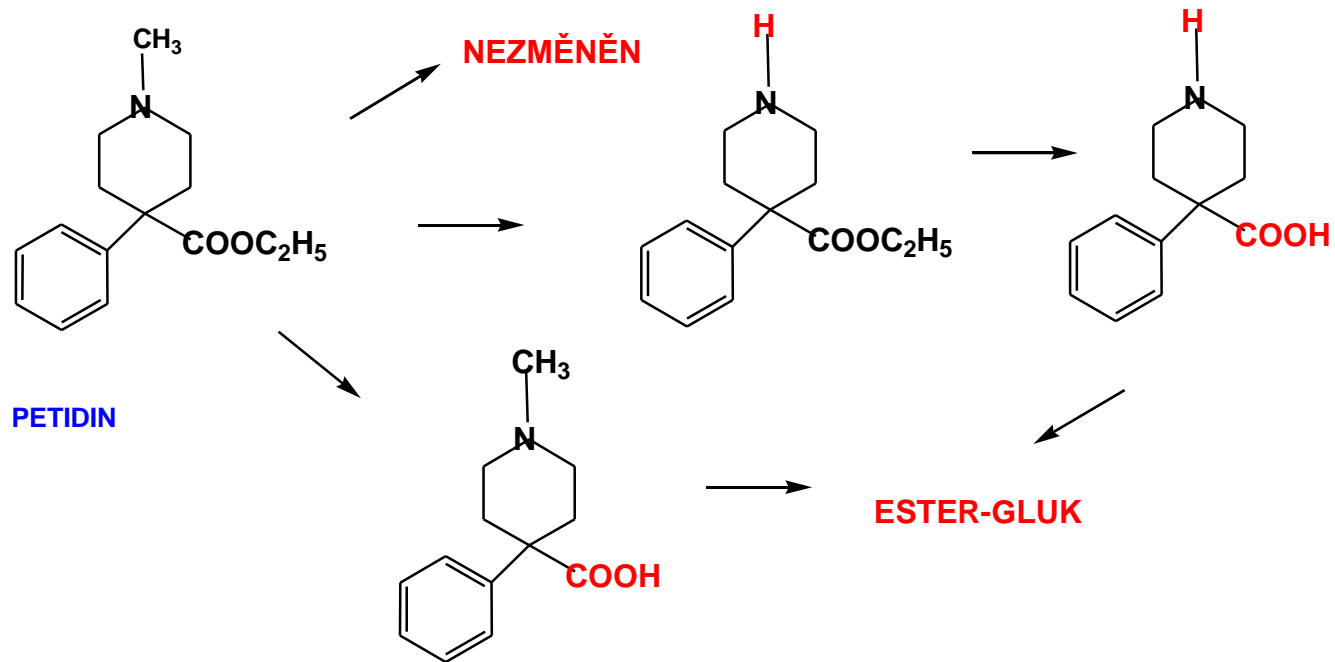
DERIVÁTY 4-FENYLPIPERIDINU

Pethidin - účinkuje především na μ - a κ -receptory, farmakologickým profilem je blízký morfinu, má však jen asi 1/5 jeho analgetické aktivity.

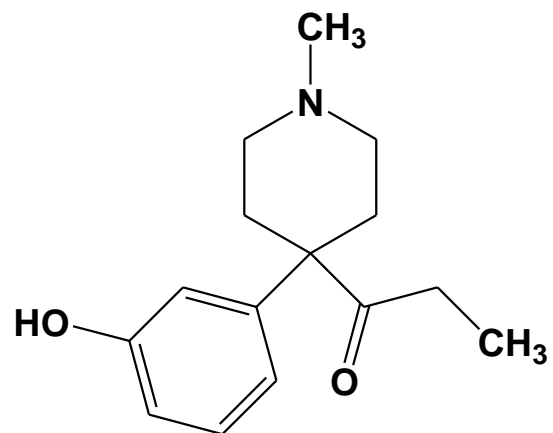


- Pro **spasmolytické** působení je **vhodným** analgetikem u **bolestivých spazmů** (ledvinové a žlučové koliky) a v porodnictví k **usnadnění** porodu.
- Při delším podávání **vyvolává** závislost, mírně tlumí dýchací centrum. podléhá příslušným ustanovením o návykových látkách.

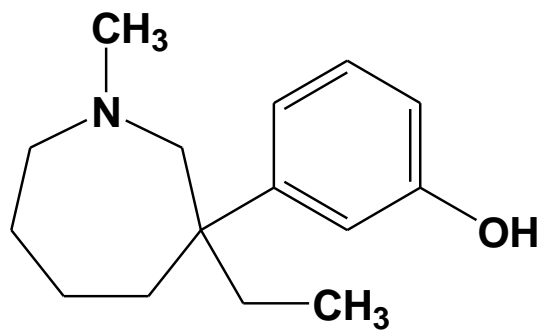
Metabolizmus pethidinu



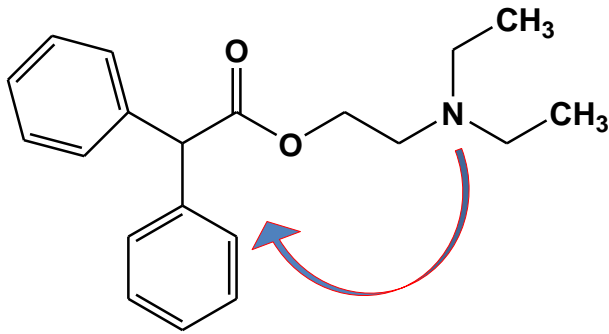
Ketobemidon



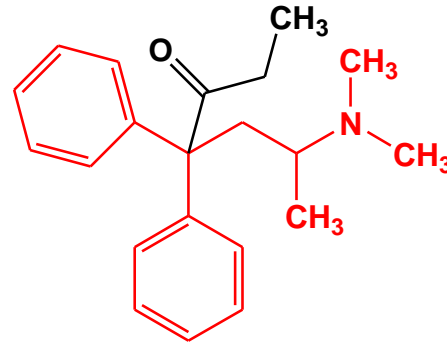
Meptazinol



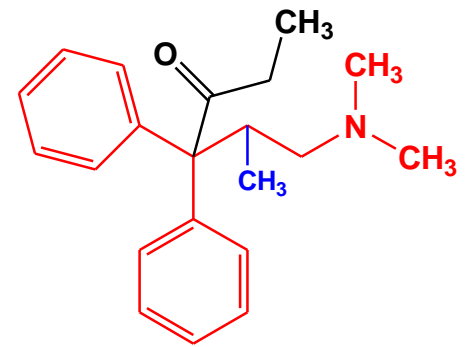
Deriváty difenylpropylaminu



Adifenin



Methadon



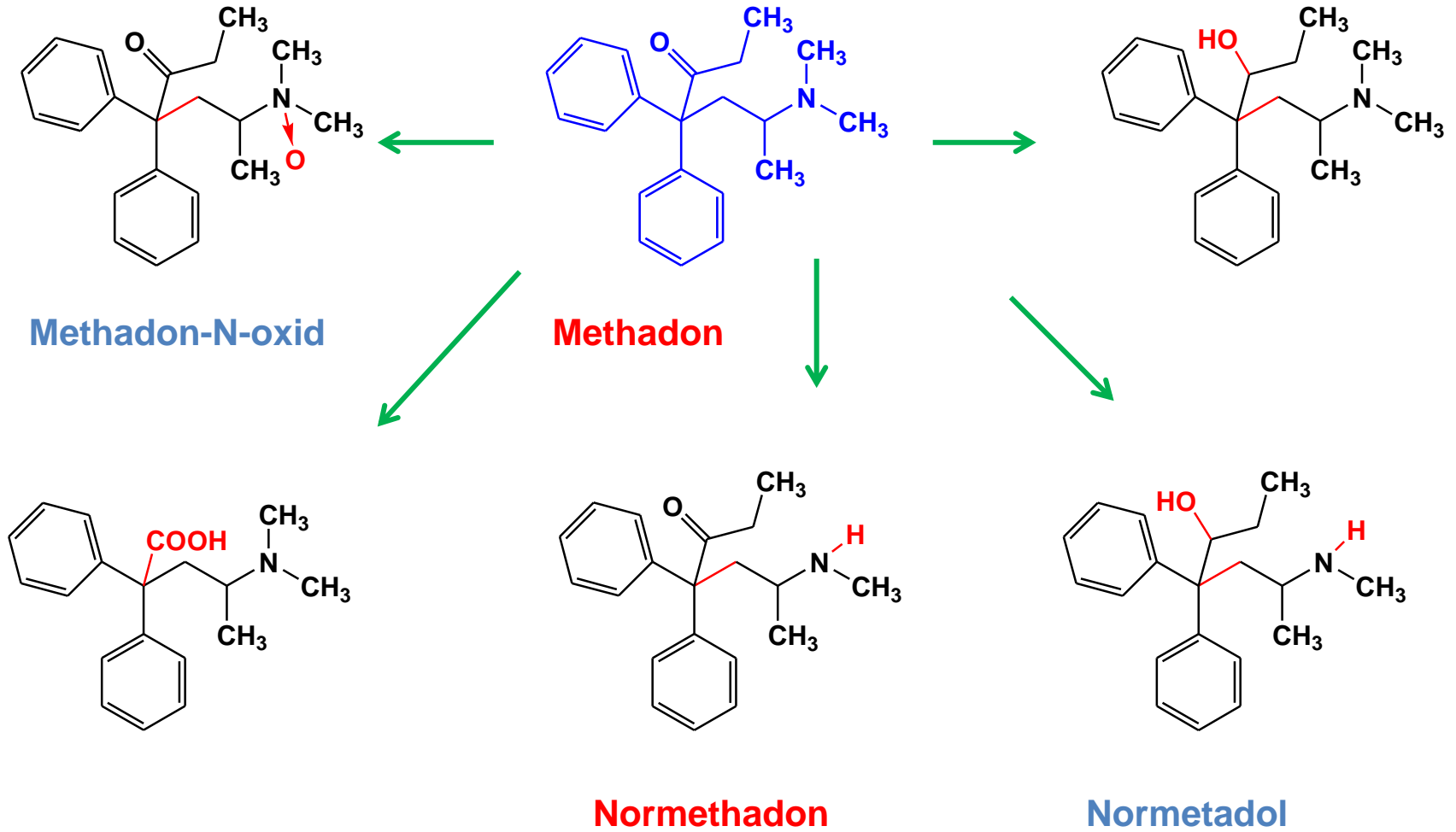
Isomethadon

(-)- izomer **analgetikum** levomethadon.

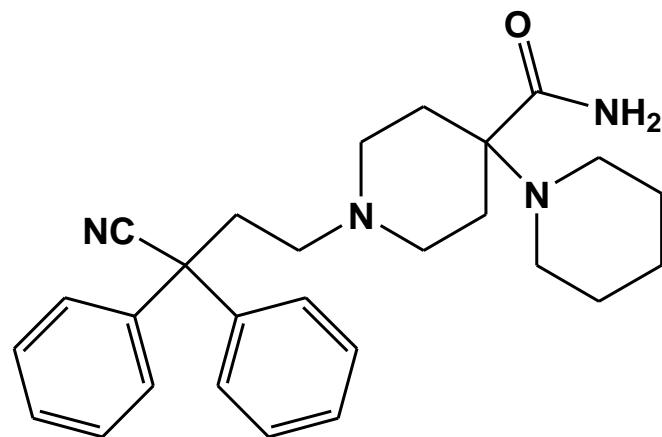
(+)- izomer, 1/10 analgetické aktivity je více **antitusikem**.

Indikace: **silné** analgetikum - účinkem se podobá morfinu, léčba **abstinenčních** příznaků a k substituční terapii při závislosti na opiátech (zvláště na heroinu).

Metabolismus methadonu



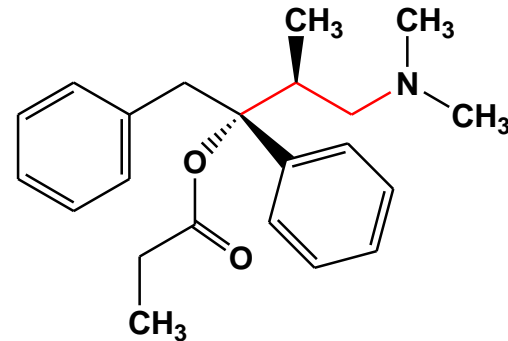
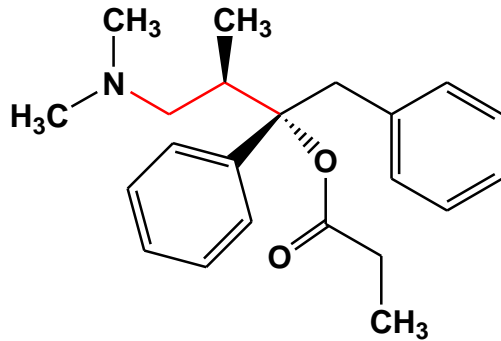
Piritramid



Je **slabším** analgetikem než morfin, jeho účinek nastupuje rychleji, je delší (6-8 hod) a vyvolává **menší** dechovou depresi.

Indikace: **silné** bolesti různého původu
(nádorová onemocnění, pooperační bolesti).

Deriváty jiných struktur

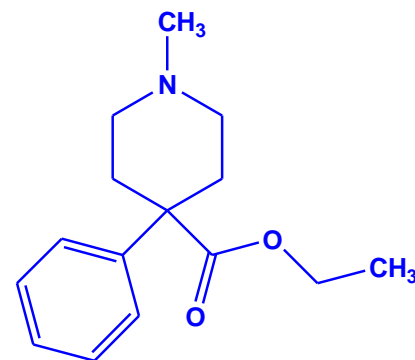
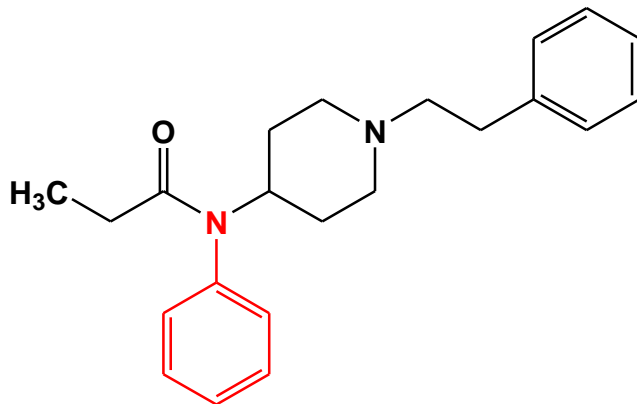
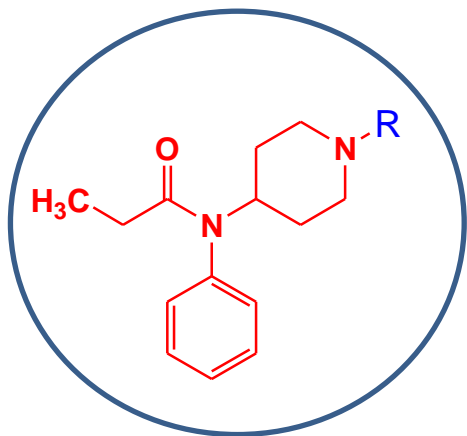


Dextropropoxyfen (analgetikum)

Levopropoxyfen (antitusikum)

Relativně slabý analgetický účinek, nepřevyšující kodein, a negativní vyhodnocení **poměru uživatel-riziko** vedly k jeho **vyřazení z terapie**.

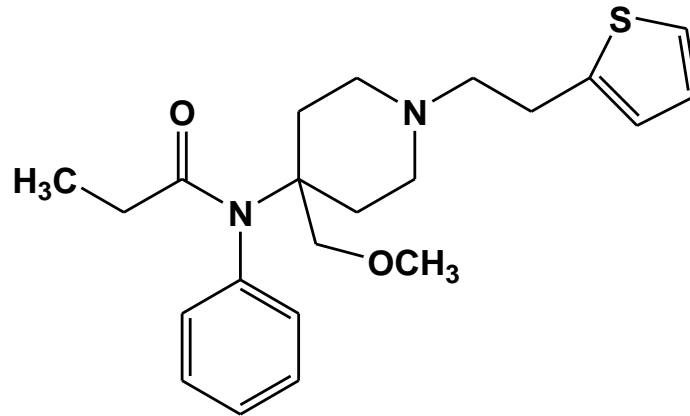
Fentanyl - silné analgetikum (80x účinnější než morfin), účinkuje převážně na μ -receptory, řadí se mezi **přímé** agonisty.



Anesteziologie - samostatně nebo v kombinaci k **neuroleptanalgezií** (kombinuje s neuroleptiky butyrofenonové řady - droperidol) nebo k **ataranalgezií** (s benzodiazepiny).

Indikace: v transdermální lékové formě podává se na tlumení chronických bolestí, kde se vyžaduje **dlouhodobé** podávání analgetika.

Sufentanyl



Je typický opioidní agonista s **přednostní** vazbou na μ -receptory.

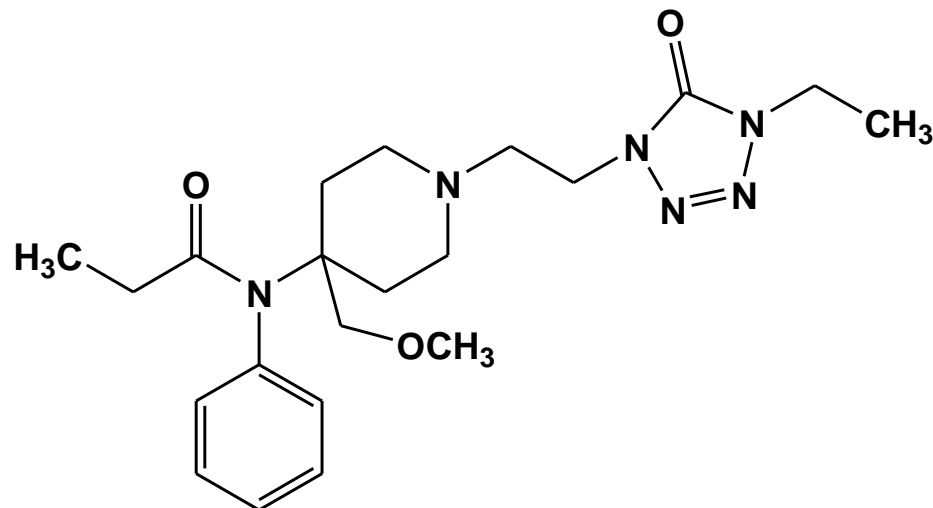
V účinku **převyšuje** fentanyl zhruba 5x.

Vedlejší účinky - útlum dýchacího centra, tolerance, vznik návyku.

Podléhá ustanovení o návykových látkách.

INDIKACE: centrální analgetikum v neuroleptanalgezii.

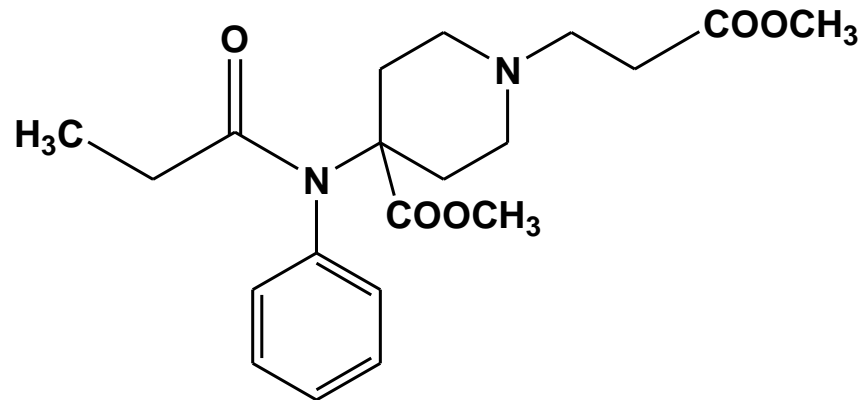
Alfentanil



Farmakologickým profilem se alfentanil shoduje se sufentanilem, od něhož se liší jen **kratším** účinkem.

INDIKACE: celková anestezie - neuroleptanagetikum.

Remifentanil - selektivní agonista μ -receptorů



Rychlý nástup účinku a **krátké** působení - **esterová funkční skupina**.

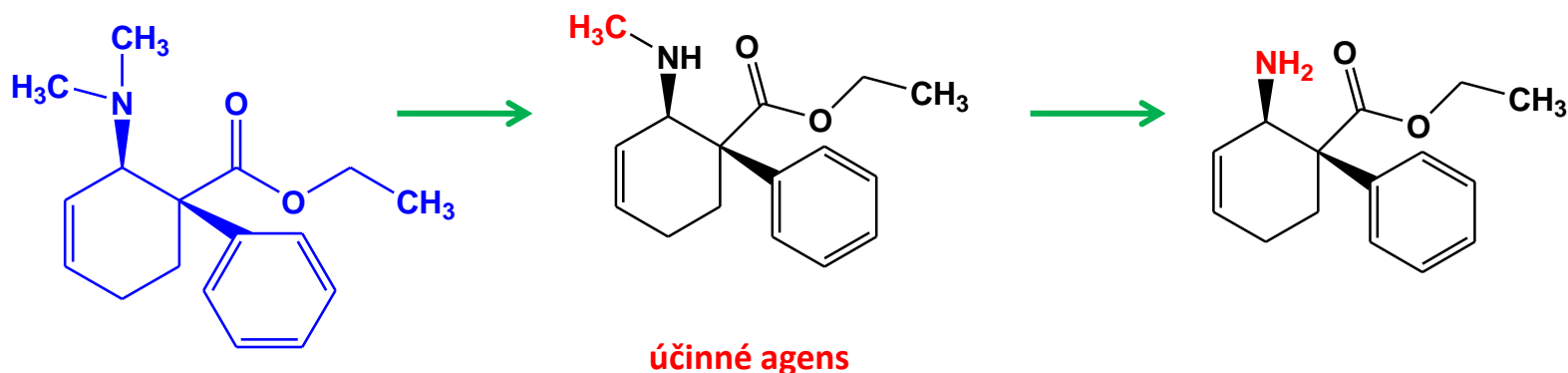
Při injekčním podání účinek **nastupuje** okamžitě a odeznívá asi za 10 min.

Indikace: analgetikum k **navození** nebo **udržování** celkové anestezie.

CYKLOHEXÉNY A CYKLOHEXANOLY – atypická opioidy

Tilidin – řadí se mezi agonisty-antagonisty, má jen asi 1/5 aktivity morfinu.

METABOLIZMUS

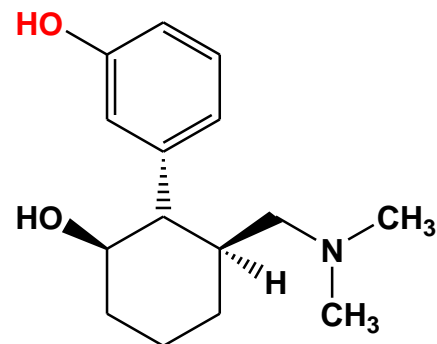
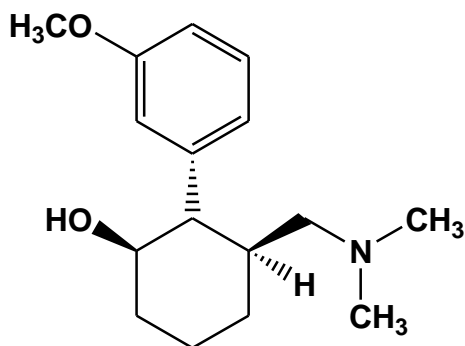


Mírně tlumí dýchací centrum a po **delší** době vytváří návyk.

INDIKACE: u pacientů po operacích, po úrazech a u chronických bolestí, též u spastických bolestí GIT, u neuritid a neuralgií (krutá bolest pocíťovaná v průběhu nervu)

Tramadol - je slabý agonista μ -receptorů, prakticky nevytváří závislost a v terapeutických dávkách nevyvolává útlum dýchacího centra.

METABOLIZMUS



O-demethyltramadol (účinnější)

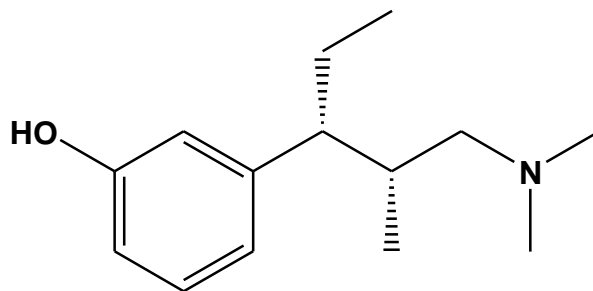
MÚ: blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu do nervových zakončení - aktivace descendentních inhibičních drah (motorické).

Indikace: středně silné a silné chronické bolesti nejrůznějšího původu, nebo u bolestivých diagnostických a chirurgických zákroků.

Tapentadol

MÚ: aktivace μ -opioidních receptorů a inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu.

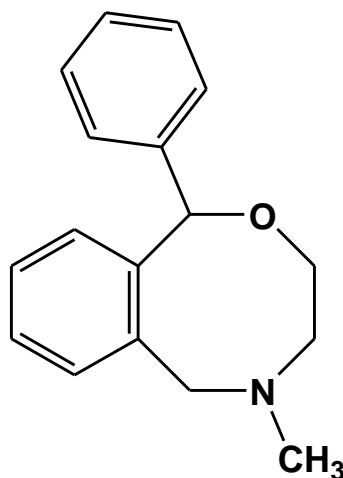
Analgetický účinek je srovnatelný s oxykodonem.



Nefopam

MÚ: inhibice neuromediátorů norepinefrinu, serotoninu a dopaminu.

Netlumí dechové centrum, riziko vzniku závislosti se zdá být **minimální**.



Indikace: u chronických bolestí jako jsou myalgie, u pooperačních a traumatických bolestí, rakoviny aj.

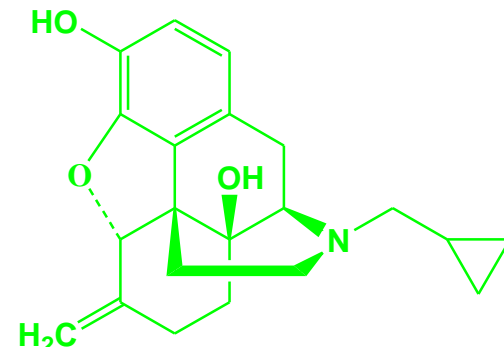
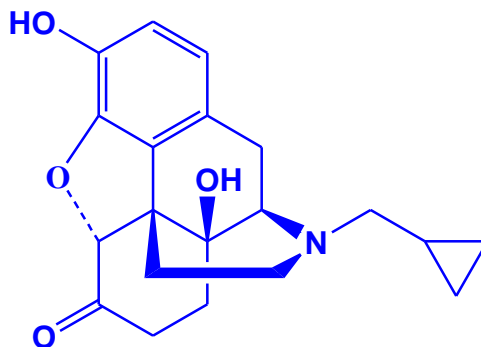
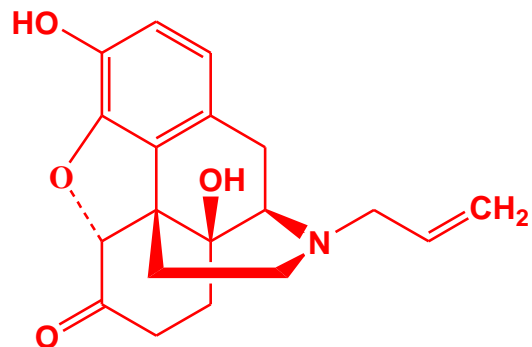
ANTAGONISTE OPIOIDNÍCH ANALGETK

- **Potlačují** nebo **zeslabují** nežádoucí **centrální** účinky morfinu a syntetických opioidů a jsou antidoty při jejich **předávkování**.
- U pacientů se **závislostí** na opioidech podání antagonistů vyvolává **abstinenční příznaky**.
- **Prvním** v terapii používaným antidotem byl derivát morfinu N-allylnormofin (**nalorfin**) - E. L. McCawley v roce 1941.
- Limitujícím faktorem uplatnění nalorfinu vedle **dysforického efektu** byl vznik **závislosti** při delším podávání.

Naloxon , **Naltrexon**, **Nalmefen** – čistý kompetitivní antagonisti opioidních analgetik na receptorech μ , κ a δ .

Indikace:

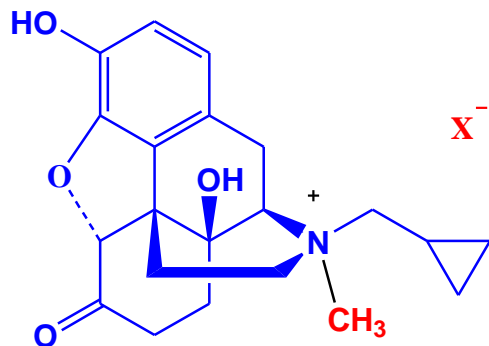
- specifická antidota při **akutní** intoxikaci opioidními analgetiky;
- při **útlumu** dýchání způsobené opioidy a k **ukončení** neuroleptanalgezie;
- k **odstranění** deprese a k obnovení vigily u novorozenců po podání opioidů před porodem matce;
- léčebná **složka** kompletní terapie pacientů **závislých** na opioidech a rovněž alkoholu.



Látky v klinickém hodnocení

- **Nepronikají** hematoencefalickou bariérou, proto bez ovlivnění analgezie inhibují periferní nežádoucí účinky opioidů - hlavně obstipaci

Methylnatrexon



Alvimopan

