

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA BRNO

FARMACEUTICKÁ FAKULTA

Ústav chemických léčiv



ATYPICKÉ OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ

Tramadol a jeho deriváty

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Vedúci práce:

Mgr. Jiří Pavlica

Peter Zubáč

BRNO 2015

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Jméno a příjmení: **Peter ZUBÁČ**
Osobní číslo: **F10150**
Studijní program: **M5206 farmacie**
Studijní obor: **farmacie**

Název tématu: **Atypická opioidní analgetika**

Zásady pro vypracování:

1. úvodní literární rešerž
2. detailní cílená rešerž
3. analýza získaných dat
4. sepsání práce
5. obhajoba diplomové práce

Seznam vhodné literatury:

1. relevantní přehledové monografie
2. přehledové a experimentální články z dostupných elektronických informačních zdrojů

Vedoucí diplomové práce: **Mgr. Jiří Pavlica**
Ústav chemických léčiv

Datum zadání diplomové práce: **26. března 2013**

Termín odevzdání diplomové práce: **15. dubna 2015**


Diplomant


Přednosta ústavu



Děkanát
Děkan
Farmaceutické fakulty
Veterinární a farmaceutické univerzity Brno
Palackého 1/3
612 42 Brno

Abstrakt

Atypické opioidné analgetiká sú liečivá, ktoré okrem pôsobenia na opioidné receptory vykazujú aj inhibičnú aktivitu voči neuronálnemu serotonínovému a/alebo noradrenalinovému transportéru. Ich výsledný analgetický účinok je daný synergickým pôsobením opioidnej a monoaminergnej (serotonergnej a/alebo noradrenergnej) zložky. Najvýznamnejším predstaviteľom tejto skupiny je tramadol. Jeho analgetické pôsobenie je podmienené opioidnou zložkou a zároveň serotonergnou a noradrenergnou zložkou účinku na cerebrospinálnej úrovni. Vývoj nových liečiv v rámci tejto skupiny priniesol nový derivát - tapentadol. Tapentadol je silnejším opioidom než tramadol a tiež silne inhibuje noradrenalinový transportér. Je chirálne čistý, bez aktívneho metabolitu a tiež bez významného interakčného potenciálu. Do tejto skupiny patria tiež faneladol a axomadol.

Abstract

Atypical opioid analgesics are class of drugs, which activate opioid receptors and simultaneously are capable of inhibition of neuronal serotonin and/or norepinephrine transporter. Final analgetic action is due to synergistically working opioid and monoaminergic (serotonergic and/or noradrenergic) component. Tramadol can be considered as the most significant drug of this group. Its analgesic action was attributed to the opioid and also to the serotonergic and/or noradrenergic component at the cerebrospinal level. Development of new drugs from this class led to tapentadol. Tapentadol is much stronger opioid than tramadol and it also significantly inhibits the reuptake of norepinephrine. It is a chiral drug without presence of active metabolite and also without major interaction potential with other drugs. But this group contains also faneladol and axomadol.

Kľúčové slová

analgetikum, atypický opioid, serotonín, noradrenalin, tramadol, tapentadol, faneladol, axomadol

Keywords

analgesic, atypical opioid, serotonin, norepinephrine, tramadol, tapentadol, faneladol, axomadol

Čestne prehlasujem, že som túto diplomovú prácu vypracoval samostatne a to len za pomoci uvedenej literatúry a vďaka podpore ľudí, uvedených v poďakovaní.

V Lučenci, dňa 26.10.2015

Peter Zubáč

**„Rozumný človek usiluje o život bez bolesti,
nie o život príjemný.“**

Aristoteles

Pod'akovanie

Úprimne ďakujem svojmu vedúcemu Mgr. Jiřímu Pavlicovi za odborné vedenie, cenné rady a mimoriadnu trpezlivosť a doc. PharmDr. Ing. Radke Opatřilovej, Ph.D., MBA za ochotu a cenné rady.

Zvláštne pod'akovanie patrí mojim rodičom za ich pochopenie, trpezlivosť a predovšetkým morálnu a materiálnu podporu.

Peter Zubáč

OBSAH

Predslov	3
Úvod do problematiky a terminológie	5
1. Opioid, opiát a typický opioid	5
2. Atypický opioid	6
3. Opioidná zložka účinku atypického opioidu	7
3. Monoaminergná zložka účinku atypického opioidu	8
4. Možné interpretácie termínu „atypický opioid“	8
5. Hraničné prípady v rámci skupiny atypických opioidov	9
6. Novo objavený prírodný opioid a jeho vzťah k atypickým opioidom	9
7. Vylúčené deriváty	10
Kapitola 1: Bolesť	11
1.1 Vnímanie bolesti a nocicepcia	11
1.2 Zložky bolesti	12
1.3 Druhy bolesti	12
Kapitola 2: Opioidné receptory, ich ligandy a ich úloha v modulácii bolesti	16
2.1 Opioidné receptory	17
2.2 Typy opioidných receptorov	18
2.3 Receptorový profil jednotlivých opioidov	24
Kapitola 3: Serotonergný a noradrenergý systém a ich úloha v modulácii bolesti	27
3.1 Dráhy bolesti a ich modulácia	29
3.2 Serotonín a jeho úloha v modulácii bolesti	30
3.3 Noradrenalín a jeho úloha v modulácii bolesti	32
Kapitola 4: Rozdelenie atypických opioidných analgetík	33
4.1 Skupina tramadolu - cyklický štruktúrny typ	33
4.2 Skupina tapentadolu - acyklický štruktúrny typ	34
4.3 Niektoré hraničné prípady	34
Kapitola 5: Atypické opioidy: Skupina tramadolu	37
5.1 Vzťahy medzi štruktúrou a účinkom	38
5.1.1 Základný štruktúrny skelet a jeho vplyv na analgetický účinok	39
5.1.2 Vplyv substitúcie bázeickej aminoskupiny na analgetický účinok	40

5.1.3	Vplyv veľkosti cykloalkánového kruhu na analgetický účinok	40
5.1.4	Vplyv substitúcie C ₁ -uhlíka cykloalkánového kruhu na analgetický účinok	41
5.1.5	Vplyv modifikácie aromatickej kruhu molekuly na analgetický účinok	42
5.2	Vývoj ďalších analógov tramadolu	44
5.3	Tramadol	45
5.3.1	Charakteristika	45
5.3.2	Objav, vlastnosti, syntéza	46
5.3.3	Farmakologický profil	48
5.3.4	Klinické využitie	51
5.4	Faxeladol a axomadol	53
Kapitola 6: Atypické opioidy: Skupina tapentadolu		55
6.1	Vzťahy medzi štruktúrou a účinkom	57
6.1.1	Základný štruktúrny skelet a jeho vplyv na analgetický účinok	58
6.1.2	Vplyv substitúcie bázeickej aminoskupiny na analgetický účinok	58
6.1.3	Vplyv substitúcie C ₁ -uhlíka spojovacieho reťazca na analgetický účinok	59
6.1.4	Vplyv substitúcie C ₂ -uhlíka spojovacieho reťazca na analgetický účinok	59
6.1.5	Vplyv modifikácie aromatického kruhu na analgetický účinok	60
6.2	Nové analógy tapentadolu	61
6.3	Tapentadol	61
6.3.1	Charakteristika	61
6.3.2	Objav, vlastnosti, syntéza	62
6.3.3	Farmakologický profil	66
6.3.4	Klinické využitie	67
Zoznam použitých skratiek a symbolov		69
Zoznam použitej literatúry		70

PREDSLOV

Bolesť je sprievodným symptómom väčšiny chorôb. Je to symptóm, ktorý je všeobecne zle tolerovaný. Ak pominieme akútne infekčné a traumatické stavy, ktoré sa našťastie buď samy alebo s lekárskou pomocou relatívne rýchlo konsolidujú, tak nám ostanú choroby a poškodenia, u ktorých „nehrozí“, že by samy odozneli. V závislosti od závažnosti choroby a stavu pacienta môže postupne dôjsť k progresii a sama bolesť tak vytvorí samostatnú nozologickú jednotku. Vzhľadom k tomu, že pre väčšinu chorôb, ktoré sú dnes príčinou vzniku chronickej bolesti neexistuje kauzálna terapia, tak jedinou eticky prípustnou liečbou často ostáva podávanie analgetík na dobu neurčitú, v mnohých prípadoch doživotne. Zdá sa ale, že takáto chronická bolesť sa stáva „živým“ organizmom, ktorý si sám vyvíja rezistenciu k podávaným analgetikám, až nakoniec dospeje situácia do bodu, keď bude nutné nasadiť opioidné analgetiká.

Väčšinou sa hneď nenasadzujú silné opioidy, tie sú v mysli mnohých lekárov vyhradené len ako súčasť operačnej premedikácie a potom už len pre infaustné stavy. Na rad sa teda dostanú slabé opioidy, ktoré často slúžia ako opioidy „prvého kontaktu“. A keďže najpredpisovanejším slabým opioidom je práve hlavný zástupca atypických opioidov, tak postupne príde rad i na túto skupinu. Táto práca si teda kladie za cieľ pojednať o farmakochemických a farmakologických aspektoch tejto skupiny, ktorá má bohužiaľ zľú povest' medzi zdravotníckymi pracovníkmi. Opiofóbia, ktorá je v našom zdravotníctve stále prítomná v nezdravej miere, je tak často nie ochranným opatrením pred narkomanmi, ale veľkou prekážkou v úľave od bolesti u pacientov, u ktorých ľudovo povedané bolesť vysáva posledné zásoby chuti do života. Vo viacerých českých i slovenských publikáciách, ktoré sa zaoberajú liečbou bolesti, sa autori na príhodnom mieste zamýšľajú nad tým, že práve opiofóbia je skutočnou prekážkou liečby bolesti. Ak teda zájdeme v tejto úvahe *ad absurdum*, tak mnoho lekárov je toho názoru, že je bezpečnejšie radšej nechať 10 ťažko chorých trpieť silnými bolesťami a uspokojovať sa s tým, že na medicínalných opioidoch sa ani jeden nestane silne závislým. Takéto názory sú ale jednoznačne proti lekárskej etike a všeobecnej morálke - nedostatok účinnej liečby bolesti potom vytvára priam kultivačné médium pre myšlienky a filozofiu eutanázie, kde pacienti až bolestne často uvádzajú, že chcú podstúpiť eutanáziu kvôli neznesiteľnej bolesti. Na záver je nutné už len dodať, že myšlienka ľudí radšej zabíjať než ich liečiť (resp. im uľavovať od bolesti) bola vlastná nacistickej ideológii...

Autor

Faktické poznámky

V práci budú postupne prezentované rôzne atypické opioidy, ktorých názvoslovie sa vyznačuje jedným dominantným rysom - ich názvy končia sufixom -adol. A preto je esenciálne dôležité hneď na začiatku upozorniť na to, že nie všetky liečivá so sufixom -adol sú atypické opioidy. Faktom je dokonca, že atypické opioidy tvoria minoritnú skupinu „adolov“. Medzi liečivá, ktoré končia týmto sufixom nájdeme tak typické opioidy, napr. dimenoxadol alebo levacetylmadol, ako aj liečivá, ktoré úplne postrádajú opioidný účinok, napr. levonantradol je syntetický kanabinoid.

Poslednou dôležitou poznámkou je upozornenie na to, že v práci boli použité mnohé výrazy a tvrdenia (často opakované), ktoré by sa dali zaradiť do špeciálneho okruhu terminológie farmakochémie a farmakológie opioidov, tj. nie sú všeobecne známe. Hoci bola venovaná pozornosť ich vysvetleniu, ktoré by bolo podložené referenciami, tak nie je možné absolútne u všetkých uvádzať zdroje, ktoré sa veľmi často opakovali. Ak sa jedná o informácie všeobecného rázu, tak dopredu odkazujem na rozsiahle monografie farmakochemické^{1, 41, 59, 62, 65} a farmakologické^{3, 13}. V prípade konkrétnych údajov je absencia bezprostredného odkazu na zdroj najčastejšie spôsobená tým, že na zdrojový dokument už bolo odkázané v záhlaví názvu, alebo na konci textového celku danej state, podkapitoly a kapitoly.

ÚVOD DO PROBLEMATIKY A TERMINOLÓGIE

Cieľom tejto práce je pokúsiť sa komplexne popísať skupinu tzv. atypických opioidných analgetík. Pojmy „atypické opioidné analgetiká“ a „atypické opioidy“ sú do určitej miery synonymné, pričom v prvom prípade sa poukazuje aj na indikačnú skupinu, do ktorej sú dané liečivá zaradené. Pre zjednotenie bude v ďalšom texte používaný skrátený tvar - atypické opioidy. Tento pojem je síce prakticky etablovaný, ale jeho význam už tak striktný a jednoznačný nie je. Skôr sa používa na označenie výnimky z pravidla a preto ho rôzni autori chápu a používajú v rámci svojich prác rozlične. Pre potreby tejto práce je teda mimoriadne žiaduce presne vymedziť, ktoré chemické zlúčeniny budú v jej rámci považované za atypické opioidy a ktoré nie. Úplná terminologická jednoznačnosť však vyžaduje zdefinovať aj základný pojem a to samotný termín „opioid“.

1. Opioid, opiát a typický opioid

Pojem „opioid“ začal byť používaný približne od 80. rokov 20. storočia, kedy nahradil starší pojem „opiát“. Ten sa do tej doby používal na označenie akejkoľvek látky (nedá sa ešte hovoriť o konkrétnych zlúčeninách, lebo týmto slovom sa označovalo napr. aj *laudanum* - ópiová tinktúra, čo je pestrá zmes ópiových alkaloidov a ostatných balastných látok, rozpustených v alkohole), ktorá po podaní zvieratám a ľuďom vyvolávala podobné alebo rovnaké účinky ako morfín.

Objavenie endogénnych opioidných peptidov v mozgu po roku 1970 podnietilo zavedenie nového pojmu, a tým je (typický) opioid. Termín typický opioid označuje v dnešnej dobe akúkoľvek chemickú zlúčeninu, ktorá vykazuje farmakodynamický účinok podobný morfínu: má určitú afinitu a vnútornú aktivitu (aj keď hlavne z klinického hľadiska sa pod pojmom opioidy rozumejú predovšetkým plní, resp. parciálni agonisti) na opioidných receptoroch (μ -, δ -, κ -opioidných receptoroch a nociceptínových receptoroch) a zároveň je antagonistická naloxónom, alebo naltrexónom - opioidnými antagonistami¹ (zlúčeninami, ktoré majú k menovaným opioidným receptorom vysokú afinitu, ale nulovú vnútornú aktivitu a preto prakticky postrádajú farmakodynamický účinok). Okrem tohto mechanizmu účinku síce môžu typické opioidy ovplyvňovať aj ďalšie cieľové štruktúry (receptory, iónové kanály, enzýmy atď.) - s ďalším rozvojom farmakológie pribúdajú práce, ktoré prehodnocujú už známe opioidy a testujú ich afinitu k ďalším a ďalším cieľovým štruktúram - ale hlavne z klinického hľadiska je ich účinok na opioidné receptory považovaný za hlavný, resp. za

výhradný. V praxi sa teda ich prípadné ovplyvnenie iných cieľových štruktúr než opioidných receptorov nepovažuje za podstatné, nevyužíva(lo) sa a má v podstate len marginálny význam.

Medzi typické opioidy patria prirodzené alkaloidy maku siateho (*Papaver somniferum* L.), ktoré majú ako štruktúrny základ fenantrenové jadro, napr. morfín a kodeín, ďalej ich semisyntetické deriváty, napr. nechválne známy diacetylmorfín (heroín), etylmorfín (dionín), hydromorfón, hydrokodón, oxymorfón, oxykodón a ďalšie. Typické opioidy môžeme nájsť aj v skupine čisto syntetických derivátov, napr. fentanyl a jeho analógy (tzv. fentanily: remifentanil, sufentanil atď.). Chemické zlúčeniny, ktoré okrem afinity k opioidným receptorom (ďalej len OR) vykazujú na niektorých typoch OR istú vnútornú aktivitu a na iných vnútornú aktivitu nulovú, resp. parciálnu, sa nazývajú zmiešaní agonisti-antagonisti OR, napr. pentazocín, butorfanol, nalbufín a pod. Ich zaradenie do skupiny typických opioidov je do určitej miery sporné, vzhľadom k tomu, že nevykazujú mnohé, pre opioidy typické účinky a pri ich súčasnom podaní s typickými opioidmi (napr. morfínom) dochádza dokonca k parciálnemu až úplnému antagonizmu.

2. Atypický opioid

Pod termínom „atypický opioid“, resp. „atypické opioidy“ sa v súčasnej dobe rozumie viac skupín opioidných agonistov. Niekedy je možné určiť ako triediace kritérium ovplyvnenie určitej cieľovej štruktúry (opioidy, ktoré sú zároveň antagonistami NMDA-receptorov, napr. metadón, ketobemidón) a inokedy je ním zase konkrétna látka a jej štruktúra - prototyp skupiny (napr. deriváty 4-anilidopiperidínu - skupina fentanylu, napr. fentanyl, alfentanil, remifentanil). Tretia možnosť je kombinácia oboch predchádzajúcich možností. To je aj prípad tejto práce, ktorá na jednej strane do tejto skupiny radí **opioidy, ktoré inhibujú spätné vychytávanie noradrenalínu a do určitej miery aj serotonínu ovplyvnením synaptosomálnych noradrenalínových transportérov** (ďalej len NAT = NorAdrenaline Transporter) **ale i serotonínových transportérov** (ďalej len SERT = SERotonine Transporter) a na druhej strane je **prototypom skupiny tramadol, pričom sú príslušníci skupiny štruktúrne do určitej miery podobné**. Vhodným doplnením termínu „atypické opioidy“ je v tomto prípade „**tramadol a jeho deriváty**“ a táto práca **bude tieto dva pojmy ponímať ako jeden spoločný**.

Podľa uvedenej definície je atypickým opioidom derivát tramadolu, ktorý je agonistom opioidných receptorov a zároveň vykazuje aj druhú - monoaminergnú

(predovšetkým noradrenergnú, eventuálne i serotonergnú) zložku účinku, ktorou sa konkrétne myslí inhibícia spätného vychytávania noradrenalínu, alebo aj serotonínu v CNS. Avšak tu je možné naraziť na problém, keďže deriváty tramadolu, otestované overenými farmakologickými metodikami na monoaminergnú aktivitu je možné nájsť až medzi kandidátmi na preklinické testy, resp. už zaradené do preklinických testov. Preto budú v kapitolách venovaných vlastným derivátom podrobnejšie preberané len tie, u ktorých bola monoaminergná aktivita potvrdená. U ostatných derivátov, pre ktoré nie sú k dispozícii dostatočné experimentálne dáta a prebehlo u nich len základné testovanie na všeobecnú analgetickú aktivitu sa bude monoaminergná aktivita predpokladať. Tento predpoklad však bude založený na štruktúrnej podobnosti so známymi a dostatočne farmakologicky charakterizovanými zástupcami tejto skupiny a zároveň na znalosti vzťahov medzi chemickou štruktúrou a biologickou aktivitou (ďalej len SAR = **Structure - Activity Relationships**) pre skupinu inhibítorov NAT a i SERT. Okrem toho je možné nepriamo predpokladať účasť určitej (v tomto prípade monoaminergnej) zložky v rámci celkového analgetického účinku tak, že po podaní opioidných antagonistov (naloxónu, naltrexónu) a úplnom zablokovaní opioidnej zložky nedôjde k úplnej strate analgetického účinku, ale iba k jeho výraznej redukcii.

3. Opioidná zložka účinku atypického opioidu

Čo sa týka opioidnej zložky, tak sa jedná o plných (termíny sú synonymné) agonistov (full agonists) s rôznou afinitou k μ -opioidným receptorom (ďalej len MOR = **Mu-Opioid Receptors**). Nakoľko agonistická aktivita na ostatných typoch opioidných receptorov (δ - a κ -opioidné receptory a nociceptínové receptory²) je z hľadiska analgetického efektu zanedbateľná, tak sa väčšinou neuvádza. Výnimku tvoria tie deriváty, ktoré vykazujú plnú agonistickú aktivitu na κ -opioidných receptoroch (ďalej len KOR = **Kappa-Opioid Receptors**) a na MOR pôsobia väčšinou ako antagonisti, niektoré ako parciálni agonisti. Tieto deriváty sa nazývajú zmiešaní agonisti-antagonisti a aj medzi atypickými opioidmi majú svojich zástupcov (napr. ciramadol). Po farmakologickej, ako aj farmakochemickej stránke však vykazujú od ostatných derivátov tramadolu isté anomálie, a to ako štruktúrne, tak aj čo do účinku. Vzhľadom k týmto skutočnostiam a tiež k tomu, že sa v terapii významnejšie nepresadili (používa sa len ciramadol, ktorý však ani v ČR, ani v SR nie je registrovaný) im bude venovaná len okrajová pozornosť.

3. Monoaminergná zložka účinku atypického opioidu

Druhú časť mechanizmu účinku atypických opioidov - monoaminergnú zložku - tvorí inhibícia spätného vychytávania noradrenalínu, resp. serotonínu (väzbou na NAT a SERT). Z tohto dôvodu zdieľajú časť farmakologického profilu so zástupcami skupiny SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu - **Selective Serotonine Reuptake Inhibitors**) alebo NRI (inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu - **Noradrenaline Reuptake Inhibitors**), napr. tapentadol³, alebo aj SSRI aj NRI - SNRI (inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu - **Serotonine Noradrenaline Reuptake Inhibitors**), napr. tramadol⁴. Tento mechanizmus účinku je zároveň hlavným mechanizmom účinku niektorých, v súčasnej dobe najpoužívanějších antidepresív zo skupiny SSRI, napr. fluoxetínu (Prozac[®]), sertralínu (Zoloft[®]), escitalopramu (Cipralex[®]) a ďalších, zo skupiny NRI napr. reboxetínu (Edronax[®]), viloxazínu (Vivalan[®]) a atomoxetínu (Strattera[®]), ktorý sa však používa na liečbu ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder - porucha pozornosti s hyperaktivitou) u detí. Do skupiny SNRI patria antidepresíva venlafaxín⁵ (Efexor[®]), ktorý vykazuje značnú štruktúrnu podobnosť s tramadolom a duloxetín (Cymbalta[®])⁶.

4. Možné interpretácie termínu „atypický opioid“

Ako bolo už uvedené, termín „atypické opioidy“ sa v odbornej literatúre používa na označenie tých skupín opioidov, ktoré majú viac než jeden („typický“ opioidný) druh mechanizmu účinku. Preto sa niekedy uvádzajú tiež aj ako liečivá s duálnym, dvojitém resp. kompozitným účinkom, pričom sa často bližšie nešpecifikuje, aký je ten „druhý“ mechanizmus účinku. Tento fakt môže byť zavádzajúci, pretože medzi dodnes pripravenými semisyntetickými a/alebo čiste syntetickými opioidmi nájdeme väčší počet zástupcov, ktorí okrem agonistického pôsobenia na (M)OR vykazujú aj inú farmakodynamickú aktivitu. Ako reprezentatívny príklad je možné uviesť napr. metadon, jeden z prvých čisto syntetických opioidov vôbec, ďalej ketobemidón, štruktúrne veľmi podobný tak petidínu, ako aj metadonu a nakoniec levorfanol, ktorý bol prvým klinicky používaným produktom úsilia syntetizovať morfinanový štruktúrny skelet ab initio, resp. de novo⁷. Všetky tieto menované liečivá sú potentní agonisti MOR, ale zároveň aj NMDA-antagonisti, čiže sú to de facto opioidy s duálnym mechanizmom účinku. Avšak nepatria medzi atypické opioidy tak, ako ich poníma táto práca. Dôvod je jednoznačný - štruktúrne sú len veľmi vzdialene príbuzné tramadolu a druhá zložka ich účinku nie je monoaminergná.

5. Hraničné prípady v rámci skupiny atypických opioidov

Osobitné postavenie medzi opioidmi má petidín, v anglosaských zemiach známy aj ako meperidín (u nás ako HVLP Dolsin®). Petidín vďaka svojej štruktúrnej podobnosti s tropánovými alkaloidmi (atropín a kokaín, resp. jeho fenyltropánové analógy) vykazuje anticholinergné a spazmolytické vlastnosti, typické pre atropín (pre ktoré sa s výhodou používa pri biliárnych kolikách a iných akútnych stavoch, ktoré sú sprevádzané veľmi bolestivými spazmami hladkého svalstva), ale vykazuje aj lokálne anestetický účinok (pôsobením na Na⁺ iónové kanály v membránach neurónov), podľa novších zistení má schopnosť inhibovať spätné vychytávanie dopamínu (inhibíciou dopamínového transportéru - DAT), čo sú vlastnosti, typické pre kokaín⁸ a podľa najnovších štúdií⁹ má schopnosť vyvolať serotonínový syndróm, čo je typický následok kumulácie účinkov liečiv, ovplyvňujúcich serotonergný systém. Autori uvedenej štúdie dokonca petidín spolu s tramadolom radia medzi atypické opioidy, čo nie je ojedinelý fenomén. Avšak z hľadiska tejto práce petidín medzi atypické opioidy zaradený nebude. Jedná sa síce o agonistu MOR a inhibítor spätného vychytávania dopamínu (SDRI - Selective Dopamine Reuptake Inhibitor), avšak účinok na spätné vychytávanie serotonínu a noradrenalínu je insignifikantný a v bežných terapeutických dávkach sa neuplatňuje. Navyše petidín nie je blízkym štruktúrnym analógom tramadolu a navyše nespĺňa podmienku, podľa ktorej sa na analgetickom účinku atypického opioidu podľa tejto práce musia podieľať obe zložky - opioidná aj seroton-/noradrenergná. Navyše z klinického hľadiska sa jeho inhibícia dopamínového transportéru (ďalej len DAT = DopAmine Transporter) v praxi prejavuje skôr ako nežiaduca (hyperreflexia, tremor až epileptoidné záchvaty)¹⁰, pričom u atypických opioidov je monoaminergná zložka nielen žiaduca, ale dokonca esenciálna.

6. Novo objavený prírodný opioid a jeho vzťah k atypickým opioidom

Pred časom vzbudil na poli výskumu opioidných analgetík záujem alkaloid mitragynín, ktorý je hlavným alkaloidom rastliny *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil., domovom v juhovýchodnej Ázii. Tento alkaloid a jeho deriváty (7-hydroxymitragynín, m. pseudoindoxyl) vykazujú významnú opioidnú aktivitu, predovšetkým na MOR. Je zvláštne, že tento alkaloid, ktorý bol izolovaný v roku 1907 a opakovane v roku 1921 (kedy bol pomenovaný), štruktúra plne objasnená v roku 1964, v roku 1995 vypracovaná prvá totálna syntéza¹¹, sa dostal do širšieho podvedomia odbornej verejnosti až nedávno a pritom je po morfine predstaviteľom jednej z dvoch štruktúrne odlišných skupín prirodzených alkaloidov,

ktoré pôsobia ako agonisti MOR. V rámci tejto práce však nebude detailne preberaný, pretože zatiaľ neboli publikované žiadne informácie, ktoré by naznačovali, že okrem opioidného účinku významne ovplyvňuje NAT a SERT a navyše sa jedná o prírodnú látku, štruktúrne odlišnú od tramadolu a jeho derivátov.

7. Vylúčené deriváty

Z mnohých citovaných patentov a článkov budú uvedené len tie najdôležitejšie štruktúry, resp. tie u ktorých je dôvodný predpoklad, alebo experimentom potvrdené, že majú želaný farmakologický účinok. Rovnako nebudú popísané deriváty, u ktorých bol použitý Nenckiho salolový princíp, ktorého typickým reprezentantom medzi atypickými opioidmi je isalmadol - ester kyseliny acetylsalicylovej a O-desmetyltramadolu. Je ale zaujímavé, že isalmadol a salol sú podobné nielen principiálne, ale aj štruktúrne a dokonca i názvom.

KAPITOLA 1: BOLEŠŤ

Termín „bolesť“ je Svetovou zdravotníckou organizáciou definovaná ako „neprijemný senzorický a emocionálny zážitok, spojený s aktuálnym alebo potenciálnym poškodením tkanív, alebo je popisovaný výrazmi takéhoto poškodenia¹²“. K poznámke k tejto definícii sa udáva, že: „Bolesť je vždy subjektívna.“ A ďalej, že je to „...nesporne pocit v časti alebo častiach tela, ktorý je ale vždy neprijemný a teda je to tiež aj emocionálny zážitok.“ Preto nie je možné bolesť objektívne kvantifikovať a na hodnotenie jej stupňa a intenzity sa používajú rôzne subjektívne metódy, napr. tzv. vizuálna analógová škála - VAS (10 cm dlhá úsečka so stupnicou od 0 do 10 alebo do 100, na ktorej pacient vyznačí miesto, odpovedajúce jeho intenzite bolesti), číselná hodnotiacia škála (NRS) a slovná škála (pacient má k dispozícii 5 stupňov - výrazov - popisujúcich bolesť, z ktorého si vyberie odpovedajúci výraz). U detí väčšinou postačuje popis bolesti alebo sa použije 5-stupňová obličajová škála s piktogramami³.

1.1 Vnímanie bolesti a nocicepcia

Vnímanie bolesti a nocicepcia nie sú synonymné pojmy. Všeobecne sa dá povedať, že vnímanie bolesti je vlastne registrácia bolestivých podnetov, pričom pod neurofyziologickým termínom „nocicepcia“ sa rozumie objektívny súbor špecifických elektrochemických dejov, ktorý vedie k aktivácii nociceptorov, ako odpoveď na ich podráždenie bolestivými podnetmi (objektívne vnímanie bolesti). Avšak bolesť je vždy subjektívna a preto existuje aj subjektívne vnímanie bolesti - to vzniká na úrovni psychiky a predstavuje „uvedomenie si“ (registráciu) bolestivého vnemu až po tom, čo sa signál bolesti dostal nervovými dráhami do mozgu. Toto subjektívne psychické vnímanie je závislé na konkrétnom jedincovi a jeho momentálnom psychickom stave a taktiež je ho možné ovplyvniť liečivami, ktoré pôsobia na psychické funkcie (afektivitu).

Nociceptory sú primárne aferentné neuróny, selektívne a citlivo reagujúce na podnety, ktoré môžu poškodiť organizmus (fyzikálne: mechanické alebo tepelné podráždenie, alebo chemické) - bolestivé podnety. Primárne nociceptory, ktoré na bolestivé podnety reagujú vznikom nervového vzruchu, sú niektoré nemyelinizované vlákna skupiny C a slabo myelinizované primárne aferentné vlákna skupiny A δ . Tieto potom zachytené signály odovzdávajú prostredníctvom špecifických nervových dráh (dráh bolesti) až do CNS (mozgu)¹³.

1.2 Zložky bolesti

Boleť má z hľadiska patofyziológie 4 základné komponenty (zložky):

1. Senzoricko-diskriminačný komponent: signál postupuje z receptorov cez periférne nervové vlákna do miechy, kde prostredníctvom rôznych dráh bolesti smeruje do rôznych častí talamu: spinotalamická dráha vedie priamu informáciu o bolesti do ventrobazálnej časti (jadrá VPL a VPM) laterálneho talamu, spinoretikulotalamická dráha vedie útrobnú - viscerálnu bolesť cez *formatio reticularis* do intralaminárnych jadier (CM, CL, pF) mediálneho talamu.
2. Afektívny (emocionálny) komponent: z receptorov vstupuje signál do zadných miešnych rohov a odtiaľ do predĺženej miechy (do *nucleus parabrachialis*), čím tvorí spinoparabrachiálnu dráhu, ktorá v jednom prípade pokračuje do hypotalamu (*t. s. hypothalamicus*) a v druhom do amygdaly (*t. s. amygdalaris*), pričom vedenie je v oboch prípadoch recipročné (obojsmerné) a to konkrétne na úseku medzi *nc. parabrachialis* a hypotalamom, resp. amygdalou. Tieto dráhy sú zodpovedné za emocionálnu zložku bolesti (stres, úzkosť, agresívne správanie).
3. Vegetatívny (autonómny) komponent: ten je spojený s reakciou autonómneho nervového systému na bolesť, preto každú intenzívnejšiu bolesť sprevádza určitý vegetatívny sprievod (bradykardia, hypotenzia, potenie, zmena motility GIT).
4. Motorický komponent: spočíva hlavne v pôsobení stresu, na ktorý telo reaguje určitou motorickou odozvou tak, aby tým zabránilo bolestivému podnetu (odstránenie predmetu, ktorý narušil integritu tela a spôsobuje bolesť, odtiahnutie ruky od zdroja tepla pri popálení) - v tomto prípade sa uplatňuje známa zásada „fight or flight“ (boj alebo útek).

1.3 Druhy bolesti

Boleť sa principiálne delí na dva základné druhy:

1. Nociceptívna bolesť: signál tohto druhu bolesti vzniká podráždením nociceptorov, ako odpoveď na konkrétne bolestivé podnety (viď vyššie).
2. Neuropatická bolesť: v tomto prípade je signál bolesti nezávislý na prítomnosti konkrétnych bolestivých podnetov, ale vzniká priamo v primárnych aferentných vláknach (nevzniká na nociceptoroch). Pri vzniku sa uplatňuje hypersenzitivita vlákien C a A δ , ďalej efaptický prenos medzi týmito vláknami (pri poranení a následnom

dlhodobejšom pôsobení bolestivého podnetu dochádza k tzv. sprouting - pučaniu týchto vlákien, pričom sa dostanú k sebe na dostatočnú vzdialenosť, aby došlo ku „skratu“ z jedného vlákna na druhé - prenosu vzruchu medzi paralelnými nervovými vláknami) a kanálopatie (poruchy činnosti Na^+ , K^+ a Ca^{2+} -iónových kanálov na membránach neurónov, ktoré môžu iónovou dysbalanciou na membránach vyvolať abnormálny vzruch, ktorý sa šíri ďalej ako signál bolesti). Týmito mechanizmami môže vzniknúť neuropatická bolesť na periférii, ale aj centrálné - v mieche a/alebo mozgu.

Okrem uvedeného delenia bolesti existuje ešte veľké množstvo ďalších kritérií, podľa ktorých môžeme bolesť rozdeľovať. Z hľadiska tejto práce je však nutné načrtnúť jedno zo základných klinických delení bolesti a to podľa dĺžky jej trvania. Na základe tohto kritéria bolesť delíme na:

- akútnu bolesť, pre ktorú je charakteristické krátke trvanie, konkrétna príčina, po ktorej odstránení bolesti vo väčšine prípadov odoznieva a spravidla sa už neopakuje (je samozrejme nutné počítať s výnimkami, napr. migréna);
- chronickú bolesť, ktorá pretrváva viac než 3 až 6 mesiacov, jej príčiny nie je možné jednoznačne diagnostikovať, intenzita bolesti je vždy vyššia, než ktorá odpovedá intenzite stimulácie, má výrazne negatívny až devastačný dopad na pacienta (na somatickú aj psychosociálnu zložku) a preto vyžaduje pravidelnú až trvalú lekársku starostlivosť. Podľa etiológie ju delíme na:
 - chronickú nádorovú bolesť, ktorá je typickým sprievodným znakom nádorových ochorení; jej terapia spočíva v chirurgickom odstránení nádorových buniek a prerušení dráh bolesti, hlavným pilierom je však farmakoterapia, u ktorej nežiaduce účinky spôsobené dlhodobým užívaním (GIT toxicita nesteroidných antiflogistík, návyk a závislosť u opioidov) nehrajú veľkú rolu;
 - chronickú nenádorovú bolesť, u ktorej je príčina neznáma, alebo multiplexná, alebo neodstrániteľná (napr. chronické vertebrogénne bolesti spôsobené vekom, alebo neprimeranou záťažou podmieneným poškodením štruktúr chrbtice). Prevalencia stredne silnej až silnej chronickej bolesti je pomerne vysoká, pričom táto bolesť signifikantne ovplyvňuje väčšinu bežných aktivít pacienta. Hlavným terapeutickým zásahom je farmakoterapia, ktorá musí prihliadať na dlhodobé nežiaduce účinky používaných analgetík (viď vyššie). Okrem nich sa

často používajú antidepresíva skupiny SS(N)RI, prípadne staršia generácia tricyklických antidepresív, ktoré okrem analgetického účinku pozitívne ovplyvňujú častú sprievodnú depresívnu symptomatológiu¹³.

Primárnou terapiou je odstrániť príčinu bolesti tak, aby neboli dráždené nociceptory. To sa vykonáva najčastejšie chirurgicky (napr. vybratie cudzieho telesa a reparácia poškodeného tkaniva). Vo rade prípadov to však nie je možné, napr. v niektorých prípadoch akútnej bolesti (migréna, infarkt myokardu), ale predovšetkým u chronickej nenádorovej bolesti, ktorá má multimodálne príčiny a je vlastne chorobou *sui generis*.

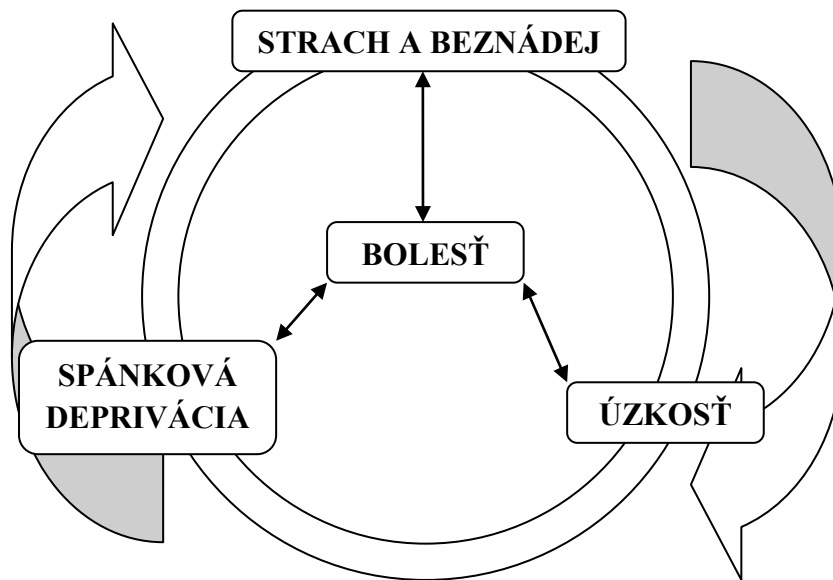
Na odstránenie alebo zmiernenie bolesti sa, okrem dominujúcej farmakoterapie, používajú z invazívnych a neinvazívnych techník napr. nervové blokády (podanie lokálneho anestetika k príslušnému nervu alebo segmentu), invazívne neurostimulačné techniky, neinvazívna neurostimulácia (TENS, rTMS), rehabilitácia, akupunktúra, psychoterapia a iné. V krajných prípadoch sa pristupuje aj k neurodeštruktívnym zákrokom, ako napr. neuroablácia (odstránenie konkrétneho nervového tkaniva) a neurolytické postupy (nezvratné poškodenie neurónov nociceptívnych dráh fyzikálne: chlad, teplo; alebo chemicky: etanol, fenol, butamben = butyl 4-aminobenzoát apod.)¹³.

Farmakoterapia je však najdôležitejším a najčastejším prostriedkom, ktorý medicína využíva na odstránenie alebo aspoň zmiernenie bolesti. Z veľkého množstva liečiv, používaných v súčasnej dobe, sa táto práca zaoberá podskupinou opioidných analgetík, ktorou sú atypické opioidy, alebo tzv. opioidy s duálnym účinkom (tramadol a jeho deriváty). Táto relatívne nová skupina liečiv má dva samostatné mechanizmy účinku. Prvý je totožný s opioidmi (aktivácia opioidných receptorov) a druhý je blízky niektorým moderným antidepresívam (inhibícia spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu). Tento druhý mechanizmus zvyšuje synaptické koncentrácie serotonínu a noradrenalínu v CNS a tým sa podieľa na modulácii bolesti (viď príslušnú kapitolu), čo vhodne dopĺňa účinok opioidný.

Vzhľadom na to, že bolesť je subjektívna a má vždy určitú emocionálnu zložku, plnia tieto liečivá do určitej miery aj rolu antidepresív. Priaznivo ovplyvňujú pacientov zlý psychický stav podmienený bolesťou. V týchto prípadoch sa často objavuje úzkosť, strach (z bolesti, z choroby, zo sociálnych a ekonomických následkov, ktoré dlhodobá choroba a s ňou spojená bolesť prináša), ktoré vyúsťujú do beznádeje, nespavosti a takto spolu vytvárajú klinický obraz depresie³.

Účinok na serotonergný a noradrenergý systém u atypických opioidných analgetík teda nespočíva len v atenuácii signálov bolesti, ale aj v pôsobení na jednotlivé psychické

symptómy, ktoré sú odpoveďou organizmu na subjektívne vnímanie bolesti a ktoré držia pacienta v bludnom kruhu 1-1. Miera pôsobenia na jednotlivé zložky tohto bludného kruhu však závisí od konkrétneho derivátu a jeho farmakodynamického profilu (tramadolu - SNRI, tapentadolu - NRI atď.).



Circulus vitiosus chronickej bolesti, 1-1

KAPITOLA 2: OPIOIDNÉ RECEPTORY, ICH LIGANDY A ICH ÚLOHA V MODULÁCII BOLESTI

Stimulácia opioidných receptorov exogénnymi opioidnými agonistami predstavuje podstatu účinku opioidných analgetík pri tlmení bolesti. V prípade opioidných receptorov sa totiž rozlišujú dva druhy ligandov, a to endogénne a exogénne.

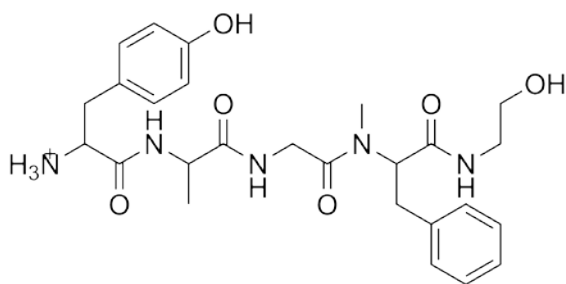
Endogénne ligandy sú rôzne druhy opioidných peptidov, ktoré sa prirodzene vyskytujú v ľudskom tele, kde plnia viaceré dôležité fyziologické funkcie. Predovšetkým navodzujú (stresovú) analgéziu, zreteľne vyznačenú v prvých minútach po ťažkých a rozsiahlych (devastačných) poraneniach, chrániac tak mozog pred pocitom extrémnej bolesti a umožňujúc racionálne a pohotovú konanie za účelom sebazáchrany. Druhým veľmi významným pôsobením je navodenie eufórie, tj. pocitu šťastia, resp. odmeny (angl. reward). Toto pôsobenie sa uplatňuje, aby posilnilo určitý vzorec správania, ktorý je hľadiska prežitia organizmu a jeho ďalšej reprodukcie dôležitý, napr. získavanie a konzumácia potravy, pohlavný styk a pod.

Existencia endogénnych ligandov bola potvrdená v polovici 70. rokov minulého storočia Hughesom a spolupracovníkmi¹⁵. Postupne boli objavené viaceré skupiny opioidných peptidov, ktoré sa líšia preferenčnou afinitou k jednotlivým typom opioidných receptorov. Tieto endogénne ligandy vznikajú štiepením 4 veľkých prekurzorových proteínov: proopiomelanokortínu, preproenkefalínu, preprodynorfínu a prepronociceptínu. Z proopiomelanokortínu vznikajú α -, β - a τ -endorfín. Štiepením preproenkefalínu sa tvoria Met- a Leu-enkefalín. Preprodynorfín je spoločným prekurzorom všetkých troch dynorfínov a zároveň aj α - a β -neoendorfínu¹³. Prepronociceptín je zaujímavý tým, že okrem nociceptínu z neho vzniká aj nocistatín, ktorý je do určitej miery antagonistom voči nociceptínu. Okrem toho vznikajú štiepením prepronociceptínu aj peptidy NocII a NocIII¹⁶.

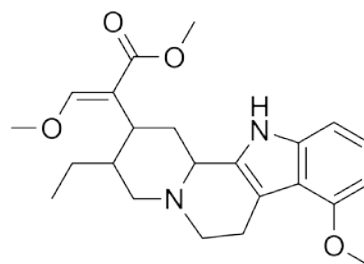
Exogénne ligandy tvoria štruktúrne aj pôvodom veľmi variabilnú skupinu. Napríklad medzi exogénnymi agonistami μ -opioidných receptorov patria prirodzene sa vyskytujúce peptidy - β -kazomorfín z kravského mlieka¹⁷ **2-1**; syntetické peptidy - DAMGO¹⁸ **2-2**; rastlinné alkaloidy ako morfín **2-4** a mitragynín¹⁹ **2-3**; semisyntetické zlúčeniny - diamorfín / heroín **2-5**, oxykodón **2-6** a i čisto syntetické zlúčeniny - fentanyl **2-7**, sufentanil **2-8**.



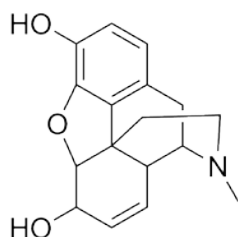
β -kazomorfín, 2-1



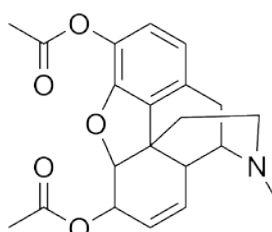
DAMGO, 2-2



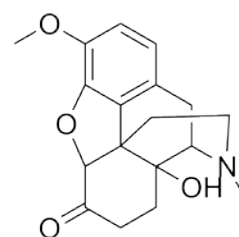
mitragynín, 2-3



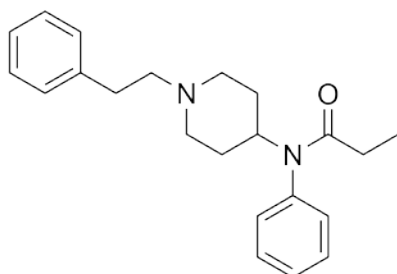
morfin, 2-4



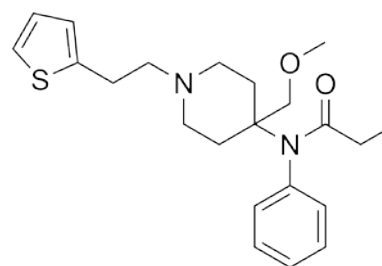
heroín, 2-5



oxykodón, 2-6



fentanyl, 2-7



sufentanil, 2-8

2.1 Opioidné receptory

Všetky opioidné receptory v ľudskom tele sú typu GPCR (angl. G-protein coupled receptors - receptory spojené s G-proteínom). Sú tvorené polypeptidovým reťazcom, ktorý vo forme α -helixu 7-krát prechádza cez bunecnú membránu a extracelulárne tak vytvára doménu, na ktorú sa viažu ligandy. Intracelulárne sa zase nachádza tá časť receptora, na ktorú sa viaže G-proteín (guanine nucleotide-binding protein - proteín viažúci guanínové nukleotidy - GDP a GTP). Tento komplexný proteín, ktorý sa skladá z troch podjednotiek ($G\alpha$, $G\beta$ a $G\gamma$) a je v prípade opioidných receptorov typu $G_{i/o}$, čiže s inhibičným ($G\alpha$) a iným (angl. other,

komplex $G\beta\gamma$) účinkom (viď ďalej). Naviazaním ligandu (agonistu) na receptor dôjde k jeho aktivácii, následne k zmene konformácie a intracelulárnemu spojeniu receptora s G-proteínom. Ten sa rozpadá na aktivovanú $G\alpha$ -podjednotku a aktivovaný komplex $G\beta\gamma$. Obe časti difundujú k cieľovým štruktúram bunky. $G\alpha$ -podjednotka sa viaže na adenylátcyklázu, pričom tento enzým inaktivuje. To spôsobí pokles koncentrácie cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP), ktorý je významným druhým poslom (second messenger). Komplex $G\beta\gamma$ sa viaže na K^+ -iónový kanál, ktorý sa tým otvára a dochádza k zvýšenému efluxu draselných iónov z intracelulárneho priestoru. Zároveň dochádza k uzavretiu napätím riadených Ca^{2+} -iónových kanálov. Okrem toho dochádza aj k aktivácii enzýmu fosfolipázy C a u κ -opioidných receptorov k aktivácii fosfodiesterázy a tým k poklesu intracelulárneho cAMP²⁰. Výsledným efektom je hyperpolarizácia daného neurónu a silná inhibícia vedenia nervových vzruchov, ako aj uvoľňovania neurotransmiterov z neurónu do synaptickej štrbiny. Po určitom čase dôjde k hydrolýze GTP, naviazaného na $G\alpha$ -podjednotku, a spojeniu s komplexom $G\beta\gamma$, čím vznikne neaktívny komplex G-proteínu a signálna kaskáda sa zastaví¹⁴.

Z predošlého popisu vyplýva, že účinok agonistov opioidných receptorov je všeobecne tlmivý. Tento tlmivý vplyv, táto inhibícia prenosu nervových vzruchov na konkrétnych miestach dráh bolesti na periférii, ako aj v CNS, preruší vedenie signálu bolesti, ktorý sa potom nedostane do cieľových štruktúr v mozgu, ktoré bolesť vyhodnocujú a reagujú na ňu určitou odozvou. Vzácne prejavy excitácie je možné vysvetliť tým, že v určitých prípadoch dochádza aj k útlmu inhibičných neurónov (inhibícia inhibičných prvkov vedie k prevahe excitačných prvkov).

2.2 Typy opioidných receptorov

V súčasnej dobe rozlišujeme štyri typy opioidných receptorov (**tab. č. 2-1**). Tri z nich: μ -, δ - a κ -opioidné receptory, sú už dlhšiu dobu známe, dobre popísané a podarilo sa ich aj naklonovať, preto ich súčasná literatúra označuje často ako hlavné. Staršia nomenklatúra IUPHAR označuje tieto receptory nasledovne: OP_1 = δ -opioidné receptory, OP_2 = κ -opioidné receptory, OP_3 = μ -opioidné receptory, a s týmto označením je možné sa stále stretnúť nielen v staršej literatúre, ale aj v nových článkoch starších autorov. Novšia klasifikácia IUPHAR už používa len skratky bez numerického indexu: MOP (μ), DOP (δ) a KOP (κ). Avšak v dnešnej dobe je možné sa najčastejšie stretnúť s obdobia predošlého názvoslovía, a to s nasledujúcimi skratkami: MOR = μ -opioidné receptory, DOR = δ -opioidné receptory, KOR = κ -opioidné receptory. Tieto skratky budú tiež používané aj v ďalšom texte tejto práce. Označenie

jednotlivých receptorov písmenami gréckej abecedy väčšinou vychádza zo začiatočného písmena prvého známeho agonistu daného typu receptorov, alebo anatomickej štruktúry, kde bol daný typ receptorov po prvý krát popísaný.

Odborná literatúra sa zmieňuje aj o možných podtypoch jednotlivých receptorov, ale zatiaľ sa v genóme nepodarilo nájsť konkrétne gény, ktoré by jednotlivé podtypy kodovali. Vychádza sa teda z toho, že jednotlivé podtypy majú pôvod v posttranslačných modifikáciách a v zostrihových variantoch (splice variants) hlavných typov opioidných receptorov.

Pokusy vedúce k identifikácii ďalšieho typu opioidných receptorov bez toho, aby boli výsledky potvrdené metódami molekulárnej biológie, tj. že by bol izolovaný gén a ten porovnaný s génmi 3 hlavných typov kvôli stupňu homológie, viedli v niektorých prípadoch k nesprávnemu zaradeniu daných receptorov medzi opioidné. Najznámejším a tiež názorným príkladom sa stalo objavenie σ -(sigma)-receptorov a ich následné zaradenie medzi opioidné receptory. Táto kategorizácia vychádzala prakticky len z poznatku, že mnohé opioidy sú agonistami týchto receptorov. Preto vo viacerých starších prácach môžeme tento typ receptorov nájsť zaradený medzi opioidné receptory. Z molekulárne biologického hľadiska je mimoriadne dôležité už len to, že tieto receptory nie sú typu GPCR a preto je bezpredmetné hovoriť o stupni homológie génov, keďže sú tu značné rozdiely už na úrovni receptorovej morfológie. Neobstojí ani argument, že mnohé opioidy majú určitú afinitu k týmto receptorom. Ďalším farmakologickým výskumom bolo totiž zistené, že medzi agonistov σ -receptorov nepatria len niektoré opioidy, ale aj zástupcovia rôznych ďalších farmakologických skupín, napr. mnohé antihistaminiká, alebo dokonca aj halucinogénne látky (fencyklidín, dextrometorfán atď.)²¹.

Úspech na tomto poli bol zaznamenaný až počiatkom 90. rokov minulého storočia, keď sa úspešným naklonovaním podarilo potvrdiť objav štvrtého typu opioidných receptorov²², dnes známych ako nociceptínové receptory (NOP, OP₄). Tieto už vykazujú vysoký stupeň homológie s ostatnými typmi opioidných receptorov, pre ktorý sa niekedy označujú ako ORL1, resp. OPRL1 (opioid receptor-like = opioidným receptorom podobné). Svoje pomenovanie dostali podľa ich prirodzeného endogénneho agonistu nociceptínu.

Jednotlivé typy opioidných receptorov sú distribuované na presynaptických i postsynaptických neurónoch periférie a predovšetkým v CNS. Ich umiestnenie na zakončeníach periférnych C-vlákien vysvetľuje analgetickú účinnosť pri lokálnom podaní opioidov. Takto napríklad intraartikulárne podanie morfinu, alebo výplachy orálnej kavity jeho roztokmi, vyvolávajú v daných miestach výraznú analgéziu. Predpokladá sa, že pri zápalových procesoch dochádza na periférnych C-vláknach k zmnoženiu opioidných

receptoroch na ich membránach, čo by vysvetľovalo hore uvedený analgetický efekt. Z hľadiska nežiaducich účinkov je dôležité spomenúť ich výskyt v myenterickom plexe GIT, čo je podkladom pre vznik opioidmi indukovanej obštipácie. Oveľa dôležitejšie z hľadiska modulácie bolesti je umiestnenie týchto receptorov v CNS. Na úrovni miechy sa nachádzajú najmä v zadných miešnych rohoch (*Substantia gelatinosa Rolandi*). Ascendentne sa vyskytujú hlavne v talame, v niektorých vrstvách mozgovej kôry (*cortex cingulum, neocortex*), ale taktiež aj v niektorých jadrách amygdaly. Descendentne je hlavným miestom periakveduktálna šed' (PAG), následne mozgový kmeň (konkrétne *nuclei raphe*), ústiace späť do zadných rohov miechy¹³.

μ-opioidné receptory (MOR, MOP, OP₃) sú z klinického hľadiska najvýznamnejším typom opioidných receptorov. Pomenované boli podľa prvého známeho agonistu týchto receptorov - morfinu (grécka obdoba začiatočného písmena slova **morfin** je **mí** = **μ**). Ich endogénnymi ligandmi sú však endomorfín 1 a 2, β-endorfín, ale majú aj vysokú afinitu k enkefalínom. Sú kódované génom *Oprm*, z ktorého posttranslačne (spliced variants) vznikajú tri doteraz popísané hlavné podtypy, aj keď sa predpokladá že ich môže byť viac²³. Posledný z nich, μ₃-OR, bol prvý krát popísaný až v roku 2003²⁴.

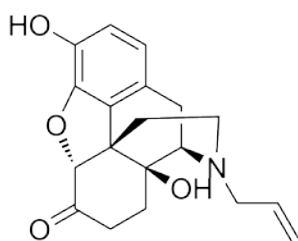
Z anatomického hľadiska sa nachádzajú ako aj v CNS (hlavne neokortex, talamus, *nucleus accumbens*, hipokampus, amygdala a zadné miešne rohy), tak i na periférii, a to v myenterickom plexe a *vas deferens*. Môžu byť umiestnené presynapticky i postsynapticky, a je to závislé na konkrétnej anatomickej štruktúre a funkčnom celku. V prípade, že sa nachádzajú na postsynaptických neurónoch, tak tam ich aktivácia vyvoláva hyperpolarizáciu neurónu otvorením K⁺-iónových kanálov a tým zabráni ďalšiemu vedeniu nervových vzruchov.

Klinickú manifestáciu aktivácie týchto typov opioidných receptorov tvorí hlavne analgézia morfinového typu (na rozdiel od DOR a KOR, ktoré tiež vyvolávajú analgéziu, ale kvalitatívne i kvantitatívne odlišnú), eufória alebo dysfória (záleží na individuálnej reakcii jednotlivca), vývoj tolerancie, psychickej a fyzickej závislosti, respiračná depresia, útlm centra pre kašeľ, nauzea až eméza, útlm peristaltiky GIT a ovplyvnenie termoregulácie a imunitného systému.

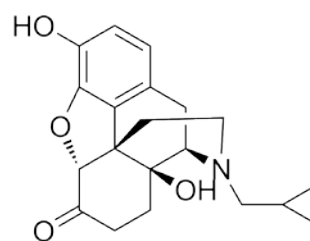
Klinicky najpoužívanejšími μ-opioidnými analgetikami sú morfin **2-4** a kodeín (3-metylmorfín), hydromorfón, hydrokodón, oxymorfón, oxykodón **2-6**, petidín, metadon, piritramid, skupina derivátov fentanylu **2-7** (hlavne sufentanil **2-8**) a mnohé ďalšie.

Najdôležitejšími antagonistami opioidných receptorov vôbec sú naloxón **2-9** a naltrexón **2-10**, aj keď nevykazujú výraznú selektivitu voči MOR.

Z exogénnych ligandov MOR, ktoré majú svoje uplatnenie vo výskume, to sú napr. peptidy DAMGO¹⁸ a dermorfin²⁵. Za zmienku stojí aj derivát 5-nitroimidazolu etonitazén, ktorý sa používa pri perorálnom podaní experimentálnym zvieratám, pretože na rozdiel od morfinu a mnohých ďalších agonistov MOR nemá horkú chuť. Z antagonistov, používaných pri výskume MOR je to predovšetkým vysoko selektívny cyprodím. Čo sa týka jednotlivých podtypov MOR, tak pre μ_1 -OR je k dispozícii (parciálny) agonista s vysokou afinitou meptazinol. Naloxazín, je zase naopak ich selektívny antagonist.



naloxón, 2-9



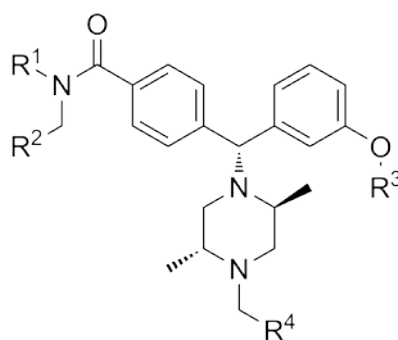
naltrexón, 2-10

δ -opioidné receptory (DOR, DOP, OP_1) patria k menej prebádaným typom opioidných receptorov. Nezvyčajné je aj ich pomenovanie - ako jediné nie sú nazvané podľa ich hlavného agonistu, ale podľa anatomického umiestnenia, kde boli po prvýkrát charakterizované - tkaniva *vas deferens* u myši²⁶. Enkefalíny sú ich hlavnými endogénnymi ligandmi, aj keď nevykazujú veľkú selektivitu v porovnaní s MOR.

Vyskytujú sa v CNS (neokortex, *nucleus accumbens*, *putamen caudatum*) a v *bulbus olfactorius*.

Ich aktivácia vyvoláva istý stupeň analgézie, ale kvalitatívne ani kvantitatívne neporovnateľný s analgéziou morfinového typu. Tiež spôsobujú respiračnú depresiu / simuláciu (ovplyvnením respiračnej frekvencie - závislé na dávke), okrem toho ovplyvňujú motilitu GIT a na základe ich anatomického umiestnenia tiež čuch. Oproti ostatným typom však vyvolávajú stimuláciu imunitného systému. Na úrovni CNS ovplyvňujú motorickú integráciu a kognitívne funkcie¹.

Vzhľadom k rôznorodosti systémov, ktoré ovplyvňujú, sa v súčasnosti vyvíjajú noví selektívni agonisti DOR na báze substituovaných 4-benzhydriyl-2,5-dimetylpipezazínov, **2-11** (BW373U86, SNC-80 a séria DPI)^{27, 28}.



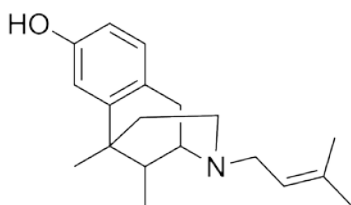
substituovaný 4-benzhydryl-2,5-dimetylpiperazín, 2-11

κ-opioidné receptory (KOR, KOP, OP₂) sú ďalším významným cieľom opioidných analgetík. Pomenované boli podľa jedného z hlavných agonistov - ketazocínu (INN) / ketocyklazocínu (grécka obdoba začiatočného písmena slova ketazocín je kapa = κ). Prírodné endogénne ligandy týchto receptorov sú dynorfíny, aj keď sa nevyznačujú prílišnou selektivitou. Zvláštnosťou je, že k prírodným exogénnym agonistom patrí napr. salvinorín A z rastliny *Salvia divinorum* L.. Tento selektívny agonista KOR s vysokou afinitou nie je totiž alkaloid (jeho molekula neobsahuje žiadny dusík) a vyznačuje sa silným halucinogénnym pôsobením. Agonistickú aktivitu, aj keď nízku, vykazuje tiež mentol. KOR u ľudí kóduje gén Oprk1, z ktorého posttranslačne vznikajú subtypy κ₁, κ₂ a κ₃²⁹.

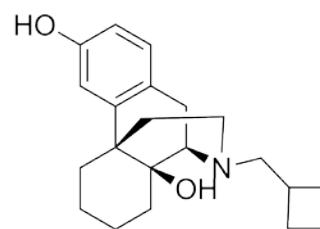
Anatomicky sú umiestnené v CNS (*cortex cerebri, nucleus accumbens, hypothalamus*; miecha: *substantia gelatinosa*) a periférne na nocicepčných neurónoch. KOR sa nachádzajú na membránach senzorických neurónov, kde inhibíciou napät'ovo riadených Ca²⁺-iónových kanálov utlmujú vylučovanie neurotransmiterov a tým aj ďalšie šírenie nervových vzruchov¹³.

Aktivácia týchto receptorov vedie k analgézií typu KOR, ktorá je všeobecne slabšia a nedosahuje kvalít analgézie morfinového typu. Okrem toho dochádza často k dysfórii, možné sú i stavy disociácie až halucinácie. Je u nich značne vyznačená sedácia a účinok sprevádza tiež silná diuréza (znižujú vylučovanie ADH)³⁰. Síce útlm dýchacieho centra, obstipácia a silná návykovosť nie sú prítomné, ale vzhľadom k dysforickým a tlmivým účinkom neprichádza použitie selektívnych agonistov KOR do úvahy. Istú okrajovú úlohu v klinickej praxi si však našli, a to v podobe zmiešaných agonistov-antagonistov, aj keď aj tu spomínané nežiaduce účinky tvoria značnú prekážku. Jedná sa o agonistov s vysokou afinitou ku KOR (a spravidla i DOR) a zároveň antagonistov MOR. To vylučuje súbežné podanie u pacientov, liečených agonistami MOR, ako aj u osôb závislých na analgetikách morfinového typu.

V humánnej medicíne je to hlavne pentazocín **2-12**, nalbufin a vo veterinárnej medicíne dnes značne rozšírený butorfanol **2-13**.



pentazocín, 2-12



butorfanol, 2-13

nociceptínové opioidné receptory (NOP, OP₄) sú najnovšie objaveným typom opioidných receptorov. Sú kódované génmi Opr11 a boli identifikované práve na základe homológie cDNA troch známych typov (μ , δ , κ). Tieto receptory boli zvláštne tým, že nielenže nereagovali na bežných opioidných agonistov (morfín, fentanyl), ale zistilo sa, že ich prirodzený ligand, ktorý bol identifikovaný ako heptadekapeptid nociceptín/ofranín FQ peptid (N/OFQ peptid) nevyvoláva analgéziu, ako agonisti ostatných typov OR, ale práve naopak - vyvoláva hyperalgéziu (zvýšené vnímanie bolesti). Preto dostal svoje meno - nociceptín (nocicepcia = vnímanie bolesti).

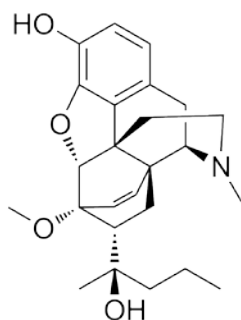
Anatomicky sú distribuované v CNS (*cortex, substantia nigra, locus coeruleus, hippocampus, hypothalamus, amygdala, bulbus olfactorius*; miecha).

Okrem kontroly nocicepcie sú fyziologické účinky NOP receptorov na rôznych úrovniach (kontrola motoriky a rovnováhy, odpoveď na stres, autonómna kontrola fyziologických procesov), vrátane úrovne psychických funkcií (sexuálne správanie, agresia apod.). V poslednej dobe sa diskutuje práve pôsobenie NOP receptorov v rámci systému odmeny (angl. Reward system) a predovšetkým v rámci procesu tzv. reinforcementu (proces behaviorálneho posilňovania odmeňujúceho /angl. rewarding/ stimulu). Jedná sa o proces, keď mozog cielene opakuje také správanie jedinca, ktoré vyvoláva odmeňujúci stimul s tým výsledkom, aby toto „odmeňované správanie“ bolo vykonávané znovu a znovu. Prirodzená funkcia tohto systému spočíva v opakovaní takého správania, ktoré zabezpečí prežitie jednotlivca (príjem potravy), alebo druhu (rozmnožovanie). Patologicky sa tento proces podieľa na psychickej závislosti a na tzv. cravingu („bažení“ po droge), kedy jedinec nutkavo cíti akútnu potrebu aplikácie drogy, čo podmieňuje správanie, ktoré súvisí so zabezpečením si jej dostatočného množstva (napr. krádež), resp. priamo s jej podávaním („rituály“ pri fajčení, šnupaní alebo injikovaní - typicky lyžička, zapaľovač, prášková droga

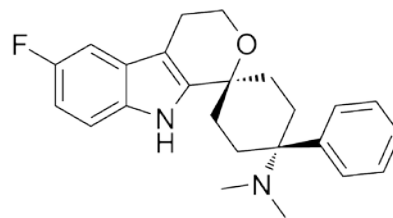
a inzulínová striekačka). V prípade závislosti na opioidoch je situácia komplikovaná agonistickým pôsobením na MOR, čo priamo vyvoláva pocit odmeny. Z tohto dôvodu sa venuje veľká pozornosť výskumu agonistov NOP receptorov a ich využitiu v liečbe drogových závislostí, vrátane závislosti na opioidoch.

Naproti tomu vývoj nových antagonistov NOP receptorov by mohol poskytnúť analgeticky, resp. antihyperalgeticky aktívne liečiva (napr. modulátory vývoja tolerance na opioidné analgetiká apod.)³¹.

Z používaných liečiv bol ako parciálny agonista identifikovaný buprenorfin. Zo skupiny agonistov NOP receptorov sem patrí predovšetkým etorfin (mimoriadne účinný agonista MOR, používaný k imobilizácii veľkých zvierat, napr. slonov) **2-14** a tiež i cebranopadol (GRT-6005) **2-15**, nové opioidné analgetikum, vyvíjané spoločnosťou Grünenthal®. V oboch prípadoch je však pôsobenie na NOP receptory prakticky nevýznamné, pretože obe uvedené liečivá patria medzi najúčinnnejšie opioidné analgetiká a ich terapeutické dávky sa pohybujú v submiligramových (mikrogramových) množstvách³². Pri tak výraznej MOR aktivite nepresahuje význam ich NOP aktivity sféru farmakologických laboratórií.



etorfin, 2-14



cebranopadol, 2-15

2.3 Receptorový profil jednotlivých opioidov

U všetkých skupín opioidných analgetík, atypické nevynímajúc, je dôležité poznať receptorový profil týchto liečiv. Ten vypovedá o tom, akú farmakodynamickú aktivitu (afinitu k receptoru a vnútornú aktivitu na ňom) na jednotlivých typoch opioidných receptorov bude dané liečivo vykazovať. Je potrebné poukázať na to, že farmakodynamickú aktivitu takéhoto liečiva na jednom type nie je prakticky možné úplne oddeliť od aktivity na iných typoch. To má u klinicky používaných opioidných analgetík ďalekosiahle dôsledky a mimo iné znamená, že zatiaľ nie je možné úplne izolovane ovplyvňovať ten-ktorý typ opioidných receptorov bez toho, aby nedošlo k súčasnému ovplyvneniu ostatných typov. Avšak aj v tomto smere výskum

značne pokročil a postupne sa objavujú nové a stále viac typovo selektívne ligandy. Podrobný prehľad jednotlivých typov opioidných receptorov, ich vlastností, ako aj príklady selektívnych i neselektívnych ligandov sú zhrnuté v **tab. č. 2-1**.

Pre účely tejto práce bude farmakodynamická aktivita jednotlivých ligandov posudzovaná nasledovne:

- z hľadiska afinity ku konkrétnemu typu na: prakticky bez afinity, nízka afinita, (štandardná) afinita a vysoká afinita;
- z hľadiska vnútornej aktivity na konkrétnom type: antagonista, parciálny agonista, (čistý/plný) agonista.

Tab. č. 2-1: Typy opioidných receptorov

Typ receptoru	μ - mí (MOR, OP ₃)	δ - delta (DOR, OP ₁)	κ - kappa (KOR, OP ₂)	NOP (OP ₄ , ORL ₁)
Mechanizmus transdukcie signálov	inhibícia adenylátcyklázy, aktivácia fosfolipázy C a fosfodiesterázy otvorenie K ⁺ -kanálov, uzavretie Ca ²⁺ -kanálov			
Anatomické umiestnenie	CNS (neokortex, <i>thalamus</i> , <i>nc. acc.</i> , <i>hippocampus</i> , <i>amygdala</i>) <i>vas derefens</i> , neuróny GIT	CNS (neokortex, <i>put. caud.</i> , <i>nc. acc.</i> , <i>bulbus olfactorius</i>)	CNS (<i>cortex cerebri</i> , <i>nc. acc.</i> , <i>hypothalamus</i>)	mnohé časti CNS a miecha
Fyziologické pôsobenie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ analgézia^M ▶ sedácia ▶ eufória ▶ respiračná depresia^{RV} ▶ znížená motilita GIT ▶ nausea, vomitus ▶ tolerancia ▶ fyzická závislosť ▶ imunosupresia 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ analgézia^K ▶ ovplyvnenie kognitívnych funkcií ▶ respiračná depresia^{Rf} ▶ ovplyvnená motilita GIT ▶ ovplyvnenie čuchu ▶ ovplyvnenie motorickej integrácie ▶ imunostimulácia 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ analgézia^K ▶ sedácia ▶ dysfória ▶ regulácia nocicepcie ▶ diuréza ▶ mióza ▶ ovplyvnenie neuroendokrinnnej sekrécie 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ nocicepcia ▶ reward a reinforcement ▶ sexuálne správanie ▶ agresivita ▶ stresová adaptácia ▶ kontrola pohybov a rovnováhy
Endogénne ligandy	β -endorfín, endomorfín 1 a 2	enkefalíny	dynorfíny	nociceptín (N/OFQ peptid)
Kľúčoví agonisti	sufentanil	SNC-80 ³³	etylketocyclazocín	
	morfín, etonitazén	pentazocín, butorfanol		etorfín
Kľúčoví antagonisti	cyprodím ³⁴	naltrindol ³⁵	norbinaltorfimin ³⁶	J-113397 ³⁷
	naloxón, naltrexón			

^M

...morfínového typu, silná a výrazná

^K

...typu κ -agonistov, slabšia a menej výraznejšia

^{RV}

...znižuje sa inspiračný/expiračný objem vzduchu, plytké dýchanie

^{Rf}

...znižuje sa frekvencia dychu

nc. acc.

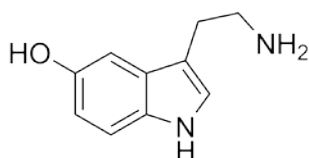
...nucleus accumbens

put. caud.

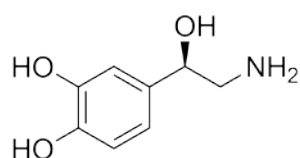
...putamen caudatum

KAPITOLA 3: SEROTONERNÝ A NORADRENERGNÝ SYSTÉM A ICH ÚLOHA V MODULÁCII BOLESTI

Pod termínom serotonergný (serotoninergný, serotonínový) alebo noradrenergný (noradrenalínový) systém sa rozumie komplexný súbor neurónov CNS, ktoré sú súčasťou špecifických nervových dráh, hrajúcich konkrétnu úlohu v prenose a modulácii bolesti (napr. descendentná inhibičná dráha). Tieto neuróny využívajú serotonín (5-HT, 5-hydroxytryptamín) **3-1** alebo noradrenalín (norepinefrín) **3-2** ako neurotransmiter na svojich synapsách. Podobne ako opioidné receptory, tak ani serotonergný a noradrenergný systém nie je možné striktne ohraničiť anatomicky ako určitú konkrétnu oblasť CNS, pretože jeho neuróny sú distribuované v rôznych častiach mozgu a miechy.



serotonín, 3-1



noradrenalín, 3-2

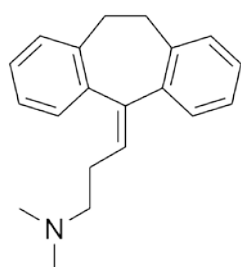
Pre pochopenie funkcie serotonergného a noradrenergného systému, ako aj mechanizmu účinku chemických zlúčenín, ktoré tento systém ovplyvňujú je dôležité popísať štruktúru a funkciu jednotlivých prvkov na synapsách neurónov týchto systémov.

Prenos nervových vzruchov na synapsách sa uskutočňuje chemickou cestou. Keď na zakončenie presynaptického neurónu dorazí elektrický akčný potenciál, dôjde k otvoreniu napäťovo riadených Ca^{2+} -iónových kanálov. To vyvolá influx (vtok) vápenatých katiónov do intracelulárneho priestoru presynaptického neurónu a spustenie signálnej kaskády. Výsledkom je uvoľnenie neurotransmitera z vezikúl do synaptickej štrbiny regulovanou exocytózou. Následne sa neurotransmiter viaže na príslušné receptory postsynaptického neurónu, čo spúšťa signálnu kaskádu, ktorej výsledkom je vznik elektrického (akčného) potenciálu. Ukončenie pôsobenia neurotransmitera sa v prípade serotonínu a noradrenalínu uskutočňuje viacerými spôsobmi: spätným vychytávaním (angl. reuptake) neurotransmitera do presynaptického neurónu pomocou špecifického transportéru; väzbou neurotransmitera na autoreceptor presynaptického neurónu, ktorý pôsobí ako záporná spätná väzba (tlmí ďalšie uvoľňovanie neurotransmitera z vezikúl do synaptickej štrbiny); únik neurotransmitera difúziou mimo synapsu; desenzibilizácia a / alebo internalizácia receptorov postsynaptického neurónu. Z hľadiska tejto práce je však podstatné spätné vychytávanie serotonínu a / alebo

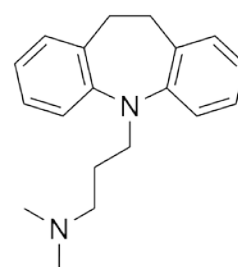
noradrenalinu späť do presynaptického neurónu pomocou špecifického transportéru. A práve tento transportér je miestom zásahu atypických opioidov, ktoré inhibujú jeho činnosť. To má za následok zvýšenie koncentrácie a predĺženie doby pôsobenia serotonínu alebo noradrenalinu na serotonergné alebo adrenergné receptory. Výsledkom je teda zvýšená serotonergná a / alebo noradrenergná transmisia v CNS³⁸.

Atypické opioidy však zvyšujú hladiny týchto monoamínov aj priamo (prostredníctvom aktivácie MOR) aj nepriamo (inhibíciou serotonínového a / alebo noradrenalinového transportéru). Keď sa odstráni ich opioidný účinok (napr. podaním naloxónu), tak je možné sledovať ich nepriamy vplyv na hladiny serotonínu, ale predovšetkým noradrenalinu v CNS. Nezasahujú teda do ich syntézy, distribúcie a ani do ich uvoľňovania. Výsledný efekt je dosiahnutý práve inhibíciou majoritnej degradačnej cesty - monoamínového transportéra³⁹.

Monoamínové transportéry sú transmembránové proteíny typu solute-carrier (prenášače rozpustených látok). Každý z troch hlavných indol-/catecholamínových neurotransmiterov (serotonín, noradrenalín, dopamín) má vlastný typ tohto transportéru. Preto rozlišujeme serotonínový transportér (ďalej len SERT), noradrenalinový transportér (ďalej len NAT) a dopamínový transportér (ďalej len DAT). Činnosť týchto transportérov ovplyvňuje viacero liečiv. Vyobrazené sú tie, ktoré majú významný inhibičný účinok na NAT. Patria sem predovšetkým tricyklické antidepresíva, napr. amitryptilín **3-3** a imipramín **3-4**, ktoré neselektívne inhibujú činnosť hlavne SERT a NAT, preto sa tieto antidepresíva používajú aj v súčasnej medicíne v rámci multimodálnej analgézie. Ich nevýhodou sú však nežiaduce sedatívne a anticholinergné účinky⁴⁰.



amitryptilín, 3-3

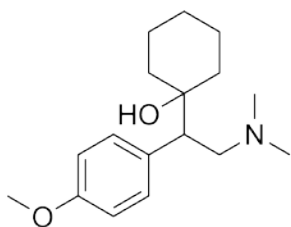


imipramín, 3-4

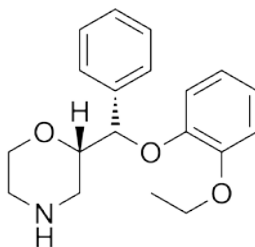
V súčasnosti najpoužívanejšími liečivami, ktoré inhibujú monoamínové transportéry sú antidepresíva novších generácií. Na rozdiel od tricyklických antidepresív sa vyznačujú selektívnym pôsobením na konkrétny typ transportéru a absenciou sedatívnych,

antiadrenergých a anticholinergných účinkov. Na základe toho, na ktorý transportér pôsobia, ich delíme na:

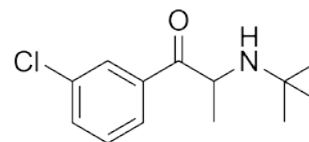
- SSRI (inhibujú SERT), napr. escitalopram,
- SNRI (inhibujú SERT i NAT), napr. venlafaxín **3-5**,
- NRI (inhibujú NAT), napr. reboxetín **3-6**,
- DRI (inhibujú DAT), najznámejším (neselektívnym) inhibítorom DAT je kokaín,
- DNRI (inhibujú DAT aj NAT), z klinicky používaných liečiv je predstaviteľom tejto skupiny bupropion **3-7**,
- SNDRI, tieto tzv. „triple reuptake“ inhibítory pôsobia na všetky tri transportéry (SERT, NAT a DAT), ich zástupcovia sú zatiaľ vo vývoji⁴¹.



venlafaxín, 3-5



reboxetín, 3-6



bupropion, 3-7

V prípade venlafaxínu a bupropionu je možné v ich molekule rozlíšiť štruktúrny fragment noradrenalínu (u bupropionu je 3-chlórsustitúcia sterickej aj elektrostatickej čiastočne podobná hydroxyly). U reboxetínu sa dá pozorovať aryloxyaminopropanolový skelet, ktorý je typickým štruktúrnym fragmentom antagonistov β -adrenergých receptorov (beta-blokátorov), od ktorých bol aj odvodený.

3.1 Dráhy bolesti a ich modulácia⁴²

Ako bolo už uvedené, je spinotalamická dráha hlavným, resp. najvýznamnejším mediátorom medzi periférnymi nociceptormi, ktoré bolestivé podnety registrujú a CNS (mozgom), ktorý ich spracováva a reaguje na ne. Jedná sa teda o ascendentnú dráhu. Rovnako, ako aj v iných systémoch v tele, existuje aj na poli vnímania bolesti istá spätná väzba, ktorá prijímané bolestivé podnety moduluje, resp. až inhibuje. Najvýznamnejšou „spätnou väzbou“ v tomto zmysle je descendentná (zostupná) inhibičná dráha.

Descendentná inhibičná dráha

Z anatomického hľadiska má táto nervová dráha dve úrovne. Supraspinálnu úroveň zahŕňa predovšetkým oblasť periaqueduktálnej šedi (angl. Periaqueductal grey; ďalej len PAG) mezencefala, do ktorej prichádzajú signály z talamu (sem prichádzajú bolestivé podnety z periférnych nociceptorov) a ktorá komunikuje tiež s amygdalou. Signály z PAG smerujú do rostrálnej ventromediálnej predĺženej miechy (angl. Rostral ventromedial medulla; ďalej len RVM) myelencefala. V oblasti PAG, rovnako ako aj v RVM sú bohato exprimované opioidné receptory a okrem toho sú tu aj relatívne vysoké koncentrácie endogénnych opioidov. Spinálnu úroveň predstavujú descendентné projekcie z RVM do zadných miešnych rohov.

Z fyziologického hľadiska je dôležité, že sú tieto zostupné projekcie tvorené predovšetkým noradrenergými, ale aj serotonergnými neurónmi. Aktiváciou tejto inhibičnej dráhy dochádza k útlmu prenosu bolestivého podnetu z primárneho aferentného neurónu, ktorý privádza podnety z periférnych nociceptorov na sekundárny neurón, ktorý podnety ďalej vedie do talamu. K tomuto javu dochádza na spinálnej úrovni, konkrétne v zadných rohoch miechy. Z anatomického popisu ale vyplýva, že opioidy aktivujú túto dráhu supraspinálne, keďže tam sú OR distribuované najviac. Modulácia (inhibícia) prenosu bolestivých podnetov sa tak deje až nimi aktivovanými descendentnými projekciami. Noradrenergé neuróny týchto projekcií sú zase na spinálnej úrovni aktivované noradrenergými liečivami buď priamo (agonisti α_2 -adrenergných receptorov), alebo nepriamo (inhibitory NAT tým, že zvyšujú synaptické koncentrácie noradrenalínu).

3.2 Serotonín a jeho úloha v modulácii bolesti^{13, 43}

Serotonín môže pôsobiť buď algogénne alebo analgeticky. Závisí to predovšetkým na anatomickom umiestnení a na konkrétnom type 5-HT-receptorov. Pri poškodení celistvosti kože sa v danom mieste okrem iných látok vyplavuje aj serotonín, ktorý dráždi periférne nociceptory a tým dochádza ku vzniku bolestivého podnetu. Periférne pôsobenie serotonínu je teda algogénne. V CNS je možné rozlíšiť dve kategórie 5-HT-receptorov: tie, ktoré pôsobia inhibične na prenos bolestivých vzruchov a na tie, ktoré naň pôsobia facilitačne. K tomu je ale nutné poznamenať, že 5-HT-receptory v CNS nie sú ani zďaleka prebádanou oblasťou a preto je tiež nutné toto rozdelenie nebrať striktné a počítať s možnými korekciami predošlých zistení.

Typickým predstaviteľom inhibičných receptorov sú 5-HT₇-receptory, ktoré sú distribuované v rôznych častiach CNS: boli dokázané v spinálnych gangliách, na centrálnych

zakončeníach primárnych aferentných vlákien a na GABAergných neurónoch zadných rohov miechy a okrem toho sú tiež súčasťou descendentnej inhibičnej dráhy. Ďalší významný podtyp predstavujú 5-HT_{1A}-receptory, ktorých aktivácia vykázala antinocicepčné pôsobenie a tiež vplyv na depresívnu symptomatológiu⁴⁴. Na prípade 5-HT₃-receptorov je možné však demonštrovať problémovosť striktnej klasifikácie. Na jednej strane stojí literatúra⁴⁵, ktorá ich radí medzi (descendentne) facilitačné, pretože po spinálnom podaní selektívneho agonistu 5-HT₃-receptorov dochádza k navodeniu neuronálnej hyperexcitability a hypersenzitivity voči bolesti, čo zjavne vedie k hyperalgézii a na druhej strane klinické skúsenosti, ktoré ukazujú, že pri súčasnom podávaní tramadolu (atypického opioidu) a ondansetronu (selektívneho antagonistu 5-HT₃-receptorov, antiemetika) dochádza k badateľnému zníženiu analgetického účinku tramadolu, pretože ondansetron pravdepodobne blokuje antinocicepčné pôsobenie spinálnych 5-HT₃-receptorov⁴⁶.

Z toho vyplýva, že serotonín je dôležitým prvkom v modulácii bolesti, avšak presný mechanizmus funkcie serotonergného systému zatiaľ zostáva neznámy. Keďže serotonín sám je neselektívny agonista 5-HT-receptorov, tak výsledné pôsobenie jeho zvýšenej koncentrácie (navodenej inhibíciou SERT) bude záležať od miery distribúcie a expresie jednotlivých typov 5-HT-receptorov na serotonergných neurónoch v CNS, či už pôsobia facilitačne, alebo sú súčasťou descendentnej inhibičnej dráhy. V praxi je teda výsledok variabilný a individuálny, ale vo všeobecnosti sa má zato, že selektívne inhibítory SERT majú len malý vlastný priamy analgetický účinok. V prípade atypických opioidov je problém zložitejší, pretože ich účinok je komplexný a jednotlivé čiastkové účinky nepôsobia izolovane, ale synergicky. Príspevok serotonergného systému k analgézií je možné napr. v prípade tramadolu najčastejšie demonštrovať podaním tohto atypického opioidu spolu s naloxónom a α -adrenergným antagonistom johimbínom, čím sa vyradí opioidná a noradrenergná zložka účinku⁴⁷.

Nesmie sa však zabúdať na hlavnú klinickú indikáciu inhibítorov SERT (SSRI) a tou je depresívna symptomatika. Podľa klinických skúseností práve antidepresívny účinok týchto liečiv priaznivo zasahuje do bludného kruhu bolesti tým, že pozitívne ovplyvňuje pacientovu psychickú (emocionálnu) reakciu na bolesť³. Preto je nutné brať do úvahy antidepresívne pôsobenie atypických opioidov, ktoré môže mať značný vplyv na výslednú kvalitu analgézie a terapie bolesti. Vzhľadom k farmakológii SSRI sa dá tento účinok očakávať predovšetkým pri dlhodobom podávaní. A práve táto situácia je dosť častá, keďže chronická nenádorová bolesť je jednou z hlavných indikácií atypických opioidov.

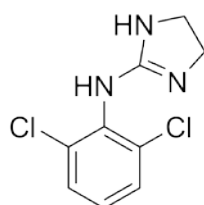
Avšak prax ukázala, že najnovšie smery vo vývoji atypických opioidov s účasťou serotonergného systému nepočítajú. Tak bolo behom vývoja tapentadolu rozhodnuté čo

najviac potlačiť jeho inhibičný účinok na SERT, a to aj napriek uvedeným dôkazom o priamom i nepriamom (vdďaka antidepressívnemu efektu psychicky sprostredkovanom) antinocicepčnom účinku inhibítorov tohto transportéra. Dôvodom je vysoký interakčný potenciál serotonergných liečiv a toto negatívum zjavne prevážilo uvedené pozitíva. Keďže liečivá so serotonergnou aktivitou sú široko používané a interakcie medzi nimi môžu vyústiť až do život ohrozujúcich stavov, nedá sa tomuto rozhodnutiu veľmi oponovať.

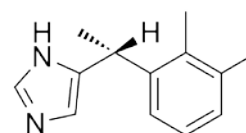
3.3 Noradrenalín a jeho úloha v modulácii bolesti

V porovnaní so serotonínom pôsobí noradrenalín jednoznačne inhibične na prenos bolestivých vzruchov, pretože je hlavným neurotransmitterom descendentnej inhibičnej dráhy. Agonisti MOR aktivujú túto dráhu na supraspinálnej úrovni a priamo zvyšujú uvoľňovanie noradrenalínu v zadných rohoch miechy. Naproti tomu inhibítory NAT zvyšujú koncentrácie noradrenalínu nepriamo. Preto je možné medzi agonistami MOR a inhibítormi NAT pozorovať synergický analgetický účinok.

Na rozdiel od značného množstva rôznych typov 5-HT-receptorov hrá v prípade noradrenalínu hlavnú úlohu predovšetkým jeden typ receptorov a to sú α_2 -adrenergne receptory. Útlm bolesti, ktorý vyvolávajú inhibítory NAT, je sprostredkovaný práve ich aktiváciou. Navyše tieto receptory zdieľajú s MOR časť signálnej kaskády. Oba receptory sú totiž typu GPCR a po ich aktivácii sa z nich uvoľnený komplex $G\beta\gamma$ viaže na ten istý typ K^+ -iónového kanálu a aktivuje ho, čím dochádza k neuronálnej hyperpolarizácii¹. Preto sa α_2 -agonisti používajú spolu s opioidmi v rámci multimodálnej analgézie. Ďalšou podstatnou indikáciou, ktorá vychádza z uvedeného mechanizmu účinku je liečba abstinenčných príznakov u osôb závislých na opioidoch. Klasickým predstaviteľom α_2 -agonistu je v humánnej medicíne klonidín **3-8**. V súčasnosti je však k dispozícii oveľa účinnejší dexmedetomidín **3-9**⁴⁸.



klonidín, 3-8



dexmedetomidín, 3-9

KAPITOLA 4: ROZDELENIE ATYPICKÝCH OPIOIDNÝCH ANALGETÍK

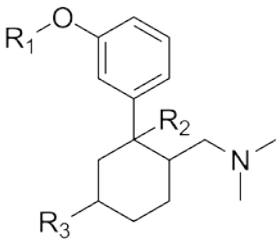
Podobne ako v prípade niektorých skupín typických opioidov (deriváty 4-fenylpiperidínu, fentanyl a jeho deriváty) je možné aj v prípade štruktúr atypických opioidných analgetík rozlíšiť určité charakteristické štruktúrne fragmenty, vďaka ktorým sú v rámci tejto práce rozdelené do skupín podľa konkrétnych štruktúrnych typov. Opäť je však nutné vyvarovať sa striktnej selekcie, ktorá by hlavne v niektorých hraničných prípadoch mohla zneprehľadniť situáciu.

Medzi hlavné spoločné štruktúrne znaky atypických opioidov patrí predovšetkým prítomnosť aromatického (*meta*-substituovaného benzénového) jadra, ktoré je s bázickou aminoskupinou spojené prostredníctvom spojovacieho (propylénového) reťazca. Časť tohto reťazca môže byť súčasťou cyklických štruktúr (najčastejšie cyklohexánového jadra, napr. v prípade tramadolu). U novších derivátov (napr. tapentadol) však nie je spojovací reťazec ani súčasťou cyklu, ani nie je cyklickými štruktúrami substituovaný (výnimkou je prítomnosť pre účinok esenciálneho aromatického jadra). Vytvára sa tak osobitný „otvorený“ - „acyklický“ typ (označenie „acyklický“ sa opäť nevzťahuje na prítomnosť aromatického jadra, ktoré je v štruktúrach atypických opioidov prítomné vždy). Čo sa týka bázickej aminoskupiny, tak v drvivej väčšine prípadov sa jedná o terciárnu dimetylaminoskupinu. Spomínané aromatické jadro je najčastejšie benzénové, substituované hydroxy-, alkoxy- alebo acyloxyskupinou v polohe *meta*. V prípade klinicky používaných derivátov sa stretávame hlavne s metoxyskupinou alebo voľnou hydroxyskupinou v polohe *meta* na tomto jadre.

4.1 Skupina tramadolu - cyklický štruktúrny typ

Najstarším dodnes používaným atypickým opioidom je tramadol. K jeho analgetickému účinku okrem materskej molekuly prispieva aj jeho aktívny metabolit O-desmetyltramadol (ďalej len O-DSMT), ktorý vzniká oxidatívnou demetyláciou prostredníctvom cytochrómu P450 2D6⁴⁹. Na základe poznatku, že O-DSMT je niekoľkonásobne silnejším agonistom MOR, bol pripravený ďalší derivát - faxeladol, ktorého analgetický účinok už nezávisí od metabolickej aktivácie, ako je tomu v prípade tramadolu. Najdôležitejší zástupcovia cyklického štruktúrneho typu sú uvedení v **tab. č. 4-1**.

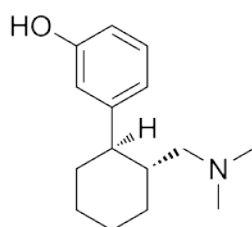
Tab. č. 4-1: Najdôležitejší zástupcovia skupiny tramadolu

	R₁	R₂	R₃	
	CH ₃	OH	H	tramadol
	H	OH	H	O-DSMT
	H	H	H	faxeladol
	CH ₃	OH	OH	axomadol

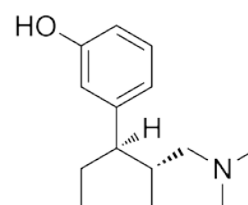
4.2 Skupina tapentadolu - acyklický štruktúrny typ

Acyklický štruktúrny typ reprezentovaný tapentadolom **4-2**, zahrňuje tie atypické opioidy, ktorých štruktúra okrem prítomnosti benzénového jadra neobsahuje žiadne ďalšie cyklické zoskupenie tak, ako to bolo uvedené už v úvode tejto kapitoly.

Hlavný zástupca tejto skupiny, tapentadol, bol odvodený od štruktúry faxeladolu **4-1** odstránením uhlíka C4 na cyklohexánovom jadre. Analgetický účinok tapentadolu je, podobne ako v prípade faxeladolu, nezávislý od metabolickej aktivácie, čo umožňuje získať uniformnejšie výsledky v liečbe bolesti⁵⁰.



faxeladol, 4-1



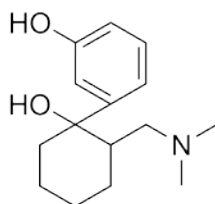
tapentadol, 4-2

4.3 Niektoré hraničné prípady

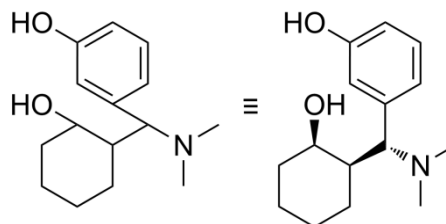
V prípade viacerých liečiv je možné hovoriť o bližšej či vzdialenej príbuznosti k atypickým opioidom, či už kvôli štruktúrnej podobnosti a / alebo podobnému farmakologickému profilu. Preto je vhodné o nich podať stručné informácie, avšak v rámci samostatnej kapitoly preberané nebudú.

Ciramadol

Zaujímavú štruktúrnú modifikáciu O-desmetyltramadolu **4-3** predstavuje ciramadol **4-4**. V jeho molekule nie je benzénové jadro viazané na cyklohexánové, ale na metylénový mostík, ktorý spája bázickú dimetylaminoskupinu s cyklohexánovým jadrom. Na rozdiel od zástupcov atypických opioidov, ktorí sú plnými agonistami OR, je ciramadol zmiešaným agonistom-antagonistom⁵¹.



O-desmetyltramadol, 4-3

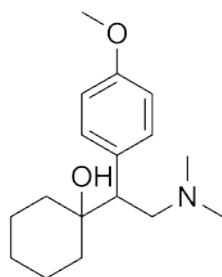


ciramadol, 4-4

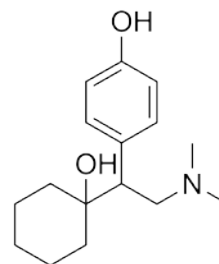
Aj napriek tomu, že ciramadol predstavuje pomerne inovatívnu štruktúru so zaujímavým farmakologickým profilom, v klinickej praxi sa nakoniec neujal a v dnešnej dobe nemá praktický význam. Jeho hodnota však spočíva v tom, že sa stal predlohou pre rozsiahly výskum, ktorý viedol k objavu venlafaxínu⁵².

Venlafaxín

Venlafaxín **4-5** je najvýznamnejší predstaviteľ klinicky významnej skupiny antidepresív typu SNRI. Spolu so svojim aktívnym metabolitom O-desmetylvenlafaxínom **4-6**, medzičasom do praxe zavedeným ako samostatný HVLP, sa v dnešnej dobe tešia značnej obľube medzi klinikmi. Štruktúra venlafaxínu bola odvodená simplifikáciou molekuly ciramadolu a je teda príbuzný s atypickými opioidmi. Hoci je predovšetkým potentným inhibítorom spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu, jeho opioidné pôsobenie bolo do istej miery predsa len zachované. Možno aj preto sa s výhodou používa nielen v psychiatrii, ale aj v rámci multimodálnej analgézie ako koanalgetikum^{53, 54}.



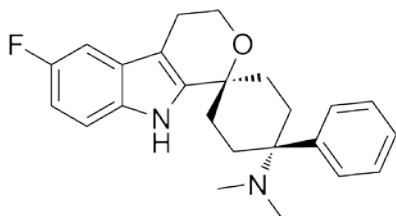
venlafaxín, 4-5



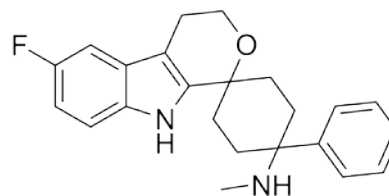
O-desmetylvenlafaxín, 4-6

Cebranopadol a lexanopadol

Tieto nové opioidné analgetiká sú výsledkom výskumu nemeckej spoločnosti Grünenthal, ktorá takto nadviazala na základný výskum v tejto skupine vykonaný už v sedemdesiatych rokoch 20. storočia tímom profesora Lednicera⁵⁵. Cebranopadol **4-9** a lexanopadol **9-10**, spirocyklické deriváty štruktúrne blízke bromadolu⁵⁶, sa navzájom líšia len prítomnosťou jednej metylskupiny⁵⁷. Jedná sa o vysokoúčinné opioidné analgetiká (terapeutické dávky sú v submiligramových množstvách), ktoré pôsobia ako selektívni agonisti MOR a NOP. Tieto liečivá sú v súčasnej dobe vo fáze klinického skúšania⁵⁸.



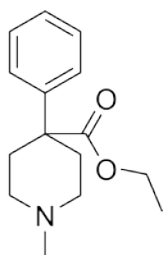
cebranopadol, 4-9



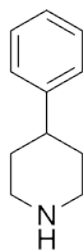
lexanopadol, 4-10

KAPITOLA 5: ATYPICKÉ OPIOIDY: SKUPINA TRAMADOLU

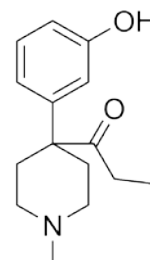
Objasnenie štruktúrneho vzorca morfínu v roku 1925 umožnilo z farmakochemického hľadiska preskúmať vplyv jednotlivých substituentov na jeho analgetický účinok a na základe týchto poznatkov pristúpiť k príprave jeho syntetických analógov. Prvým takýmto syntetickým opioidom sa stal petidín **5-1**, ktorý predstavuje značné zjednodušenie štruktúry morfínu. Ukázalo sa, že v prípade petidínu je pre účinok nutné 4-fenylpiperidínové zoskupenie **5-2**. Na základe týchto pozorovaní boli postupne pripravené jednotlivé syntetické opioidy, napr. ketobemidón **5-3** a prodín. Tieto syntetické analógy v niektorých prípadoch (napr. ketobemidón) vykazovali silnejší analgetický účinok než má morfín. Postupom času bolo pripravené veľké množstvo opioidov so štruktúrnym fragmentom 4-fenylpiperidínu, pričom mnohé sa dodnes využívajú v klinickej praxi v rôznych indikáciách (analgetiká, antidiaroidiká)⁵⁹.



petidín, **5-1**



4-fenylpiperidín, **5-2**

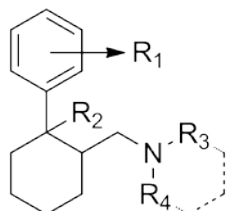


ketobemidón, **5-3**

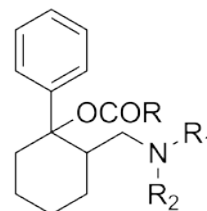
Ďalšou možnosťou je nahradenie 4-fenylpiperidínového zoskupenia fenylcyklohexánovým a spojenie bázeckej aminoskupiny s cyklohexánovým kruhom prostredníctvom metylénového mostíka za vzniku fenylsubstituovaných aminometylcyklohexanolov. Touto cestou sa v roku 1946 vydali Lee a kol. a o rok neskôr Forster a Carman⁶⁰. K štúdiu si však vybrali tie deriváty fenylcyklohexánu **5-4**, ktoré obsahujú bázeckú dialkylaminoskupinu alebo aminoskupinu, ktorá je súčasťou heterocyklu (piperidínu). Tieto nevhodne zvolené substituenty viedli k tomu, že u výsledných derivátov nebol zaznamenaný analgetický účinok a vo výskume sa ďalej nepokračovalo.

Na začiatku päťdesiatych rokov syntetizovali Slomka a Schüler väčší súbor zlúčenín, ktorých štruktúry boli odvodené simplifikáciou molekúl vtedy známych opioidov. Určitú časť z tohto súboru predstavovali estery 1-fenylsubstituovaných 2-dialkylaminometylcyklohexan-1-olov **5-5** (R_1 a $R_2 = \text{CH}_3$ alebo C_2H_5), ktoré sú štruktúrne veľmi blízke tramadolu.

Študovaný súbor zlúčenín síce poskytol deriváty s opioidným účinkom, ale opäť vďaka nevhodne zvoleným substituentom (kvôli esterifikácii alkoholického hydroxylylu a nesubstituovanému fenylu) žiadny fenylcyklohexánový derivát nevykázal použiteľnú analgetickú aktivitu⁶¹. Všetky tieto neúspechy prispeli k tomu, že výskum na poli analgetík tohto typu sa prakticky zastavil.



deriváty podľa Forstera a Carmana, 5-4



deriváty podľa Slomku a Schülera, 5-5

Až na začiatku šesťdesiatych rokov pristúpili Flick a Frankus zo spoločnosti Grünenthal k systematickej syntéze širokého spektra bázičných fenylcykloalkanolov. Na rozdiel od predošlých prác bol súbor pripravených zlúčenín väčší a jednalo sa len o fenylcykloalkánové/fenylcykloalkénové deriváty, čo umožnilo odvodiť nutné štruktúrne predpoklady pre dosiahnutie analgetickej účinnosti a vysvetliť tak predošlé neúspechy na poli výskumu týchto zlúčenín. Všetky pripravené deriváty boli podrobené farmakologickému skríningu za účelom stanovenia vzťahu medzi perorálnou (ďalej len „PO“) efektívnou analgetickou dávkou (ED₅₀) a akútnou toxickou dávkou (LD₅₀) - terapeutického indexu. Na základe výsledkov tohto skríningu boli za účelom podrobnejšieho testovania vybrané tie, ktoré vykazovali najvyššie hodnoty terapeutického indexu.

5.1 Vzťahy medzi štruktúrou a účinkom^{59, 1, 62, 63}

Vzhľadom k multimodálnemu charakteru účinku atypických opioidov platia pre každý parciálny účinok (opioidný aj monoaminergný) iné vzťahy medzi (chemickou) štruktúrou a (biologickým) účinkom (ďalej len SAR; structure-activity relationships). Ukazuje sa, že SAR pre monoaminergný účinok atypických opioidov sú prakticky nezávislé na SAR pre účinok opioidný. Predovšetkým však budú diskutované SAR, týkajúce sa opioidného účinku, nakoľko tento je možné označiť za „nosný“ a spoločný pre všetkých zástupcov. Monoaminergný účinok je v porovnaní s ním doplnkový - aditívny, vyznačujúci sa synergickým analgetickým pôsobením. Navyše je afinitný profil voči jednotlivým

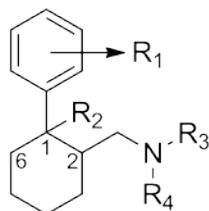
monoamínovým transportérom (SERT, NAT) u každého derivátu, resp. jeho konkrétneho enantioméru odlišný a preň charakteristický. Kvôli komplikovanosti problému, nezávislosti na opioidnom účinku a nedostatku experimentálnych dát bude o SAR pre monoaminergný účinok atypických opioidov stručne pojednané v osobitnej kapitole.

5.1.1 Základný štruktúrny skelet a jeho vplyv na analgetický účinok

Všetky analgeticky účinné deriváty skupiny tramadolu sa vyznačujú určitým štruktúrnym skeletom 5-6, ktorý je nutným predpokladom pre ich biologickú aktivitu. Tento skelet je možné rozdeliť na jednotlivé časti a pre každú túto časť podrobnejšie definovať jej príspevok k výslednej analgetickej aktivite konkrétnej zlúčeniny.

Základnými časťami štruktúrneho skeletu týchto zlúčenín sú:

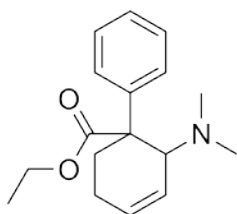
1. bázická aminoskupina, ktorá musí vykazovať dostatočne vysokú bázicitu na to, aby za fyziologických podmienok (pH) mohlo dôjsť k jej protonizácii a k vzniku amóniového kationu, ktorý je nutným predpokladom utvorenia iónovej väzby medzi aktívnym miestom OR a amóniovým dusíkom tejto skupiny; táto interakcia je pre afinitu danej zlúčeniny k OR esenciálna; okrem iného však dostatočná bázicita umožňuje aj tvorbu vo vode rozpustných solí a tým sa značne zjednodušuje parenterálne (ale aj perorálne) podávanie formou vodných roztokov;
2. cykloalkánový kruh, na ktorý sa prostredníctvom metylénového mostíka viaže bázická aminoskupina, a to konkrétne na C₂-uhlík tohto kruhu;
3. aromatický kruh, ktorý sa viaže na C₁-uhlík cykloalkánového kruhu; Flick a kol. označili tento uhlík termínom „mostíkový uhlík“ (nem. Brückenkohlenstoff) a toto pomenovanie bude použité aj v ďalšom texte tejto práce.



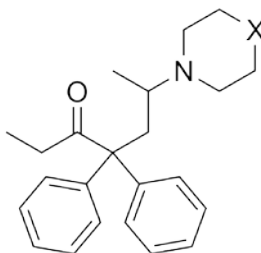
všeobecný vzorec derivátov skupiny tramadolu, 5-6

5.1.2 Vplyv substitúcie bázekej aminoskupiny na analgetický účinok

Spomedzi rôznych derivátov vykazujú silný analgetický účinok výhradne len tie, ktoré majú oba vodíky aminoskupiny substituované metylmi. V prípade nesubstituovanej alebo monosubstituovanej aminoskupiny je výsledná zlúčenina prakticky bez účinku (čo je v ostrom kontraste napr. so štruktúrne podobným tilidínom **5-7**, v prípade ktorého sú metabolity nortilidín - N-desmetyltilidín - a bisnortilidín - N,N-didesmetyltilidín - analgeticky účinnejšie než materská zlúčenina⁶⁴). Taktiež substitúcia vyššími alkylmi vedie k strate analgetického účinku. Veľmi významnou štruktúrnou modifikáciou mnohých syntetických opioidov je zapojenie aminoskupiny do dusíkatého heterocyklu. Táto modifikácia vedie napr. v prípade derivátov metadonu k analgeticky účinnejším zlúčeninám (piperidínom substituovaný dipipanón **5-8** a morfolínom substituovaný fenadoxón **5-9**). Tiež v prípade derivátov 2,2-difenyl-4-aminobutyramidu má najúčinnejší a komerčne najúspešnejší derivát - dextromoramid **5-10** - aminoskupinu substituovanú morfolínom a amidoskupinu substituovanú pyrolidínom⁶⁵. U bázejkých fenylcykloalkanolov však akákoľvek substitúcia dusíkatými heterocyklami vedie ku strate analgetického účinku.

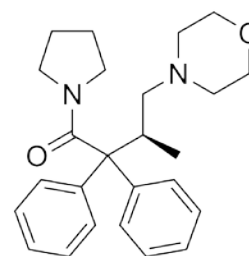


tilidín, **5-7**



dipipanón (X = CH₂), **5-8**

fenadoxón (X = O), **5-9**



dextromoramid, **5-10**

Snaha pripraviť deriváty tramadolu s antagonistickým účinkom na OR viedla k substitúcií aminoskupiny allyl- alebo cyklopropylmetylskupinami, ktoré v prípade semisyntetických derivátov morfinu viedli k zvratu účinku z agonistického na antagonistický. Výsledné zlúčeniny však nielenže žiadne antagonistické účinky nevykazovali, ale zároveň aj stratili afinitu k OR.

5.1.3 Vplyv veľkosti cykloalkánového kruhu na analgetický účinok

Ako optimálny sa ukázal práve cyklohexánový kruh. Jeho náhrada za cyklopentánový viedla k výraznému poklesu analgetického účinku. Rovnako aj expanzia kruhu na

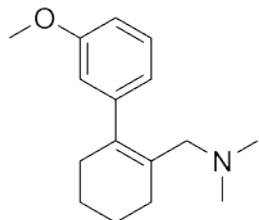
cykloheptánový vyvolala približne trojnásobný pokles účinku v porovnaní s cyklohexánovým, pričom však tento derivát bol analgeticky stále účinnejší než derivát cyklopentánový.

5.1.4 Vplyv substitúcie C₁-uhlíka cykloalkánového kruhu na analgetický účinok

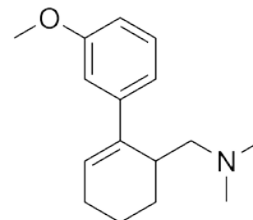
Substitúcia mostíkového uhlíka výrazne ovplyvňuje tak výsledný analgetický účinok, ako aj toxicitu. Ako najvýhodnejšia sa javí substitúcia voľnou hydroxylovou skupinou, ktorá sa vyznačuje suficientným analgetickým účinkom pri akceptovateľnom terapeutickom indexe. Naproti tomu substitúcia chlóróm rezultuje v menej účinné zlúčeniny pri zachovaní rovnakej toxicity. V prípade vodíka je síce účinok zachovaný, resp. dochádza k miernemu poklesu, ale stúpa toxicita výsledného derivátu. Veľmi prekvapivý výsledok však priniesli deriváty, ktoré mali hydroxylovú skupinu mostíkového uhlíka acylovanú jednoduchými acylmi (acetyl, propionyl). U veľkej väčšiny syntetických opioidov vedie táto modifikácia k výraznému zvýšeniu analgetického účinku, napr. v prípade desmetylprodínu (MPPP), ktorý je reverzným analógom petidínu, ďalej prodínu a trimeperidínu takto vzniknú „reverzné“ estery petidínu, ktoré sú účinnejšie než petidín samotný. V prípade derivátov tramadolu však dochádza k úplnej strate analgetického účinku.

Zvláštnosťou je aj to, že dehydratáciou molekuly tramadolu pripravené nenasýtené zlúčeniny s dvojitou väzbou medzi C₁ a C₂ alebo C₁ a C₆ vykazujú značný analgetický účinok. 1,2-nenasýtený derivát (E 417) **5-11** je možné pripraviť z tramadolu zahrievaním so zmesou kyseliny bromovodíkovej a ľadovej kyseliny octovej v pomere 1 : 1 niekoľko hodín pod spätným chladičom. Okrem intramolekulárnej dehydratácie však táto reakcia vedie aj k dealkylácii aromatickej hydroxyskupiny (hydrolyze metoxyskupiny na hydroxylovú) a preto je potreba výsledný produkt podrobiť spätnej selektívnej metylácii tejto skupiny éterickým roztokom diazometánu. 1,2-nenasýtený derivát tramadolu je analgeticky približne 1,5-krát účinnejší, ale zároveň asi 2,5-krát toxickejší než samotný tramadol. Naproti tomu vykazuje 1,6-nenasýtený derivát (E 410) **5-12** len asi ¼ analgetického účinku 1,2-nenasýteného derivátu pri približne rovnakej toxicite. Príprava 1,6-nenasýteného derivátu je i jednoduchšia, spočíva v zahrievaní tramadolu s kyselinou mravčou niekoľko hodín pod spätným chladičom a primárne nevedie k dealkylácii aromatickej hydroxyskupiny. Fakt, že nenasýtené zlúčeniny vykazujú v niektorých prípadoch dokonca vyššiu analgetickú účinnosť než zlúčeniny nasýtené je v prípade SAR opioidov netypický. Je známe, že napríklad hydrogenácia morfinu a kodeínu vedie k analgeticky jednoznačne účinnejším dihydroderivátom. Taktiež v žiadnej hlavnej skupine syntetických opioidov nie je možné nájsť odpovedajúcu analógiu. Určitú

podobnosť je možné zvažovať v prípade tilidínu, ktorý je tiež derivátom fenylcyklohexénu (ale iného polohového izoméru). Bohužiaľ však SAR, týkajúce sa iných častí molekuly, si v prípade derivátov tramadolu a tilidínu vzájomne odporujú.



1,2-nenasýtený derivát (E 417), 5-11

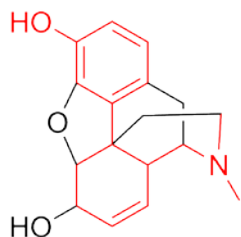


1,6-nenasýtený derivát (E 410), 5-12

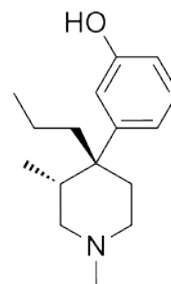
5.1.5 Vplyv modifikácie aromatickej kruhu molekuly na analgetický účinok

Podmienkou pre zachovanie analgetického účinku derivátov tramadolu je prítomnosť benzénového kruhu (fenylu) v aromatickej časti molekuly. Jeho nahradenie ľubovoľným 6-členným heterocyklom vedie k úplnej strate účinku. Významnú úlohu hrá i substitúcia fenylu a to nielen druhom substituentu, ale aj jeho polohou. V prípade nesubstituovaného fenylu je možné zaznamenať určitú analgetickú aktivitu len vtedy, keď sú ostatné substituenty zvolené optimálne (podľa hore uvedených SAR). Príkladom môže byť derivát, ktorému na rozdiel od tramadolu chýba aromatická 3-metoxyskupina. Jeho analgetický účinok predstavuje približne len jednu tretinu analgetického účinku tramadolu a má 3,5-krát nižší terapeutický index.

Z praktického hľadiska sú teda oveľa dôležitejšie deriváty, u ktorých je benzénový kruh substituovaný. Maximum analgetického účinku sa dosahuje zavedením hydroxyskupiny do polohy *meta*. Vyplýva to zo všeobecne známych SAR opioidov - v molekule morfinu je možné rozoznať štruktúrny fragment derivátu tramadolu **5-13** a poloha aromatickej hydroxyskupiny morfinu zodpovedá polohe *meta* v rámci tohto fragmentu. Taktiež mnohé syntetické opioidy, ktoré vznikli simplifikáciou molekuly morfinu, majú hydroxyskupinu na benzénovom kruhu v *meta*-polohe, napr. ketobemidón **5-3** a jeho derivát picenadol **5-14**, ktorý je zaujímavý tým, že jeho aktivita na MOR je enantioselektívna. (3R,4R)-Picenadol je čistý agonista OR, zatiaľ čo (3S,4S)-picenadol je antagonist OR⁶⁶.



morfín a fragment tramadolu, 5-13



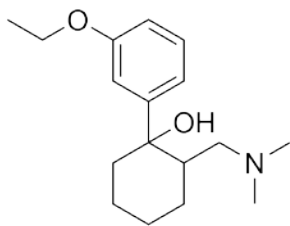
3R,4R-picnadol, 5-14

Tento fakt potvrdili aj experimentálne dáta - deriváty s hydroxy-, resp. metoxyskupinou v *para*-polohe boli prakticky neúčinné. Podobné výsledky je možné očakávať aj u *ortho*-substituovaných derivátov.

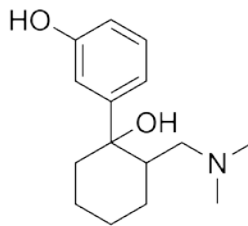
Hoci sú aromatické *meta*-hydroxyderiváty najúčinnnejšie, v klinickej praxi sa nakoniec najviac rozšíril *meta*-metoxyderivát tramadol. Alkylácia aromatickej hydroxyskupiny síce znižuje analgetický účinok výsledných zlúčenín, záleží však pri tom na dĺžke a type alkylu. Účinok, rovnako ako aj terapeutický index, klesá zhruba v rade: $-OH > -OCH_3 > -OCH_2CH_3 > -OCH_2C_6H_5$.

Okrem hydroxy- a alkoxykupín boli ako substituenty aromatickej časti molekuly derivátov tramadolu evaluované aj halogény, resp. halogénalkyly (CF_3 -). Výsledky však ukázali, že sa jedná o nevhodne zvolenú modifikáciu, pretože vzniknuté halogénderiváty vykazovali len marginálnu a prakticky nepoužiteľnú aktivitu (účinok sa začínal prejavovať až pri /sub/toxických dávkach). Najúčinnjší sa ukázal byť *meta*-trifluórmetylderivát, ktorý bol približne 2-krát účinnejší než *meta*-fluór- a *meta*-chlórderivát.

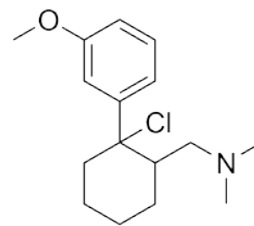
Najväčšie praktické uplatnenie nakoniec dosiahol práve tramadol, a to i napriek tomu, že podľa uvedených SAR nie je optimálnym kandidátom. Flick, Frankus a Friderichs to vysvetľujú tým, že spomedzi všetkých piatich derivátov (L 201 - tramadol **5**-, L 233 **5-15**, L 235 - O-desmetyltramadol **5-16**, E 386 **5-17** a E 417 **5-11**), ktoré boli podrobené detailnejšiemu farmakologickému testovaniu, vykázal najvýhodnejší farmakologický profil.



L 233, 5-15



L 235, 5-16



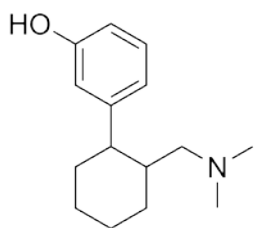
E 386, 5-17

Medzi jeho prednosti patria predovšetkým vysoká perorálna biodostupnosť, nízke riziko vzniku tolerancie a závislosti, prakticky zanedbateľný útlm dýchacieho centra a len slabé ovplyvnenie gastrointestinálnej motility.

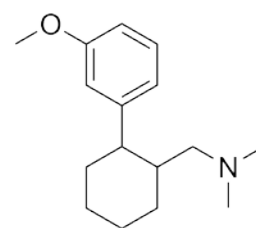
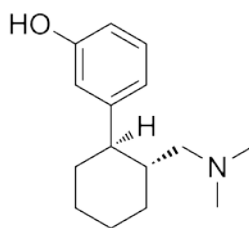
5.2 Vývoj ďalších analógov tramadolu

Po poznaní základných SAR pre tramadol a jeho deriváty pristúpili vedecké inštitúcie a farmaceutické spoločnosti k intenzívnejšiemu vývoju ďalších analógov, ktoré sú štruktúrne bližšie či vzdialene podobné molekule tramadolu. Vzhľadom k značnému komerčnému úspechu tramadolu iste neprekvapí, že ešte aj po roku 2010 je možné v literatúre dohľadať práce, zaoberajúce sa jeho ďalšími a ďalšími analógmi. Dá sa predpokladať, že z toho istého dôvodu je možné nájsť nepomerne väčšie množstvo patentov než vedeckých článkov. Ich nevýhodou je aj fakt, že v mnohých prípadoch nebolo vykonané dostatočne spoľahlivé farmakologické testovanie, ktoré by potvrdilo skutočnú analgetickú aktivitu publikovaných zlúčenín.

Z výsledkov farmakologického testovania, vykonaného Flickom a kol. v roku 1978 boli vybraté analgeticky najúčinnnejšie zlúčeniny, ktorých štruktúra bola následne optimalizovaná, aby sa dosiahol mohutný analgetický efekt. Ako najúčinnjší sa ukázal byť O-desmetyltramadol (L 235) **5-16** a po ňom 1,2-nenasýtený derivát tramadolu (E 417) **5-11**. O 13 rokov neskôr pripravil Buschmann a kol. na základe týchto dvoch zlúčenín derivát GRT-9906 - faxeladol **5-18** a jeho O-metylderivát **5-19**. Okrem toho boli z tramadolu a O-desmetyltramadolu pripravené ich halogénderiváty nahradením terciárnej hydroxylovej skupiny fluórom (X = F) alebo chlórom (X = Cl) **5-20** (R = H, CH₃), pričom chlórderivát (R = CH₃; X = Cl) bol už predtým pripravený Flickom a kol. pod označením E 386, **5-17**.

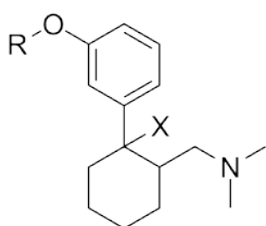


faxeladol-racemát a chirálne čistý faxeladol, 5-18

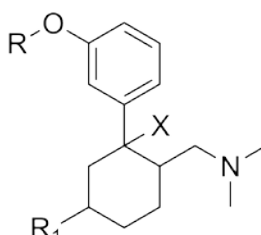


5-19

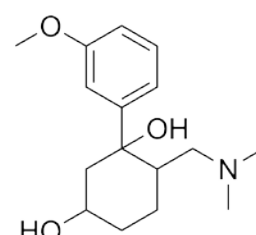
Veľké množstvo štruktúrne blízkyh derivátov tramadolu bolo pripravených tiež substitúciou jedného vodíka v polohe 5 na cyklohexánovom kruhu (R_1) rôznymi alkyl- a alkoxyskupinami alebo benzyl-, benzyloxy-, hydroxy-, fluoro-, chloro- a trifluorometylskupinou **5-21** ($R = H, CH_3; X = F, OH$). Aj keď pri testoch na zvieratách vykázali tieto zlúčeniny dostatočnú aktivitu, do klinického testovania postúpil nakoniec zo všetkých zlúčenín len faxeladol a axomadol **5-22**, ktorý je možné označiť ako 5-hydroxytramadol^{67,68}.



5-20



5-21



axomadol, 5-22

5.3 Tramadol⁶⁹

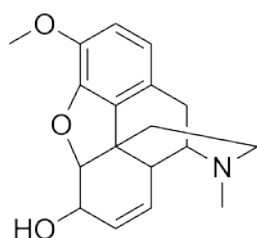
5.3.1 Charakteristika

Tramadol **5-4** predstavuje v súčasnosti najpoužívanjšie opioidné analgetikum v klinickej praxi. Všeobecnú obľubu si získal vďaka výhodnému farmakologickému profilu v porovnaní s klasickými opioidmi (morfín, oxykodón). V terapeutických dávkach sa vyznačuje predovšetkým minimálnym útlmom dychového centra, nepatrným ovplyvnením kardiovaskulárneho obehu, malým obstipačným účinkom a hlavne relatívne nízkym rizikom vzniku závislosti. Terapeuticky mimoriadne výhodná je aj jeho vysoká perorálna biodostupnosť a veľký počet rôznych liekových foriem. Z uvedených dôvodov je jeho výdaj prakticky celosvetovo omnoho menej regulovaný a kontrolovaný, než je tomu v prípade

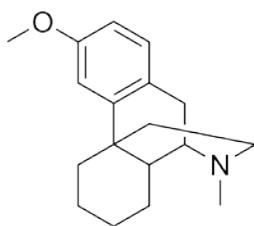
klasických opioidov. To predikuje jeho relatívnu dostupnosť pre pacienta, čo potvrdzuje fakt, že v Českej a Slovenskej republike nie je jeho výdaj viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu so šikmým modrým pruhom.

5.3.2 Objav, vlastnosti, syntéza

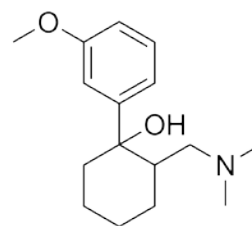
Tramadol bol syntetizovaný Kurtom Flickom v laboratóriách nemeckej spoločnosti Grünenthal v roku 1962 pod označením L 201. Následne bol spolu s Ernestom Frankusom charakterizovaný a v roku 1963 bol v Západnom Nemecku patentovaný⁷⁰. V roku 1964 bol patentovaný vo Veľkej Británii⁷¹ a pozdejšie i v USA⁷². Jeho štruktúra bola odvodená na začiatku roku 1962 simplifikáciou štruktúry kodeínu **5-2**, pričom v jeho genéze predstavuje dôležitý medzistupeň levometorfán **5-3**, ktorý je ľavotočivým izomérom dextrometorfánu, veľmi populárneho a rozšíreného antitusika.



kodeín, 5-2

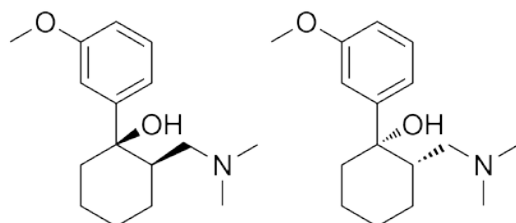


levometorfán, 5-3

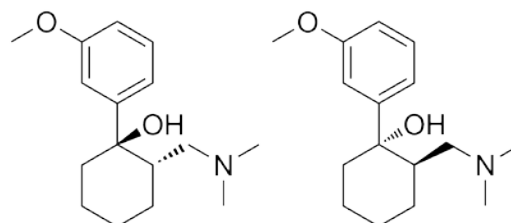


tramadol, 5-4

Chemicky sa jedná o 2-[(dimetylamo)metyl]-1-(3-metoxifenyl)cyclohexanol. Má dve stereogénne centrá (na cyclohexánovom kruhu), čo umožňuje existenciu 4 enantiomérov: (1R,2R)- a (1S,2S)-tramadol **5-5**; (1R,2S)- a (1S,2R)-tramadol **5-6**. U jednotlivých izomérov bola pozorovaná kvalitatívne rôzna farmakodynamická aktivita.



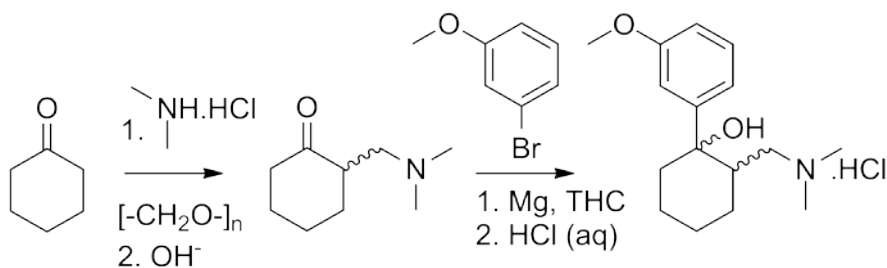
(1R,2R)-, (1S,2S)-tramadol, 5-5



(1R,2S)-, (1S,2R)-tramadol, 5-6

Tramadol vo forme hydrochloridu tvorí biely kryštalický prášok charakteristickej horkej chuti. Je veľmi dobre rozpustný vo vode a v metanole. Hodnota jeho pK_A je 9,41 a logaritmus jeho rozdeľovacieho koeficientu ($\log P$) v sústave n-oktanol/voda činí 1,35 pri neutrálnom pH.

Syntéza tramadolu je relatívne jednoduchá. Z cyklohexanónu, hydrochloridu dimetylamínu a paraformaldehydu sa Mannichovou kondenzáciou pripraví 2-(N,N-dimetylaminometyl)-cyklohexanón. Ten podstupuje Grignardovu reakciu s 3-metoxyfenylmagnéziumbromidom (pripravenom reakciou 3-bromoanizolu s horčičovými pilinami) za vzniku medziproduktu, ktorý sa zriedenou kyselinou chlorovodíkovou hydrolyzuje na racemickú zmes hydrochloridov tramadolu **5-7**. Komerčne dostupný tramadol nie je chirálne čistý, jedná sa o racemickú zmes (1R,2R)- a (1S,2S)-izomérov **5-5** v pomere 1 : 1. Táto zmes sa pripraví rekryštalizáciou hydrochloridov rezultujúcich zo syntézy, pri ktorej sa dosiahne odstránenie nežiaducich (1R,2S)- a (1S,2R)-izomérov **5-6**.



Syntéza tramadolu, 5-7

Prirodzený alkaloid

V roku 2013 vzbudila pozornosť odbornej verejnosti správa, že v koreňoch africkej rastliny *Nauclea latifolia* (Smith) bola zistená prítomnosť tramadolu vo významnej koncentrácii⁷³. Vzhľadom k tomu, že zdrojom informácie bol renomovaný nemecký časopis, tak sa začali šíriť špekulácie o tom, že tramadol je prirodzený alkaloid tejto rastliny a nie je teda čiste syntetickým liečivom. O rok nato však boli v tom istom časopise publikované výsledky nezávislého vyšetrovania, ktoré tieto špekulácie vyvrátili s poukazom na to, že tramadol a jeho tri hlavné - u cicavcov vznikajúce - metabolity boli zistené nielen v uvedenej rastline, ale aj v 5 ďalších rastlinných druhoch a okrem toho ešte aj v pôde a miestnych vodných zdrojoch určitej oblasti severného Kamerunu. Ďalším vyšetrením sa zistilo, že miestnemu dobytku bol podávaný komerčne dostupný tramadol *off-label* (mimo schválených terapeutických indikácií) pravdepodobne ako analgetikum. Produkované exkrementy,

obsahujúce tramadol a metabolity, následne kontaminovali danú oblasť, pričom ich predmetné rastliny koncentrovali vo svojich koreňoch. Jedná sa teda o človekom zavinenú kontamináciu syntetickým liečivom⁷⁴.

5.3.3 Farmakologický profil^{47, 75, 13, 49, 76, 77}

Farmakodynamika

Tramadol zaujíma medzi opioidmi zvláštne postavenie kvôli svojmu špecifickému farmakologickému profilu. Jeho farmakodynamická aktivita je enantioselektívna, preto bol tramadol do praxe zavedený ako „*cis*-racemát“ (komerčne dostupný preparát je síce racemicky, ale neobsahuje nežiaduce *trans*-izoméry 1R,2S a 1S,2R). Opioidná zložka jeho účinku je predominantne viazaná na (1R,2R)-izomér, pričom určitú afinitu k OR si zachováva aj (1S,2S)-izomér. Oba izoméry však vystupujú ako neselektívni plní agonisti OR, pričom najvyššiu afinitu vykazujú práve k MOR, čo sa klinicky manifestuje typickými opioidnými účinkami. O plnom agonistickom profile tramadolu na MOR svedčí aj fakt, že po jeho podaní zvieratám, ktorým bola navodená tolerancia k morfínu nedochádza k rozvoju abstinenčných príznakov, resp. k precipitácii abstinenčného syndrómu. Táto skutočnosť vylučuje parciálne agonistickú, resp. antagonistickú aktivitu, akú je možné pozorovať napr. v prípade buprenorfínu, pentazocínu alebo nalbufínu⁷⁸. Tramadol je len slabým opioidom (v porovnaní s morfínom vykazuje približne 3870-krát nižšiu afinitu k MOR), pričom jeho afinita k ostatným typom OR je tak nízka, že pri terapeutických dávkach je agonizmus na týchto receptoroch prakticky bezvýznamný. Z klinickej praxe však vyplýva, že účinnosť tramadolu predstavuje 1/10 až 1/6 účinnosti morfínu. K analgetickému pôsobeniu tramadolu významnou mierou prispieva aj jeho metabolit M1 (O-desmetyltramadol, O-DSMT), ktorý vykazuje približne 440-krát vyššiu afinitu k MOR. Podrobnejšie afinitné údaje sú uvedené v **tab. č. 5-1**.

Tab. č. 5-1: Afinita tramadolu, O-desmetyltramadolu (O-DSMT), ich izomérov, kodeínu a morfínu k jednotlivým typom opioidných receptorov u človeka a potkana⁷⁹

Afinita k opioidným receptorom (K _i ; μmol/l)				
	μ-OR (človek)	μ-OR (potkan)	κ-OR (potkan)	δ-OR (potkan)
(±)-tramadol	2,4	2,1	42,7	57,6
(+)-tramadol	-	1,3	54	62
(-)-tramadol	-	24,8	54	213

(±)-O-DSMT	0,0054	-	-	-
(+)-O-DSMT	0,0034	-	-	-
(-)-O-DSMT	0,24	-	-	-
kodeín	-	0,2	6,0	5,1
morfin	0,00062	0,00034	0,092	0,57

Druhá významná zložka účinku tramadolu je monoaminergná (neopioidná). Tramadol totiž pôsobí ako inhibítor synaptosomálnych monoamínových transportérov. Inhibičný účinok na konkrétnych transportéroch je opäť enantioselektívny. Racemický tramadol vystupuje ako inhibítor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI). Inhibíciou SERT sa vyznačuje (1R,2R)-izomér a za inhibíciu NAT zodpovedá (1S,2S)-izomér. Dôkazom, že inhibícia monoamínových transportérov prispieva k celkovému analgetickému účinku je skutočnosť, že podanie antagonistu OR (naloxónu) spôsobí len čiastočné zvrátenie jeho analgetického účinku (ten poklesne asi na 45 % pôvodnej hodnoty). Úplné zvrátenie analgetického účinku tramadolu je možné dosiahnuť súčasným podaním naloxónu (antagonista OR), johimbínu (antagonista α_2 -adrenergných receptorov) a ketanserínu (antagonista 5-HT_{2A}-serotonergných receptorov). Podrobnejšie afinitné údaje sú uvedené v **tab. č. 5-2**.

Tab. č. 5-2: Inhibícia NAT a SERT racemickým tramadolom, jeho jednotlivými izomérmi, imipramínom a desipramínom

Inhibícia monoamínových transportérov (K_i; μmol/l)		
	NAT	SERT
(±)-tramadol	0,79	0,99
(-)-tramadol	0,43	2,35
(+)-tramadol	2,51	0,53
imipramín	0,0066	0,021
desipramín	0,001	1,4

Okrem pôsobenia na OR a monoamínové transportéry vykazuje tramadol určitú afinitu k ďalším receptorom: pôsobí ako antagonista NMDA-receptorov⁸⁰, antagonista 5-HT_{2C}-serotonergných receptorov⁸¹, antagonizuje dokonca aj niektoré podtypy nikotínových ($\alpha 7/5$) a muskarínových (M₁ a M₃) acetylcholíkových receptorov. Farmakologický efekt sprostredkovaný týmito receptormi sa uplatňuje predovšetkým v supratherapeutických dávkach

a má skôr charakter nežiaducich účinkov. Špecifickým prípadom je ale jeho antagonistické pôsobenie na 5-HT_{2C}-receptoroch. Antagonisti týchto receptorov, ako napr. agomelatín alebo vysoko selektívny preparát RS-102221 pôsobia anxiolyticky, antidepresívne a tiež redukujú symptómy OCD poruchy.

Farmakokinetika

Po perorálnom podaní sa tramadol rýchlo a takmer kompletne vstrebáva, pričom maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje asi za 2 hodiny po podaní. V porovnaní s ostatnými opioidmi má výbornú perorálnu biodostupnosť, ktorá v závislosti od liekovej formy môže dosahovať hodnôt 70 až 75 %, niektorí autori dokonca udávajú, že pri chronickej aplikácii sa môže blížiť až k 100 %. Väzba tramadolu na bielkoviny krvnej plazmy je približne 20 % a jeho biologický poločas cca 6 hodín ± 1 hodina. Hepatálny metabolizmus je viazaný na cytochróm P450 a to na CYP2B6, CYP2D6 a CYP3A4. Metabolity 1. fázy sú O-desmetyltramadol (M1) a N-desmetyltramadol (M2). Na rozdiel od neaktívneho metabolitu M2, je metabolit M1 (O-desmetyltramadol) aktívny, pričom svojou aktivitou výrazne prevyšuje materskú zlúčeninu (jeho afinita k MOR je 450-krát vyššia než afinita tramadolu). Metabolit M1 vzniká výhradne pôsobením CYP2D6, čo má značný dopad na bezpečnosť a účinnosť terapie. V populácii sa totiž nachádzajú jedinci a určité etnické skupiny s rôznou aktivitou CYP2D6. Z praktického hľadiska sa jedinci, ktorí majú alelu/y génu exprimujúcu rozdielne metabolicky aktívne izoformy CYP2D6 rozdeľujú do štyroch skupín:

1. pomalí metabolizátori (poor metabolizers), u ktorých je aktivita CYP2D6 nulová alebo prakticky bezvýznamná;
2. strední metabolizátori (intermediate metabolizers) so slabou aktivitou CYP2D6;
3. rýchli metabolizátori (extensive metabolizers) zodpovedajú tým, u ktorých je možné aktivitu CYP2D6 označiť za normálnu;
4. ultraráchli metabolizátori (ultrarapid metabolizers), ktorí majú vďaka viacerým kópiám génu CYP2D6 aktivitu tohto enzýmu značne zvýšenú⁸².

Pri podaní rovnakej dávky tramadolu pomalému aj ultraráchlemu metabolizátorovi je možné pozorovať, že u pomalého metabolizátora bude výsledná analgézia slabá a bude si vyžadovať podanie ďalšej dávky, pričom u ultraráchleho metabolizátora sa môže objaviť široké spektrum nežiaducich účinkov z predávkovania (nauzea, eméza, úporná retencia moču, príznaky serotonínovej toxicity až po generalizované tonicko-klonické záchvaty), pričom je nutné v ojedinelých prípadoch počítat dokonca až s ťažkou intoxikáciou. Na druhej strane však môže byť aktivita CYP2D6 výrazne inhibovaná niektorými bežnými liečivami (chinidín,

fluoxetín, paroxetín), čo tiež vedie k atenuácii účinku tramadolu. Všeobecne sa cytochróm CYP2D6 považuje za neinducibilný, avšak nebarbiturátové hypnotikum glutetimid je schopné mimoriadne zvýšiť jeho aktivitu, pričom dochádza ku vzniku klinicky významného množstva aktívnych metabolitov. Značná pozornosť bola venovaná štúdiu tohto javu v prípade súčasného podávania glutetimidu s kodeínom, ktorý sa metabolizoval na morfín. Výsledkom bol výrazný euforický účinok takto podávanej zmesi, čo predisponuje potenciálnych užívateľov k vzniku závislosti^{83, 84}. V 2. fáze dochádza k ďalšiemu metabolizmu metabolitov 1. fázy, pričom vzniká N,N-didesmetyltramadol, N,N,O-tridesmetyltramadol a N,O-didesmetyltramadol. Všetky uvedené metabolity sú následne konjugované s kyselinou glukurónovou na N- a O-glukuronidy (na aromatickej hydroxyskupine). Okrem toho prebieha ešte konjugácia, pri ktorej účinkom 3'-fosfoadenozín-5'-fosfosulfátu vznikajú konjugované sulfáty metabolitov tramadolu. Približne 90 % z celkového množstva podanej látky je vylúčené močom, z toho 30 % ako intaktný tramadol a 60 % ako konjugované metabolity. Zvyšných 10 % sa vylučuje fekálne.

5.3.4 Klinické využitie

Tramadol bol do klinickej praxe v Západnom Nemecku zavedený spoločnosťou Grünenthal v roku 1977. Celosvetový úspech na poli liečby stredne silnej až silnej bolesti si však získal až v 90. rokoch po tom, čo bol registrovaný liekovými autoritami vo Veľkej Británii, USA (1995) a Austrálii. Originálny prípravok pod obchodnou značkou Tramal[®] postupne vytlačil z užívania aj tilidín, ktorý je tiež fenylcyklohexánovým derivátom⁸⁵.

Klinický úspech liečiva nepochybne závisí aj od veľkého množstva liekových foriem, pričom optimálny stav počíta na jednej strane s liekovými formami, ktoré zabezpečia okamžité podanie liečiva (perorálne či parenterálne) pri akútnych stavoch, zatiaľ čo chronické stavy (s nutnosťou udržiavať stálu sérovú hladinu liečiva v organizme) si vyžadujú liekové formy s postupným či oneskoreným uvoľňovaním. Tramadol je preto dostupný v perorálnych liekových formách ako 50 mg tobolky, kvapky s obsahom 100 mg / ml (pre okamžitý účinok) a 100, 150, 200 a 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním na udržiavaciu terapiu chronickej bolesti. Okrem bežných retardovaných tabliet je na trhu v ČR i SR dostupný HVLP NOAX uno[®], ktorý uvoľňuje liečivú látku podstatne dlhšie - počas celého dňa, čo umožňuje podávanie 1-krát denne a zvyšuje sa tak compliance pacienta. Pre terapiu akútnej silnej bolesti sú k dispozícii okrem perorálnych liekových foriem i 50 a 100 mg čapíky na rektálnu aplikáciu. Parenterálne je k dispozícii vodný roztok hydrochloridu tramadolu

s obsahom 50 mg / ml v ampulách s objemom 1 a 2 ml. Injekčný roztok je možné podávať subkutánne, intramuskulárne, intravenózne a v infúzii.

Hlavnou indikáciou použitia tramadolu je liečba stredne silnej až silnej bolesti a to nádorového i nenádorového pôvodu. Podáva sa v prípadoch, keď bolesť nie je možné zvládnuť podávaním neopioidných analgetík, ktorá ale ešte nevyžaduje nasadenie silných opioidov. V analgetickom rebríčku WHO je tramadol v kombinácii s neopioidným analgetikom zaradený na druhý stupeň po tom, čo zlyhá terapia samotnými neopioidnými analgetikami. Bežné analgetické dávky sú 50 až 100 mg jednorázovo v prípade akútnej bolesti. U chronickej bolesti je to 100 až 300 mg denne v retardovanej liekovej forme, pričom maximálna denná dávka 400 mg by sa nemala prekračovať. V poslednej dobe sa v liečbe stredne silnej bolesti stala veľmi úspešnou kombinácia 37,5 mg tramadolu s 325 mg paracetamolu v 1 tablete (existuje aj 2-krát silnejšia obdoba, obsahujúca 75 mg tramadolu a 650 mg paracetamolu). Okrem originálneho HVLP Zaldiar[®] je v súčasnosti k dispozícii i veľké množstvo rôznych generík. Táto kombinácia je účinná aj pri exacerbáciách akútnej bolesti u pacientov s chronickou bolesťou, ktorá je inak liečená retardovanými liekovými formami.

Okrem rôznych typov akútnej i chronickej nociceptívnej bolesti je tramadol účinný i v terapii neuropatickej bolesti, pri ktorej sú dokonca aj silné opioidy málo účinné. V tomto prípade hrá významnú rolu monoaminergná (konkrétne noradrenergná) zložka jeho účinku. Jeho účinok pri tomto type bolesti sa značne zvyšuje pri kombinácii s gabapentínoidmi (gabapentín, pregabalín).

Neštandardný farmakologický profil tramadolu viedol k viacerým pokusom použiť ho v psychiatrii ako antidepresívum⁸⁶ a k liečbe OCD poruchy⁸⁷, ktoré sa v daných prípadoch ukázali ako značne efektívne.

Nežiaduce účinky

Najčastejšie uvádzanými nežiaducimi účinkami tramadolu sú závraty, nauzea a eméza. V porovnaní s ostatnými opioidmi vykazuje tramadol vyšší emetogénny potenciál, ktorý je značne manifestný hlavne pri vyšších dávkach. Aj z tohto dôvodu je riziko zneužívania tramadolu relatívne malé, nakoľko dávky vyvolávajúce eufóriu si vyžadujú podanie účinného antiemetika. Ďalšie nežiaduce účinky sú typické pre opioidy: obstipácia, flatulencia a iné GIT poruchy, ďalej sedácia až somnolencia, zmätenosť, eufória / dysfória, mióza, xerostómia, pruritus, retencia moču, znížená hemoperfúzia akrálnych častí (typicky studené ruky, nohy a nos). Zo vzácnych, ale nebezpečných nežiaducich účinkov je nutné spomenúť respiračnú

depresiu, myoklonické svalové záškľby a fascikulácie, ktoré môžu vyústiť do kŕčov, alebo až do generalizovaného tonicko-klonického (epileptiformného záchvatu) - týka sa to hlavne prekročenia maximálnej dennej dávky (400 mg).

Špecifický typ nežiaducich účinkov predstavujú príznaky serotonínovej toxicity pri súčasnom podaní serotonergných liečiv. Z antidepresív sem patria SSRI (napr. escitalopram), SNRI (napr. venlafaxín), tricyklické antidepresíva (napr. amitryptilín), SARI (napr. trazodón), NaSSA (napr. mirtazapín) a MAOI (napr. moklobemid). Z anxiolytík napr. buspirón, z analgetík napr. petidín a mnohé ďalšie liečivá. Vo všetkých týchto prípadoch môže interakcia s tramadolom vyústiť v tachykardiu, vazokonstrikciu, zvýšené potenie a teplotu, tremor a i. V závažnejších prípadoch dochádza až k precipitácii serotonínového syndrómu, čo je život ohrozujúci stav.

5.4 Fixeladol a axomadol^{68, 88}

Fixeladol (GRT-9906) **5-18**, chemicky (1R,2R)-3-[2-[(dimetylamino)metyl]cyklohex-1-yl]fenol, bol pripravený 3. decembra 1991 v laboratóriu Dr. Buschmanna v nemeckej spoločnosti Grünenthal v rámci výskumu nových derivátov tramadolu. Bol odvodený od štruktúry O-desmetyltramadolu substitúciou terciárnej hydroxyskupiny vodíkom. Fixeladol však na rozdiel od tramadolu nie je racemátom, ale chirálne čistým liečivom - pozostáva totiž výhradne len z (1R,2R)-enantioméru. Oproti tramadolu sa vyznačuje síce vyššou afinitou k MOR, ale nižšou perorálnou biodostupnosťou. Sám o sebe sa nedočkal významnejšieho klinického úspechu, ale otvorením jeho cyklohexánového kruhu je možné odvodiť tapentadol, s ktorým zdieľa rovnakú stereochemickú konfiguráciu. V nedávnej dobe bolo v patentovej literatúre popísané jeho použitie ako opioidného analgetika v liečbe polyneuropatickej bolesti⁸⁹.

Axomadol **5-22**, chemicky (1R,3R,6R)-6-[(dimetylamino)metyl]-1-(3-metoxifenyl)-1,3-cyklohexándiol, bol pripravený 16. júla 1993 rovnakou spoločnosťou ako fixeladol. Je produktom simplifikácie molekuly dihydrokodeínu (DHC) a k dispozícii je vo forme (1R,3R,6R)-enantioméru ako chirálne čisté liečivo. Jeho hlavnou indikáciou bola terapia stredných až ťažkých chronických bolestí chrbta, avšak hodnotenie bolo ukončené v II. fáze klinického testovania, pretože nepreukázal dostatočnú účinnosť v porovnaní s placebom⁹⁰. V patentovej literatúre je popisované tiež jeho použitie v terapii artritídy⁹¹ a v novšej dobe bol on a jeho metabolity navrhnuté dokonca ako liečba syndrómu dráždivého čreva (angl. Irritable bowel syndrome)⁹².

Aj keď sa ani jeden z týchto dvoch opioidov zatiaľ nedočkal širšieho klinického využitia, tak je zaujímavé, že oba figurujú vo viacerých patentoch v (pre opioidy) neštandardných indikáciách. Napríklad je popisované ich použitie v liečbe úzkostných porúch⁹³ a depresie⁹⁴. Ďalšou uvádzanou indikáciou je liečba močovej inkontinencie a to buď samostatne⁹⁵, alebo v kombinácii s ďalšími liečivami (napr. oxybutinínom)⁹⁶.

KAPITOLA 6: ATYPICKÉ OPIOIDY: SKUPINA TRAMADOLU

Značný komerčný úspech tramadolu priamo predikoval ďalší vývoj jeho analógov rôznych štruktúrnych typov. Avšak niektoré nevhodné farmakologické vlastnosti tramadolu nebolo možné odstrániť minoritnými zásahmi do jeho molekuly. Extenzívne farmakologické testovanie a klinické nasadenie tramadolu za viac než 10 rokov odhalilo určité kruciálne nedostatky, ktoré by pre budúcnosť museli byť pri vývoji nových derivátov zohľadnené a aspoň čiastočne odstránené.

Hneď na farmakokinetickej úrovni je problematické, že tramadol je cytochrómom P450 2D6 (CYP2D6) metabolizovaný na aktívny metabolit M1 - O-desmetyltramadol, ktorý má 450-krát vyššiu afinitu k MOR než samotný tramadol. V praxi to vedie k veľkej interindividuálnej variabilite v reakcii na liečbu, ktorá sa tak stáva relatívne nepredvídateľnou.

Pozornosť výskumu sa preto zamerala na odstránenie závislosti analgetického účinku tramadolu na jeho metabolickej aktivácii. Výsledkom tejto snahy bol derivát faxeladol, ktorý si však ostatné nevýhody ponechal. K nim patrí predovšetkým nutnosť použitia racemátu, nakoľko oba izoméry tramadolu / faxeladolu synergicky prispievajú k výslednému účinku. Okrem toho sa ukázalo, že inhibícia spätného vychytávania serotonínu neprispieva tak významne k celkovému analgetickému účinku, ako je to v prípade noradrenalínu. Navyše práve SRI aktivita spôsobuje nežiaduce interakcie s liečivami, ktoré zvyšujú koncentrácie serotonínu v CNS. Vzhľadom k tak významnému interakčnému potenciálu a len minoritnému príspevku k celkovému analgetickému efektu nie je SRI aktivita u nových analógov žiaduca. Nanešťastie je táto aktivita v prípade tramadolu viazaná na (+)-enantiomér, ktorý je zároveň hlavným nositeľom opioidnej aktivity. Preto by použitie chirálne čistého tramadolu v podobe (-)-enantioméru síce odstránilo serotonergné pôsobenie a zachovalo by noradrenergnú aktivitu, ale výsledná zlúčenina by mala rádovo niekoľko desiat'tisíckrát nižšiu afinitu k MOR než morfín, čo by prakticky znamenalo stratu opioidnej aktivity.

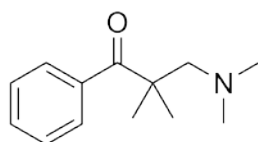
Na základe všetkých uvedených skutočností je možné formulovať požiadavky pre vývoj nových analógov tramadolu v nasledujúcich bodoch:

- aktivitu by mal vykazovať len konkrétny analóg, táto by nemala byť závislá od metabolickej aktivácie a tiež by nemal v tele vznikáť žiadny iný aktívny metabolit;
- obe zložky aktivity (opioidná aj monoaminergná) by mali byť viazané na konkrétny izomér daného analógu, aby mohlo byť výsledne liečivo použité ako chirálne čisté (potreba vyhnúť sa použitiu racemátu);
- konkrétny analóg by mal byť jednoznačne analgeticky účinnejší než tramadol;

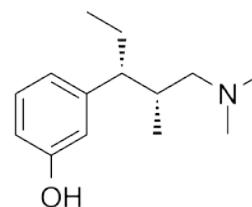
- konkrétny analóg by mal mať menej nežiaducich účinkov tramadolu, alebo by tieto nežiaduce účinky mali byť značne redukované (napr. nauzea, vomitus);
- konkrétny analóg by nemal byť štruktúrne oveľa zložitejší, aby bola jeho výroba ekonomická a zbytočne sa nepredražovala.

Splnením týchto požiadaviek sa na začiatku deväťdesiatych rokov zaoberal Buschmann a kol. Na základe zistenia, že štruktúrne analógy tramadolu s otvoreným cyklohexánovým kruhom si prekvapivo zachovávajú svoju analgetickú aktivitu sa výskum začal orientovať týmto smerom. Cieľom bola ich optimalizácia, aby sa dosiahlo zvýšenie afinity k MOR a NAT. Tento krát však na aktivitu neboli testované len racemické zmesi, ale priamo konkrétne enantioméry.

Pre úplnosť je však nutné dodať, že už na konci šesťdesiatych rokov sa Atwal a kol. zaoberali syntézou β -aminoarylketonov ako potenciálnych analgetík. Následne v roku 1969 publikovali článok, v ktorom sa práve derivát č. 29 - N,N-dimetylamino-pivalofenón **6-1** - ukázal ako najúčinnější (autori uvádzajú, že efektívna analgetická dávka tohto derivátu je v porovnaní s morfinom pri použití podobnej metodiky približne dvojnásobná). Ich práca je zaujímavá hlavne kvôli značnej štruktúrnej podobnosti testovaných derivátov s tapentadolom **6-2**. Autori na analgetickú aktivitu testovali aj deriváty, ktoré boli na benzénovom jadre substituované hydroxy- alebo metoxyskupinou v polohe *ortho* alebo *para*, v oboch prípadoch bez väčšieho úspechu. Preto je zvláštne, že práve *meta*-substituované deriváty, medzi ktoré patrí i tapentadol, neboli dokonca ani len syntetizované. A pritom v tej dobe bol už význam 3-hydroxyfenylového substituentu a jeho vplyv na analgetickú aktivitu známy (napr. v prípade ketobemidónu). Nie je teda prekvapujúce, že v ďalšom výskume sa nepokračovalo a štruktúra tapentadolu bola nakoniec odvodená inou cestou⁹⁷.



N,N-dimetylamino-pivalofenón, 6-1



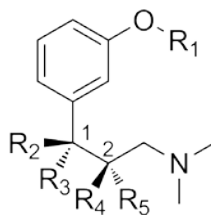
tapentadol, 6-2

6.1.1 Základný štruktúrny skelet a jeho vplyv na analgetický účinok

Špecifikom derivátov skupiny tapentadolu je alifatický alkylový reťazec, ktorý spája bázickú aminoskupinu s benzénovým jadrom, pričom tento reťazec je vyslovene acyklický. Okrem toho je afinita výsledných zlúčenín k MOR a NAT závislá na stereochemickej konfigurácii prítomných chirálnych uhlíkov **6-6**.

Základnými časťami štruktúrneho skeletu týchto zlúčenín sú:

4. bázická aminoskupina s dostatočnou bázicitou na to, aby mohla byť za fyziologického pH ionizovaná podobne, ako je tomu v prípade tramadolu;
5. alifatický alkylový reťazec, ktorý spája bázickú aminoskupinu s aromatickým kruhom na vzdialenosť troch uhlíkov; tento reťazec je na C₁- a C₂-uhlíku príslušne substituovaný;
6. aromatický kruh - v drvivej väčšine prípadov ide o benzénový kruh s voľnou alebo substituovanou hydroxyskupinou v polohe *meta* (1, 3); niektoré hraničné prípady tejto skupiny majú aromatický kruh nesubstituovaný (N,N-dimetylamínopivalofenón **6-1**);



všeobecný vzorec derivátov skupiny tapentadolu, **6-6**

6.1.2 Vplyv substitúcie bázickej aminoskupiny na analgetický účinok

Pre maximálny analgetický účinok je nutná výhradne len dimetylsubstitúcia aminoskupiny. Nahradenie jedného alebo oboch metylových substituentov za dlhšie alkyly, arylalkyly, aryly, alebo za rôzne nenasýtené štruktúry vedie minimálne k výraznej strate analgetického účinku, spravidla však takto vzniknuté deriváty analgetický účinok stratia úplne. Rovnaký výsledok vykazuje aj zapojenie aminoskupiny do rôznych dusíkatých heterocyklov (do pyrolidínu, piperidínu, vrátane nenasýtených), či už s jedným, alebo viacerými heteroatómami (morfolín, piperazín a pod.). Dá sa konštatovať, že v tomto bode sa SAR kryjú s tými, ktoré boli popísané v prípade skupiny tramadolu.

6.1.3 Vplyv substitúcie C₁-uhlíka spojovacieho reťazca na analgetický účinok

V prípade C₁-substitúcie je značne dôležitá nielen samotná substitúcia, ale aj stereochemia výslednej zlúčeniny. Za predpokladu, že (6-6) R₁, R₅ = H a R₄ = CH₃ je možné pre substituenty R₂ a R₃ odvodiť nasledujúce SAR:

- ako optimálna substitúcia pre vyvážený farmakologický profil (afinita k MOR : afinita k NAT) sa javí krátky nasýtený alkyl (metyl alebo etyl) ako jeden substituent, a na druhej strane vodík ako substituent druhý;
- maximum účinku v prípade alkylsubstitúcie je možné zaznamenať pri použití etylu, u ktorého je vystupňovaná opioidná i noradrenergná zložka účinku; použitím metylu dôjde k miernemu zníženiu afinity k MOR, avšak dramaticky sa znižuje afinita k NAT; vyššie alkyly vedú postupne k úplnej strate účinku - všeobecne teda platí vzťah: CH₃CH₂ > CH₃ >>> vyššie alkyly;
- odhliadnuc od alkylového substituentu je možné tento uhlík bez výrazného poklesu analgetického účinku substituovať vodíkom, voľnou hydroxyskupinou, fluórom alebo chlórom, pričom vhodnosť tejto substitúcie je orientačne: H > F > OH > Cl; substitúcia chlórom je z dôvodu chemickej nestability nežiaduca (možná eliminácia chlóru za vzniku nenasýtenej zlúčeniny), z podobných dôvodov (fyzikálno-chemická nestabilita, komplikovanejšia syntéza) sa tiež fluorosubstitúcia neosvedčila; hydroxyskupina sa síce ukázala byť vhodná, ale jej nahradenie vodíkom viedlo hlavne v prípade (-)-enantioméru k zvýšeniu afinity k MOR a k výhodnejšiemu pomeru medzi opioidnou a noradrenergnou zložkou účinku, preto sa za optimálnu substitúciu považuje práve prostá substitúcia vodíkom;
- zo stereochemického hľadiska vykazujú najvyššie afinity k MOR práve (+)-enantioméry, pričom v prípade (-)-enantiomérov sa zase zaznamenávajú najvyššie afinity k NAT.

Okrem uvedených SAR sú mnohé ďalšie prakticky identické s tými, ktoré boli uvedené v prípade skupiny tramadolu, napr. akákoľvek alkylácia či acylácia (esterifikácia) eventuálne prítomnej terciárnej hydroxylovej skupiny vedie k úplnej strate účinku.

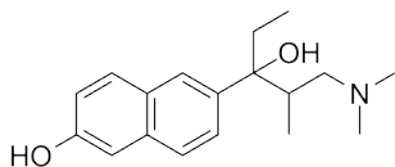
6.1.4 Vplyv substitúcie C₂-uhlíka spojovacieho reťazca na analgetický účinok

Pre C₂-substitúciu nie sú k dispozícii podrobnejšie SAR, ako tomu bolo v predošlom prípade. Avšak z dostupných dát je možné vyvodiť, že optimálnou substitúciou bude práve monosubstitúcia metylskupinou (6-6: R₁, R₅ = H; R₄ = CH₃; R₂ a R₃ = H a CH₃CH₂).

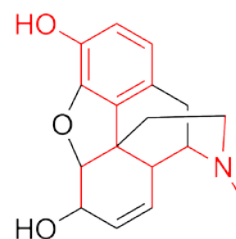
6.1.5 Vplyv modifikácie aromatického kruhu na analgetický účinok

Pre analgetický účinok derivátov skupiny tapentadolu je bezpodmienečne nutné, aby boli v rámci ich štruktúr splnené dve podmienky. Tými sú prítomnosť benzénového kruhu (fenylu) a substitúcia tohto kruhu v polohe *meta* (voľnou alebo substituovanou) hydroxyskupinou. Opäť je tu do značnej miery možné využiť SAR, ktoré boli popísané pre aromatickú časť molekuly derivátov skupiny tramadolu. Na doplnenie je možné uviesť, že bioizostérická zámena fenolického hydroxyly za CH_2F - alebo CHF_2 -skupiny viedla k jednoznačnému poklesu aktivity. Veľmi podobné SAR, aké platia pre alkyl- a acylsubstitúcie fenolickej hydroxyskupiny morfinu, platia i v prípade tramadolu a tapentadolu. Substitúcia krátkymi alkylmi (metyl, etyl) vedie síce k poklesu afinity k MOR, avšak spravidla zlepšuje perorálnu biodostupnosť. Cenou za ňu je nutnosť metabolickej aktivácie a prítomnosť aktívneho metabolitu. Substitúcia acylmi (acetyl, propionyl) je vo farmakochémii opioidov všeobecne známa - 3,6-diacetylderivát morfinu (diamorfin, heroín) je lipofilným proliečivom s ľahkým prienikom cez HEB, ktorý síce sám o sebe afinitu k MOR prakticky nemá, ale v ľudskom tele je rýchlo a postupne hydrolyzovaný na morfin-3(resp.6)-monoacetát a ten následne späť na morfin. Spoločenské konsekvencie v súvislosti s týmto derivátom a jeho užívaním nie je nutné rozoberať.

Pre úplnosť je ale potrebné informovať o tom, že namiesto benzénového kruhu bol testovaný i kruh naftalénový. Ten sa objavuje už v patente⁹⁸ talianskeho kolektívu, ktorý upozornil na určitý analgetický účinok 6-(1-(dimetylamino)-3-hydroxy-2-metylpentan-3-yl)naftalen-2-olu **6-7**. Avšak z afinitných štúdií vyplynulo, že použitie naftalénového jadra namiesto benzénového nemá žiadnu významnú prednosť, preto sa od ďalšieho výskumu upustilo. Štruktúru tapentadolu je možné do istej miery rozpoznať aj v molekule morfinu, kde je jasne vidieť potreba *meta*-hydroxysubstituovaného benzénového jadra **6-8**.



6-7



morfin a fragment tapentadolu, 6-8

Podobne ako tomu bolo v prípade tramadolu, tak aj v prípade tapentadolu nebol pre klinické použitie vybraný ten enantiomér, ktorý by vykazoval najvyššiu afinitu k MOR, alebo

ten, ktorý by mal najvyššiu afinitu k NAT z celého testovaného súboru. Vybraný bol nakoniec enantiomér, ktorý má najvýhodnejší pomer medzi afinitou MOR a NAT a navyše má prakticky zanedbateľnú afinitu k SERT.

6.2 Nové analógy tapentadolu

S ohľadom na možné inovácie štruktúry tapentadolu, ktoré by mohli viesť k jeho novým derivátom, je nutné dopredu upozorniť na dve závažné skutočnosti:

1. tapentadol je relatívne jednoduchá molekula; jedná sa prakticky o minimálne substituovaný N,N-dimetyl-3-fenylpropánamín; je štruktúrne jednoduchší než jeho predchodca tramadol a so zložitou štruktúrou prototypu opioidov - morfinu je len ťažko porovnateľný;
2. SAR pre deriváty skupiny tramadolu boli relatívne jednoznačne stanovené; v tomto smere evaluoval proces štruktúrnej optimalizácie rôzne modifikácie až na úroveň jednotlivých enantiomérov, čím boli ďalšie konštruktívne modifikácie jeho štruktúry do budúcnosti dosť obmedzené.

Po syntéze týchto dvoch faktov sa priestor pre možné nové deriváty, ktoré by mali šancu zaujať aspoň pri základnom farmakologickom skríningu na aktivitu tak zúžil, že nie je reálne možné očakávať nejaký nový derivát tapentadolu, ktorý by sa oproti základnej zlúčenine vyznačoval istou inovatívnou optimalizáciou minimálne tak, ako sa líši tapentadol od tramadolu.

K 1. bodu je nutné ešte poznamenať, že napr. 3-fenylpropánamín je súčasťou farmakofóru mnohých ďalších liečiv, napr. niektorých skupín antidepresív.

6.3 Tapentadol^{13, 39, 50, 68, 99, 100}

6.3.1 Charakteristika

Tapentadol patrí medzi silné opioidné analgetiká určené na liečbu stredne silnej až silnej akútnej i chronickej bolesti. V porovnaní s klasickými opioidmi, ktoré pri chronickom podávaní vyvolávajú u pacientov vznik tolerancie a tým ich nútia k postupnému zvyšovaniu dávok, je u tapentadolu tento jav obmedzený vďaka prítomnosti neopioidej (noradrenergnej) zložky, ktorá synergicky so zložkou opioidnou pomáha tlmiť bolesť - má teda „opioidy šetriaci účinok“ (angl. opioid-sparing effect). Pri akútnej (nociceptívnej) bolesti sa na

analgetickom efekte najviac podieľa opioidná zložka, ale ako bolesť postupne prechádza do chronicity, resp. sa jedná o neuropatickú (chronickú) bolesť, tak tu už vystupuje do popredia analgetický efekt noradrenergnej zložky. V prípade modelov akútnej bolesti vykazuje tapentadol približne 2- až 3-krát nižší analgetický účinok než morfín. Avšak v prípade modelov neuropatickej bolesti je analgetický efekt tapentadolu minimálne totožný s morfínom. V niektorých prípadoch ho dokonca prekračuje a to aj napriek tomu, že oproti morfínu má približne 50-krát nižšiu afinitu k MOR.

Z praktického hľadiska je však značnou nevýhodou, že tapentadol je prakticky celosvetovo regulovaný podobne, ako aj iné silné opioidy (napr. morfín, oxykodón, fentanyl), resp. ho zákony dokonca radia to rovnakej skupiny. V ČR a SR to znamená, že jeho výdaj je viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu so šikmým modrým pruhom a pre akékoľvek zaobchádzanie s ním platia rovnaké predpisy, ako napr. v prípade morfínu. Keď sa k tomu pripočíta nízka perorálna biodostupnosť (asi jedna tretina z intravenózne podanej dávky) a jeho vysoká cena (zatiaľ je patentovo chránený, preto nie sú dostupné žiadne generické HVLP), tak sa dá predpokladať, že ešte istú dobu potrvá, kým dôjde k rozsiahlejšiemu klinickému použitiu.

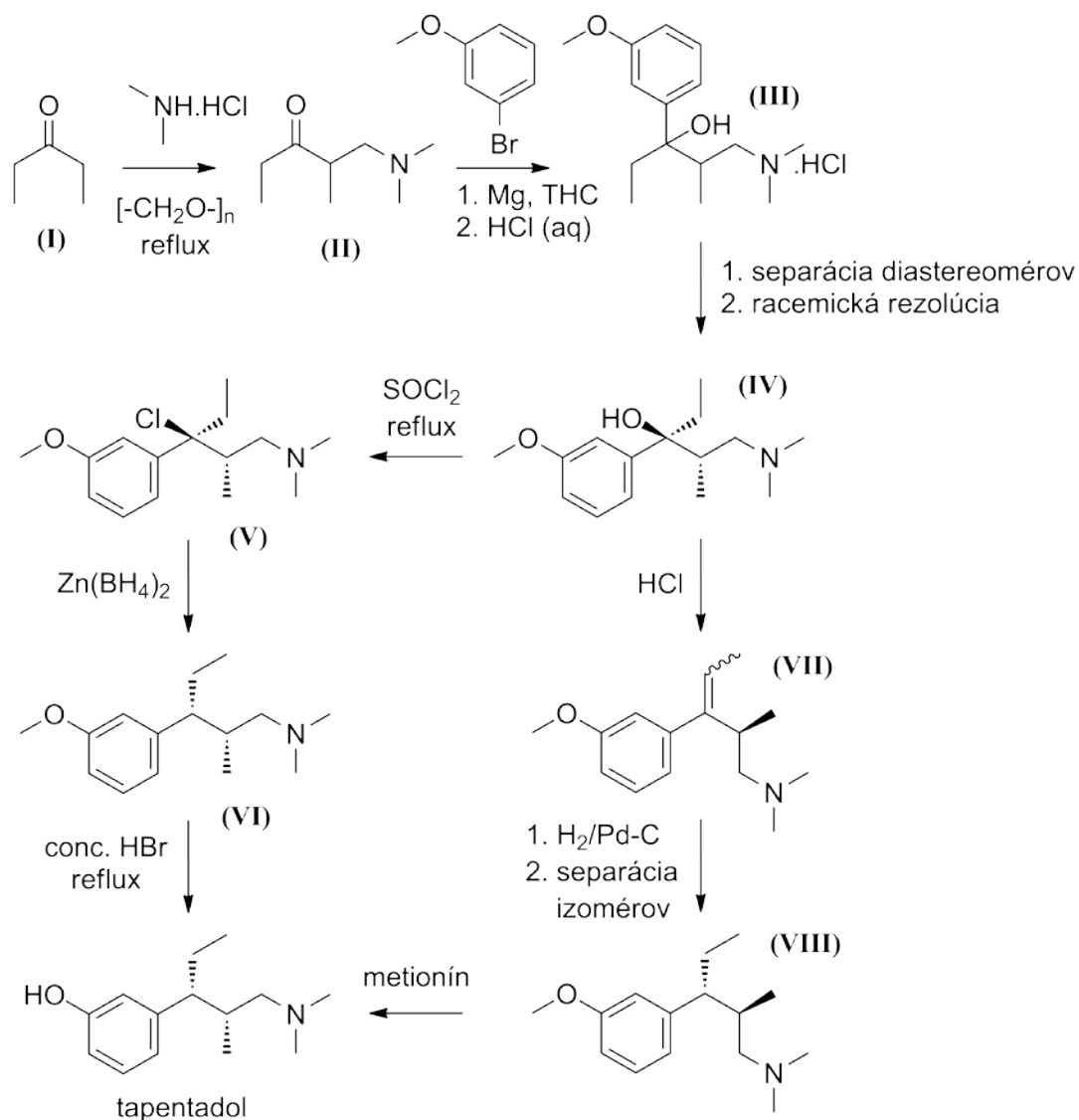
6.3.2 Objav, vlastnosti, syntéza

Tapentadol bol pripravený 8. februára 1994 pod označením BN-200 v laboratóriu Dr. Helmuta Buschmanna v rámci nemeckej spoločnosti Grünenthal. Ešte v tom istom roku bol v Nemecku patentovaný¹⁰¹ a ďalší rok nato bol patentovaný aj v USA¹⁰².

Z chemického hľadiska ide o (-)-3-((2R,3R)-1-(dimetylamino)-2-metylpentan-3-yl)fenol. Jeho molekula síce obsahuje dve stereogénne centrá, ale zo všetkých 4 možných enantiomérov sa pod označením „tapentadol“ myslí výhradne (-)-(R,R)-enantiomér.

Hydrochlorid tapentadolu predstavuje biely kryštalický prášok charakteristickej horkej chuti, veľmi dobre rozpustný vo vode. Synteticky je prístupný viacerými cestami, avšak každá z nich musí počítať so separáciou nežiaducich diastereomérov a tiež s rezolúciou racemátu, aby poskytla chirálne čistý tapentadol v liekopisnej čistote. U väčšiny patentovaných syntetických krokov je možné rozlíšiť jednotlivé kľúčové reakcie, ktorých poradie a usporiadanie sa mení podľa vstupných reaktantov a tiež aj podľa použitých reakčných činidiel. Pôvodná syntéza **6-9** spočívala v Mannichovej kondenzácii hydrochloridu dimetylamínu, paraformaldehydu a pentan-3-ónu (**I**) za vzniku tzv. Mannichovej bázy (β -aminoketónu) (**II**), ktorá sa pripravila na Grignardovu reakciu s 3-metoxyfenylmagnézium-

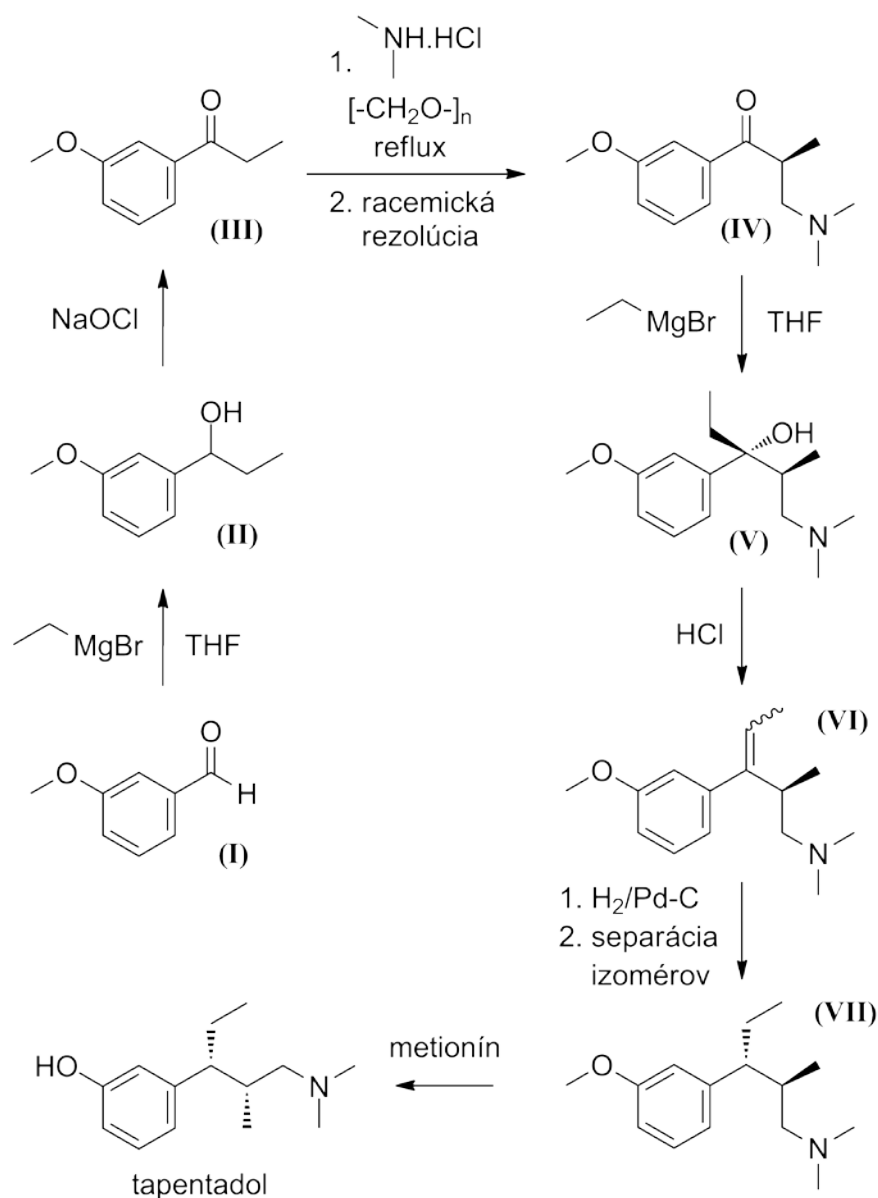
bromidom (pripraveným reakciou 3-bromoanizolu s horčíkovými pilinami) v prostredí tetrahydrofuránu. Po hydrolyze vznikol racemát terciárneho aminoalkoholu (**III**), z ktorého sa odseparovali nežiaduce diastereoméry rekryštalizáciou hydrochloridov a racemickou rezolúciou napr. pomocou kyseliny bis(4-toluy)vinnej sa získal želaný (-)-(S,S)-medziprodukt (**IV**). Ten sa pôsobením tionylchloridu previedol na chlórderivát (**V**) a následne sa tento hydrogenoval tetrahydridoboritanom zinočnatým. Tak vznikol O-metyltapentadol (**VI**), ktorý sa demetyloval na aromatickom jadre pôsobením koncentrovanej kyseliny bromovodíkovej za vzniku hydrobromidu tapentadolu. Ten sa previedol hydrogenuhličitanom sodným v dichlórmetáne na voľnú bázu tapentadolu a pridaním trimetylchlórsilánu a vody v 2-butanóne sa vyzrážal čistý hydrochlorid tapentadolu. Okrem toho bola vypracovaná aj istá obmena tejto syntézy. Rozdiel tkvie v spracovaní medziproduktu (**IV**). Pôsobením chlorovodíka sa uvedený medziprodukt intramolekulárne dehydratuje za vzniku zmesi E/Z-izomérov nenasýtenej zlúčeniny (**VII**), ktorá sa hydrogenuje vodíkom za katalýzy aktívneho uhlia so adsorbovaným paládiom a vzniknutá zmes (R,R)-izoméru a (S,R)-diastereoméru sa separuje. Výsledkom je čistý (R,R)-izomér (**VIII**), ktorý sa metionínom demetyluje na aromatickom jadre za vzniku tapentadolu, z ktorého sa hydrochlorid pripraví buď priamo (pôsobením HCl), alebo nepriamo už uvedeným spôsobom.



Syntéza tapentadolu I, 6-9

Ďalším spôsobom syntézy tapentadolu je tzv. etylová cesta (angl. Ethyl Route) **6-10**, pretože syntéza je „zameraná“ na etylskupiny (použitie etylbromidu, následná syntéza etylvého substituentu apod.). Začína Grignardovou reakciou medzi etylmagnéziumbromidom a 3-metoxibenzaldehydom (**I**) v prostredí tetrahydrofuránu. Hydrolýzou vzniknutý sekundárny alkohol (**II**) sa oxiduje chlórnanom sodným na substituovaný propiofenón (**III**). Nasleduje Mannichova kondenzácia s hydrochloridom dimetylaminu a paraformaldehydom za refluxu. Kondenzačný produkt sa podrobí racemickej rezolúcii, ktorá poskytne čistý (S)-izomér (**IV**). Nasleduje ďalšia Grignardova reakcia s etylmagnéziumbromidom v prostredí THF za vzniku terciárneho aminoalkoholu (**V**), ktorý sa účinkom chlorovodíka intramolekulárne dehydratuje za vzniku zmesi E/Z-izomérov nenasýtenej zlúčeniny (**VI**). Jej

hydrogenáciou vodíkom za katalýzy aktívneho uhlia so adsorbovaným paládiom vznikne zmes (R,R)-izoméru a (S,R)-diastereoméru, ktorá sa separuje, aby zostal len čistý (R,R)-izomér (VII). Ten sa štandardne demetyluje na aromatickom jadre metionínom za vzniku tapentadolu, z ktorého sa hydrochlorid pripraví už uvedenými postupmi.



Syntéza tapentadolu II, 6-10

Okrem uvedených syntéz boli vypracované aj ďalšie, nachádzajúce sa v patentovej literatúre (predmetom patentovej ochrany v týchto prípadoch už nie sú len samotné látky, resp. ich štruktúry, ale syntetický postup). Detailnejšie sú ostatné syntézy popísané v uvedených zdrojoch^{50, 68}.

6.3.3 Farmakologický profil

Farmakodynamika

Tapentadol je čistý agonista MOR s afinitou približne 50-krát (potkan) / 24-krát (človek) nižšou než vykazuje morfín. Podľa afinitných údajov je slabší než petidín alebo oxykodón, avšak silnejší než kodeín, tilidín a tramadol. Viaže sa tiež na KOR a DOR, avšak klinickú relevanciu to nemá. Je prakticky bez merateľnej afinity k NOP receptorom. Z monoamínových transportérov sa viaže prednostne na NAT s afinitou asi 500-krát nižšou než desipramín. Aj keď je to zdanlivo málo, tak noradrenergná aktivita hrá podstatnú úlohu v celkovej analgetickej aktivite, čo je možné demonštrovať bežnými animálnymi modelmi akútnej bolesti. Pri teste tepelnej nocicepcie u myší vykazuje tapentadol v porovnaní s morfiénom veľmi dobrú analgéziu. Ak sa však tento test vykoná s MOR-knock-outovanými myšami (u ktorých bol umelo poškodený gén kódujúci MOR a tieto boli tým znefunkčnené), tak v prípade morfiínu dôjde k úplnej strate analgetickej aktivity, ale tapentadol si parciálnu aktivitu zachováva. Dokonca v teste streptozotocínom vyvolanej tepelnej hyperalgézie vykazuje vyššiu analgetickú aktivitu než morfín. Afinitné dáta sú zhrnuté v **tab. č. 6-1**.

Vďaka duálnemu synergickému analgetickému pôsobeniu vykazuje teda tapentadol veľkú terapeutickú šírku a vysokú účinnosť v modeloch predovšetkým neuropatickej bolesti u širokej škály zvierat a pri rôznych spôsoboch podávania.

Tabuľka č. 6-1: Afinita tapentadolu, morfiínu a desipramínu k MOR, NAT a SERT (potkan)

Afinita (K_i; $\mu\text{mol/l}$)			
	MOR (potkan)	NAT	SERT
tapentadol	0,1	0,5	2,4
morfín	0,002	-	-
desipramín	-	0,001	1,4

Farmakokinetika

Po perorálnom podaní sa tapentadol rýchlo a úplne absorbuje. Podobne ako morfín a analogické deriváty s voľnou fenolickou hydroxyskupinou je však jeho perorálna biodostupnosť malá, približne 32 %, čo predstavuje jednu z jeho najväčších nevýhod. Dôvodom je práve extenzívny hepatálny first-pass metabolizmus, ku ktorému dochádza až z 97 %.

V tele je tapentadol rozsiahle distribuovaný, pričom je jeho väzba na plazmatické proteíny nízka, približne 20 %. Keďže účinnú látku tvorí len jeden enantiomér, ktorý sa vďaka svojej lipofilite vyznačuje voľným prestupom cez HEB, dochádza tiež k rýchlemu nástupu centrálne analgetického účinku. Pri tomto spôsobe podania je jeho plazmatický polčas približne 4 hodiny a maximálne plazmatické koncentrácie je možné očakávať asi za hodinu. Dĺžka trvania účinku je 4 - 6 hodín.

U ľudí podlieha tapentadol rozsiahlemu metabolizmu, pričom sa metabolizuje približne 97 % liečiva. Prvá fáza biotransformácie - metabolizmus cytochrómom P450 - má len minoritný význam a vyznačuje sa predovšetkým N-desmetyláciou (13 %) prostredníctvom CYP2C9 a hydroxyláciou (2 %) na hydroxtapentadol prostredníctvom CYP2D6 (2 %). Oba metabolity I. fázy vstupujú spolu s intaktným tapentadolom do majoritnej fázy jeho biodegradácie. II. fáza biodegradácie predstavuje konjugačné reakcie s kyselinou glukurónovou a 3'-fosfoadenozín-5'-fosfosulfátom za vzniku približne 55 % glukuronidov a 15 % sulfátu tapentadolu. Najdôležitejším enzýmom je uridínfosfát-glukuronyltransferáza (UGT) a to hlavne jej izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Len 3 % tapentadolu sa vylučujú močom v nezmenenej forme. Tapentadol, rovnako ako jeho metabolity, sa vylučujú takmer výhradne obličkami. Vďaka tomuto farmakokinetickému profilu nemá tapentadol významnejší interakčný potenciál, keďže žiadny z jeho metabolitov nie je farmakologicky aktívny a vzhľadom k tomu že sa hlavný podiel liečiva v organizme odbúrava glukuronidačnými reakciami, čo je systém, ktorý sa ľahko nepresýti (kvôli vysokej enzymatickej aktivite a nízkej afinite k substrátu). Biologický polčas tapentadolu teda významnejšie ovplyvňujú len liečivá s výraznou inhibíciou glukuronidácie (ketokonazol, flukonazol).

6.3.4 Klinické využitie

Tapentadol bol do terapie zavedený spoločnosťou Grünenthal pod obchodnými značkami Palexia[®] (Európa) a Nucynta[®] (USA) ako perorálne liekové formy s okamžitým (od 50 do 100 mg) a oneskoreným uvoľňovaním (od 50 mg do 250 mg). Jeho hlavnou indikačnou oblasťou je liečba silnej chronickej bolesti (3. stupeň analgetického rebríčka WHO). Analgeticky je približne porovnateľný s oxykodónom (pri nižšom výskyte GIT nežiaducich účinkov) a 2- až 5- krát účinnejší než tramadol. Oproti ostatným silným opioidom sa však vyznačuje výrazným pôsobením na rôzne formy neuropatických bolestí, preto by hlavne v ťažších prípadoch mal byť rezervovaný pre túto indikáciu.

Nežiaduce účinky

Z nežiaducich účinkov sa po podaní tapentadolu najčastejšie dostavuje závrat, asténia a ospalosť. Okrem toho sa môže dostať nauzea a vomitus, aj keď štúdie jednoznačne preukázali výrazne nižšiu incidenciu týchto nežiaducich účinkov v porovnaní s morfínom. Taktiež ďalší typický nežiaduci účinok opioidov, zápcha, sa zdá byť v prípade tapentadolu redukovaný, avšak nie neprítomný. Podanie tapentadolu môže tiež vyvolávať niektoré kožné prejavy, ako je napr. začervenanie, pruritus, vyrážka až žihľavka. U citlivých jedincov sa pozoroval istý útlm respiračného centra alebo dušnosť a niektoré psychické (úzkosť, poruchy nálady, nepokoj, nervozita až nespavosť) a neurologické prejavy (tremor, samovoľné myoklonické záškľby) a to hlavne pri podaní vyšších dávok LF s okamžitým uvoľňovaním.

Keďže sa tapentadol prakticky nevyznačuje ovplyvnením serotonergného systému, tak interakcie s týmito liečivami sú málo pravdepodobné (až na interakcie s IMAO, ktoré sú aj u liečiv s NRI závažné). Keďže tapentadol nemá aktívny metabolit a jeho odbúravanie z organizmu je len minimálne ovplyvniteľné, tak pre neho zatiaľ nebola stanovená jednoznačná maximálna denná dávka. Neodporúča sa však prekračovať 500 mg denne, keďže tak vysoké dávky sa pri klinických štúdiách nepodávali, preto s nimi nie sú skúsenosti.

Tapentadol, rovnako ako všetci plní agonisti MOR, vykazuje určitú schopnosť vyvolania aberantného správania rovnako, ako schopnosť vyvolať fyzickú a psychickú závislosť, avšak na rozdiel od morfínu je táto jeho vlastnosť redukovaná a tolerancia sa vyvíja len pozvoľna.

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK A SYMBOLOV

OR	opioidný receptor
MOR	μ -opioidný receptor
DOR	δ -opioidný receptor
KOR	κ -opioidný receptor
NOP	nociceptínový opioidný receptor
5-HT	5-hydroxytryptamín = serotonín
NA = NE	noradrenalín = norepinefrín
SERT	serotonínový transportér
NAT = NET	noradrenalínový (= norepinefrínový) transportér
DAT	dopamínový transportér
HVLP	hromadne vyrábaný liečivý prípravok
LF	lieková forma
OCD	obsedantne-kompulzívna porucha
SAR	vzťahy medzi (chemickou) štruktúrou a (biologickou) aktivitou
TENS	transkutánná elektrická nervová stimulácia
rTMS	repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia
SARI	antagonista a inhibítor spätného vychytávania serotonínu
NaSSA	noradrenergné a špecificky serotonergné antidepresívum
MAOI	inhibítor monoaminoxidázy
IUPHAR	Medzinárodná únia pre základnú a klinickú farmakológiu
GPCR	receptor spojený s G-proteínom
HEB	hematoencefalická bariéra
O-DSMT	O-desmetyltramadol
M1	metabolit tramadolu č. 1 (viď O-DSMT)
SRI	inhibícia/inhibítor spätného vychytávania serotonínu
NRI	inhibícia/inhibítor spätného vychytávania noradrenalínu

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. FOYE, William O, Thomas L LEMKE a David A WILLIAMS. *Foye's principles of medicinal chemistry*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams, c2013, xviii, 1500 p. (some color). ISBN 14-511-7572-8.
2. Anna Borsodi, Girolamo Caló, Charles Chavkin, MacDonald J. Christie, Olivier Civelli, Brian M. Cox, Lakshmi A. Devi, Christopher Evans, Graeme Henderson, Volker Höllt, Brigitte Kieffer, Ian Kitchen, Mary-Jeanne Kreek, Lee-Yuan Liu-Chen, Jean-Claude Meunier, Philip S. Portoghesi, Toni S. Shippenberg, Eric J. Simon, Lawrence Toll, John R. Traynor, Hiroshi Ueda, Yung H. Wong. Opioid receptors: NOP receptor. Last modified on 14/10/2015. [online]. [cit. 2015-10-12]. IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=320>.
3. HAKL, Marek. *Léčba bolesti: současné přístupy k léčbě bolesti a bolestivých syndromů*. 2., dopl. vyd. Praha: Triton, 2013, 237 s. Aeskulap. ISBN 978-802-0429-025.
4. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=63013, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/63013>. [online]. [cit. 2015-10-12].
5. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=62923, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62923>. [online]. [cit. 2015-10-12].
6. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=60834, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60834>. [online]. [cit. 2015-10-12].
7. BUDĚŠÍNSKÝ, Zdeněk a Miroslav PROTIVA. *SYNTHETICKÁ LÉČIVA*. I. vydání. Praha: Nakladatelství Československé akademie věd, 1954, s. 192 - 196.
8. IZENWASSER, Sari, Amy Hauck NEWMAN, Brian M. COX a Jonathan L. KATZ. The cocaine-like behavioral effects of meperidine are mediated by activity at the dopamine transporter. *European Journal of Pharmacology*. 1996, **297**(1-2): 9-17. DOI: 10.1016/0014-2999(95)00696-6. ISSN 00142999. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014299995006966>
9. FOX, Meredith A., Catherine L. JENSEN a Dennis L. MURPHY. Tramadol and another atypical opioid meperidine have exaggerated serotonin syndrome behavioural effects, but decreased analgesic effects, in genetically deficient serotonin transporter (SERT) mice. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009, **12**(08): 1055-. DOI: 10.1017/S146114570900011X. ISSN 1461-1457. Dostupné také z: <http://ijnp.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1017/S146114570900011X>
10. HIMMELSBACH, C. K. STUDIES OF THE ADDICTION LIABILITY OF "DEMEROL" (D-140). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1942/05/01, **75**(1): 64-68. Dostupné také z: <http://jpet.aspetjournals.org/content/75/1/64.abstract>
11. TAKAYAMA, Hiromitsu, Moriyoshi MAEDA, Satoshi OHBAYASHI, Mariko KITAJIMA, Shin-ichiro SAKAI a Norio AIMI. The first total synthesis of (-)-

- mitragynine, an analgesic indole alkaloid in mitragyna speciosa. *Tetrahedron Letters*. 1995, **36**(51): 9337-9340. DOI: 10.1016/0040-4039(95)02022-H. ISSN 00404039. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/004040399502022H>
12. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage (s. 209-214) IN: MERSKEY, H. a N. BOGDUK. *Classification of Chronic Pain*. Second Edition. IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press, 1994
 13. *Bolest: monografie algeziologie*. 2. vyd. Praha: Tigris, 2012, 747 s. ISBN 978-808-7323-021.
 14. ALBERTS, Bruce. *Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky*. 2. vyd. Ústí nad Labem: Espero, c1998, 1 sv. (různé stránkování). ISBN 80-902-9062-0.
 15. HUGHES, J., T. W. SMITH, H. W. KOSTERLITZ, Linda A. FOTHERGILL, B. A. MORGAN a H. R. MORRIS. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*. 1975, **258**(5536): 577-579. DOI: 10.1038/258577a0. ISSN 0028-0836. Dostupné také z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/258577a0>
 16. COSTENTIN, J., FLORIN, S., SUAUDEAU, C. a J. C. MEUNIER. Cloning of prepronociceptin has led to the discovery of other biologically active peptides. *C. R. Seances. Soc. Biol. Fil.* 1998, **192**(6): 1099-109.
 17. BRANTL, V. a H. TESCHEMACHER. A material with opioid activity in bovine milk and milk products. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1979, **306**(3): 301-304. DOI: 10.1007/BF00507118. ISSN 0028-1298. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/BF00507118>
 18. HANDA, Balraj K., Anthony C. LANE, John A.H. LORD, Barry A. MORGAN, Michael J. RANCE a Colin F.C. SMITH. Analogues of β -LPH61-64 possessing selective agonist activity at μ -opiate receptors. *European Journal of Pharmacology*. 1981, **70**(4): 531-540. DOI: 10.1016/0014-2999(81)90364-2. ISSN 00142999. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014299981903642>
 19. RAFFA, Robert B., Jaclyn R. BECKETT, Vivek N. BRAHMBHATT, Theresa M. EBINGER, Chrisjon A. FABIAN, Justin R. NIXON, Steven T. ORLANDO, Chintan A. RANA, Ali H. TEJANI, et al. Orally Active Opioid Compounds from a Non-Poppy Source. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013, **56**(12): 4840-4848. DOI: 10.1021/jm400143z. ISSN 0022-2623. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm400143z>
 20. SCHOFFELMEER, Anton N.M., Kenner C. RICE, Arthur E. JACOBSON, Johannus G. VAN GELDEREN, François HOGENBOOM, Menno H. HEIJNA a Arie H. MULDER. μ -, δ - and κ -opioid receptor-mediated inhibition of neurotransmitter release and adenylate cyclase activity in rat brain slices: studies with fentanyl isothiocyanate. *European Journal of Pharmacology*. 1988, **154**(2): 169-178. DOI: 10.1016/0014-2999(88)90094-5. ISSN 00142999. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014299988900945>
 21. Sigma receptors. [online]. [cit. 2015-10-12]. IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=785>.

22. MOLLEREAU, Catherine, Marc PARMENTIER, Pierre MAILLEUX, Jean-Luc BUTOUR, Christiane MOISAND, Pascale CHALON, Daniel CAPUT, Gilbert VASSART a Jean-Claude MEUNIER. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. *FEBS Letters*. 1994, **341**(1): 33-38. DOI: 10.1016/0014-5793(94)80235-1. ISSN 00145793. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014579394802351>
23. PAN, L., J. XU, R. YU, M.-M. XU, Y.-X. PAN a G.W. PASTERNAK. Identification and characterization of six new alternatively spliced variants of the human μ opioid receptor gene, *Oprm. Neuroscience*. 2005, **133**(1): 209-220. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.12.033. ISSN 03064522. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030645220500031X>
24. CADET, P., K. J. MANTIONE a G. B. STEFANO. Molecular Identification and Functional Expression of μ_3 , a Novel Alternatively Spliced Variant of the Human Opiate Receptor Gene. *The Journal of Immunology*. 2003, **170**(10): 5118-5123. DOI: 10.4049/jimmunol.170.10.5118. ISSN 0022-1767. Dostupné také z: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.170.10.5118>
25. NEGRI, L., G. F. ERSPAMER, C. SEVERINI, R. L. POTENZA, P. MELCHIORRI a V. ERSPAMER. Dermorphin-related peptides from the skin of *Phyllomedusa bicolor* and their amidated analogs activate two mu opioid receptor subtypes that modulate antinociception and catalepsy in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992, **89**(15): 7203-7207. DOI: 10.1073/pnas.89.15.7203. ISSN 0027-8424. Dostupné také z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.89.15.7203>
26. LORD, John A. H., Angela A. WATERFIELD, John HUGHES a Hans W. KOSTERLITZ. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature*. 1977-6-9, **267**(5611): 495-499. DOI: 10.1038/267495a0. ISSN 0028-0836. Dostupné také z: <http://www.nature.com/doi/doi/10.1038/267495a0>
27. CALDERON, Silvia N., Kenner C. RICE, Richard B. ROTHMAN, Frank PORRECA, Judith L. FLIPPEN-ANDERSON, Heng XU, Karen BECKETTS, Larren E. SMITH, Edward J. BILSKY, et al. Probes for Narcotic Receptor Mediated Phenomena. 23. 1 Synthesis, Opioid Receptor Binding, and Bioassay of the Highly Selective δ Agonist ()-4-[(α R)- α -((2 S, 5 R)-4-Allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-methoxybenzyl]- N, N -diethylbenzamide (SNC 80) and Related Novel Nonpeptide δ Opioid Receptor Ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1997, **40**(5): 695-704. DOI: 10.1021/jm960319n. ISSN 0022-2623. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm960319n>
28. JUTKIEWICZ, E. M. The Antidepressant-like Effects of Delta-Opioid Receptor Agonists. *Molecular Interventions*. 2006, **6**(3): 162-169. DOI: 10.1124/mi.6.3.7. ISSN 1534-0384. Dostupné také z: <http://molinterv.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/mi.6.3.7>
29. ROTHMAN, R. B., V. BYKOV, B. R. DE COSTA, A. E. JACOBSON, K. C. RICE a L. S. BRADY. Evidence for four opioid kappa binding sites in guinea pig brain. *Progress in clinical and biological research*. 1990, **1990**(328): 9-12.
30. YAMADA, Kenichi, Masashi IMAI a Shou YOSHIDA. Mechanism of diuretic action of U-62,066E, a κ opioid receptor agonist. *European Journal of Pharmacology*.

- 1989, **160**(2): 229-237. DOI: 10.1016/0014-2999(89)90495-0. ISSN 00142999. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014299989904950>
31. ZAVERI, Nurulain T., Faming JIANG, Cris M. OLSEN, Jeffrey R. DESCHAMPS, Damon PARRISH, Willma POLGAR a Lawrence TOLL. A Novel Series of Piperidin-4-yl-1,3-Dihydroindol-2-ones as Agonist and Antagonist Ligands at the Nociceptin Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004, **47**(12): 2973-2976. DOI: 10.1021/jm034249d. ISSN 0022-2623. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm034249d>
 32. LINZ, K., T. CHRISTOPH, T. M. TZSCHENTKE, T. KOCH, K. SCHIENE, M. GAUTROIS, W. SCHRODER, B. Y. KOGEL, H. BEIER, et al. Cebranopadol: A Novel Potent Analgesic Nociceptin/Orphanin FQ Peptide and Opioid Receptor Agonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014, **349**(3): 535-548. DOI: 10.1124/jpet.114.213694. ISSN 1521-0103. Dostupné také z: <http://jpet.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/jpet.114.213694>
 33. BILSKY, E J, S N CALDERON, T WANG, R N BERNSTEIN, P DAVIS, V J HRUBY, R W MCNUTT, R B ROTHMAN, K C RICE, et al. SNC 80, a selective, nonpeptidic and systemically active opioid delta agonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1995/04/01, **273**(1): 359-366. Dostupné také z: <http://jpet.aspetjournals.org/content/273/1/359.abstract>
 34. SCHMIDHAMMER, Helmut, Willy P. BURKARD, Lislott EGGSTEIN-AEPPLI a Colin F. C. SMITH. Synthesis and biological evaluation of 14-alkoxymorphinans. 2. (-)-N-(Cyclopropylmethyl)-4,14-dimethoxymorphinan-6-one, a selective μ opioid receptor antagonist. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1989, **32**(2): 418-421. DOI: 10.1021/jm00122a021. ISSN 0022-2623. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00122a021>
 35. PORTOGHESE, P.S., M. SULTANA a A.E. TAKEMORI. Naltrindole, a highly selective and potent non-peptide δ opioid receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology*. 1988, **146**(1): 185-186. DOI: 10.1016/0014-2999(88)90502-X. ISSN 00142999. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/001429998890502X>
 36. PORTOGHESE, P. S., A. W. LIPKOWSKI a A. E. TAKEMORI. Bimorphinans as highly selective, potent κ opioid receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1987, **30**(2): 238-239. DOI: 10.1021/jm00385a002. ISSN 0022-2623. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00385a002>
 37. KAWAMOTO, Hiroshi, Satoshi OZAKI, Yoshiki ITOH, Mitsuru MIYAJI, Sachie ARAI, Hiroshi NAKASHIMA, Tetsuya KATO, Hisashi OHTA a Yoshikazu IWASAWA. Discovery of the First Potent and Selective Small Molecule Opioid Receptor-like (ORL1) Antagonist: 1-[(3R,4R)-1-Cyclooctylmethyl-3-hydroxymethyl-4-piperidyl]-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (J-113397). *Journal of Medicinal Chemistry*. 1999, **42**(25): 5061-5063. DOI: 10.1021/jm990517p. ISSN 0022-2623. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm990517p>
 38. SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 6. vyd., zcela přeprac. a rozš., Vyd. 3. české. Praha: Grada, 2004, xiii, 435 s. ISBN 80-247-0630-X.

39. TZSCHENTKE, Thomas M., Thomas CHRISTOPH a Babette Y. KÖGEL. The Mu-Opioid Receptor Agonist/Noradrenaline Reuptake Inhibition (MOR–NRI) Concept in Analgesia: The Case of Tapentadol. *CNS Drugs*. 2014, **28**(4): 319-329. DOI: 10.1007/s40263-014-0151-9. ISSN 1172-7047. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-014-0151-9>
40. Stefan Bröer. Monoamine transporter subfamily. [online]. [cit. 2015-10-12]. IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=176>.
41. HAMPL, František, Stanislav RÁDL a Jaroslav PALEČEK. *Farmakochemie*. 2., rozš. vyd. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2007, 448 s. ISBN 978-80-7080-639-5.
42. Introduction to Pain Pathways. *University College London* [online]. [cit. 2015-10-12]. Dostupné z: <https://www.ucl.ac.uk/anaesthesia/StudentsandTrainees/PainPathwaysIntroduction>
43. OSSIPOV, Michael H., Gregory O. DUSSOR a Frank PORRECA. Central modulation of pain. *Journal of Clinical Investigation*. 2010-11-1, **120**(11): 3779-3787. DOI: 10.1172/JCI43766. ISSN 0021-9738. Dostupné také z: <http://www.jci.org/articles/view/43766>
44. BERROCOSO, Esther, M. Olga ROJAS-CORRALES a Juan A. MICO. Differential role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors on the antinociceptive and antidepressant effect of tramadol in mice. *Psychopharmacology*. 2006, **188**(1): 111-118. DOI: 10.1007/s00213-006-0464-6. ISSN 0033-3158. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-006-0464-6>
45. GUO, Wei, Kan MIYOSHI, Ronald DUBNER, Ming GU, Man LI, Jian LIU, Jiale YANG, Shiping ZOU, Ke REN, et al. Spinal 5-HT3 receptors mediate descending facilitation and contribute to behavioral hypersensitivity via a reciprocal neuron-glia signaling cascade. *Molecular Pain*. 2014, **10**(1): 35-. DOI: 10.1186/1744-8069-10-35. ISSN 1744-8069. Dostupné také z: <http://www.molecularpain.com/content/10/1/35>
46. ARCIONI, Roberto, Marco DELLA ROCCA, Sarah ROMANÒ, Rocco ROMANO, Paolo PIETROPAOLI a Alessandro GASPARETTO. Ondansetron Inhibits the Analgesic Effects of Tramadol: A Possible 5-HT3 Spinal Receptor Involvement in Acute Pain in Humans. *Anesthesia*. 2002, **94**(6): 1553-1557. DOI: 10.1213/00000539-200206000-00033. ISSN 0003-2999. Dostupné také z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>
47. RAFFA, R. B., E. FRIDERICHS, W. REIMANN, R. P. SHANK, E. E. CODD a J. L. VAUGHT. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. Baltimore: Williams, 1992, **260**(1): 275 - 285. ISSN 0022-3565.
48. Dianne Perez, Terry Hébert, Susanna Cotecchia, Van A. Doze, Robert M. Graham, David B. Bylund, Katrin Altosaar, Dominic Devost, Sarah Gora, Eugénie Goupil, Shahriar Kan, Gayane Machkalyan, Martin C. Michel, Rory Sleno, Roger Summers, Peter Zylbergold, Poornima Balaji, Richard A. Bond, Douglas C. Eikenburg, J. Paul Hieble, Kenneth P. Minneman, Sergio Parra, Rebecca Hills. Adrenoceptors. [online].

- cit. 26/11/2015. IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=4>.
49. GROND, Stefan a Armin SABLÖTZKI. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004, **43**(13): 879-923. DOI: 10.2165/00003088-200443130-00004. ISSN 0312-5963. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-200443130-00004>
50. BUSCHMANN, Helmut. Tapentadol - From Morphine and Tramadol to the Discovery of Tapentadol. *Analogue-Based Drug Discovery III*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2012, s. 295. DOI: 10.1002/9783527651085.ch12. ISBN 9783527651085. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/9783527651085.ch12>
51. STAQUET, M. J. Analgesic effect of ciramadol in patients with chronic pain. *Current Medical Research and Opinion*. 2008, **6**(7): 475-477. DOI: 10.1185/03007998009109471. ISSN 0300-7995. Dostupné také z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007998009109471>
52. YARDLEY, John P., G. E. Morris HUSBANDS, Gary STACK, Jacqueline BUTCH, James BICKSLER, John A. MOYER, Eric A. MUTH, Terrance ANDREE a Horace FLETCHER. 2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl)ethylamine derivatives: synthesis and antidepressant activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1990, **33**(10): 2899-2905. DOI: 10.1021/jm00172a035. ISSN 0022-2623. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00172a035>
53. 21. Venlafaxine and Desvenlafaxine: Selective Norepinephrine and Serotonin Reuptake Inhibitors to Treat Major Depressive Disorder. GANELLIN, edited by Janos Fischer and C. Robin. *Analogue-based drug discovery II*. Weinheim: Wiley-VCH, 2010, s. 507-524. ISBN 9783527325498.
54. SCHREIBER, Shaul, Avi BLEICH a Chaim G. PICK. Venlafaxine and Mirtazapine. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2002, **18**(1-2): 143-150. DOI: 10.1385/JMN:18:1-2:143. ISSN 0895-8696. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1385/JMN:18:1-2:143>
55. LEDNICER, Daniel, Philip F. VON VOIGTLANDER a D. Edward EMMERT. 4-Amino-4-aryl-cyclohexanones and their derivatives, a novel class of analgesics. 1. Modification of the aryl ring. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1980, **23**(4): 424-430. DOI: 10.1021/jm00178a014. ISSN 0022-2623. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00178a014>
56. LEDNICER, Daniel a Philip F. VONVOIGTLANDER. 4-(p-Bromophenyl)-4-(dimethylamino)-1-phenethylcyclohexanol, an extremely potent representative of a new analgesic series. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1979, **22**(10): 1157-1158. DOI: 10.1021/jm00196a001. ISSN 0022-2623. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00196a001>
57. SCHUNK, Stefan, Klaus LINZ, Claudia HINZE, Sven FROMMANN, Stefan OBERBÖRSCH, Bernd SUNDERMANN, Saskia ZEMOLKA, Werner ENGLBERGER, Tieno GERMANN, et al. Discovery of a Potent Analgesic NOP and Opioid Receptor Agonist: Cebranopadol. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2014, **5**(8): 857-862. DOI: 10.1021/ml500117c. ISSN 1948-5875. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ml500117c>

58. *Efficacy, safety, and tolerability of oral Cebranopadol versus morphine sulphate PR in subjects with chronic moderate to severe pain related to cancer.* [online]. [cit. 2015-08-20]. Dostupné z: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001316-35/DE>
59. PATRICK, Graham L. *An introduction to medicinal chemistry.* New York: Oxford University Press, 1995, s. 246 - 280. ISBN 0198558716.
60. FOSTER, R. H. K. a ARLUEEN J. CARMAN. STUDIES IN ANALGESIA: PIPERIDINE DERIVATIVES WITH MORPHINE-LIKE ACTIVITY: PIPERIDINE DERIVATIVES WITH MORPHINE-LIKE ACTIVITY. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1947/11/01, **91**(3): 195-209. Dostupné také z: <http://jpet.aspetjournals.org/content/91/3/195.abstract>
61. SLOMKA, M. B. a F. W. SCHUELER. Chemical constitution and analgetic action. *Journal of the American Pharmaceutical Association.* 1951, **40**(1): 47-51. DOI: 10.1002/jps.3030400115. ISSN 00959553. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jps.3030400115>
62. JANSSEN, Paul A. J. a Cyriel A. M. VAN DER EYCKEN. The Chemical Anatomy of Potent Morphine-like Analgesics. *Drugs affecting the central nervous system.* New York: Marcel Dekker, 1968, s. 25-60. Medical research series.
63. FLICK, K., E. FRANKUS a E. FRIDERICHS. Untersuchungen zur chemischen Struktur und analgetischen Wirkung von phenylsubstituierten Aminomethylcyclohexanolen. *Arzneimittelforschung / Drug Research.* 1978, **28**(I): s. 107-113.
64. SCHULZ, Rüdiger, Julia BLÄSIG, Michael WÜSTER a Albert HERZ. The opiate-like action of tilidine is mediated by metabolites. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 1978, **304**(2): 89-93. DOI: 10.1007/BF00495543. ISSN 0028-1298. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/BF00495543>
65. Part 1: Diphenylpropylamines. JANSSEN, Paul A. *Synthetic analgesics.* New York: Pergamon Press, 1960, s. 141-145.
66. FROIMOWITZ, Mark a Vivian CODY. Absolute configurations and conformations of the opioid agonist and antagonist enantiomers of piconadol. *Chirality.* 1995, **7**(7): 518-525. DOI: 10.1002/chir.530070705. ISSN 0899-0042. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/chir.530070705>
67. *6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds as pharmaceutical active ingredients.* USP 5733936. Přihlášeno 07.10.1996.
68. BUSCHMANN, Helmut. Pain Research Today: from Morphine to Tapentadol. In: *XXI. Summer School in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: January 27, 2015* [online]. Rio de Janeiro, Brazil, 2015, 2015-10-12, s. 177 [cit. 2015-10-12].
69. Tramadol: Update Review Report, Agenda item 6.1. In: *Expert Committee on Drug Dependence: Thirty-sixth Meeting* [online]. Geneva: World Health Organisation, 2014 [cit. 2015-09-22]. Dostupné z: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf
70. FLICK, Kurt. *Verfahren zur Herstellung von basisch substituierten Phenoläthern.* DE1199764. Přihlášeno 1963-04-02.

71. *Phenolic ethers containing basic groups*. Chemie Gruenthal G.m.b.H., 1965, (GB997399), 4 pp.
72. FLICK, Kurt a Ernst. FRANKUS. *Pharmacologically active 1-(m-substituted phenyl)-2-aminomethylcyclohexanols*. Chemie Gruenthal G.m.b.H., 1972, (US3652589A), 8 pp.
73. BOUMENDJEL, Ahcène, Germain SOTOING TAIWE, Elisabeth NGO BUM, Tanguy CHABROL, Chantal BENEY, Valérie SINNIGER, Romain HAUDECOEUR, Laurence MARCOURT, Soura CHALLAL, et al. Occurrence of the Synthetic Analgesic Tramadol in an African Medicinal Plant. *Angewandte Chemie*. 2013, **125**(45): 11996-12000. DOI: 10.1002/ange.201305697. ISSN 00448249. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ange.201305697>
74. KUSARI, Souvik, Simplicie Joel N. TATSIMO, Sebastian ZÜHLKE, Ferdinand M. TALONTSI, Simeon Fogue KOUAM a Michael SPITELLER. Tramadol-A True Natural Product? *Angewandte Chemie International Edition*. 2014, **53**(45): 12073-12076. DOI: 10.1002/anie.201406639. ISSN 14337851. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201406639>
75. RAFFA, R B, E FRIDERICHS, W REIMANN, R P SHANK, E E CODD, J L VAUGHT, H I JACOBY a N SELVE. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1993/10/01, **267**(1): 331-340. Dostupné také z: <http://jpet.aspetjournals.org/content/267/1/331.abstract>
76. VAZZANA, M., T. ANDREANI, J. FANGUEIRO, C. FAGGIO, C. SILVA, A. SANTINI, M.L. GARCIA, A.M. SILVA a E.B. SOUTO. *Tramadol hydrochloride: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drug delivery systems*. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.01.022. ISBN 10.1016/j.biopha.2015.01.022. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332215000396>
77. MINAMI, Kouichiro, Junichi OGATA a Yasuhito UEZONO. What is the main mechanism of tramadol? *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2015, **388**(10): 999-1007. DOI: 10.1007/s00210-015-1167-5. ISSN 0028-1298. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00210-015-1167-5>
78. FRIDERICHS, E., F. FELGENHAUER, P. JONGSCHAAP a G. OSTERLOH. Pharmakologische Untersuchungen zur Analgesie, Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung von Tramadol, einem stark wirkenden Analgetikum. *Arzneimittelforschung / Drug Research*. 1978, **28**(I): s. 122-134.
79. GILLEN, Clemens, Michael HAURAND, Dieter Johannes KOBELT a Stephan WNENDT. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human μ -opioid receptor. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2000-7-18, **362**(2): 116-121. DOI: 10.1007/s002100000266. ISSN 0028-1298. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s002100000266>
80. HARA, Koji, Kouichiro MINAMI a Takeyoshi SATA. The Effects of Tramadol and Its Metabolite on Glycine, γ -Aminobutyric AcidA, and N-Methyl-d-Aspartate Receptors Expressed in Xenopus Oocytes. *Anesthesia*. 2005, **100**(5): 1400-1405. DOI:

- 10.1213/01.ANE.0000150961.24747.98. ISSN 0003-2999. Dostupné také z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>
81. OGATA, Junichi, Kouichiro MINAMI, Yasuhito UEZONO, Takashi OKAMOTO, Munehiro SHIRAIISHI, Akio SHIGEMATSU a Yoichi UETA. The Inhibitory Effects of Tramadol on 5-Hydroxytryptamine Type 2C Receptors Expressed in *Xenopus* Oocytes. *Anesthesia*. : 1401-1406. DOI: 10.1213/01.ANE.0000108963.77623.A4. ISSN 0003-2999. Dostupné také z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>
82. BERTILSSON, Leif, Marja-Liisa DAHL, Per DALÉN a Ayman AL-SHURBAJI. Molecular genetics of CYP2D6: Clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2002, **53**(2): 111-122. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01548.x. ISSN 03065251. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.0306-5251.2001.01548.x>
83. KOLLÁR, Peter. Faktory ovlivňující kinetiku léčiv. *Farmakokinetika pro farmaceuty* [online]. [cit. 2015-10-12]. Dostupné z: <http://farmakokinetika.wz.cz/factory.html>
84. POPA, Daniela, Felicia LOGHIN, Silvia IMRE a Elena CUREA. The study of codeine–gluthetimide pharmacokinetic interaction in rats. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2003,**32**(4-5): 867-877. DOI: 10.1016/S0731-7085(03)00189-4. ISSN 07317085. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708503001894>
85. LEPPERT, Wojciech. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacological Reports*. 2009, **61**(6): 978-992. DOI: 10.1016/S1734-1140(09)70159-8. ISSN 17341140. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1734114009701598>
86. BARBER, Justin. Examining the use of tramadol hydrochloride as an antidepressant. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2011, **19**(2): 123-130. DOI: 10.1037/a0022721. ISSN 1936-2293. Dostupné také z: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0022721>
87. GOLDSMITH, T. D., N. A. SHAPIRA a P. E. KECK, JR. Rapid Remission of OCD With Tramadol Hydrochloride. *American Journal of Psychiatry*. 1999, **156**(4): 660a-661. DOI: 10.1176/ajp.156.4.660a.
88. BUSCHMANN, Helmut, Wolfgang STRASSBURGER, Norma SELVE a Elmar. FRIDERICHS. *6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexane compounds useful as analgesics*. Gruenthal GmbH, Germany, 1997, (EP753506A1), 25 pp.
89. CHRISTOPH, Thomas. *3-(2-Dimethylaminomethylcyclohexyl)phenol for treatment of polyneuropathic pain*. Gruenthal GmbH, Germany, 2009, (WO2009098008A2), 17pp.; Chemical Indexing Equivalent to 151:212513.
90. Endo Announces Topline Results From Phase 2 Study of Axomadol in Chronic Low Back Pain. Zdroj: *Endo Pharmaceuticals* [online] 30.06.2011. [cit. 2015-10-12]. Dostupné z: <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=123046&p=irol-newsArticle&ID=1581163>
91. SCHIENE, Klaus, Petra BLOMS-FUNKE, John BOTHMER a Claudia. LEFEBER. *Axomadol for treating pain from arthritis*. Gruenthal G.m.b.H.,

- Germany, 2008, (WO2008138558A1), 25pp.; Chemical Indexing Equivalent to 149:525401.
92. BLOMS-FUNKE, Petra, Thomas CHRISTOPH, Klaus SCHIENE a Wolfgang SCHROEDER. *Axomadol or metabolite thereof for use in the treatment of irritable bowel syndrome*. Gruenenthal GmbH, Germany, 2012, (WO2012000667A1), 22pp.
 93. BLOMS-FUNKE, Petra, Werner ENGLBERGER a Hagen-Heinrich. HENNIES. *Use of c-(2-phenylcyclohexyl)methylamine compounds for the treatment of anxiety disorders*. Gruenenthal G.m.b.H., Germany, 2005, (WO2005051375A1), 35 pp.
 94. FRIDERICHS, Elmar Josef, Ulrich JAHNEL a Wolfgang STRASSBURGER. *Use of 1-Phenyl-3-dimethylaminopropane compounds for the treatment of depression*. Gruenenthal G.m.b.H., Germany, 2004, (DE10233048A1), 14 pp.
 95. CHRISTOPH, Thomas a Elmar. FRIDERICHS. *Use of 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds for treating urinary incontinence*. Gruenenthal GmbH, Germany, 2002, (WO2002043712A2), 31 pp.
 96. CHRISTOPH, Thomas. *Combination of selected opioids with other active substances for use in the therapy of urinary incontinence*. Gruenenthal G.m.b.H., Germany, 2003, (WO2003099268A1), 126 pp.
 97. ATWAL, Manmohan S., Ludwig BAUER, S. N. DIXIT, J. E. GEARIEN, M. MAGAHY, R. MORRIS a C. POKORNY. Analgetics. II. Relation between structure and activity of some β -amino ketones. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1969, **12**(6): 994-997. DOI: 10.1021/jm00306a006. ISSN 0022-2623. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00306a006>
 98. PAROLI, Eugenio, Paolo NENCINI, Maria Cristina ANANIA, Stefano MAIORANA, Andreina ALEMAGNA, Emanuela LICANDRO a Luigia MAINOLI. *Aminoalkyl naphthalene derivatives having pharmacological activities*. EP0176049. Přihlášeno 1985-09-20.
 99. JAIN, Deepti a Pawan Kumar BASNIWAL. Tapentadol, a novel analgesic: Review of recent trends in synthesis, related substances, analytical methods, pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2013, **51**(2): 283-289. DOI: 10.1016/j.bfopcu.2013.04.003. ISSN 11100931. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1110093113000239>
 100. RIEMSMA, Rob, Carol FORBES, Julie HARKER, Gill WORTHY, Kate MISSO, Michael SCHÄFER, Jos KLEIJNEN a Steffen STÜRZEBECKER. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Current Medical Research and Opinion*. 2011, **27**(10): 1907-1930. DOI: 10.1185/03007995.2011.611494. ISSN 0300-7995. Dostupné také z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2011.611494>
 101. BUSCHMANN, Helmut, Wolfgang STRASSBURGER a Elmar FRIDERICHS. *1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen mit pharmakologischer Wirkung*. DE4426245 A1. Přihlášeno 1994-07-23.
 102. BUSCHMANN, Helmut, Wolfgang STRASSBURGER a Elmar FRIDERICHS. *1-phenyl-3-dimethylaminopropane compounds with a pharmacological effects*. USP6248737. Přihlášeno 1995-06-06.