

Analgetika – anodyna

Bolest

- = nepříjemný vjem provázený negativní emoční a psychickou složkou s odezvou v oblasti motorické a vegetativní
- Informuje o nastávajícím poškození, podněcuje únikové reakce
- Bolest může vyvolat strach, úzkost, depresi, stres
- Společenské aspekty: ztráta sebekontroly, přátel, identity
- Vyvolává existenciální pocity (strach ze smrti)
- Chronická bolest = samostatné onemocnění
- Závažnými bolestmi trpí 50% nemocných s nádory, chronickými bolestmi trpí dalších 20% všech pacientů
- na bolest se nelze adaptovat

Bolest

- Dělení bolestí:
 - **nocicepční** – podnět z periferie
 - **viscerální** – napínání orgánů patologickými procesy
 - **neurogenní** – přímé poškození nervu (špatně reaguje na podávání analgetik)
- Vzniká podrážděním nociceptorů → zadní rohy míšni → thalamus → různá centra mozkové kůry
- Opiody působí přímo na CNS (mozek a mícha)
- Bolest nutno tlumit hned od počátku dostatečnými dávkami (ne půl prášku, když nezebere přidat další)
- Posouzení na číselné škále od 1 (velmi slabá bolest) do 10 (nesnesitelná bolest)

Opiodní analgetika

- Vysoká analgetická účinnost
- Bez stropového efektu (zvýšení dávky znamená vždy zvýšení účinku x NSA, částeční agonisté opioidních rec.)
- Tlumí somatickou i viscerální bolest
- Tlumí také emotivní náboj a psychickou složku bolesti
- Průvodní jev – sedace až hypnotické účinky, útlum dechového centra, vznik euforie, drogová závislost
- Většina podléhá ustanovení o omamných látkách
- Opiáty = látky strukturálně podobné morfinu
- Opioidy = endogenní i syntetické opioidní peptidy a exogenní opioidní analgetika

Opiodní receptory

- Působí především v CNS, ale také periferii na opioidních receptorech
- 3 typy: μ (mí), κ (kappa), δ (delta)
(receptory σ (sigma) zprostředkují psychomimetické účinky, ale nejsou opioidními receptory)
- Rozdíly v účinku opioidních analgetik lze vysvětlit různou afinitou k jednotlivým typům receptorů
 - μ -rec. – supraspinální analgezie, mióza, útlum dýchání, euforie, závislost
 - κ -rec. – spinální analgezie, dysforie, sedace
 - δ -rec. – spinální analgezie (velmi silná), útlum dýchání

Endogenní opioidní peptidy

- β -endorfin, dynorfiny, enkefaliny
- **β -endorfin** – vzniká z pro-opiomelanokortinu, který se štěpí na ACTH, melanocyty stimulující hormon a β -lipotropin (obsahuje sekvenci met-enkefalinu a β -endorfinu)
- **Dynorfiny** – vznik z pro-dynorfinu
- **Enkefaliny** – z pro-enkefalinu
 - nejmenší opioidní peptidy (met-enkefalin, leu-enkefalin)
- Váží se na opioidní receptory
- Silné analgetické účinky, ovlivnění psychických, vegetativních a endokrinních funkcí

Rozdělení opioidních analgetik

- Podle afinity a vnitřní aktivity (jak silně se váží na receptory a jak silný účinek jsou schopny vyvolat)

1. Čistí opioidní agonisté

- nejznámější **morfin**

- vysoká afinita k μ -receptorům

- silní agonisté: pethidin, metadon, piritramid, fentanyl, alfentanyl, sufentanyl

- středně a slabě účinní: kodein, dihydrokodein, dextropropoxyfen

- vyvolávají závislost

Rozdělení opioidních analgetik

2. Parciální agonisté a smíšené agonisté-antagonisté

- vznik snahou získat látky silně potlačující bolest, ale nevyvolávající závislost
- odlišná aktivita a afinita k jednotlivým podtypům rec.
- spinální analgezie prostřednictvím κ -receptorů, na μ -receptorech je aktivita slabá či chybí
- analgetické účinky nižší než u čistých agonistů, nelze je stupňovat zvýšením dávky
- riziko závislosti velmi malé, menší deprese dechu
- parciální agonista: **buprenorfin**
- smíšené: **pentazocin, nalbufin, butorfanol**

Rozdělení opioidních analgetik

4. Atypické opioidy – na účinku se podílí jak opioidní, tak neopiodní mechanismy (blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu do nervových zakončení)
 - **tramadol, tilidin**

5. Antagonisté – ve stoupajících koncentracích antagonizují účinky endogenních opioidů i opioidních analgetik na všech receptorech
 - použití jako specifická antidota při otravě opioidy
 - odvykací léčba
 - **naloxon, naltrexon**

Účinky na CNS

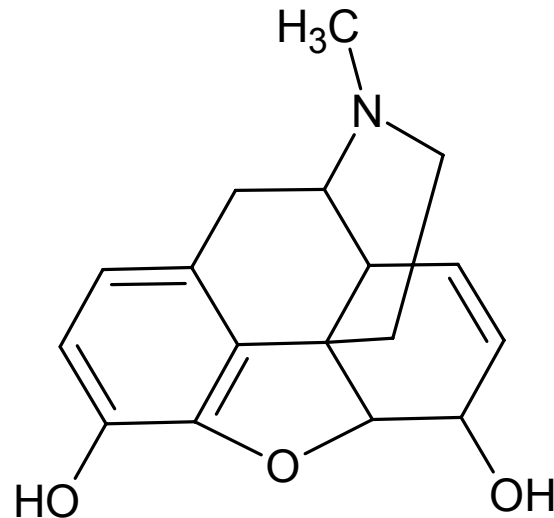
- Analgetický účinek – lépe tlumí těžké stálé bolesti
 - selektivní, neoslabuje vnímání jiných senzitivních podnětů
 - provázen emočním zklidněním, odstranění napětí, strachu, pocit spokojenosti, dobrá nálada až euforie
 - sedace – již po terapeutických dávkách morfinu
- Útlum dechového centra – snižují citlivost dechového centra na tenzi CO_2 v krvi
 - dávkově závislý
- Antitusické účinky – nejlepší kodein
- Neuroendokrinní účinky – ovlivnění uvolňování mnoha hormonů (př. Luteinizační, prolaktin, ACTH, ...)

Periferní účinky

- Na trávicí ústrojí – zvyšují tonus hladké svaloviny trávicího traktu a snižují jeho motilitu → zahuštění střevního obsahu, obstipace
- Urogenitální systém – zvýšení tonu, tlumí vnímání pocitu plného měchýře → retence moči
 - snížení tonu dělohy → prodloužení porodu
 - dobře proniká placentou – abstinenční syndrom u novorozence, do mléka proniká minimálně
- Kardiovaskulární systém – vazodilatace, ortostatická hypotenze

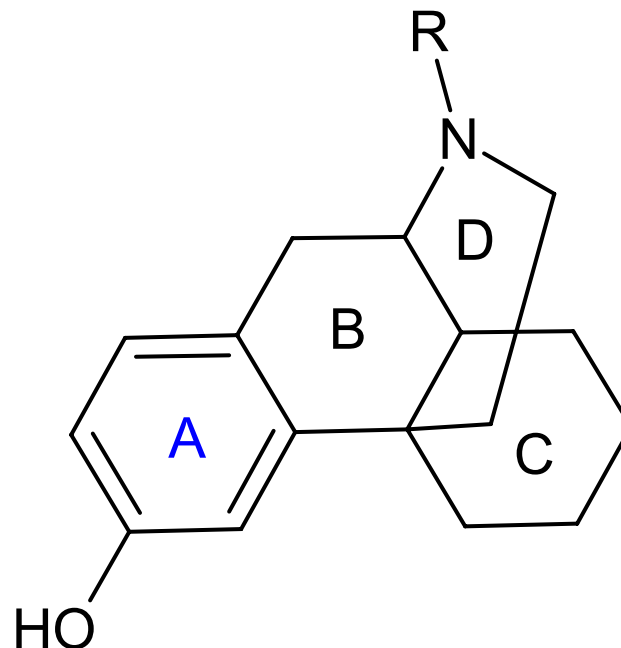
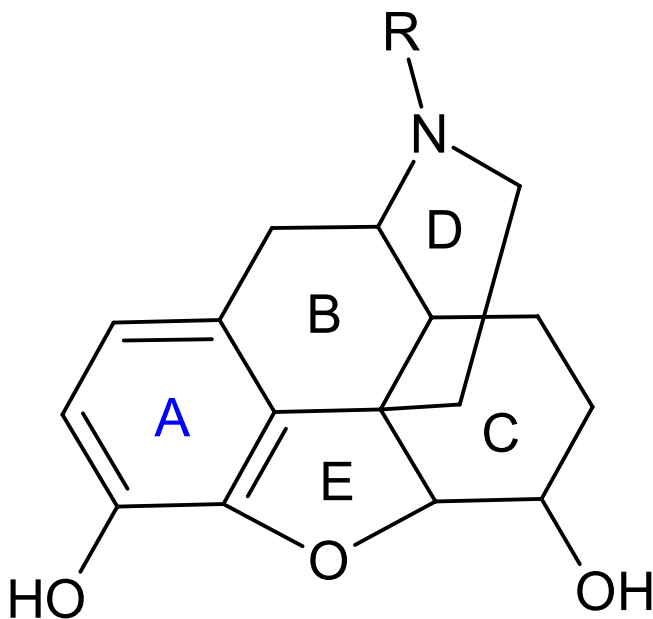
Morfin

- Hlavní přirozený alkaloid přítomný v zaschlé šťávě z makovic – v opiu
- Tvoří asi 10% opia
- Chemicky izolovat morfin se podařilo v r. 1803 – lékárník Sertürner, totální syntéza r. 1952
- V terapeutických dávkách 50krát vyšší afinita k μ -rec. než δ -rec.

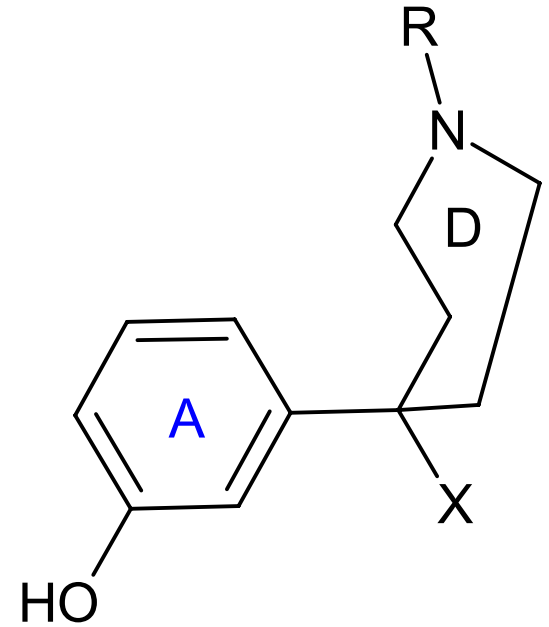
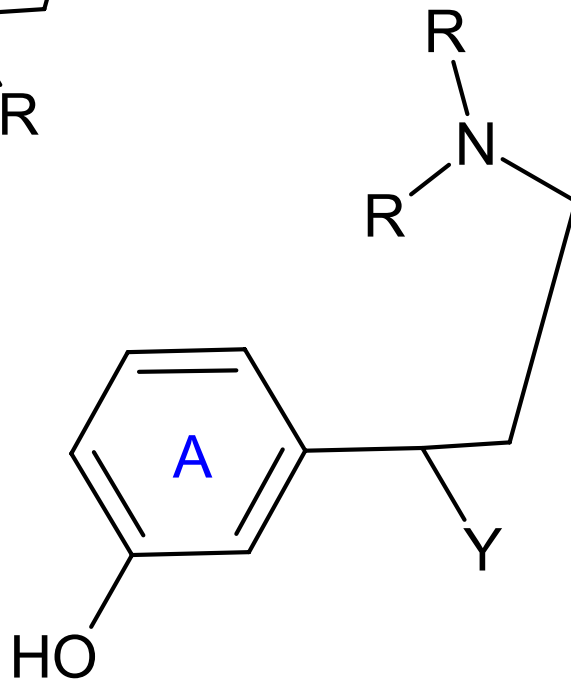
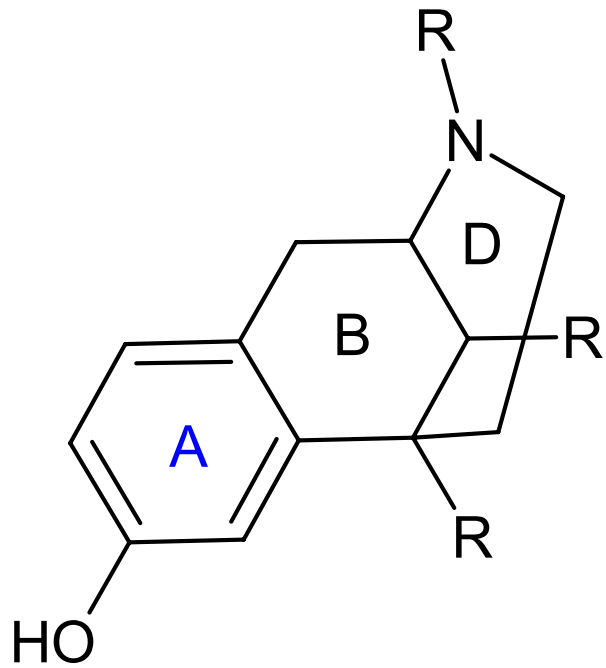


Strukturální typy

- Odvozeny postupnou eliminací jednotlivých cyklů
- Morfiny → morfinany → benzomorfanany → fenylpiperidiny → fenylpropylaminy
- R=alkyl, X= většinou ester, Y= většinou aryl (benzyl)



Strukturální typy



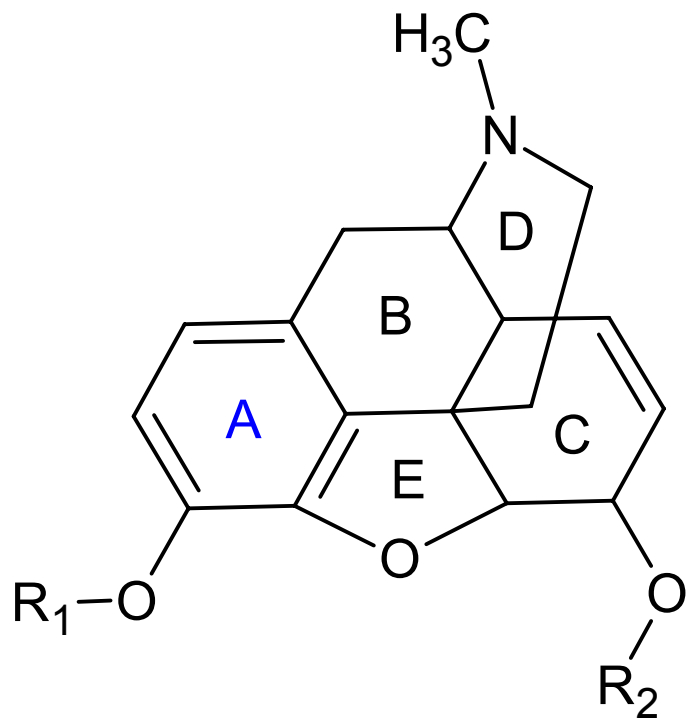
Základní struktura

- Základní analgetická struktura je 3-fenylpropylamin s centrálním uhlíkovým nebo dusíkovým atomem (neváže vodík), který má vždy R-konfiguraci
- Struktura musí obsahovat:
 1. rovinný aromatický systém na centrálním atomu
 2. bazický dusík (terciární)
 3. 2-uhlíkatý spojovací řetězec mezi centrálním atomem a bazickým dusíkem

Morfin a jeho deriváty

- **Morfin**
 - Hlavní přirozený alkaloid přítomný v zaschlé šťávě z makovic – v opiu – tvoří asi 10% opia
 - Chemicky izolovat morfin se podařilo v r. 1803 – lékárník Sertürner, totální syntéza r. 1952
 - V terapeutických dávkách 50krát vyšší afinita k μ -rec. než δ -rec.
 - Pěticyklický útvar, cykly C a D trans uspořádání, cykly A a B skoro rovinný útvar – kolmý k C a D
 - 5 center chiralita – 5R, 6S, 9R, 13S, 14R
 - alkoholová hydroxylová skupina vázána ekvatoriálně

Morfin a jeho deriváty



Morfin (R1 = H, R2 = H)

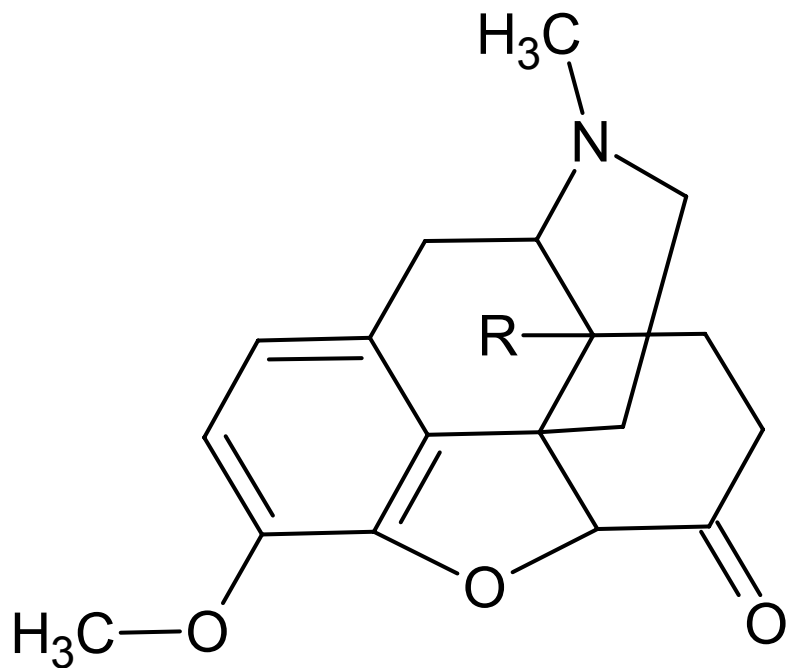
Kodein (R1 = CH₃, R2 = H)

- přirozený alkaloid z opia
- v těle se metabolizuje z 10% na morfin
- silný antitusický účinek
- analgeticky v kombinaci s paracetamolem, kys. acetylsalic.
- riziko vzniku závislosti malé

Ethylmorfin (R1 = C₂H₅, R2 = H)

Heroin (R1=COCH₃, R2=COCH₃)

Morfin a jeho deriváty



Hydrokodon ($\text{R} = \text{H}$)

Oxykodon ($\text{R} = \text{OH}$)

- Mají etherifikovanou fenolickou OH skupinu → kromě analgetické také silná antitusická aktivita

Morfin a jeho deriváty

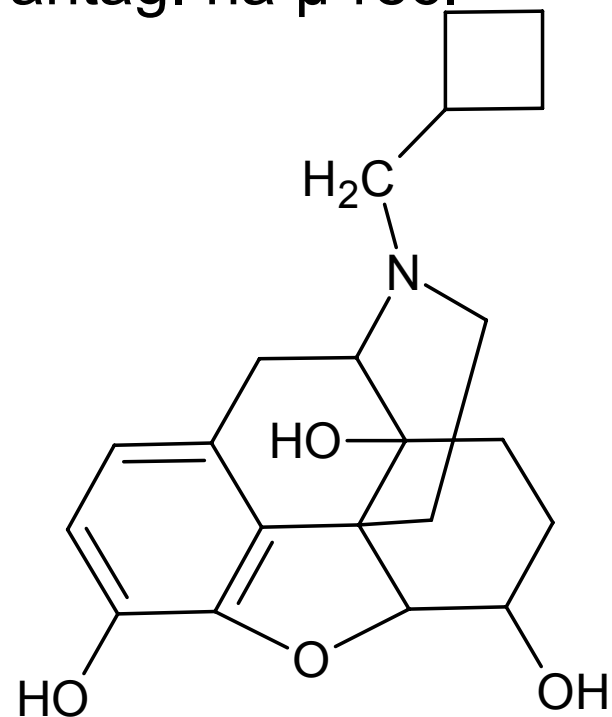
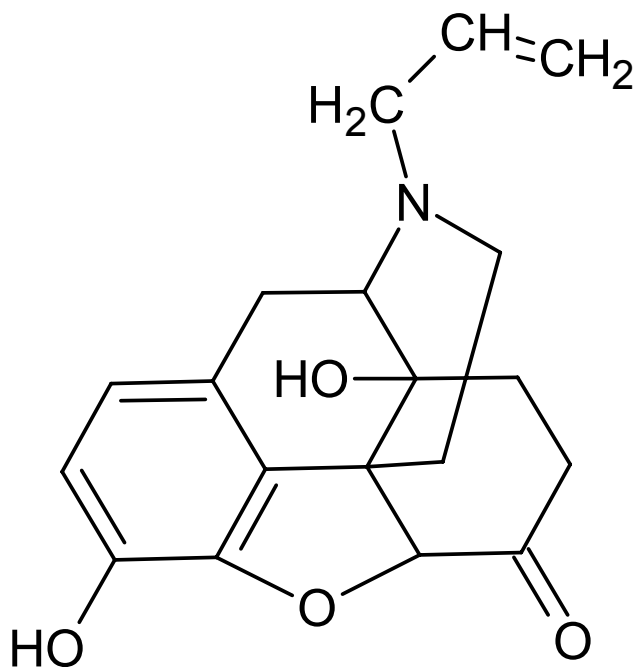
Obměna struktury:

- Etherifikací fenolické skupiny se snižuje analgetický účinek a klesá i návykovost, roste aktivita antitusická (kodein, ethylmorfin, folkodin)
- Etherifikace či esterifikace alkoholické skupiny – analgetický účinek se zvyšuje
- Etherifikace obou – snížení aktivity
- Oxidace alkohol. sk. – 4-5krát zesílí analgetický účinek
- Zavedení OH skupiny do polohy 14 – zvýšení účinku
- Pozitivní vliv na účinek také hydrogenace dvojně vazby v kruhu C

Morfin a jeho deriváty

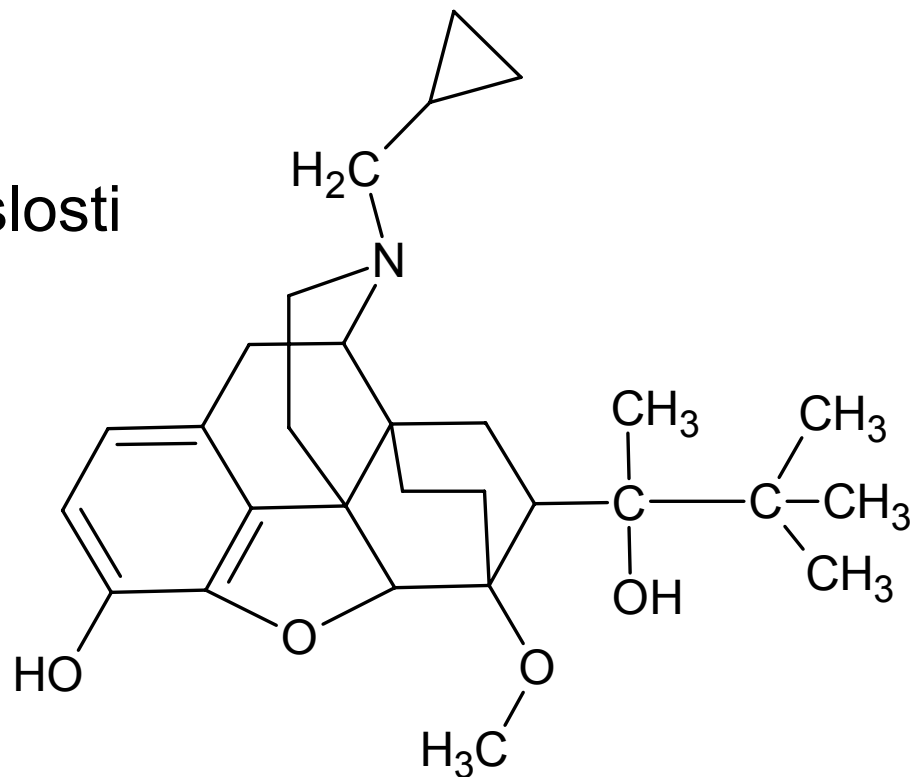
- Výměna methylové skupiny na dusíku za alkylový zbytek vede k látkám s antagonistickým či alespoň dualistickým působením (v alkylech násobná vazba či cyklický útvar)
- **Naloxon** - antagonistista

nalbupin – agonista na κ -rec., antag. na μ -rec.



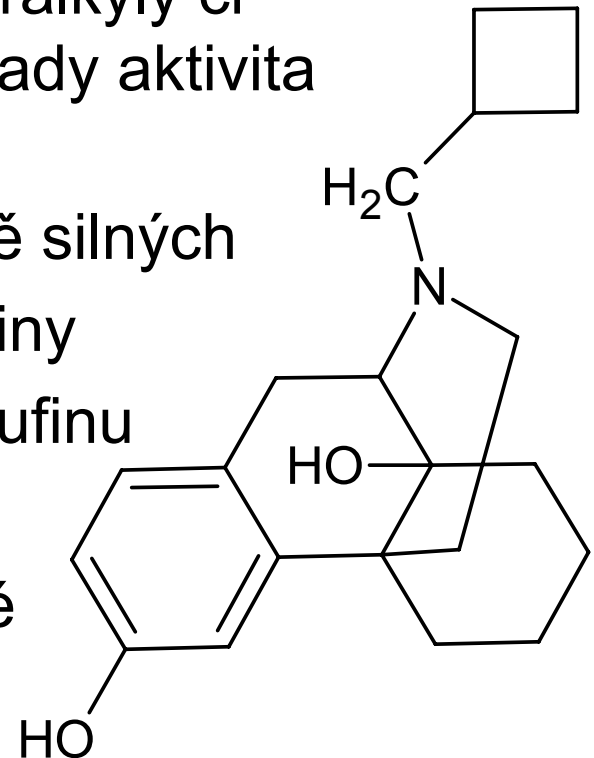
Morfin a jeho deriváty

- Buprenorfin – jediný klinicky využívaný parciální agonista μ - opioidních receptorů
 - silný first-pass efekt → parenterální či sublinguální podání, působí 6-8 hodin
 - chronické i akutní bolesti
 - substituční terapie při závislosti



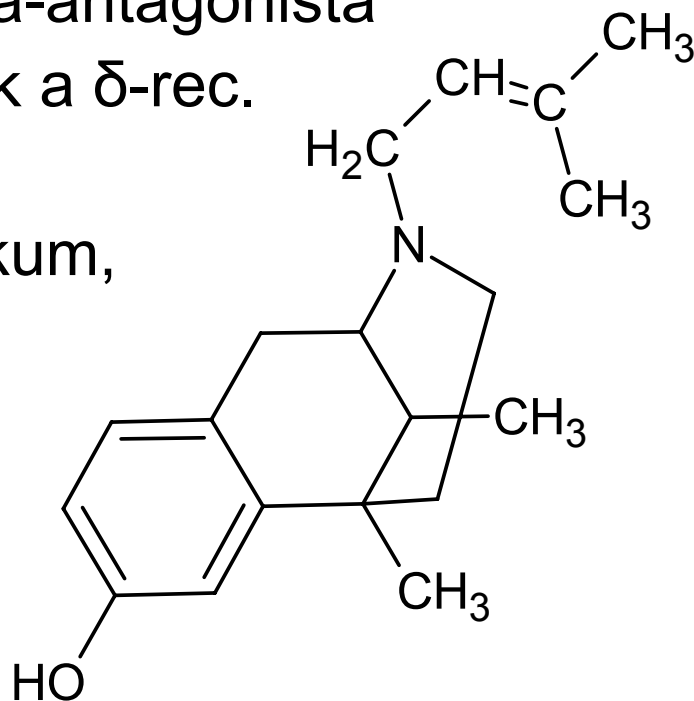
Deriváty morfinanu

- Morfinan sám je prakticky neúčinný
- N-methylderivát má asi pětinu aktivity morfinu
- OH skupina v poloze 3 aktivitu dále zvyšuje
- Náhradou CH_3 skupiny na dusíku za aralkyly či cykloalkyly se na rozdíl od morfinové řady aktivita zvyšuje
- **Butorfanol** – vhodný k tlumení středně silných bolestí, účinek trvá 3-4 hodiny
 - oproti buprenorfinu a nalbufinu vyšší sedativní působení
 - riziko závislosti velmi malé



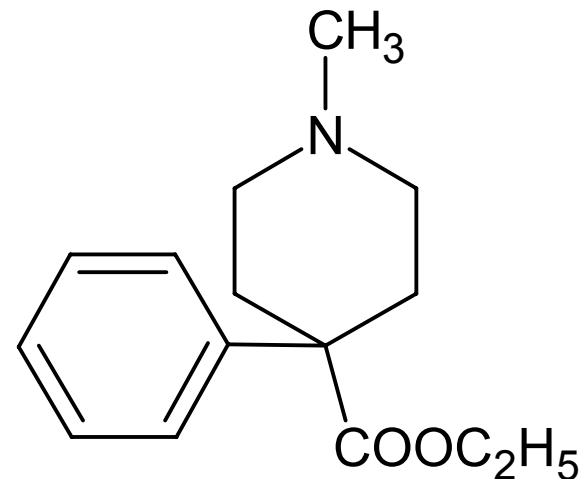
Deriváty 6,7-benzomorfanu

- C kruh morfinu je pouze naznačen CH_3 skupinami v polohách 5 a 9 – zajištění kvarternosti centrálního uhlíku
- Účinnější látky – fenolický hydroxyl
- **Pentazocin** – smíšený agonista-antagonista
 - antag. na μ -rec., agonista na κ a δ -rec.
 - min. riziko závislosti
 - po p.o. podání slabé analgetikum, zvýšení účinku parenterálně
 - NÚ: halucinace, divoké sny (aktivace σ -rec.)



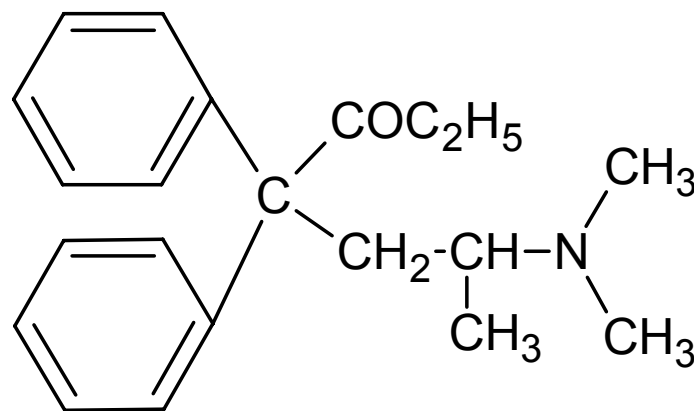
Deriváty 4-fenylpiperidinu

- Praktické uplatnění i látky s modifikovanou hydroxylovou či ethoxykarbonylovou skupinou v poloze 3 aromatického jádra
- **Pethidin** - původně syntetizován jako spasmolytikum atropinové řady
 - silné opioidní analgetikum
 - lehce nižší účinek a kratší doba působení než u morfinu
 - mírné spasmolytické účinky
 - KI – IMAO
 - parenterální i p.o. podání



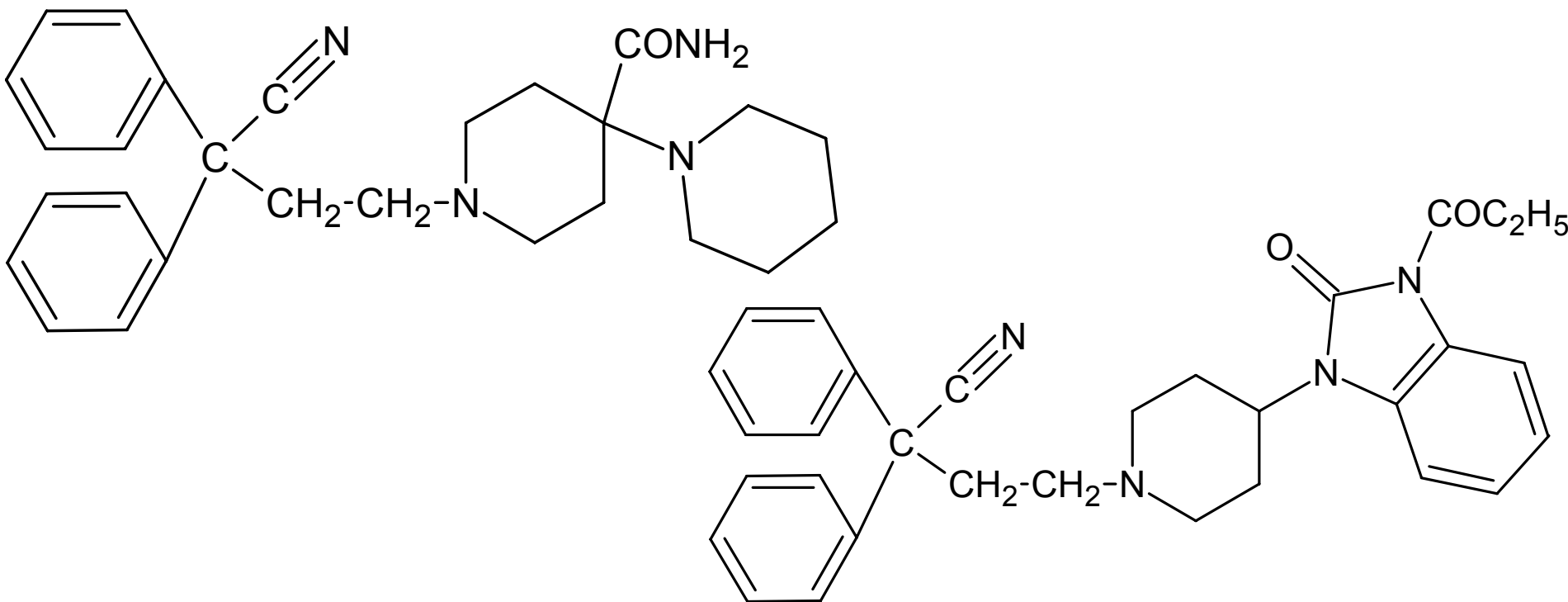
Deriváty 3-fenylpropylaminu

- Výhodnější vlastnosti mají der. 3,3-difenylpropylaminu, resp. 3-benzyl-3-fenylpropylaminu
- **Methadon** – původně syntetizován jako spasmolytikum
 - přeskupení bazické části molekuly, esterová skupina nahrazena stabilnější ketonickou
 - podstatně účinnější a méně toxický je levotočivý izomer
 - silné analgetikum
 - substituční terapie závislosti (na heroinu)
 - delší působení, p.o.



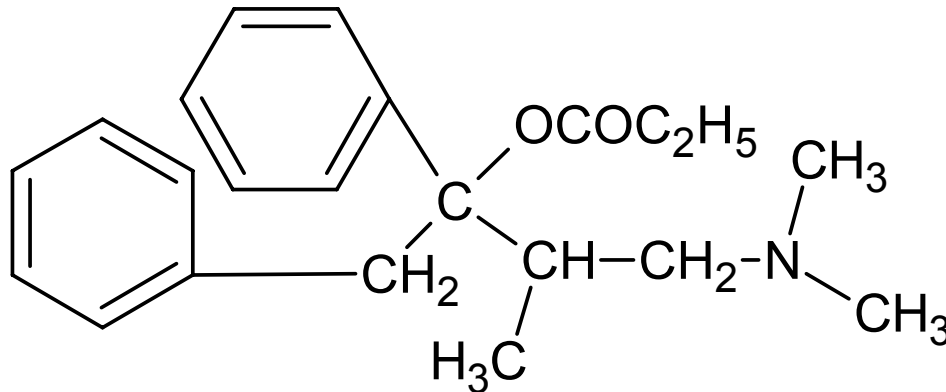
Deriváty 3,3-difenylpropylaminu

- Náhrada reaktivní ketonické skupiny za amidovou či dehydratací vzniklou nitrilovou skupinu
- **Piritramid, bezitramid** – liší se bazickou částí molekuly - silná analgetika s dlouhou dobou účinku



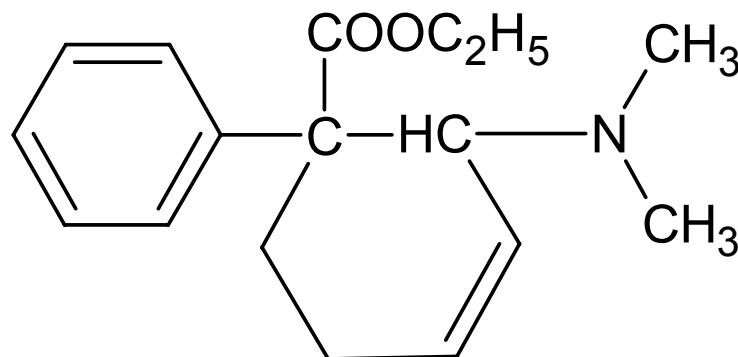
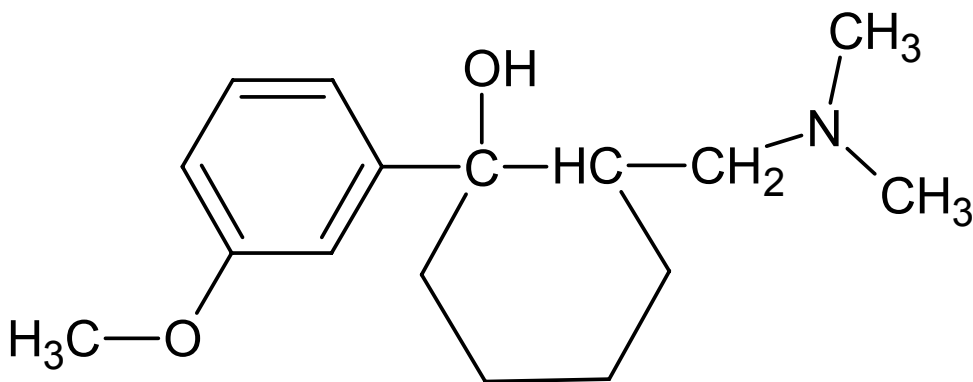
Deriváty 3-benzyl-3-fenylpropylaminu

- **Dextropropoxyfen** – slabé analgetikum, poloviční účinnost ve srovnání s kodeinem, kombinace s periferně působícími analgetiky (levopropoxyfen – antitusikum)



Deriváty 3-fenylpropylaminu

- Spojovací řetězec mezi aromatickou částí a bazickým dusíkem je zapojen do vhodného cyklického útvaru
- **Tramadol** – nejpoužívanější
 - lze užívat p.o., 6x nižší účinek než u morfinu
 - délka účinku 4-6 hodin
 - velmi malý výskyt NÚ
- **Tilidin** – nesplňuje požadavek na vzdálenost mezi kvarterním uhlíkem a bazickým dusíkem
- Atypické opioidy (smíšený opioidní i neopoidní MÚ)

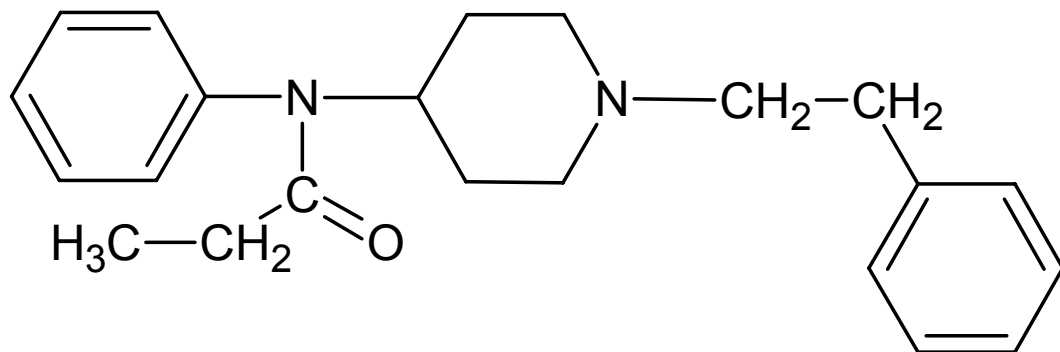


Anodyna anilidového typu

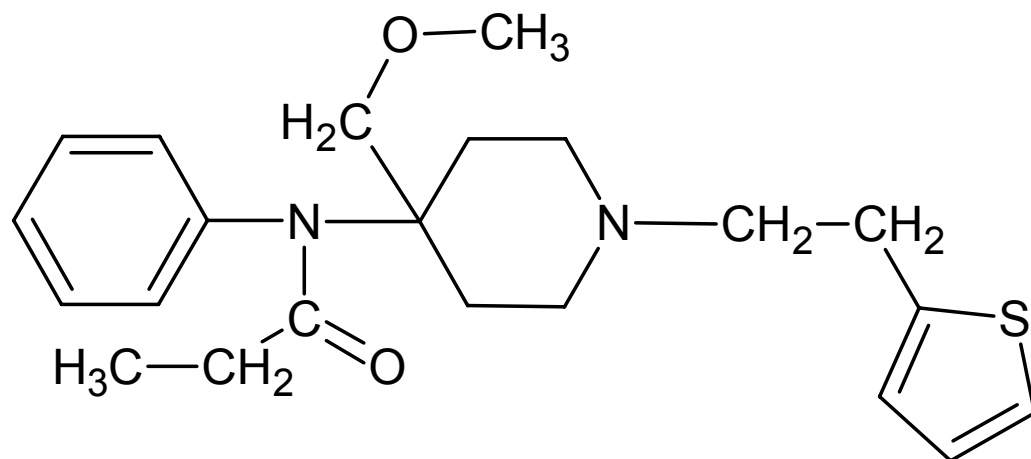
- Centrální uhlíkový atom je nahrazen terciárním nebazickým dusíkem
- **Fentanyl** – nejvíce odlišení od morfinové struktury: centrální dusík a tříčlankový spojovací řetězec na bazický dusík
- **Sufentanyl**
 - Nejúčinnější opioidní analgetika, vysoká selektivita k μ -rec.
 - Vysoce lipofilní → rychlý průnik do CNS
 - Krátkodobý a silný analgetický účinek, minimální ovlivnění kardiovaskulárních funkcí → anesteziologie (neuroleptanalgezie)
 - Transdermální léčivé formy

Anodyna anilidového typu

- **Fentanyl**

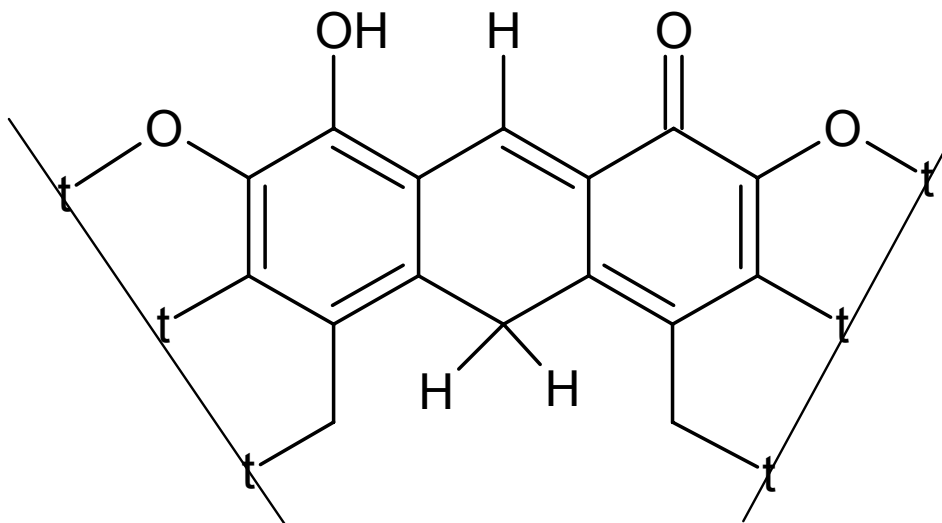


Sufentanyl



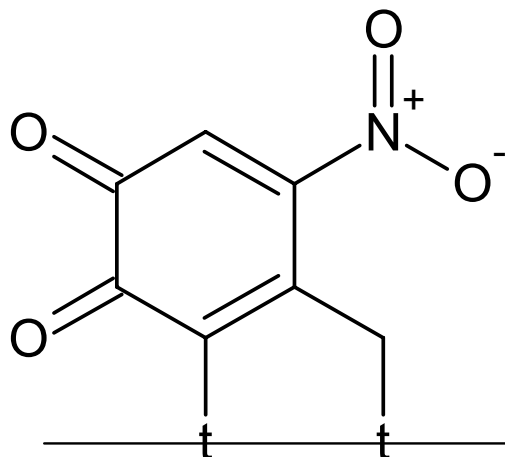
Kontrola totožnosti

- Skupinovou reakcí je tzv. **Marquisova reakce**
 - kondenzace dvou molekul léčiva působením formaldehydu v prostředí kys. sírové, tento produkt se dále protonizuje na rezonančně stabilizovaný karbonium-oxoniový ion, který je charakteristicky zbarvený (dle barvy lze rozlišit různé deriváty morfinu)



Kontrola totožnosti

- Další skupinová reakce se provádí zahřátím léčiva s kys. sírovou, dochází k rozštěpení alkoxyskupiny na C₃ za vzniku fenolické skupiny, současně se štěpí epoxidický můstek a vzniká druhá fenolická skupina na C₄. Reakční produkt se dokazuje s kys. dusičnou, kdy dochází k oxidaci obou skupin na ketonické a současné nitraci. Výsledný produkt je charakteristicky zbarven.



Kontrola totožnosti

- Další důkazy jsou založeny na oxidaci morfinu různými oxidačními činidly, kdy se dvě molekuly morfinu spojí do molekuly pseudomorfinu, který se dále dokazuje, např. se síranem měďnatým v prostředí amoniaku → červené komplexy, s hexakyanoželezitanem draselným → modré komplexy
- **Pethidin** – reakce s trinitrofenolem → žlutá sraženina → určení teploty tání
- **Methadon** – teplota tání
- **Dextropropoxyfen** – specifická optická otáčivost
- Dále IČ a UV spektra, teplota tání

Antitusika

Antitusika

= léčiva tlumící kašel

- Odůvodněno jen pokud je kašel neúčelný (nesměřuje k odstranění hlenu)
- Diagnostické či chirurgické zákroky na dolních cestách dýchacích
- I: úporné stavy suchého, dráždivého kašle
- Užívat jen po nezbytně dlouhou dobu

Antitusika kodeinového typu

- Centrální mechanismus účinku: snižují citlivost centra pro kašel
- Často také analgetický účinek
- Ve vysokých dávkách mohou vést k útlumu dechu
- Účinnější než nekodeinová antitusika
- Riziko závislosti při dlouhodobém podávání
- Etery na fenolické skupině, oxidace sekundární alkoholické skupiny v poloze C₆, hydrogenace dvojně vazby na C₇, zavedení hydroxylu do polohy C₁₄

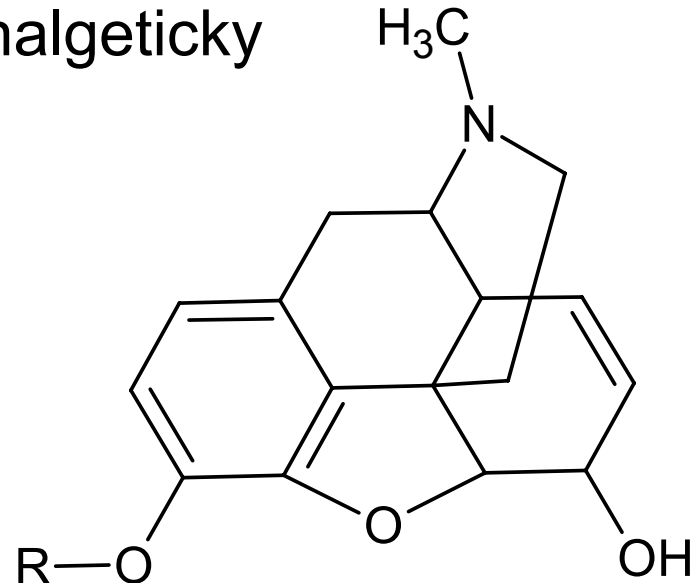
Antitusika kodeinového typu

Kodein (R = CH₃) – velmi účinný, také analgetikum

- porovnávání účinku ostatních antitusik
- NÚ: zácpa, nauzea, útlum dechového centra, retence moči, euforie, sedace

Etylmorfin – výraznější antitusický účinek než kodein

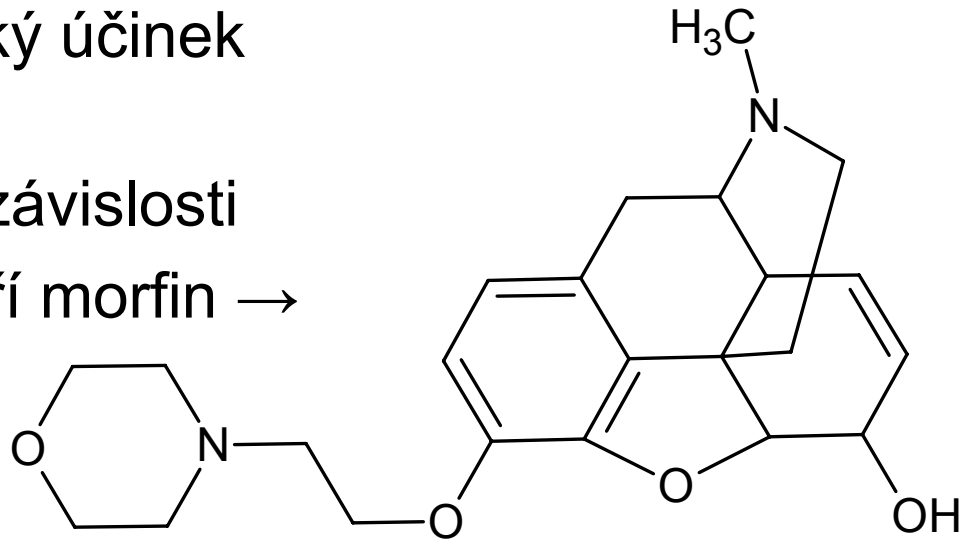
- ve vyšších dávkách působí analgeticky (může vést k závislosti)



Antitusika kodeinového typu

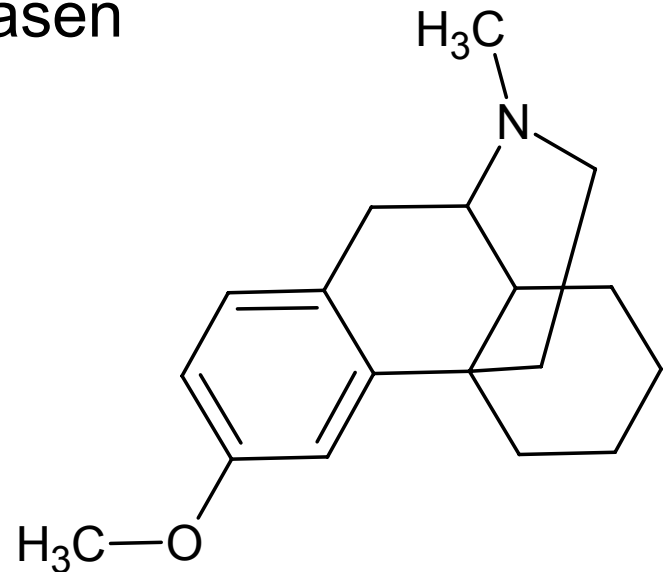
Folkodin – silnější antitusický účinek než kodein

- nižší výskyt NÚ, i riziko závislosti
- metabolismem se netvoří morfin → nemá analgetické účinky



Dextrometorfan – velmi dobře snášen

- nemá analgetický účinek
- netlumí dechové centrum
- riziko závislosti minimální
- nevyvolává zácpu



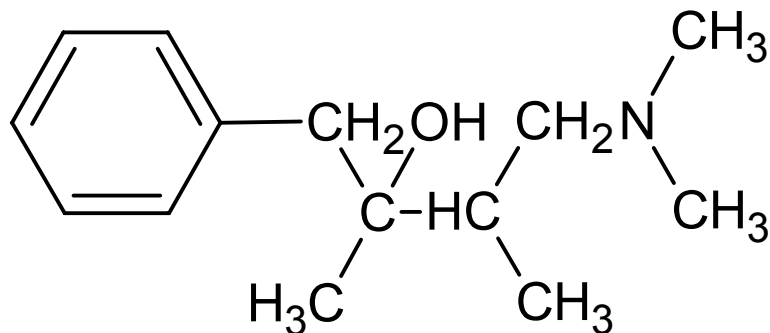
Nekodeinová antitusika

- Syntetické látky působící buď centrálně (butamirát, pentoxyverin, klobutinol) nebo periferně (prenoxdiazin)
- Látky s centrálním účinkem většinou také účinek periferní
- Netlumí dechové centrum
- Nemají analgetické účinky
- Nevzniká na ně závislost
- Podání p.o.

Nekodeinová antitusika

Klobutinol – derivát fenylalkylaminu

- místně znecitlivující účinky
- NÚ: poruchy bdělosti, GIT potíže
- p.o. i injekční forma
- v ČR pro nebezpečí vyvolání srdečních arytmií stažen z trhu (podzim 2007)



Nekodeinová antitusika

- Deriváty kys. fenylloctové

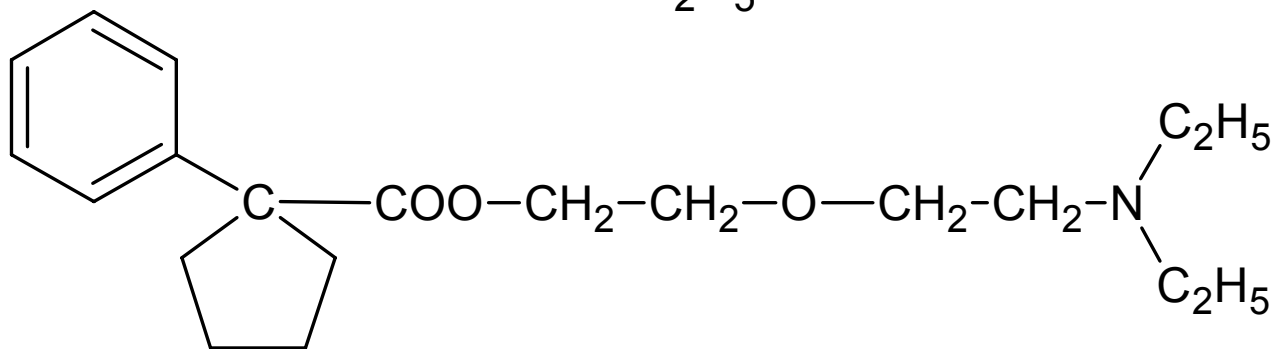
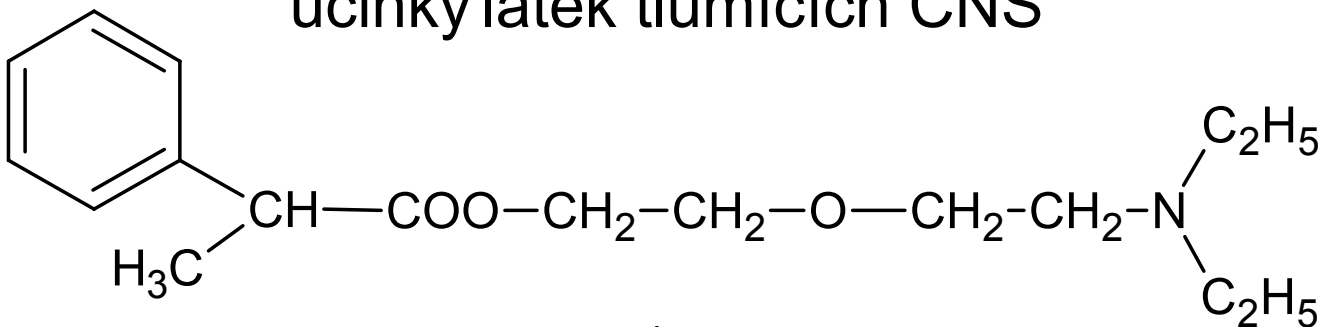
- bazické estery (diethylaminoethoxyethanol)

butamirát – velmi účinný, velmi dobře tolerovaný (i děti)

- velmi málo NÚ: GIT potíže, nechutenství

pentoxyverin – nižší antitusická aktivita

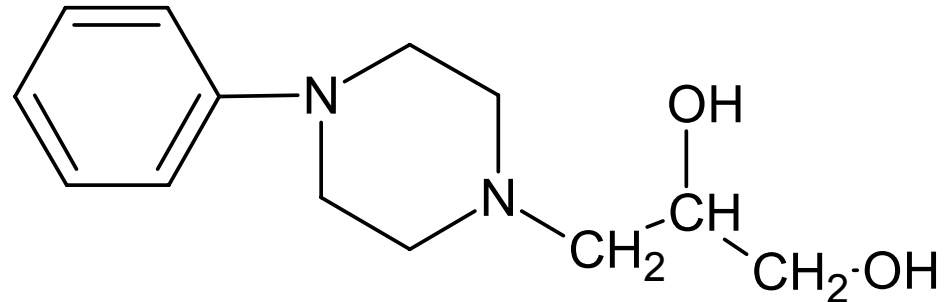
- může vyvolat únavu a ospalost, zvyšuje sedativní účinky látek tlumících CNS



Nekodeinová antitusika

Dropropizin – velmi podobné vlastnosti jako butamirát

- nepodávat při těžších poruchách funkce jater



Prenoxdiazin

- nižší účinnost
- při dlouhodobém užívání možnost vzniku závislosti
- anestezie bronchiální sliznice
- usnadňuje expektoraci

