

# Inovace bakalářského studijního oboru Aplikovaná chemie

<http://aplchem.upol.cz>

CZ.1.07/2.2.00/15.0247

Tento projekt je spolufinancován  
Evropským sociálním fondem a státním  
rozpočtem České republiky.



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost



OKRESNÍ HOSPODÁŘSKÁ  
KOMORA OLOMOUC

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Analgetika – anodyna



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace bakalářského  
studijního oboru Aplikovaná  
chemie

# 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 míšní → 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:  $\mu$  (mí),  $\kappa$  (kappa),  $\delta$  (delta)  
(receptory  $\sigma$  (sigma) zprostředkují psychomimetické účinky, ale nejsou opioidními receptory)
- Rozdíly v účinku opioidních analgetik lze vysvětlit různou afinitou k jednotlivým typům receptorů
  - $\mu$ -rec. – supraspinální analgezie, mióza, útlum dýchání, euforie, závislost
  - $\kappa$ -rec. – spinální analgezie, dysforie, sedace
  - $\delta$ -rec. – spinální analgezie (velmi silná), útlum dýchání

# Endogenní opioidní peptidy

- $\beta$ -endorfin, dynorfiny, enkefaliny
- **$\beta$ -endorfin** – vzniká z pro-opiomelanokortinu, který se štěpí na ACTH, melanocyty stimulující hormon a  $\beta$ -lipotropin (obsahuje sekvenci met-enkefalinu a  $\beta$ -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  $\mu$ -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 směšení agonisté-antagonisté

- vznik snahou získat látky silně potlačující bolest, ale nevyvolávající závislost
- odlišná aktivita a afinita k jednotlivým podtypům rec.
- spinální analgezie prostřednictvím  $\kappa$ -receptorů, na  $\mu$ -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**
- směšení: **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 opiody
  - odvykací léčba
  - **naloxon, naltrexon**

# Účinky na CNS

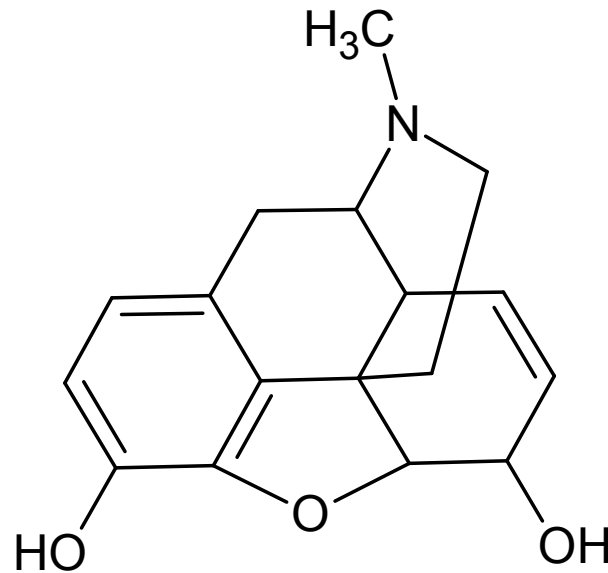
- Analgetický účinek – lépe tlumí těžké stálé bolesti
  - selektivní, neoslabuje vnímání jiných senzitivních podnětů
  - provázen emočním zklidněním, odstranění napětí, strachu, pocit spokojenosti, dobrá nálada až euforie
  - sedace – již po terapeutických dávkách morfinu
- Útlum dechového centra – snižují citlivost dechového centra na tenzi  $\text{CO}_2$  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

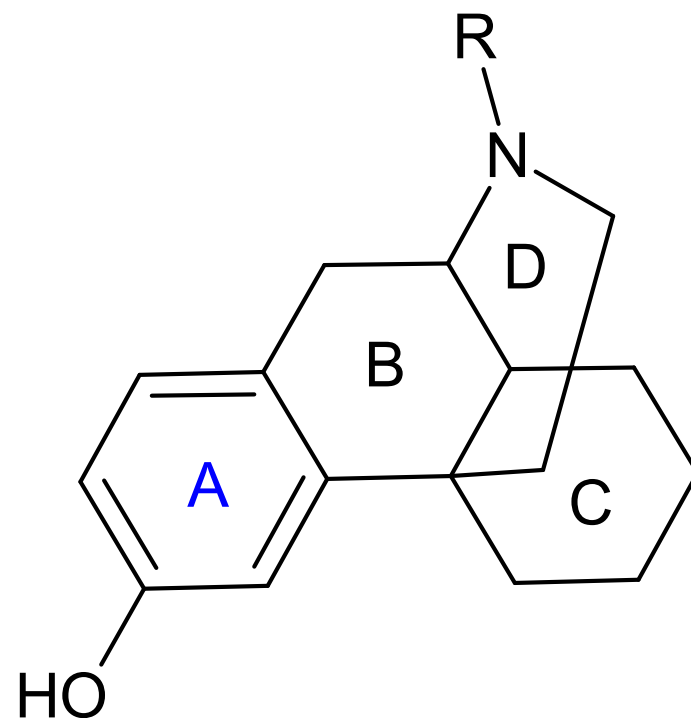
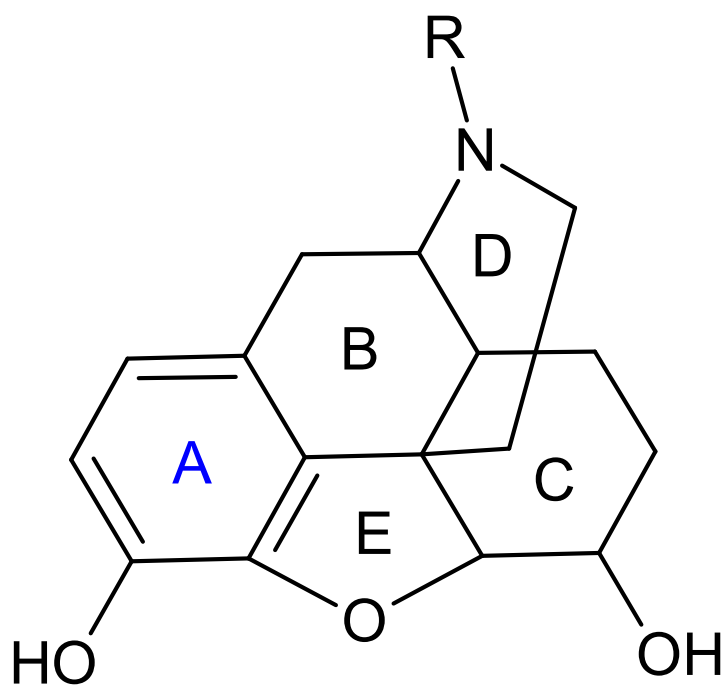
# Morfin

- 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  $\mu$ -rec. než  $\delta$ -rec.

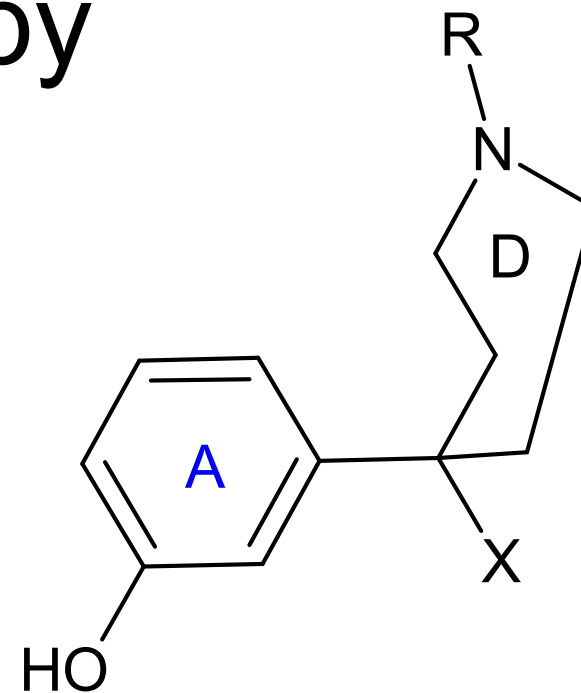
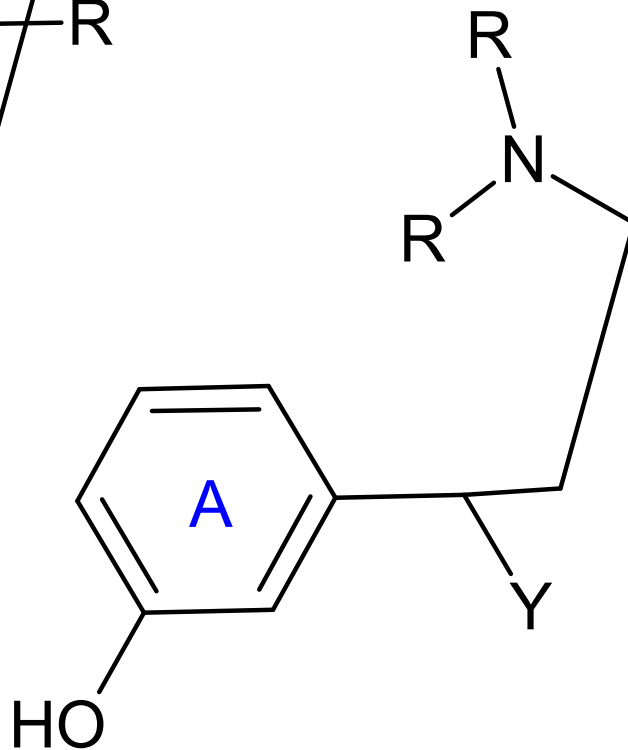
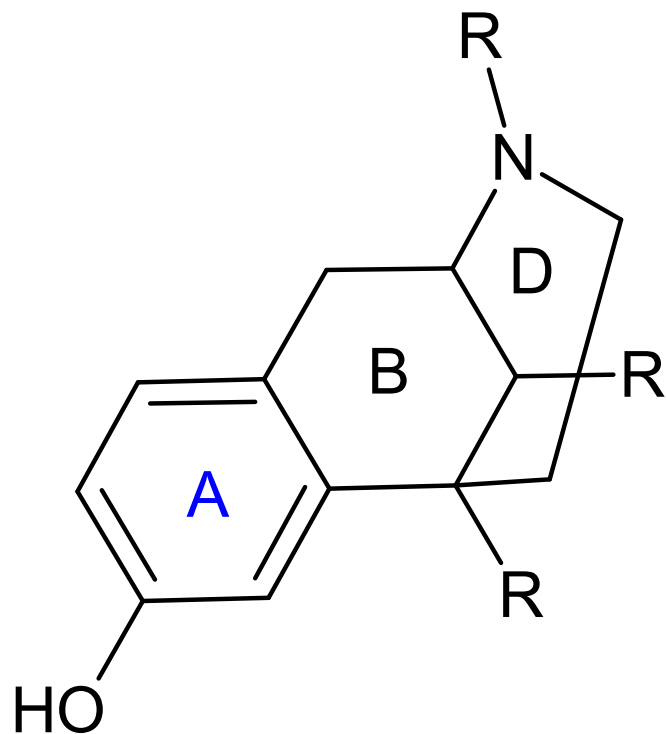


# Strukturální typy

- Odvozeny postupnou eliminací jednotlivých cyklů
- Morfiny → morfinany → benzomorfanany → fenylnorpipridiny → fenylnorpropylaminy
- 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  $\mu$ -rec. než  $\delta$ -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

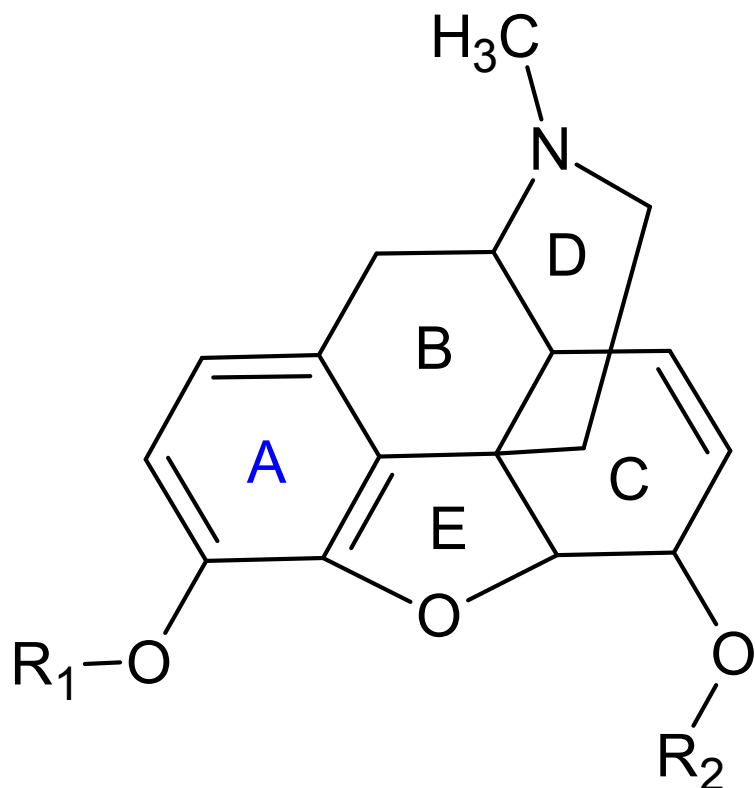
Morfin ( $R_1 = H, R_2 = H$ )

**Kodein** ( $R_1 = CH_3, R_2 = H$ )

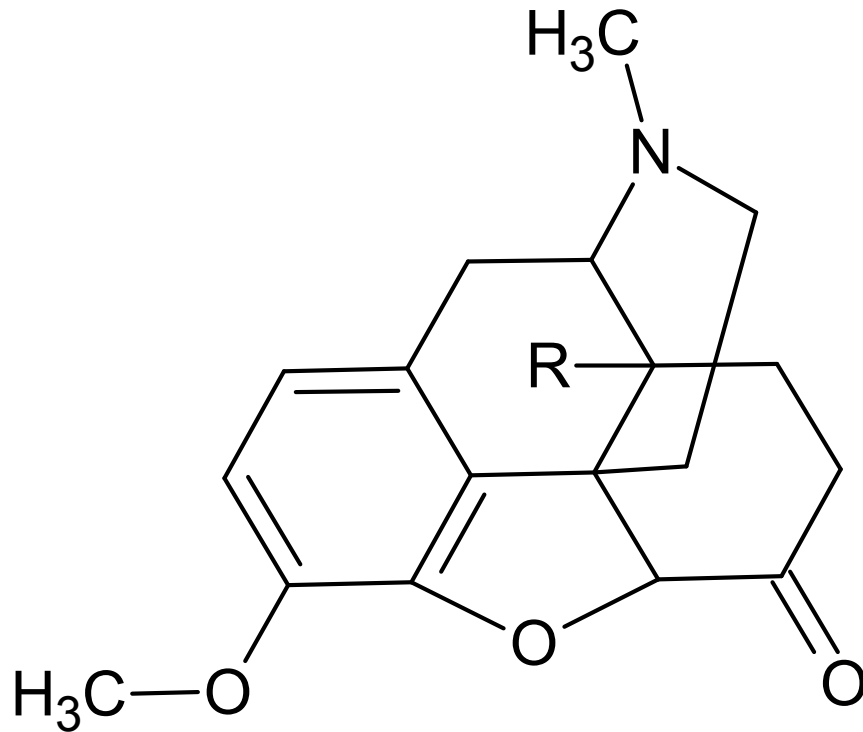
- přirozený alkaloid z opia
- v těle se metabolizuje z 10% na morfin
- silný antitusický účinek
- analgeticky v kombinaci s paracetamolem, kys. acetylsalic.
- riziko vzniku závislosti malé

Ethylmorfin ( $R_1 = C_2H_5, R_2 = H$ )

Heroin ( $R_1 = COCH_3, R_2 = COCH_3$ )



# Morfin a jeho deriváty



Hydrokodon (R = H)

Oxykodon (R = OH)

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

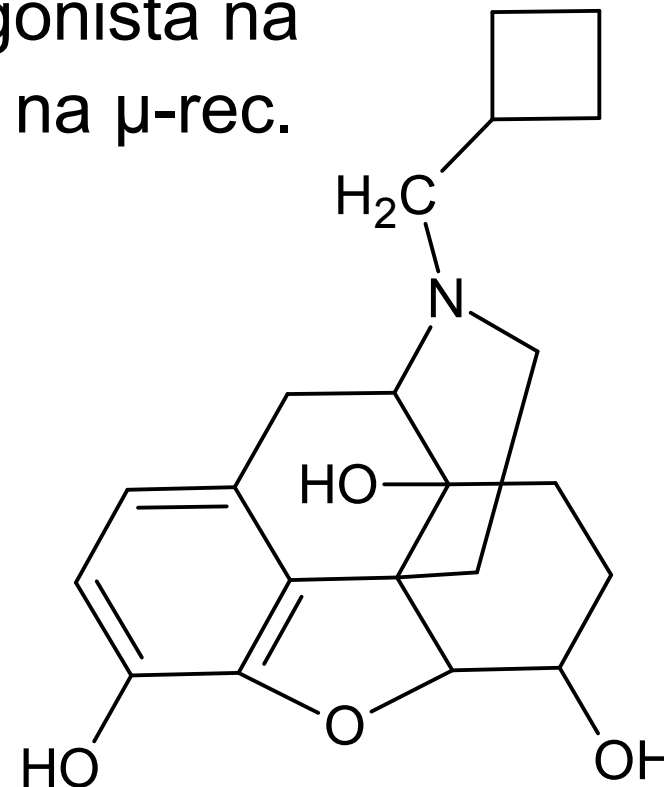
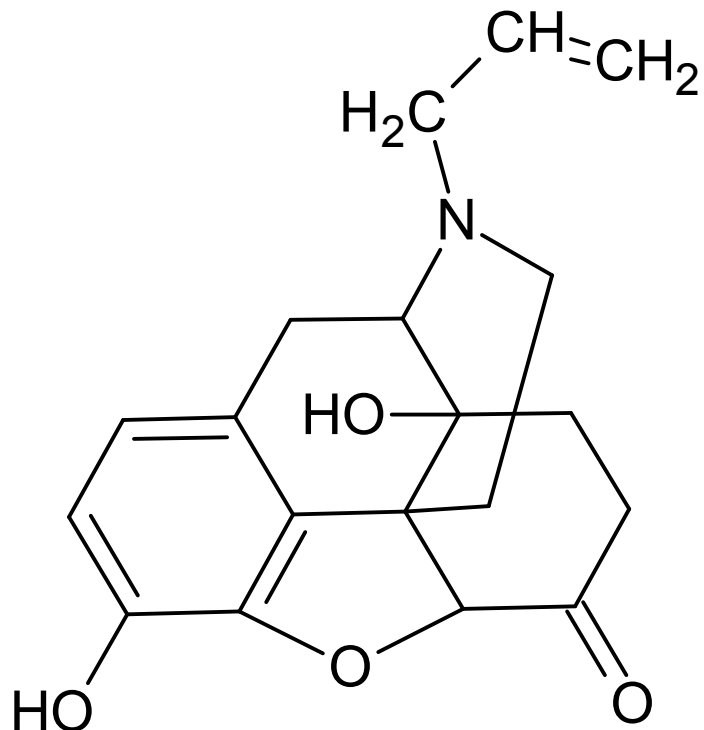
# Morfin a jeho deriváty

## 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

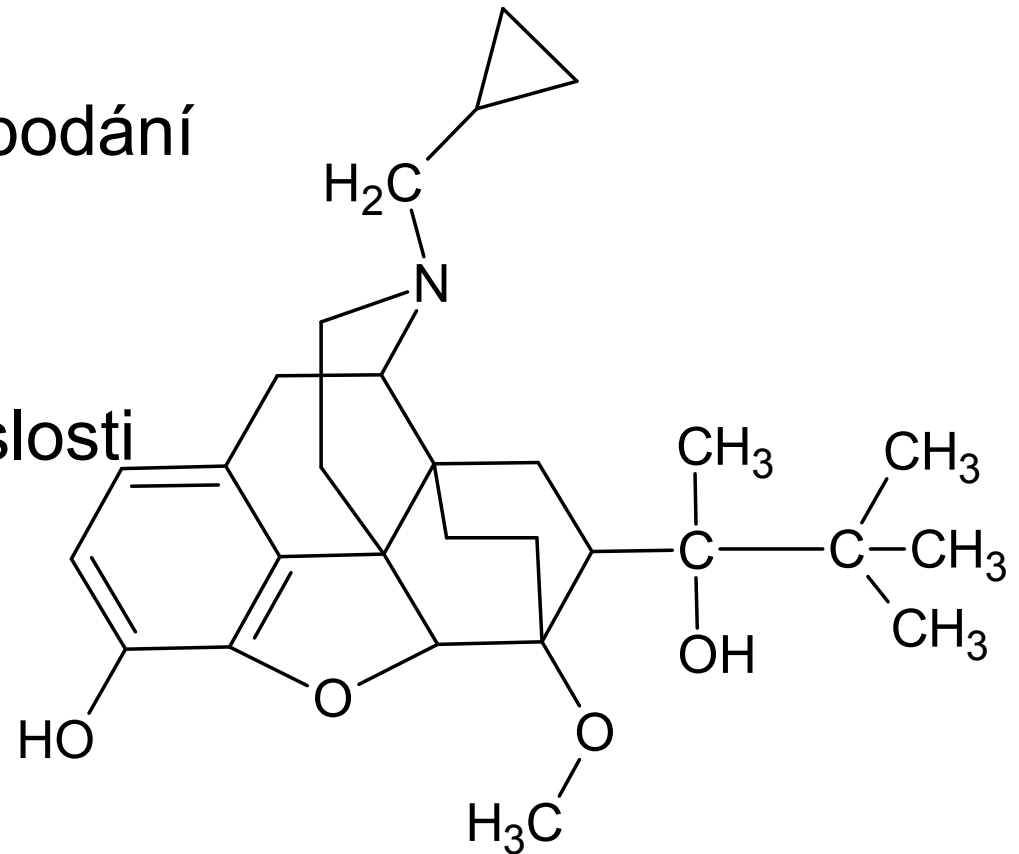
# Morfin a jeho deriváty

- 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 k-rec., antag. na  $\mu$ -rec.



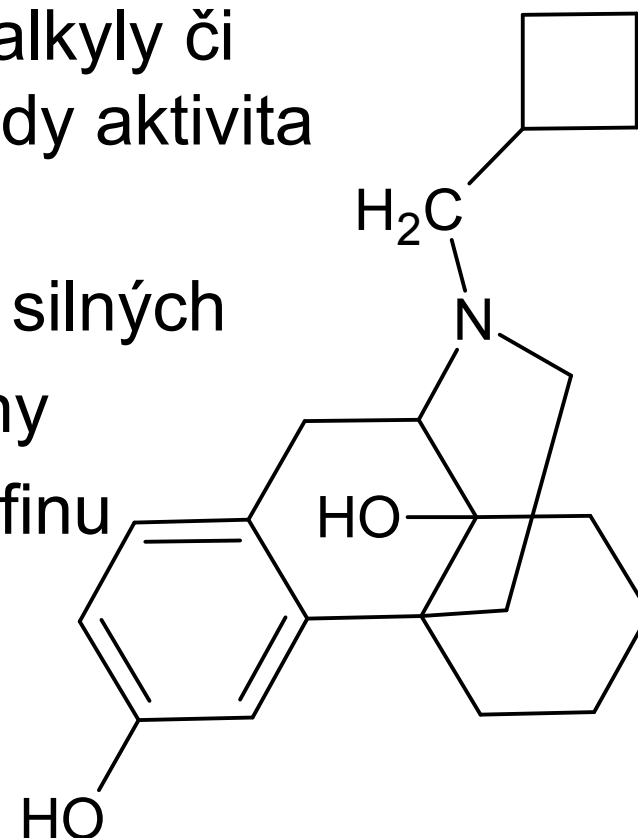
# Morfin a jeho deriváty

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



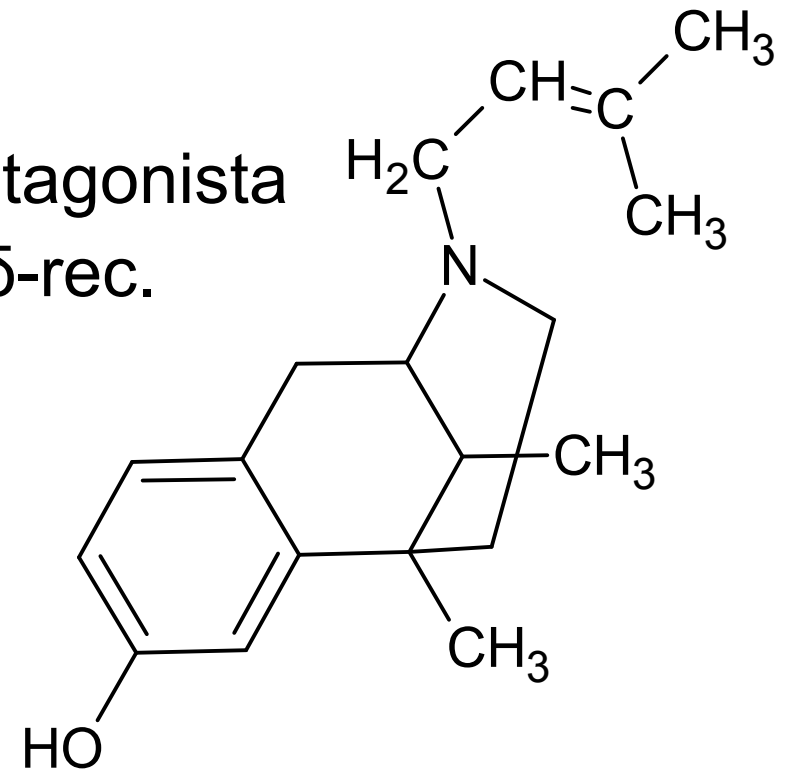
# Deriváty morfinanu

- Morfinan sám je prakticky neúčinný
- N-methylderivát má asi pětinu aktivity morfinu
- OH skupina v poloze 3 aktivitu dále zvyšuje
- Náhradou CH<sub>3</sub> 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

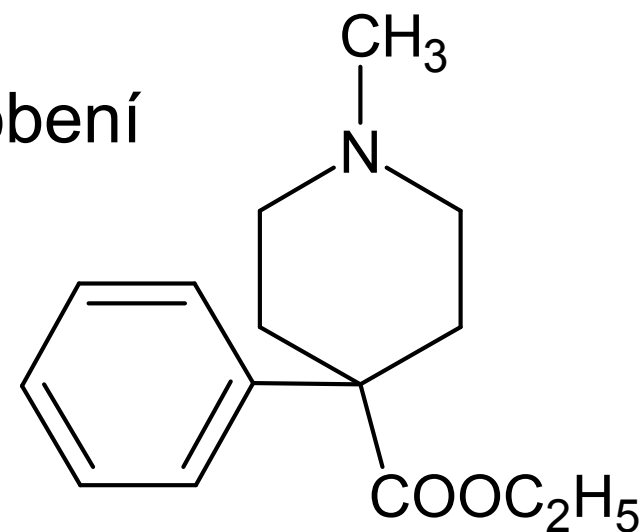
- C kruh morfinu je pouze naznačen  $\text{CH}_3$  skupinami v polohách 5 a 9 – zajištění kvarternosti centrálního uhlíku
- Účinnější látky – fenolický hydroxyl
- **Pentazocin** – smíšený agonista-antagonista
  - antag. na  $\mu$ -rec., agonista na  $\kappa$  a  $\delta$ -rec.
  - min. riziko závislosti
  - po p.o. podání slabé analgetikum, zvýšení účinku parenterálně
  - NÚ: halucinace, divoké sny (aktivace  $\sigma$ -rec.)





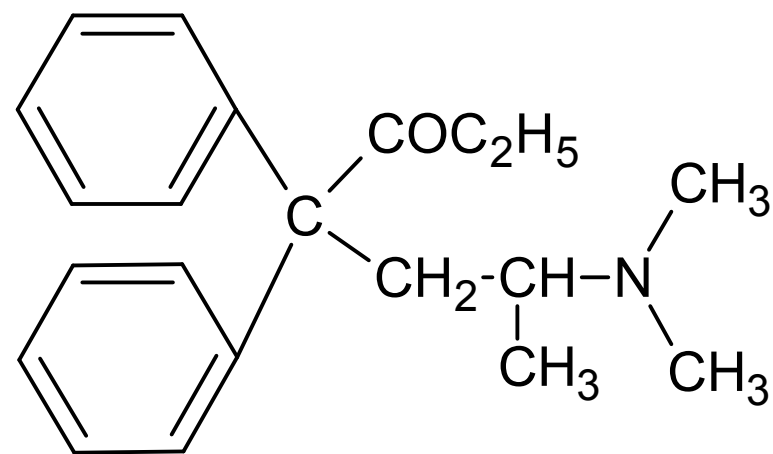
# Deriváty 4-fenylpiperidinu

- 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



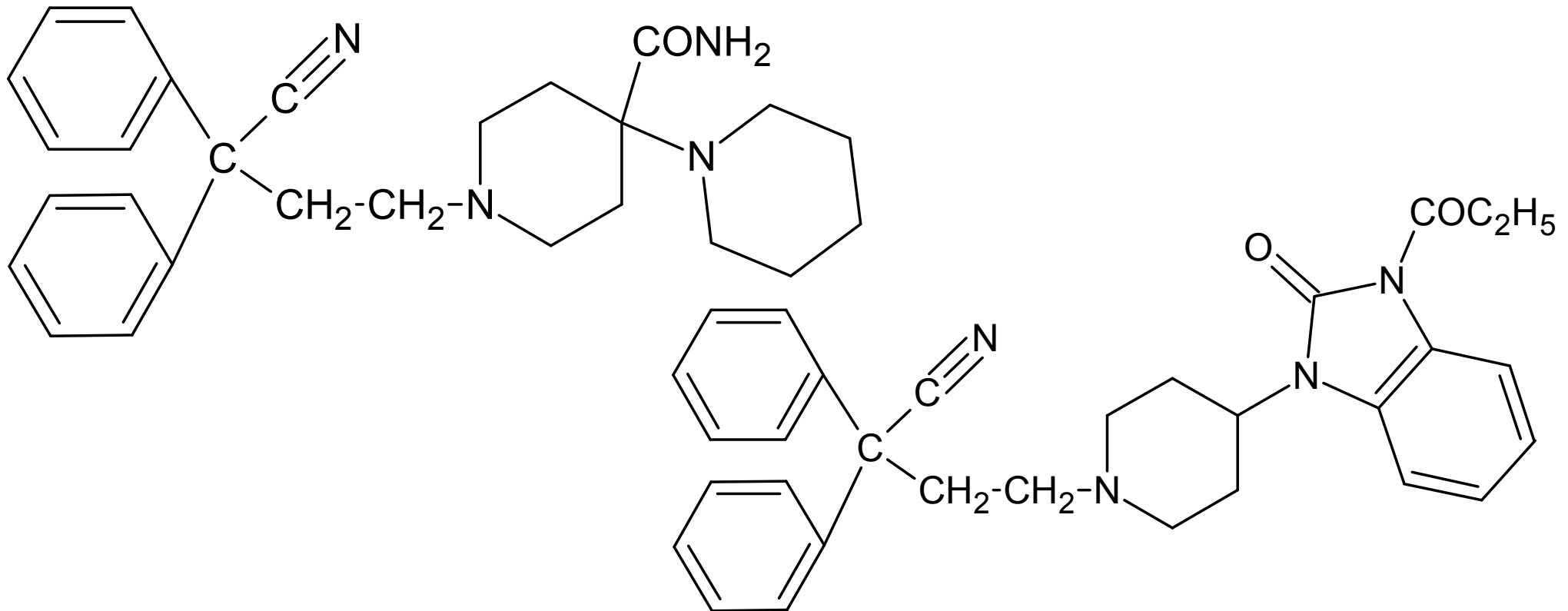
# Deriváty 3-fenylpropylaminu

- 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.



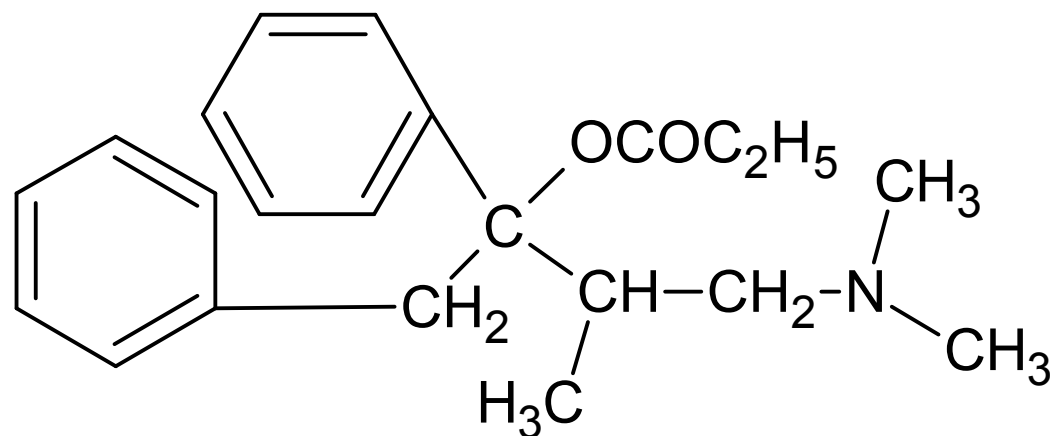
# Deriváty 3,3-difenyylpropylaminu

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



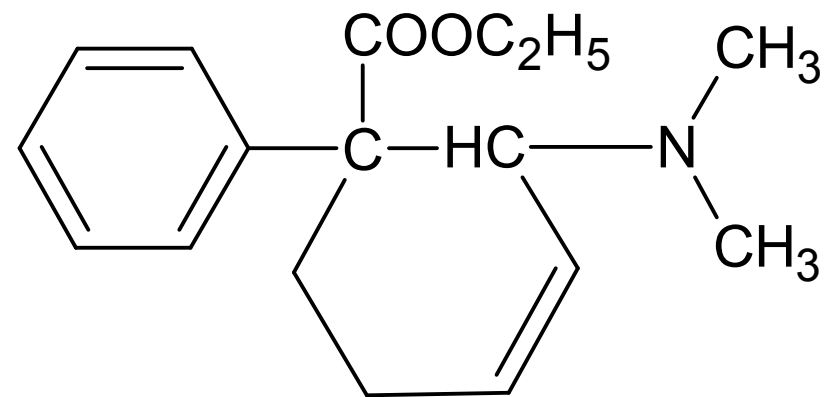
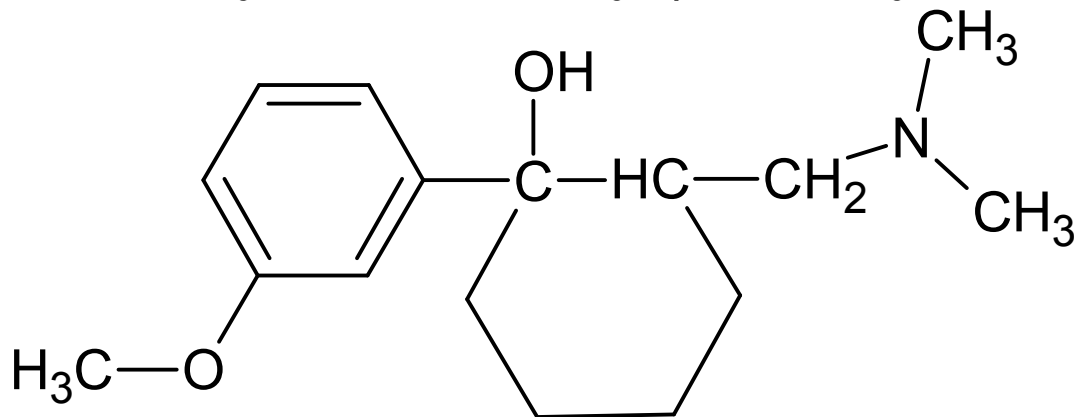
# Deriváty 3-benzyl-3-fenylpropylaminu

- **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 neopioidní MÚ)

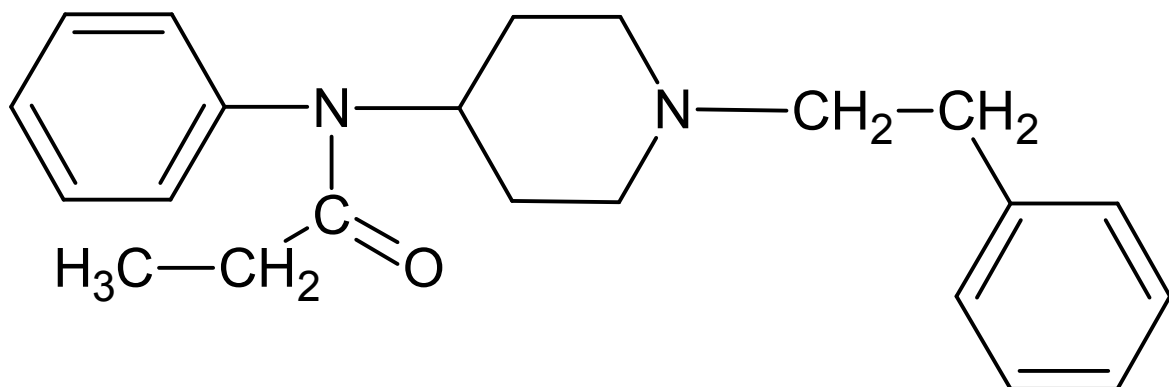


# Anodyna anilidového typu

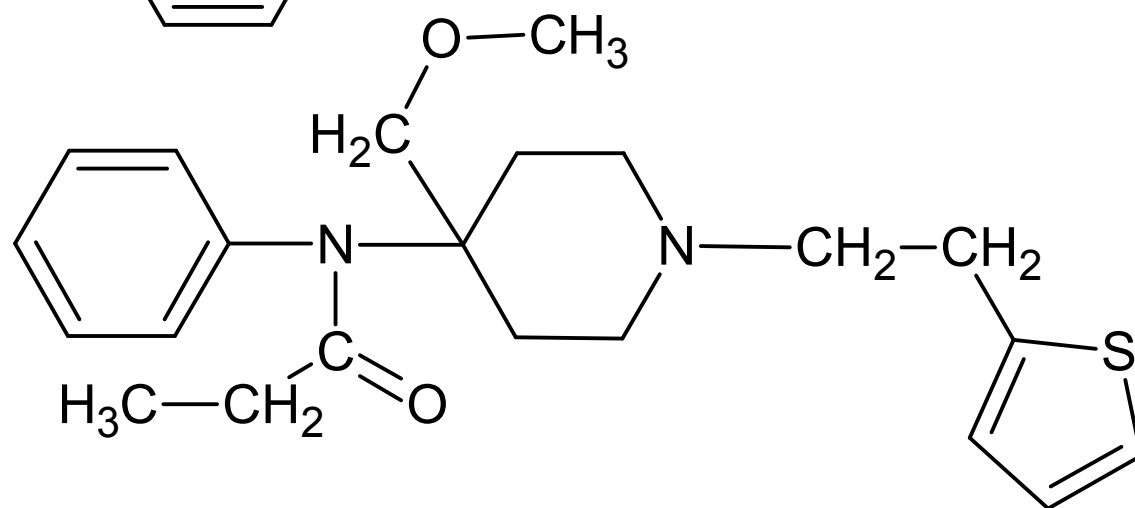
- Centrální uhlíkový atom je nahrazen terciárním nebazickým dusíkem
- **Fentanyl** – nejvíce odlišení od morfinové struktury: centrální dusík a tříčlankový spojovací řetězec na bazický dusík
- **Sufentanyl**
  - Nejúčinnější opioidní analgetika, vysoká selektivita k  $\mu$ -rec.
  - Vysoce lipofilní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

# Anodina anilidového typu

## • Fentanyl



## Sufentanyl



# Antitusika



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace bakalářského  
studijního oboru Aplikovaná  
chemie



# 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 C<sub>6</sub>, hydrogenace dvojně vazby na C<sub>7</sub>, zavedení hydroxylu do polohy C<sub>14</sub>

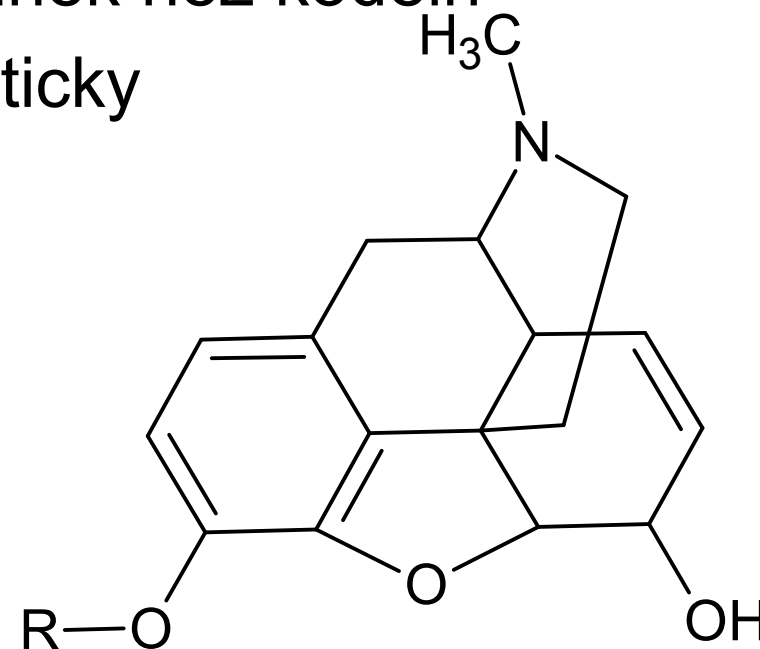
# Antitusika kodeinového typu

**Kodein** ( $R = \text{CH}_3$ ) – velmi účinný, také analgetikum

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

**Etylmorfin** – výraznější antitusický účinek než kodein

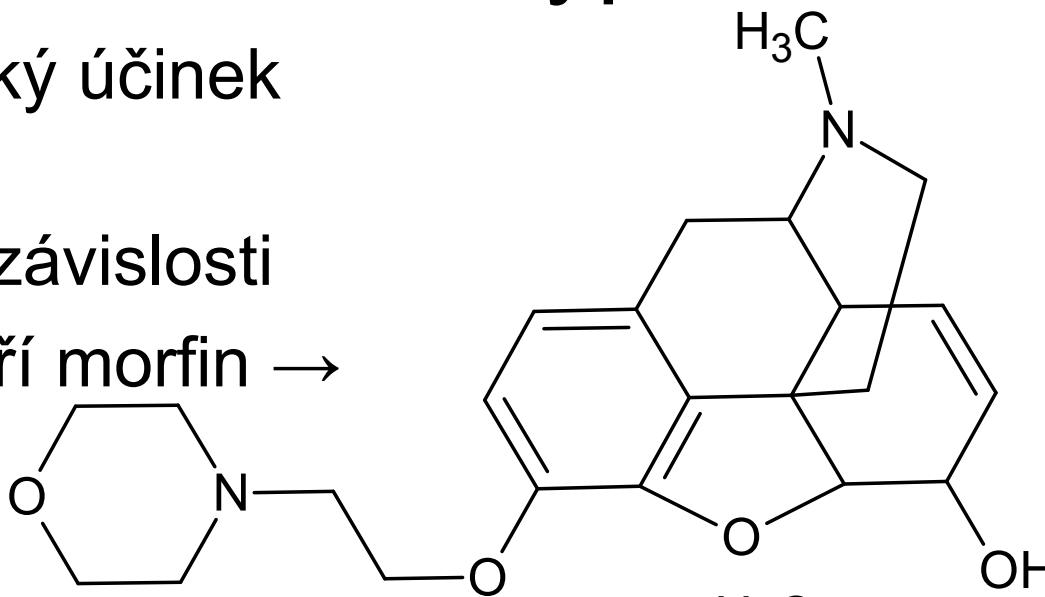
- ve vyšších dávkách působí analgeticky (může vést k závislosti)



# Antitusika kodeinového typu

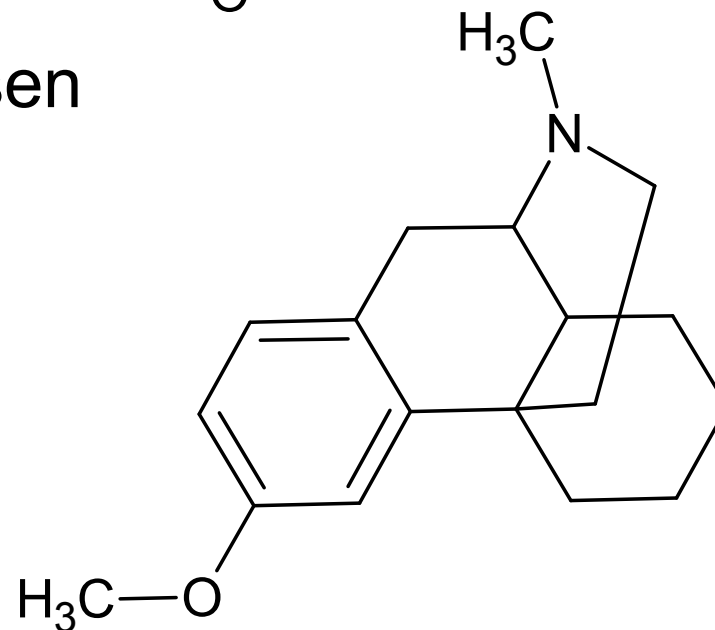
**Folkodin** – silnější antitusický účinek než kodein

- 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



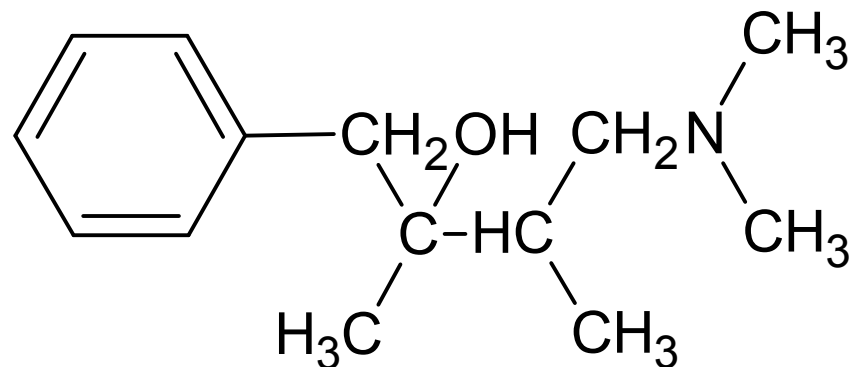
# Nekodeinová antitusika

- 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. fenyloctové

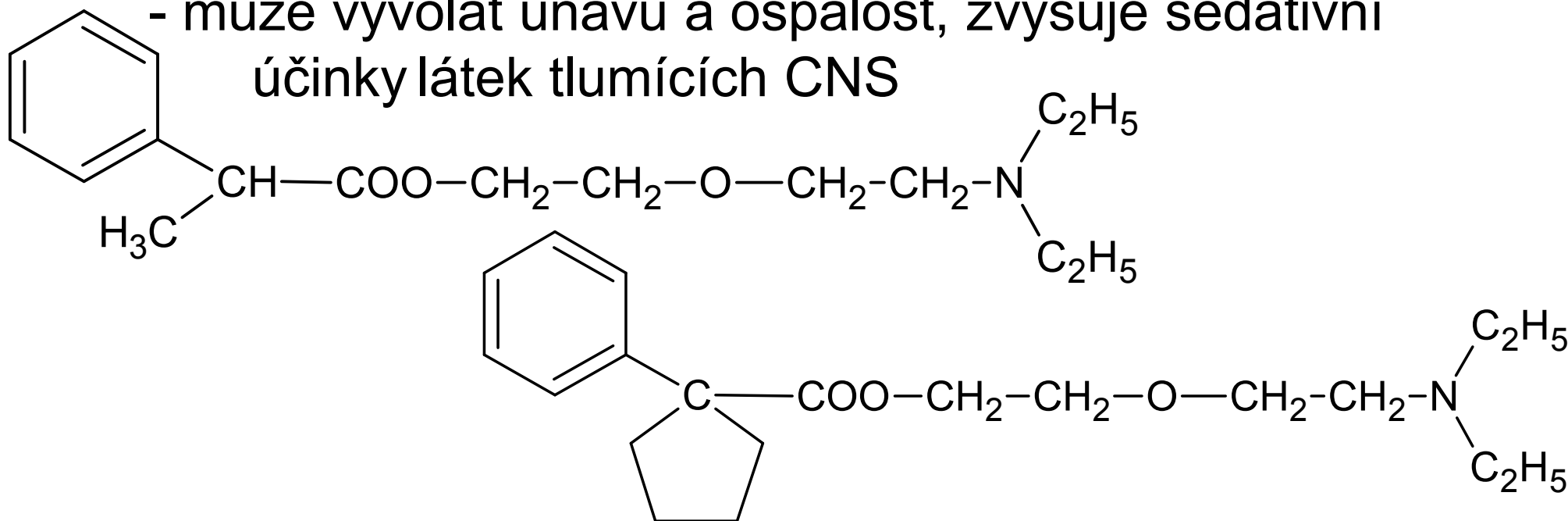
- bazické estery (diethylaminoethoxyethanol)

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

- velmi málo NÚ: GIT potíže, nechutenství

**pentoxyverin** – nižší antitusická aktivita

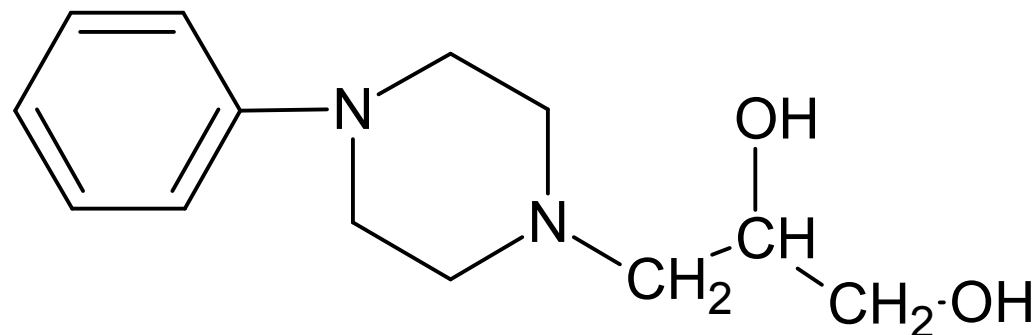
- může vyvolat únavu a ospalost, zvyšuje sedativní účinky látek tlumících CNS



# 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

