



Opiáty

Charakteristika



Pavel Krmenčík

VÝUKOVÝ TEXT



**Publikace vznikla a byla vydána pod odbornou
záštitou a koordinací:**



Centra adiktologie, PK 1. LF UK v Praze a VFN v Praze

Díky finanční podpoře:

**projektu Příprava a rozvoj denního magisterského studia oboru adiktologie
CZ.2.17/3.1.00/31430**



**Evropský sociální fond
Praha & EU: Investujeme do vaší budoucnosti**

**Tento projekt je financován Evropským sociálním fondem, státním rozpočtem České
republiky a rozpočtem hlavního města Praha.**

Výukový text

Opiáty - Charakteristika

Autor: Pavel Kremenčík

Centrum adiktologie

Obsah

Charakteristika opiátů/ opioidů a jejich účinky na člověka	3
Úvod	3
Farmakokinetika	4
Farmakodynamika	8
Účinky agonistů opioidních receptorů.....	9
Toxicita - předávkování.....	10
Účinky antagonistů opioidních receptorů	10
Návyk	10
Abstinenční syndrom	11
Použitá literatura	12

Charakteristika opiátů/ opioidů a jejich účinky na člověka

Úvod

Jako opioidy jsou označovány látky, které byly původně izolovány z opia a další látky, které mají po farmakologické stránce účinky příbuzné právě účinkům morfinu (Cit01,Cit03). Opium je zaschlá šťáva získávaná nařezáváním nezralých makovic máků setého (*Papaver somniferum*), která obsahuje několik desítek alkaloidů, které se chemicky dělí do několika skupin (Cit02,Cit03).

Skupina fenantrenová: morfin (10%), kodein (0,5%), thebain (0,2%)

Skupina izochinolinová: papaverin (0,8%), narkotin (6%)

Ostatní alkaloidy: laudanin, laudanozid

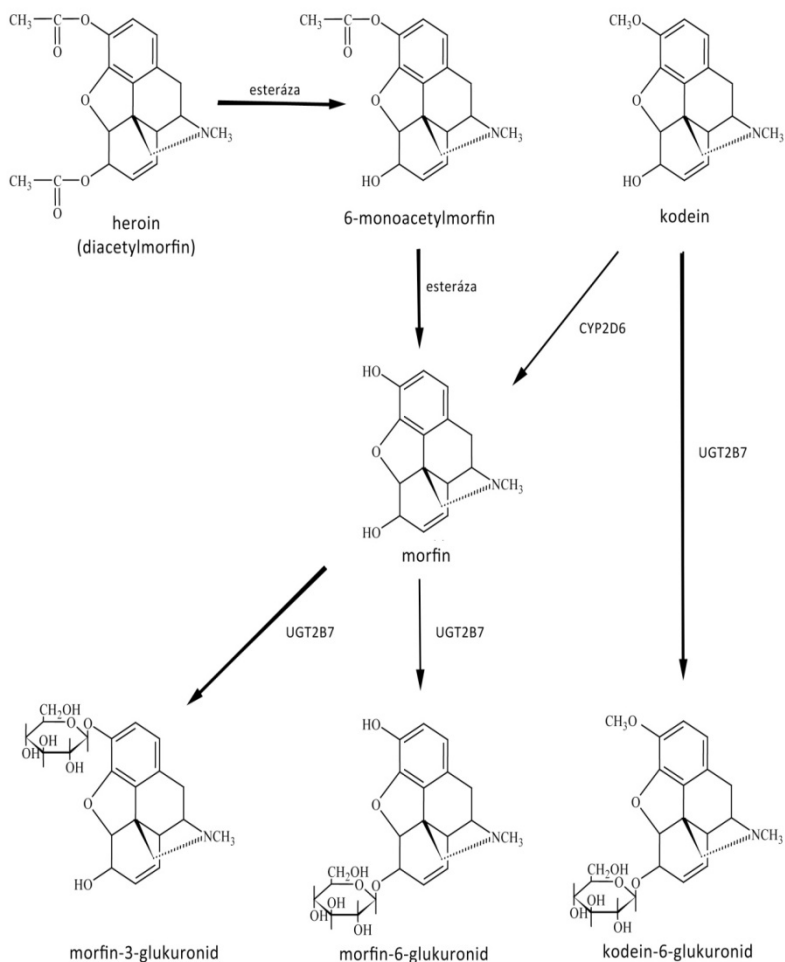
Mezi opioidy však z uvedených patří pouze morfin a kodein, ostatní nemají podobnou farmakologii (Cit03). Mezi hlavní představitele této skupiny patří diacetylmorfin - heroin („herák“, „háčko“). Kodein („káčko“) je sám o sobě málo účinný a v dobách socialismu jej uživatelé často i podomácku upravovali na směs účinnějších derivátů, které se označovali jako braun (brown, „béčko“) (Cit11). Z náhražek morfinu se zneužívá pethidin (meperidin) a jeho prekurzor MPTP. MPTP stojí za zmínku, nejen proto že vyvolává psychotické příznaky, ale především bylo prokázáno, že navozuje trvalý parkinsonský syndrom. Další syntetický opioid metadon

(methadon) se většinou užívá terapeuticky ke zvládnutí příznaků při odnětí morfinu či heroinu (Cit01).

Farmakokinetika

V této kapitole se budeme věnovat pohybu opiátů v organismu a jejich metabolismu. Vzhledem k metabolické provázanosti nejdůležitějších zástupců (viz obr), si projdeme farmakokinetiku v pořadí heroin, 6-MAM, morfin ad.. V případě metabolismu jsou zmíněny pouze dominantní metabolity, které mají význam pro tuto publikaci.

Obrázek 1 Metabolismus základních opiátů



Heroin

Heroin se nejčastěji aplikuje ve formě nitrožilní injekce (Cit02). Vzhledem k této aplikační formě, odpadá fáze resorpce a heroin se dostává k cílovým orgánům rychle ve vysoké koncentraci a bez jakékoliv předchozí presystémové eliminace. Účinek heroinu je patrný již 1-2 minuty po intravenózně injekci a vrcholu účinků (jakož i

akutní toxicity) je dosaženo do 10 minut. Naproti tomu při injekci do svalu se musí účinná látka nejprve dostat ze svalu do krevního oběhu, takže nástup účinků je patrný až za 15-30 minut a vrcholu je dosaženo asi po 30 minutách. U subkutánní injekce je vstřebávání ještě pomalejší a vrcholu je dosaženo až 90 minut po injekci. Heroin je oproti morfinu lépe rozpustný v lipidech, takže snadno a rychle přechází do mozkové tkáně až k místům svého působení. Je známo že heroin po intravenózní aplikaci vyvolává tzv. "rush", jedná se o pocit intenzivní rozkoš, která začne do jedné minuty po injekci a trvá několik minut. Tento "rush" následuje období útlumu, který trvá asi hodinu (Cit09). Uvedené skutečnosti výborně dokumentují nejen rychlost distribuce do patřičných kompartmentů, ale také rychlost metabolizace heroinu. Biologický poločas ($T_{1/2}$) heroinu se pohybuje kolem 3-5 minut a je řádově nejkratší ze všech opiátů (Cit07; Cit06). Heroin je v játrech, mozku, srdci a ledvinách rychle esterázami deacetylován na 6-monoacetylmorfin (Cit09).

6-monoacetylmorfin (6-MAM)

6-MAM vzniká pouze z heroinu. V malém množství je vylučován v nezměněné formě močí po dobu až 24 hodin po užití heroinu a tak bývá využíván v diagnostice (Cit09). Většina 6-MAM je dále rychle ($T_{1/2} = 10-20$ min) esterázami deacetylována na morfin (Cit10).

Morfin

Farmakokinetika morfinu je opět velmi závislá na aplikační cestě. Morfin může být podáván subkutánně (podkožně), intramuskulárně, intravenózně či perorálně (Cit11). Nejčastější formou je intravenózní aplikace, rychlost nástupu účinku je zde pozvolnější než u heroinu, jelikož morfin není tak lipofilní a neprostupuje tedy tak rychle do mozku (Cit01,Cit02). Z hlediska farmakokinetiky je nejkomplikovanější perorální podání. Po perorální aplikaci je většina podaného morfinu zničena ještě před tím, než vstoupí do krevního řečiště. V nezměněné formě se do oběhu dostane jen 15-25 % podaného množství, zbytek je zlikvidován během tzv. first-pass efektu, tedy při prvním průchodu játry (Cit03).

Biologický poločas morfinu je výrazně delší než u heroinu, tj. 2-3 hodiny (Cit09). Morfin se v játrech konjuguje na enzymovém systému UGT2B7 s kyselinou glukuronovou, za vzniku 3-glukuronidu a 6-glukuronidu. Glukuronidy morfinu jsou hydrofilnější než morfin a jsou tak snáze eliminovány ledvinami. Minoritní část morfinu je vylučována v nezměněné formě. Eliminační poločasy se pohybují v rozsahu několika hodin (Cit08, Cit10, Cit03)

Kodein

Kodein má podobnou farmakokinetiku jako morfin. Je částečně metabolizován na cytochromu CYP2D6 O-demetylací na morfin, tato cesta ovšem představuje pouze 5-10 % eliminace (nicméně to vysvětluje proč jsou toxické dávky kodeinu 10 vyšší než morfinu). Hlavní metabolizační cestou kodeinu je stejně jako u morfinu glukuronidace na enzymatickém systému UGT2B7 za vzniku kodein-6-glukuronidu. Tento glukuronid je vylučován ledvinami s podobnou rychlostí eliminace, jako je tomu u glukuronidů morfinu (Cit08, Cit10).

Methadon

Methadon má dlouhý biologický poločas ($T_{1/2} = 24$ hodin) a proto se terapeuticky používá k odvykání závislosti na heroinu. Podává se po dobu 21-180 dní, přičemž nejprve se dává v denní dávce 20 mg/den a následně se dávka postupně snižuje maximálně o 20 % za den (Cit07, Cit01). Eliminace a metabolismus methadonu je mimo rámec této publikace, omezíme se na konstatování, že vznikají neaktivní sloučeniny (Cit05).

Farmakodynamika

Účinky opiátů jsou podmíněny ovlivněním specifických, tzv. opioidních receptorů (Cit01). Jedná se o receptory, na které se fyziologicky vážou tělu vlastní opioidní peptidy nebo-li endogenní opioidy. Chemická struktura *C-terminální* části těchto peptidů určuje afinitu peptidu ke konkrétním opioidním receptorům. Na *N-terminální* části je pak vždy stejná sekvence aminokyselin (tyr-gly-gly-phe-met ev. leu). Endogenní opioidy vznikají štěpením větších polypeptidů, které jsou samy bez účinku. Rozlišují se enkefaliny, dynorfiny a endorfiny. Vlastní význam endogenních opioidů není doposud zcela jasný. Spekulativně se usuzuje, že zvýšené uvolňování těchto látek zvyšuje práh bolesti. Koncentrace enkefalinů v séru se zvyšuje například při fyzické zátěži (Cit03).

Opioidní receptory se vyskytují v různých tkáních (v CNS, v nervové pleteni střeva ad.). Na základě vyvolaných účinků lze rozlišit tři základní typy receptorů, které se označují řeckými písmeny δ , κ a μ . Tzv. σ -receptor se dnes již k opioidním receptorům nepočítá. Zpravidla se udává, že μ receptory zodpovídají za analgezií, útlum dýchání, euforii, závislost, zácpu a miózu. Receptory κ jsou spojovány s analgezií, diurézou, sedací a miózou. Receptor δ je pak spojován především s analgezií (Cit04). Na opioidní receptory se mohou vázat tři rozdílné typy liganů (Cit03):

čistí agonisté kteří stimulují všechny opioidní receptory: jsou to enkefaliny, morfin a jiné terapeuticky používané opiáty

agoniste-antagonisté – opiáty, které mají značné heterogenní spektrum účinků. Příčinou této heterogenity je značně rozdílná vnitřní aktivita těchto látek na různých typech opioidních receptorů. Na některých receptorech pak působí jako agonisté, částeční agonisté či antagonisté. Terapeuticky používané látky z této skupiny působí antagonisticky na μ -receptor, patří sem pentazocin, nalbufin a buprenorfin.

antagonisté, působí inhibičně na všech opioidních receptorech. Příkladem je naloxon bez jakékoliv vnitřní aktivity.

Na buněčné úrovni jsou opioidní receptory spojené s G-proteinem. Po navázání agonisty se pak přes tento g-protein buď zvýší permeabilita membrány presynaptického nervového zakončení pro K^+ , nebo se sníží permeabilita pro Ca^{2+} , což vede k obtížné depolarizaci membrána stížení vedení vzruchu v synapsi (Cit03).

Účinky agonistů opioidních receptorů

Terapeutickou indikací opiátů jsou kruté bolesti, které nelze ovlivnit jiným způsobem. Morfin inhibuje zejména afektivní reakci na bolest; bolestivý impuls je vnímán, ovšem ztratil svůj afektivní nápoj („bolest již nevyvolává utrpení“). Účinek morfinu na zpracování pocitu bolesti se lokalizuje na talamu a limbickém systému. V obou těchto oblastech jsou opioidní receptory značně rozšířeny, stejně jako opioidní peptidy. Účast limbického systému na působení morfinu se dává do spojitosti s vlivem morfinu na náladu a rozpoložení i se vznikem závislosti na tuto skupinu látek (Cit03).

Příznaky akutního působení opiátů, jako jsou morfinu či heroínu, jsou extrémní zúžení zornic bez reakce na osvit, pokles frekvence pulzu a krevního tlaku, lhostejnost k vnějším podnětům, ztrnulost, ospalost, setřelá řeč, potíže s koncentrací (Cit02).

Toxicita - předávkování

Opiáty tlumí dechové centrum (zvyšováním prahu pro vnímání parciálního tlaku CO₂ v krvi) a to již v terapeutických dávkách. Vysoké dávky pak vyvolávají úplné ochrnutí dechového centra (Cit03). Z tohoto důvodu velké nebezpečí opiátů spočívá v možném předávkování, vedoucím často ke kómatu s následkem smrti na základě selhání dechu a krevního oběhu. (Cit02). Morfin nejčastěji aplikovaný intravenózně v dávce 5-20 mg má minimální smrtou dávku 200 mg. Obvyklá účinná dávka heroinu je 50-250 mg, nejnižší uváděná smrtou dávka je 200 mg. Nicméně při vzniku tolerance může být smrtou dávka u obou látek i 10x vyšší (Cit02).

Je důležité upozornit na to, že účinky opioidních agonistů se sčítají a fatální může být například podání „obvyklé“ dávky heroinu u závislých aktuálně léčených metadonem (Cit03).

Účinky antagonistů opioidních receptorů

Nejpoužívanějším antagonistou opioidních receptorů je naloxon. Jakožto antagonist blokuje opioidní receptory (naváže se na receptor, ale neaktivuje jej) a tudíž potlačuje dříve uvedené účinky opiátů. Využívá se především při předávkování opiátů, kdy potlačuje útlum dechového centra a je tak léčivem první volby při předávkování (Cit03).

U vyléčených pacientů se dlouhodobě podávají perorální antagonisté, jako je naltrexon, které zabrání případnému euforickému působení opioidů při selhání pacienta (Cit01).

Návyk

Při chronickém působení opiátů dochází k těžké psychické a fyzické závislosti (Cit02). Fyzická závislost a tolerance se u opiátů dostavují rychle. Mohou být pozorovány již po třídním podávání terapeutických dávek opioidů. Opioidy vyvolávají zkřížený typ

tolerance na různé látky této skupiny. Rychlost vzniku však závisí na konkrétní látce a vyvíjí se na různé účinky různě (Cit01).

Abstinční syndrom

Pro opiáty typu morfin a heroin je typický abstinční syndrom, jenž nastává u závislých po jejich vysazení (syndrom z odnětí látky). Symptomy nastupují různě rychle podle eliminačního poločasu. Po heroinu nastupují již za 4-6 hodin po přerušení podávání látky a vrcholí za 36-72 hodin. Naproti tomu u methadonu nastupují příznaky postupně až za 36-72 hodin od poslední dávky a projevují se především silnými bolestmi svalů (Cit02, Cit01).

Symptomy syndromu z odnětí jsou zpravidla opačné oproti účinkům po podání opiátů. Projevují se rozšířením zornic a poruchami vidění, dávením, stoupající dechovou (>16/min) a srdeční frekvencí, poruchami srdečního rytmu, nevolností, třesavkou, bolestmi svalů, kloubů a kostí, husí kůže se studeným pocením. Po duševní stránce stojí v popředí hlad po opiátech, neklid nervozita, úzkost, podrážděnost, agresivita, poruchy spánku, deprese, dystrofie a delirantně zbarvené záchvaty křečí. Leč závažné příznaky mohou přetrvávat až dva týdny, neohrožují přímo život pacienta (Cit02, Cit01).

Tento stav lze zmírnit či potlačit podáním látek ze stejné skupiny, které však mohou mít mírnější stupeň závislosti. Největší úlevu u stavů z odnětí látky vyvolávají agonisté μ opioidních receptorů. Lékem volby je perorálně aplikovaný metadon nebo sublinguálně podaný buprenorfin (Cit01).

Na tomto místě nutno podotknout, že opiáty přecházejí u těhotných žen placentární bariérou, takže i u plodu vzniká závislost a po porodu nastává u novorozence syndrom z odnětí látky (Cit01).

Použitá literatura

Brožová, J. (2006). Výběrové šetření o zdravotním stavu a životním stylu obyvatel České republiky zaměřené na zneužívání drog Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 1-84.

Csémy, L., Chomynová, P. & Sadílek, P. (2009). Evropská školní studie o alkoholu a jiných drogách (ESPAD). Výsledky průzkumu v České republice v roce 2007. Praha: Úřad vlády ČR.

EMCDDA (2009). Výroční zpráva za rok 2009. Stav drogové problematiky v Evropě. Lisabon: Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost.

Hibbel, B., Guttormsson, U., Ahlström, S., Balakireva, O., Bjarnason, T., Kokkevi, A. & Kraus, L. (2009). The 2007 ESPAD report. Substance use among students in 35 European countries. Stockholm: The Swedish National Institute of Public Health and the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).

Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., & Schulenberg, J. E. (2009). Monitoring the Future national results on adolescent drug use: Overview of key findings, 2008 (NIH Publication No. 09-7401). Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse.

Mravčík, V., Chomynová, P., Orlíková, B., Škrdlantová, E., Trojáčková, A., Petroš, O. et al. (2007). Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2006 Praha: Úřad vlády ČR.

Roesner, S. & Kufner, H. (2007). Monitoring des Arzneimittelgebrauchs 2006 bei Klienten von Suchtberatungsstellen (PHAR-MON), *Sucht* 54 (dodatek 1), str. S65–S77.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2009). Results from the 2008 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-36, HHS Publication No. SMA 09-4434). Rockville, MD.

UNODC (2009). World Drug Report 2009. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime.

ÚZIS ČR (2005). Zdravotnická ročenka České republiky 2004 Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.