

Opioidni analgetici

Dragana Markovic



Analgetici su lijekovi koji se koriste za ublažavanje ili uklanjanje bola

Vrste bola

Nociceptivni

- somatski
- viscelarni

Neuropatski

Opioidni analgetici

Opioidi su jaki analgetici

Dejstvo

- blokiraju puteve prenosa bola od periferije ka CNS
- povećavaju osećaj zadovoljstva
- menjaju limbicki sistem

ND

- tolerancija i zavisnost
- euforija
- depresija disanja

Opioidni receptori

- Nalaze se u: mozgu, kičmenoj moždini i perifernim tkivima
- Postoje četiri vrste opioidnih receptora koji se označavaju sa:
 1. μ (analgezije, respiratorne depresije, euforije, smanjuju motilitet GIT i dovode do oslobađanja hormona)
 2. κ (sedacija, analgezija, mioza, kapa agonisti ne izazivaju respiratornu depresiju, konstipaciju i fizičku zavisnost)
 3. σ (disforija, halucinacije, respiratorna i vazomotorna stimulacija, midrijaza)
 4. δ (analgezija, oslobađa hormon rasta)

Endogeni opioidi

Biološki aktivni peptidi, koji su po dejstvu slični morfinu i koji čine unutrašnji analgetski sistem organizma.

Endogenim peptidima pripadaju:

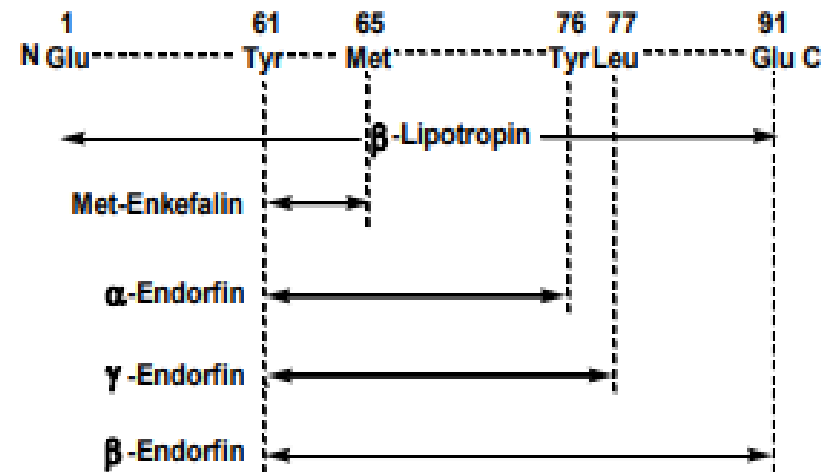
➤ **Endorfini**

➤ **Enkefalini**

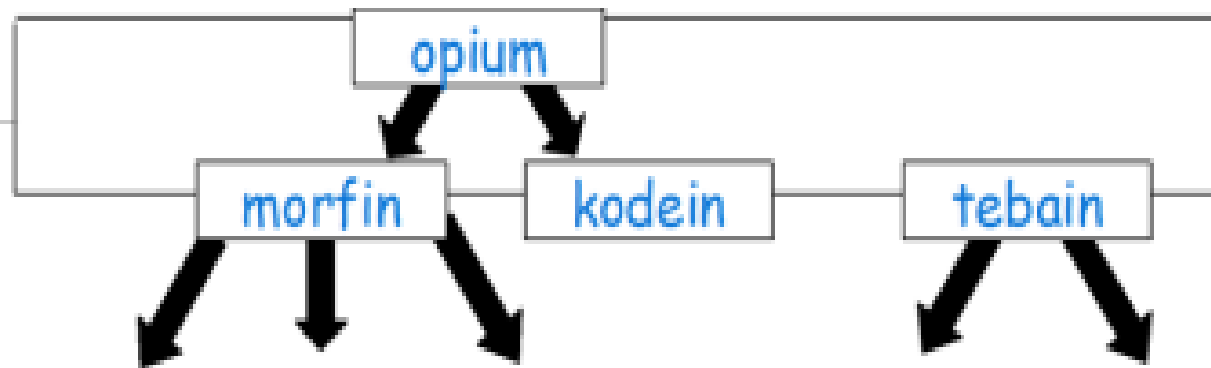
Met-enkefalin: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met.

Leu-enkefalin: Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu.

➤ **Dinorfini**



1. Opijati



2. Opioidni Derivati

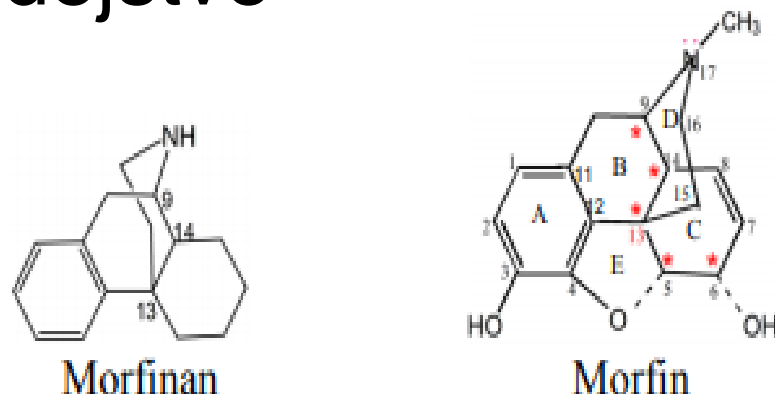
heroin — hidromorfon — oksimorfin — oksikodon — etorfin

3. Sintetski Opioidi

metadon — meperidin — propoksifen — LAAM

4. Endogeni opioidni peptidi

Morfin dejstvo



Slika 3. Struktura morfinana i morfina

Morfinan: 1,2,3,9,10,10a-heksahidro-10,4a(4*H*)-iminoetanofenantren

Morfin: (5 α ,6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metil-morfinan-3,6-diol

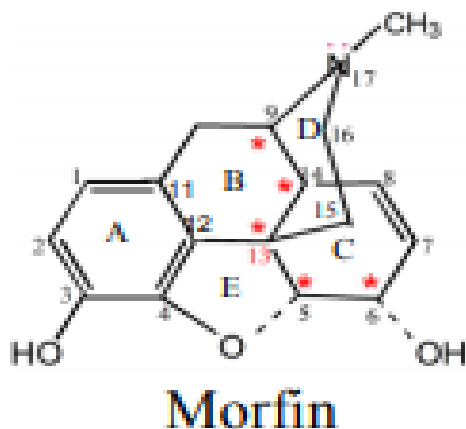
Morfin je opioidni analgetik čiji su osnovni terapijski efekti:

analgezija i sedacija, euforija, disforija, pospanost, djeluje depresorno na respiratorni centar i na refleks kašljanja, ublažava strah, osećaj umora i gladi, sužava zenice, povećava tonus glatke muskulature gastrointestinalnog i urinarnog trakta.

Koristi se u palijativnoj terapiji u obliku soli sulfata

Morfin struktura

Morfin je derivat morfinana sa etarskom vezom između C4 i C5



Prsten A je aromatičan (benzen)

Prsten B je cikloheksen

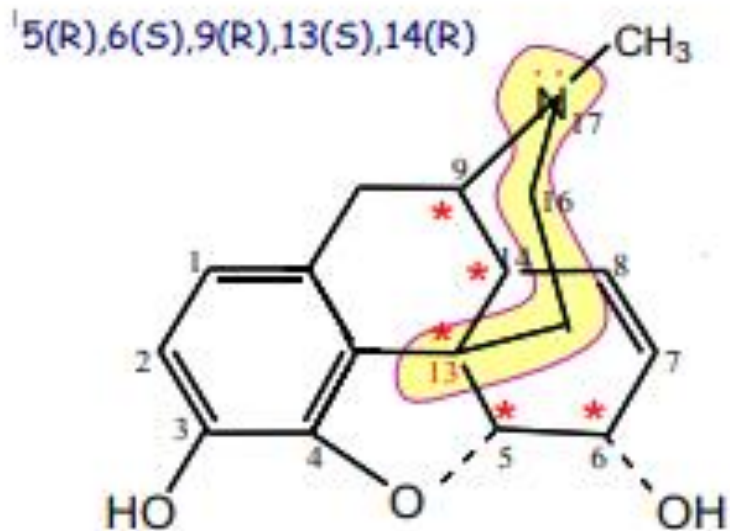
Prsten C je cikloheksen

Prsten D je piperidin

Prsten E je dihidrofuran

U biljci se nalazi kao so sa mekonskom (3-hidroksi-4-piron-2,6-dikarboksilna kiselina) i sumpornom kiselinom.

Morfin stereochemija



5 hiralnih centara

16 optičkih izomera

Morfin: (5 α ,6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metil-morfinan-3,6-diol

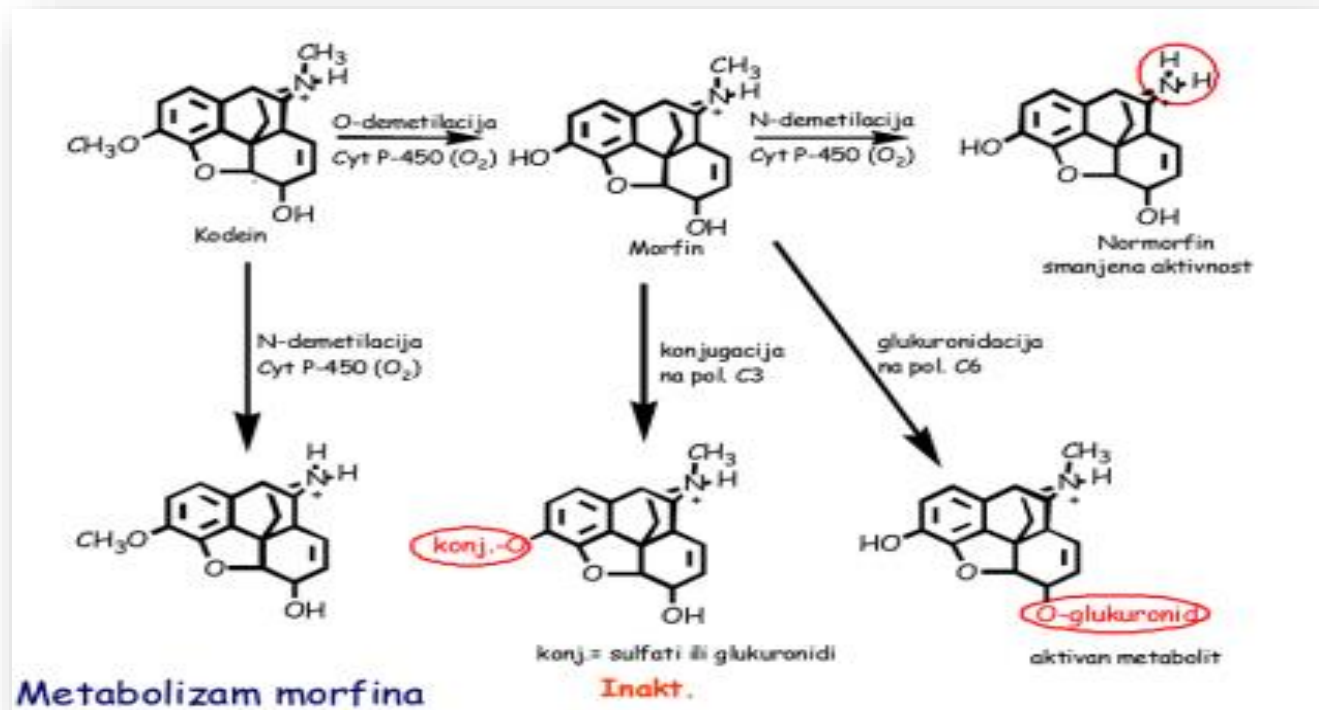
Prirodni, aktivni oblik morfina je levorotatorni

Morfin metabolizam

Druga faza metabolizma-reakcijama konjugacije.

Glavni metaboliti: neaktivan morfin-3-glukuronid (60%)
aktivan morfin-6-glukuronid (9%).

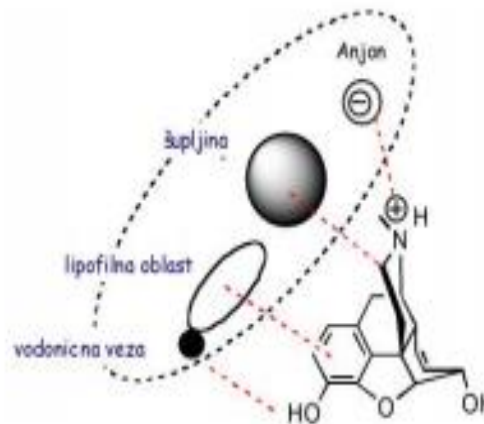
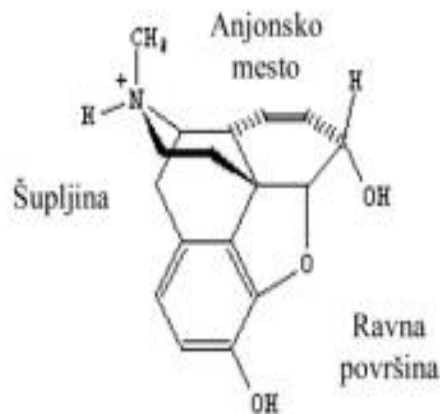
Reakcija prve faze-oksidativna N-dealkilacija (normorfin)



Morfin se uglavnom vezuje za μ opioidne receptore.

Za analgetičko dejstvo značajno je:

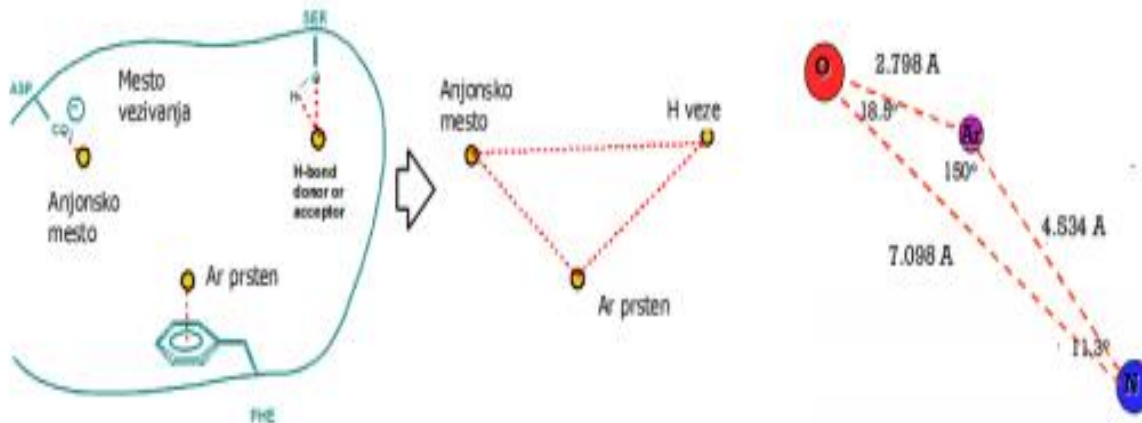
- postojanje tercijarnog atoma azota
- aromatični prsten morfina mora biti pravilno orijentisan (fenolna i hidroksilna grupa ostvaruju dodatne interakcije sa odgovarajućim dijelom receptora)
- na receptoru se nalazi mjesto označeno kao »šupljina« za koje se vezuje dio piperdinskog prstena (C15 i C16).



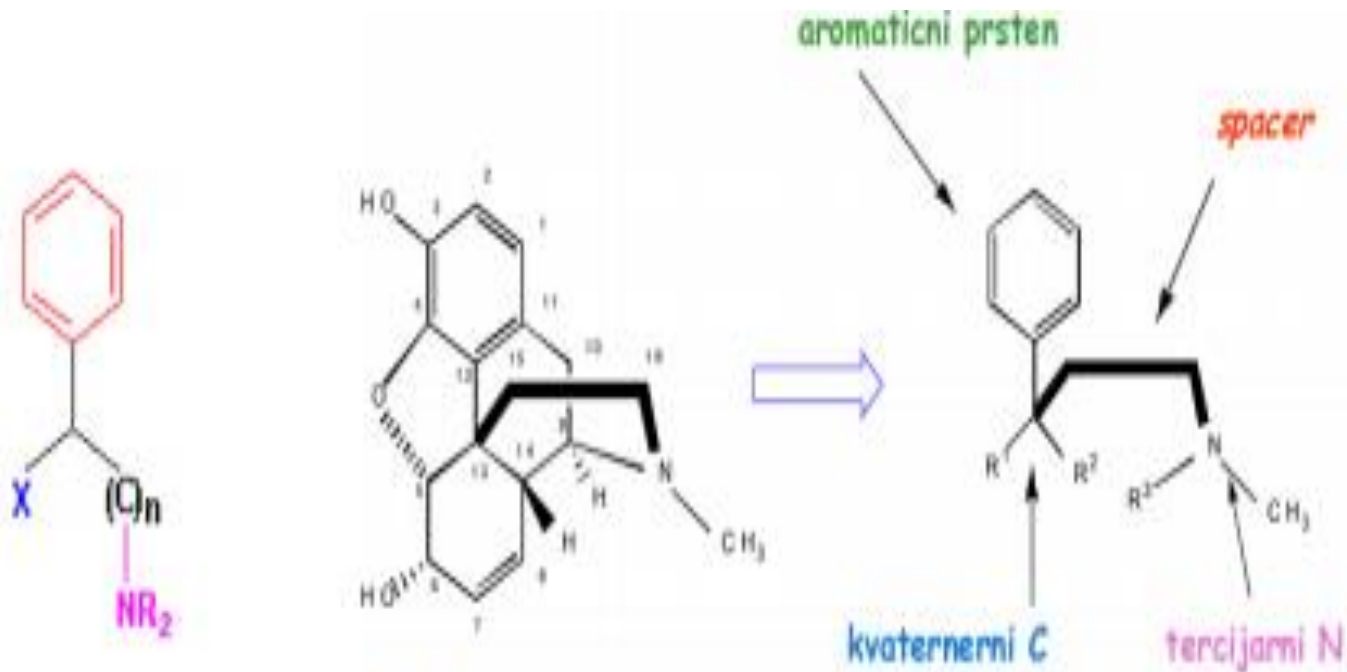
pKa između 7,8 i 8,9 (slobodna baza- prodje KMB, u jonizovanom obliku, reaguje sa receptorom)

Za interakciju sa receptorom značajna je konformacija molekula:

- rastojanje između fenolne funkcionalne grupe (gradi vodonične veze)
- ravni u kojoj leži aromatičan prsten i tercijarnog azota (gradi jonske veze)
- uglovi koje međusobno grade zamišljene linije koje povezuju navedene strukturne elemente jedinjenja



Odnos hemijske strukture i dejstva opioida



Farmakofora od značaja za analgetsko dejstvo opioida

Uklanjanje OH
smanjuje aktivnost

Uklanjanje
povecava
aktivnost

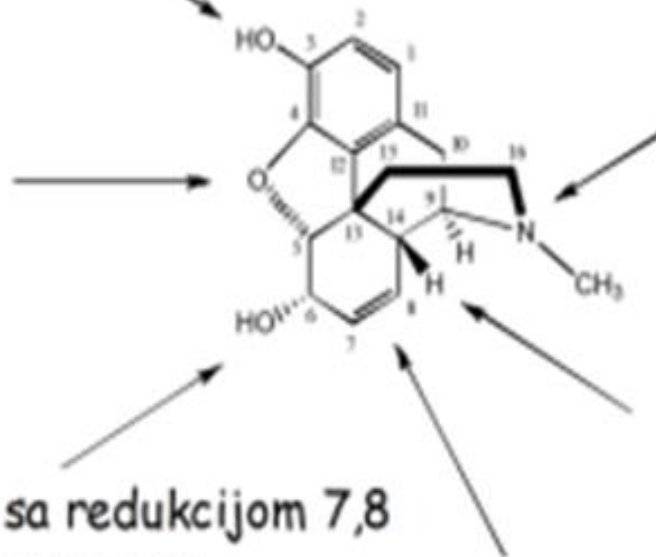
Oksidacija zajedno sa redukcijom 7,8
C=C ili acetilovanje povecava
aktivnost

N-CH₂CH=CH₂
antagonisti

Oksidacija C 14
povecava aktivnost

Redukcija-
povecava
aktivnost

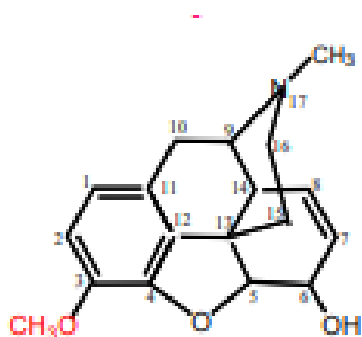
veza struktura-dejstvo opioda



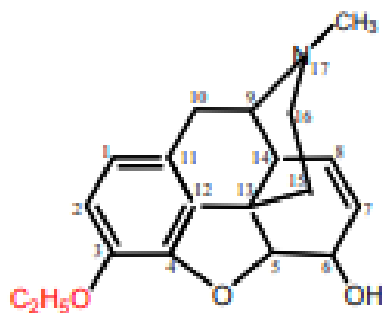
Polusintetski derivati morfina

Kodein

Eterifikacija



Kodein



Dionin

Metilovanjem fenolne grupe morfina dobija se kodein

Manje je aktivan od morfina

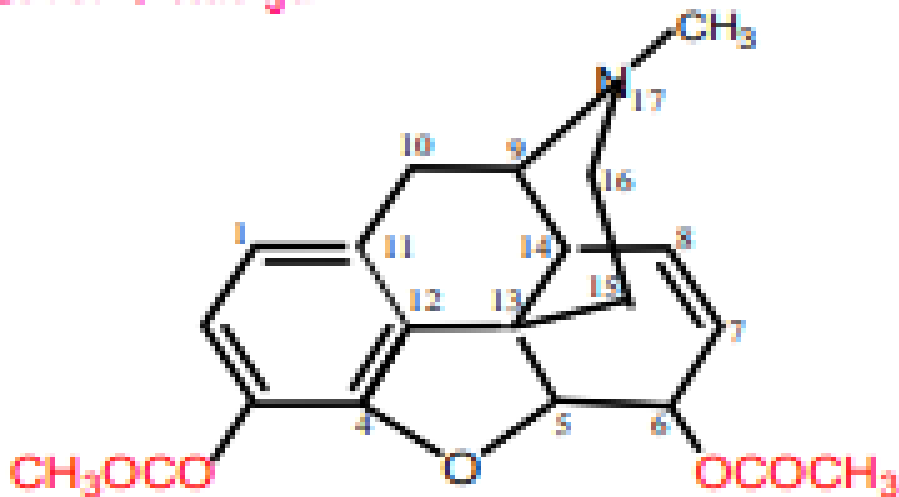
Koristi se u obliku soli sulfata i fosfata

5 % unijetog kodeina podliježe reakciji O-demetilacije pri čemu nastaje morfin

Kodein-6-glukuronid je aktivan metabolit

Heroin

Esterifikacija



Heroin 1895 (Bayer)

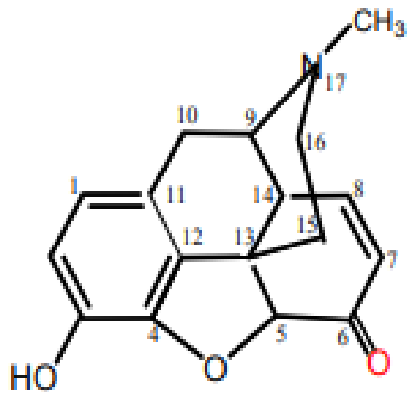
Heroin je diacetil derivat morfina

Metaboliti:

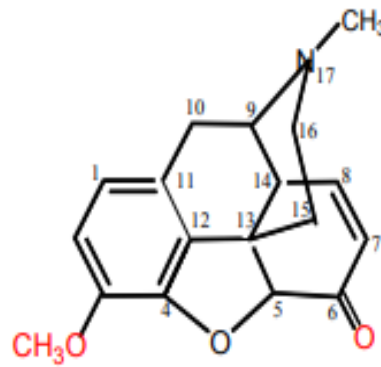
3-acetilmorfina koji je neaktivan

6- acetilmorfina

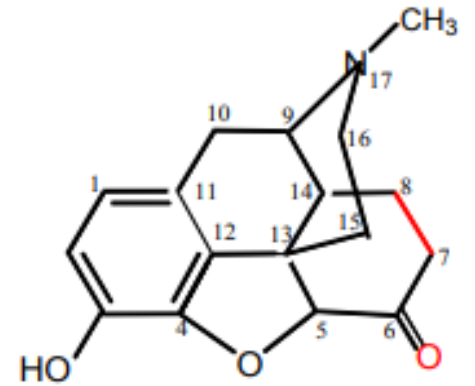
Oksidacija i redukcija



Morfinon

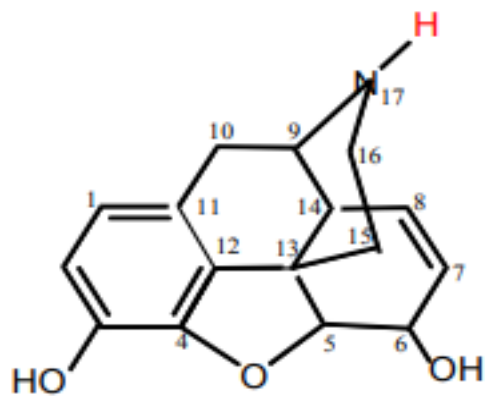


Kodeinon

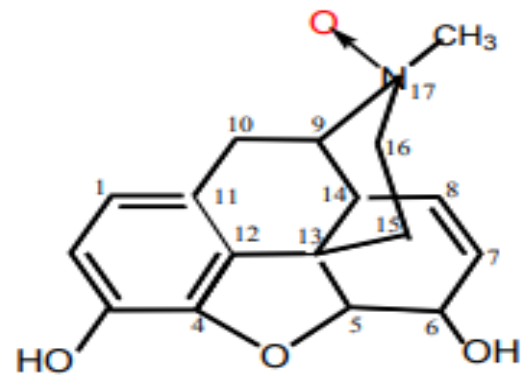


Dihidromorfinon

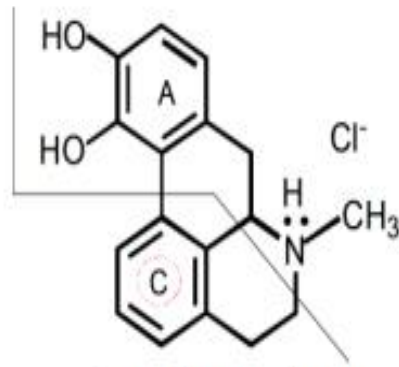
Promjene na N



Normorfin



Genmorfin

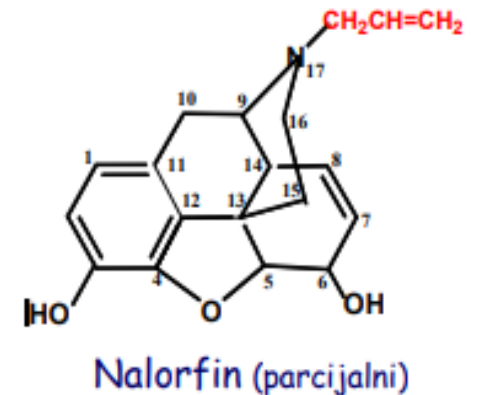


Struktura Apomorfina

(Na slici je prikazan deo strukture koji je sličan kateholaminima)

- Degradacijom morfina u autoklavu, na povišenom pritisku i temperaturi, u prisustvu HCl i katalizatora dolazi do intramolekulskog premještanja uz istovremeno kidanje epoksidnog mosta i aromatizacije prstena C
- Nije analgetik već neselektivni agonista dopaminskih receptora.
- Koristi se u tretmanu Parkinsonove bolesti, a u novije vrijeme za liječenje erektilne disfunkcije. Ima izraženo emetično dejstvo (veterini)
- Lako se oksidiše do orto hinona zelene boje

Antagonisti opioidnih receptora

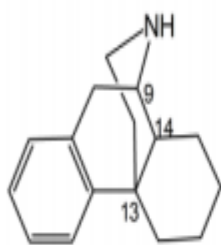


Razlikuju se po dužini alkil radikala na azotu od morfina

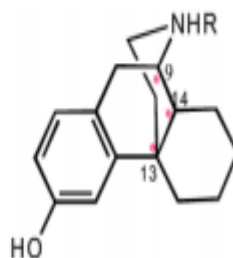
Koriste se kod trovanja opioidima, u tretmanu respiratorne depresije izazvane opioidnim analgeticima ili za liječenje opioidne zavisnosti

Sintetski opioidi

Derivati morfinana



Morfinan



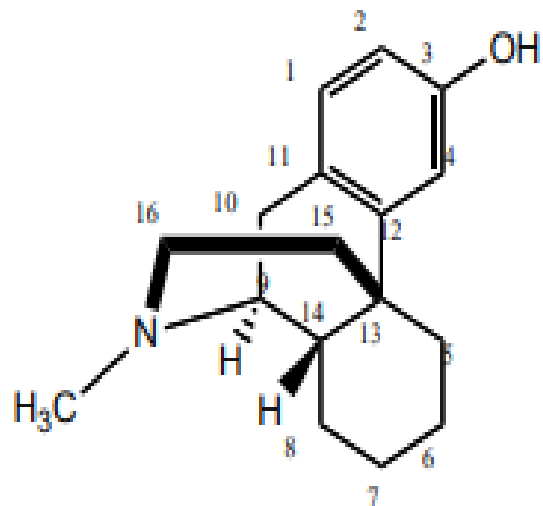
R= -CH₃ Metorfan (Levorfanol)

R= -CH₂-CH=CH₂ Levalorfan

„nedostaje“ 4,5 α -epoksi, 6 α (a)-OH i dvoguba veza (7,8)

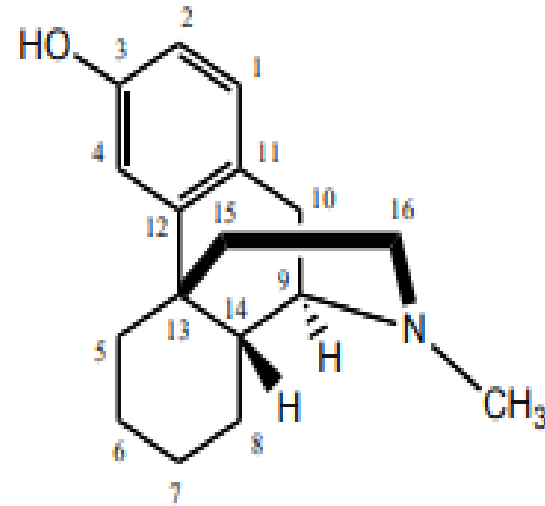
Morfinani predstavljaju dokaz da prisustvo etarskog mosta, tj. tetrahidrofuranskog prstena, nije uslov za analgetičko dejstvo

U odnosu na morfin sadrže manji broj hirlnih centara (tri).



Dekstrorfan

Antitusik

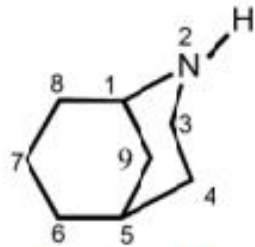


Levorfanol

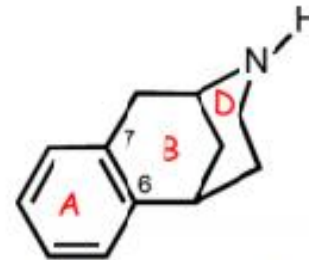
Analgetik+Antitusik

ogledalo

(6,7)-benzomorfan

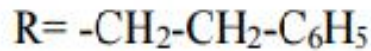
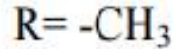
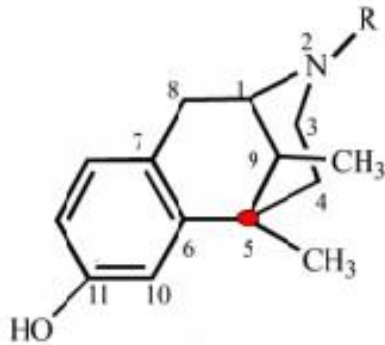


Morfan: 2-azabicyklo-[3,3,1]-nonan



6,7-benzomorfan

Slika 18. Struktura benzomorfana



Metazocin

Fenazocin

Pentazocin

cis orijentisane

Uklanjanjem prstena C i E u strukturi morfina dobijena su jedinjenja

Benzomorfanii dobri analgetici, pokazuju manju sklonost ka navikavanju i toleranciji

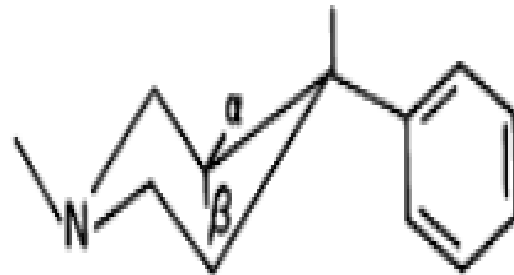
Derivati 4-fenilpiperidina

Nastali eliminacijom prstenova B, C i E iz strukture morfina

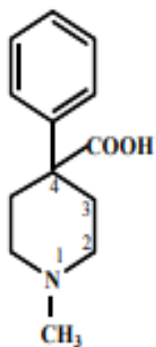
Fleksibilne strukture

Derivati 4-fenilpiperidina se mogu podeliti u dvije grupe:

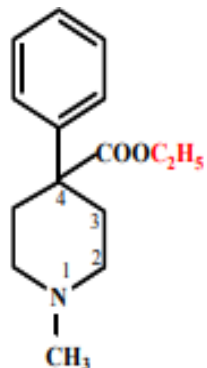
- Derivati 4-fenilpiperidinkarboksilne kiseline
- Derivati 4-fenilpiperidinola



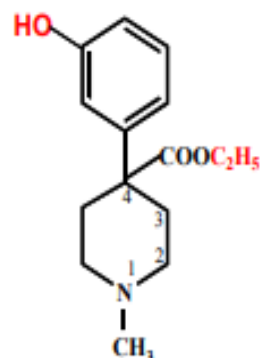
Struktura 4-fenilpiperidina



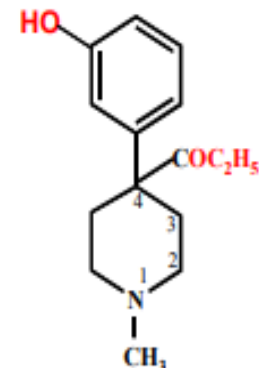
4-fenilpiperidin-
-karboksilna kiselina



Petidin (Meperidin)



Bemidon



Ketobemidon

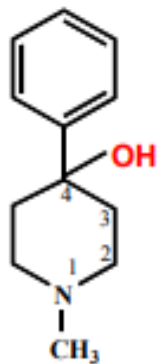
Struktura polusintetskih derivata 4-fenilpiperidinkarboksilne kiseline

Petidin metaboliše primarno reakcijom oksidativne N-demetilacije dajući neurotoksični norpetidin koji se eliminiše putem bubrega

Petidin podliježe i reakciji hidrolize estera pri čemu nastaju inaktivni metaboliti: petidinska kiselina ili norpetidinska kiselina.

Oksidacijom meta položaja aromatičnog prstena dobija se hidroksipetidin (Bemidon)- jače dejstvo

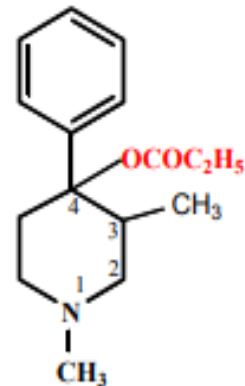
Zamjenom estera karbonilnom grupom dobijen je ketobemidon.



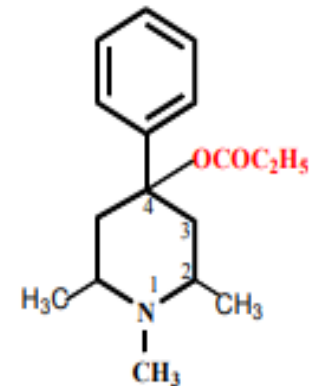
4-fenilpiperidinol



α -prodin



β -prodin



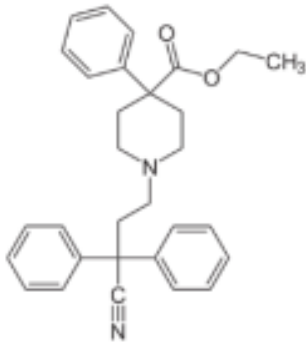
Promedol

Struktura polusintetskih derivata 4-fenilpiperidinola

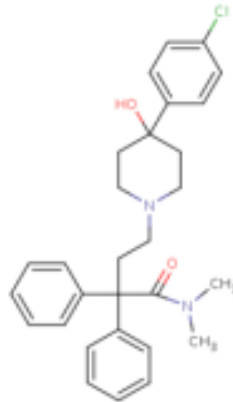
ne sadrže kvaternerni C atom

Opioidni antidijaroici

djeluju na μ - i δ - periferne receptore, inhibiraju peristaltiku crijeva i koriste se za liječenje dijaree



Difenoksilat



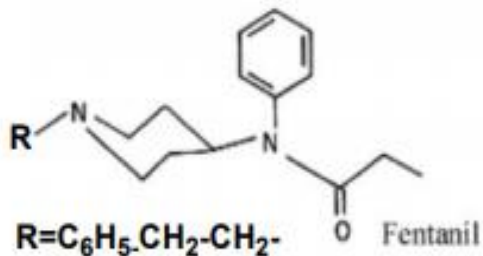
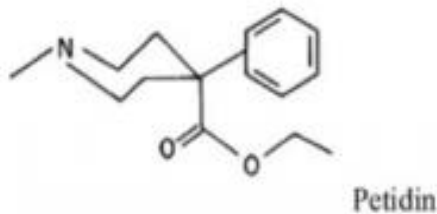
Loperamid

Struktura opioidnih antidijaroika

podliježe dejstvu esteraza pri čemu nastaje difenoksin (kiselina) aktivni metabolit

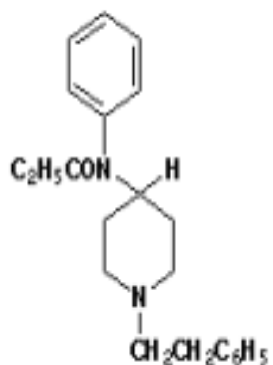
Derivati 4-anilidopiperidina (analozi fentanila)

supstitucijom fenil radikala petidina 4-anilinom pri čemu je veza ostvarena preko azota.

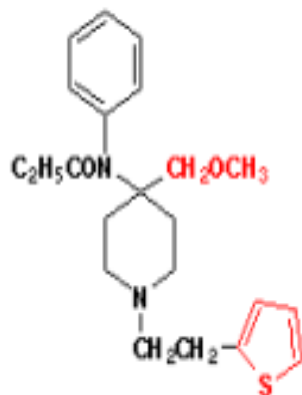


Struktura fentanila

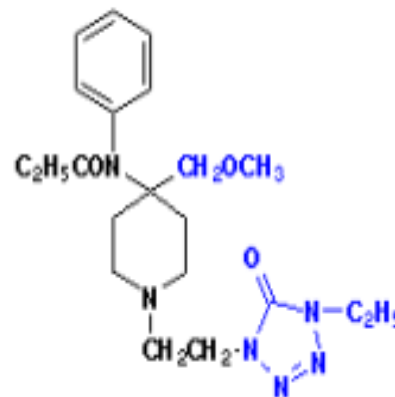
- lipofilno jedinjenje
- transdermalnih flastera-3dana
- brz početak dejstva
- intenzivno metaboliše u organizmu
- agonista μ -opiodnih receptora
- 80 puta je jači od morfina, djeluje brže i kraće (30 min).



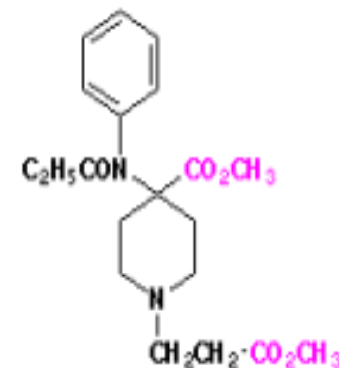
Fentanil



Sulfentanil



Alfentanil



Ramifentanil

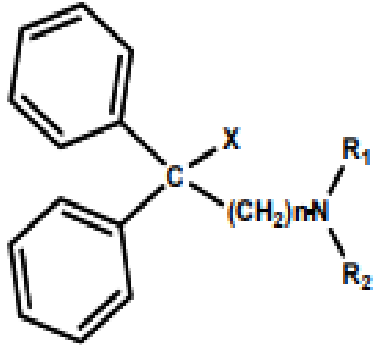
Struktura analoga fentanila

Sulfentanil je veoma liposolubiln, ima brz početak dejstva koje kratko traje. Pokazuje sedativno dejstvo i manje izraženu respiratornu depresiju.

Alfentanil lakše prolazi krvno-moždanu barijeru i ima brz početak dejstva. Nekoliko puta slabiji analgetik od fentanila.

Ramifentanil je lipofilno jedinjenje, u velikom procentu nejonizovan na fiziološkom pH i brzo prolazi krvno-moždanu barijeru. Ima brz početak dejstva i koristi se u premedikaciji anestezije.

Derivati metadona (analozi metadona)



nemaju piperidinski prsten

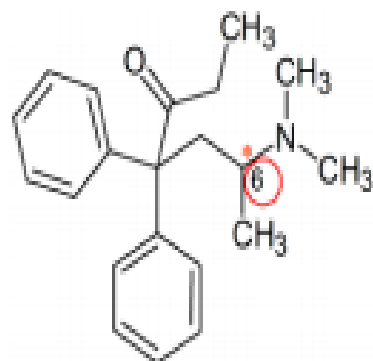
X: -CO-R; -CHOH-R; -COO-R; -CONH₂

"n" je najčešće 2

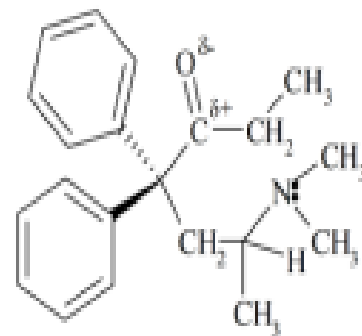
R₁,R₂: CH₃

Opšta formula metadonske grupe analgetika

- X je grupa bogata π elektronima
- rastojanje između kvaternernog C atoma i tercijarnog amina su dvije metilenske grupe
- tercijarni amin je supstituisan malim alkil grupama



Metadon



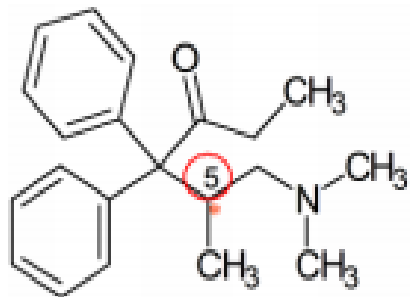
Konformacija metadona

Struktura i konformacija metadona

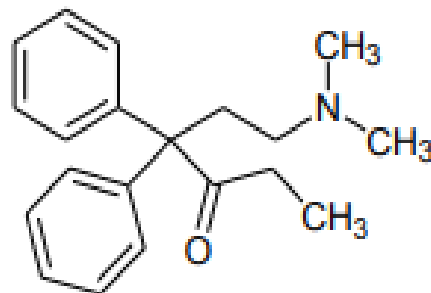
Ima jedan stereogeni centar (C6) i koristi se u obliku racemata (iako je poznato da je R enantiomer aktivniji od S).

Metadonskoj terapiji tj. za liječenje zavisnosti od heroina i drugih opijata (oralni oblici)

Liječenje jakih bolova

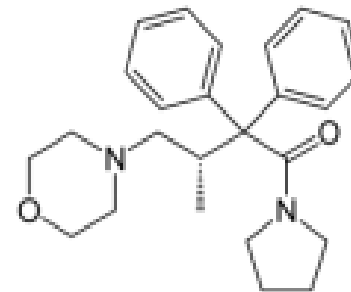


Izometadon



Normetadon

Analozi metadona



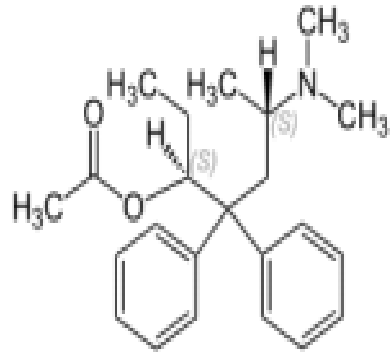
Dekstromoramid

Normetadon je demetilderivat metadona, nema stereogeni centar i ne pokazuje optičku aktivnost. Koristi se kao antitusik.

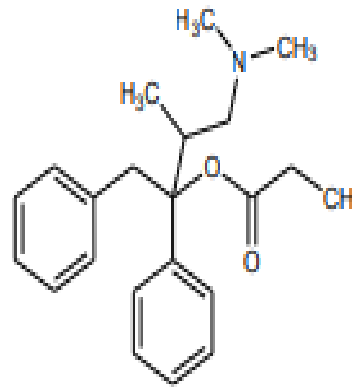
Dekstromoramid je opioidni analgetik tri puta aktivniji od morfina ali kraćeg dejstva. Levoaktivni stereoizomer se naziva levomoramid i bez dejstva je. Racemat je poznat pod nazivom racemoramid ili samo moramid.

Metadoli

- slabu analgetičku aktivnost
- ovom redukcijom nastaje još jedan hiralan centar
- esterifikuju sirćetnom kiselinom, dobijaju se aktivna jedinjenja.



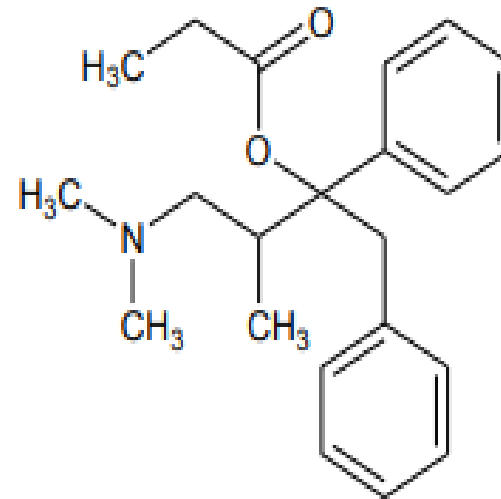
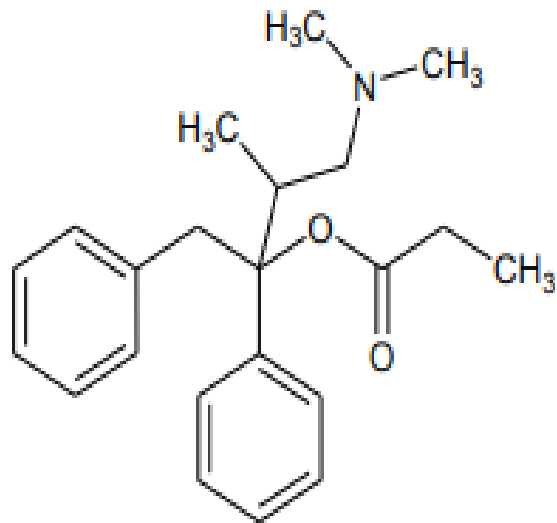
L- α -acetilmetadol (LAAM)



Propoksifen

Struktura metadola

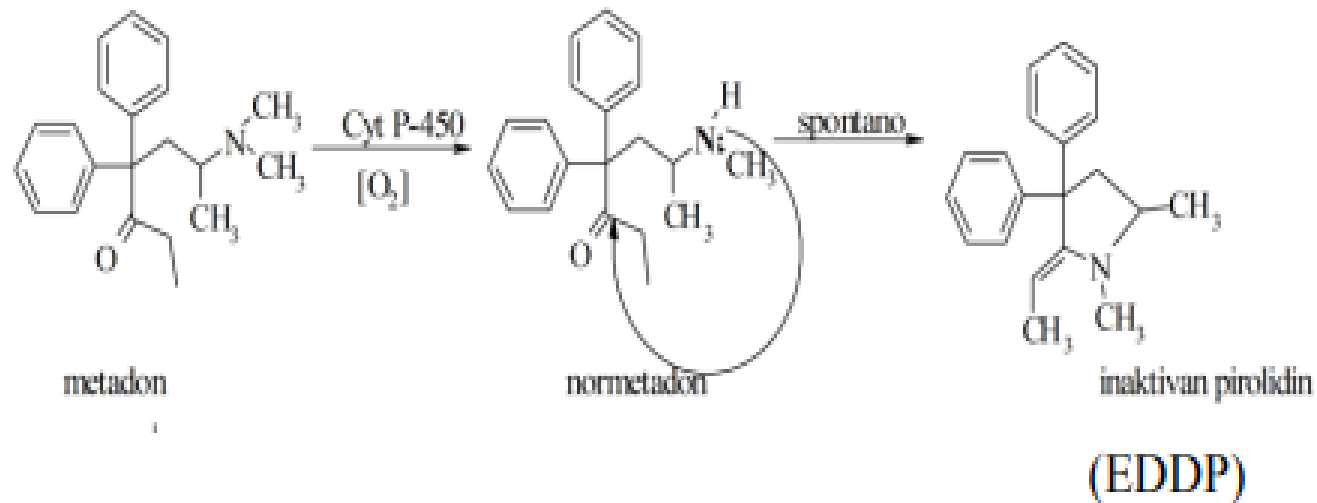
Slab opioidni analgetik
antitusik.



Stereozomeri propoksifena

Dekstropropoksifen
Analgetik

Levopropoksifen
Antitusik



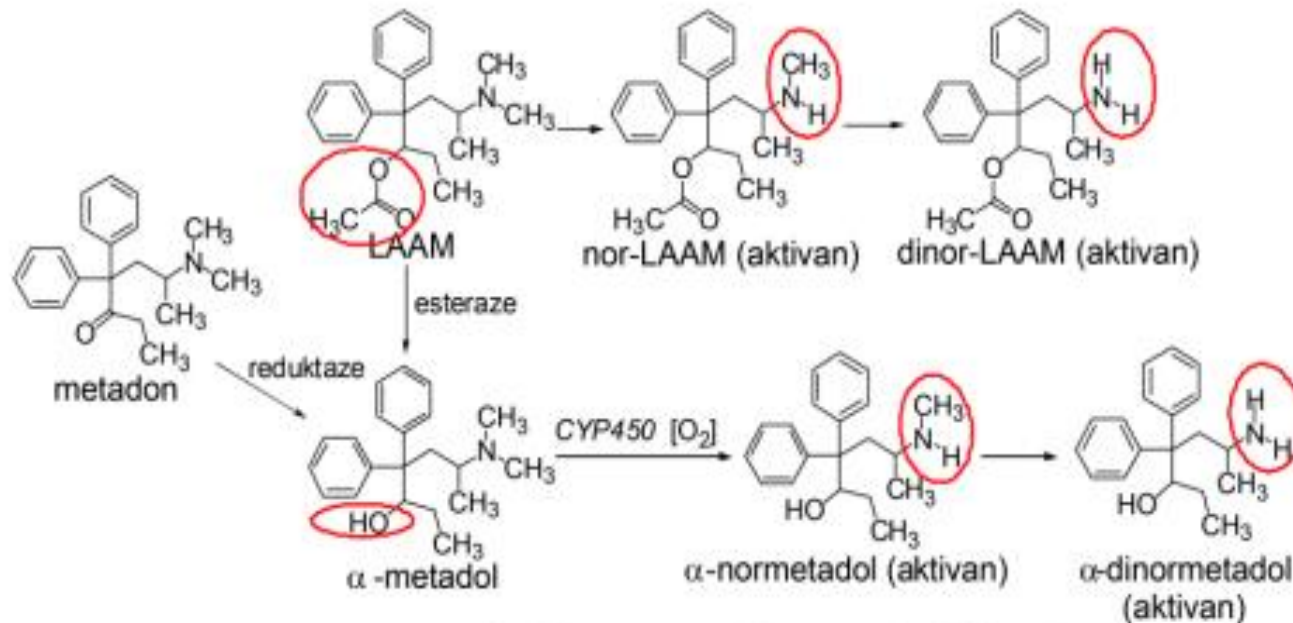
Metabolizam metadona: N-dealkilacija

Primarne reakcije biotransformacije su N-dealkilacija i redukcija karbonilne grupe

Ukoliko prvo dođe do N-dealkilacije nastaje nestabilan proizvod normetadon koji se spontano ciklizuje do nenaktivnog 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin (EDDP)

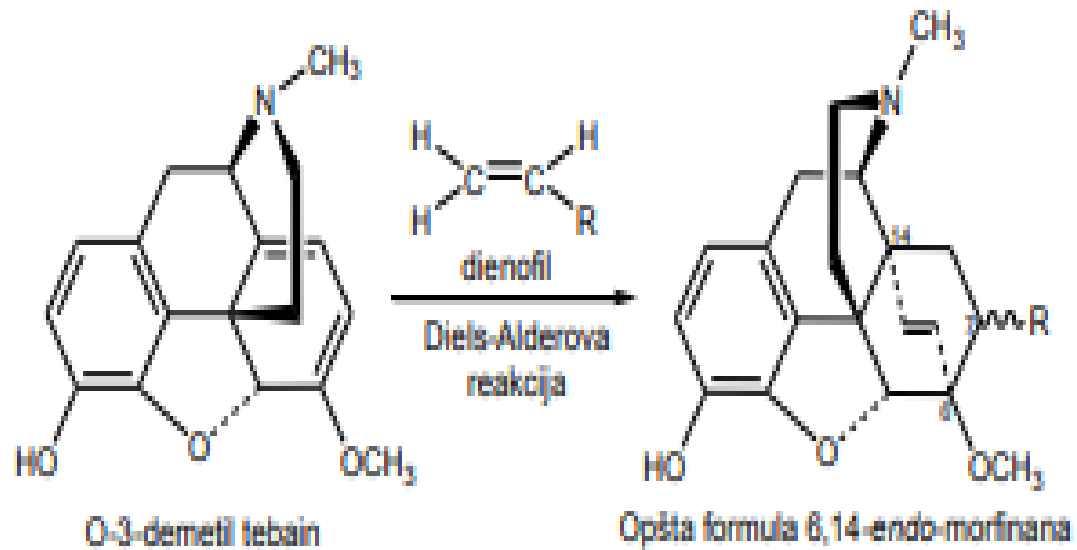
Drugi metabolički put započinje redukcijom karbonilne grupe do metadola, nakon čega dolazi do oksidativne N-demetilacije pri čemu nastaju normetadol i dinormetadol (manje aktivni metaboliti)

Metadoli podliježu sličnim reakcijama (N-dealkilacija i hidroliza estra) samo što u ovom slučaju nastaju aktivni metaboliti bez obzira koja se reakcija biotransformacije prvo dešava. Na ovaj način se objašnjava duže dejstvo LAAM od metadona

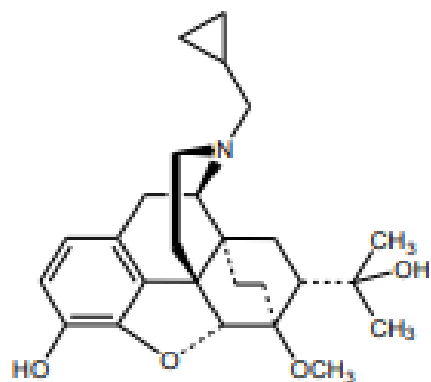


Metabolizam metadona (redukcija) i LAAM

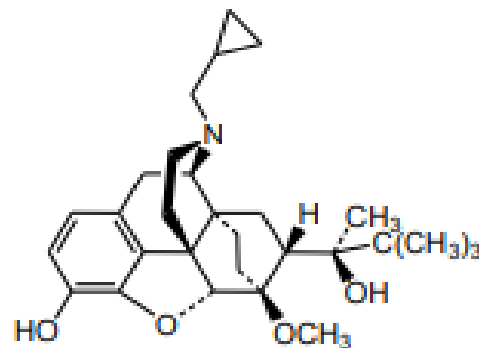
Oripavini



Dobijanje oripavina iz tebaina



Diprenorfin



Buprenorfin

Struktura oripavina

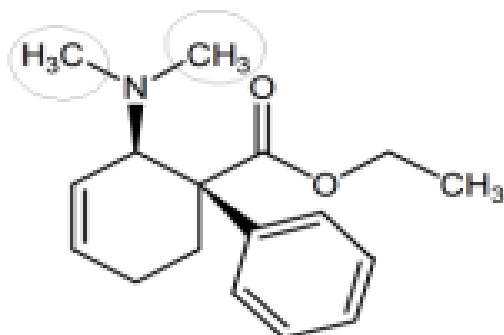
Diprenorfin je najjači opioidni antagonist (100 puta jači od nalorfina)

Buprenorfin je polusintetsko, lipofilno jedinjenje koje pokazuje aktivnost parcijalnog agoniste μ receptora i slabog antagonistu κ receptora. Pokazuje veliki afinitet za μ receptore (1000 puta veći od morfina)

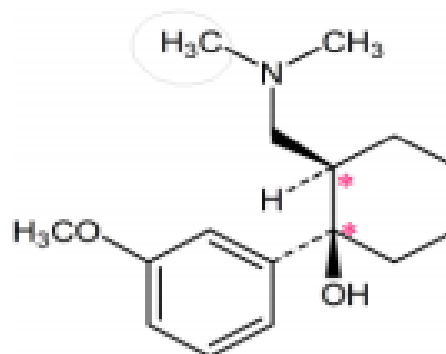
Sublingvalne tablete za liječenje opioidne zavisnosti

U organizmu metaboliše reakcijama N-dealkilacije pri čemu nastaje aktivni metabolit norbuprenorfin.

Opioidni analgetici različitih struktura



Tilidin



Tramadol

Struktura opioida, derivata cikloheksana

Tilidin podjednako je efikasan kad se daje per os i parenteralno. Ne izaziva euforiju ni naviku, dobar je analgetik. Koristi se so, hidrohlorid. U biosredini dolazi do oksidativne demetilacije na azotu tilidina, pri čemu nastaje aktivni metabolit nortilidin.

Tramadol koristi se so, hidrohlorid. Daje se per os ili parenteralno. Dobro se apsorbuje posle per os primjene. U biosredini se oksidativno demetiluje, a izlučuje se kao glukuronid ili sulfat. Tramadol ne dovodi do navikavanja, ne prouzrokuje respiratornu depresiju ni konstipaciju.

Antitusici

Antitusici su lijekovi koji ublažavaju i/ili blokiraju refleks kašlja

Koriste se u situacijama kada je kašalj neproduktivan, tj. suv i izaziva nepotrebnu iritaciju sluzokože

Antitusici

```
graph TD; A[Antitusici] --> B[Periferni]; A --> C[Centralni];
```

Periferni

(smanjuju nadražaj ili blokiraju receptore za kašalj koji se nalaze u plućima)

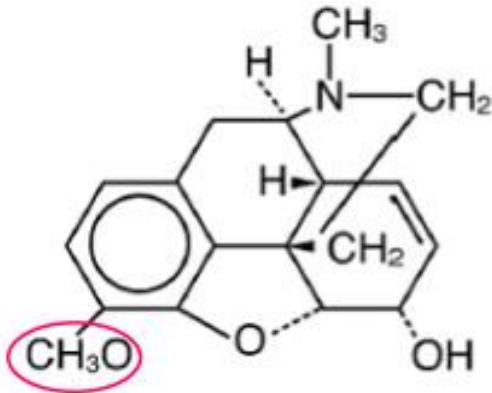
Centralni

(blokiraju centar za kašalj u produženoj moždini)

opioidni (morfin, kodein, etilmorfin, dihidrokodein, hidrokodon, dekstrometorfan, folkodin, noskapin)

neopioidni (butamirat, pentoksiverin, pipazetat).

Opioidni antitusici



Kodein (fosfat); 15-20 mg

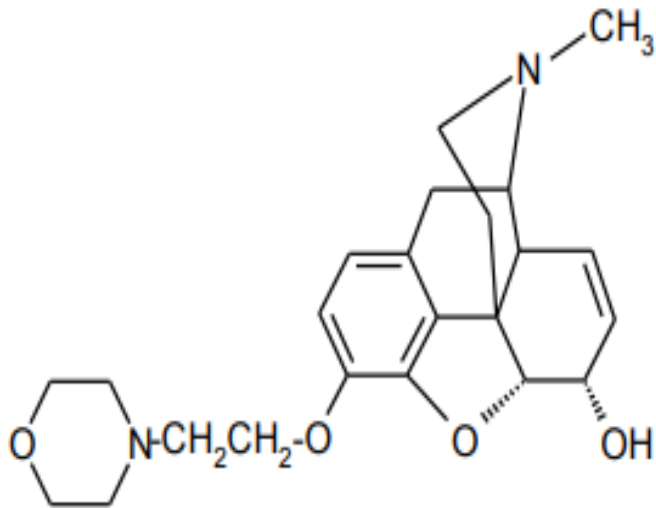
Kodein je metil derivat morfina

Antitusik, ali i slab analgetik

Kada se daje u malim dozama (15-20 mg) pokazuje dejstvo antitusika

Dugotrajna primjena visokih doza kodeina uzrokuje toksikomaniju morfinskog tipa, pošto 5% kodeina podliježe reakciji O-dealkilacije dajući morfin

Koristi se u obliku soli- fosfata



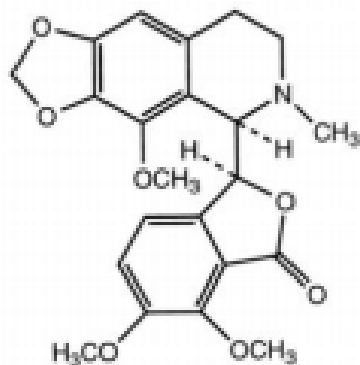
Folkodin

(+)-3-metoksi-17-metil-
9 α ,13 α ,14 α -morfinan

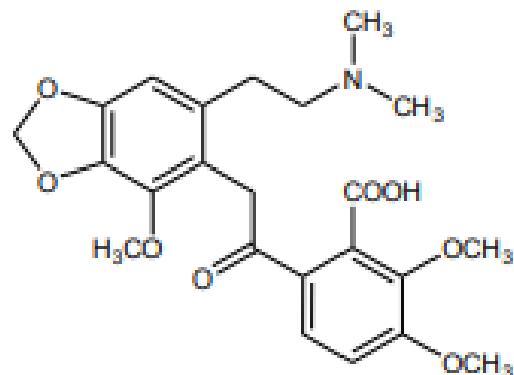
Njegovo antitusično dejstvo je 2-3 puta jače od dejstva morfina i kodeina.

Pouzdan je antitusik, nema analgetsko dejstvo, slabiji je depresor disanja, ne izaziva spazme ni povećanje tonusa u gastrointestinalnom traktu i uglavnom je potisnuo prethodno korišćen kodein.

U slučajevima predoziranja može se javiti sedacija i respiratorna deprsija



Noskapin



Narcein

Struktura opioidnog antitusika noskapina i polusintetskog derivata

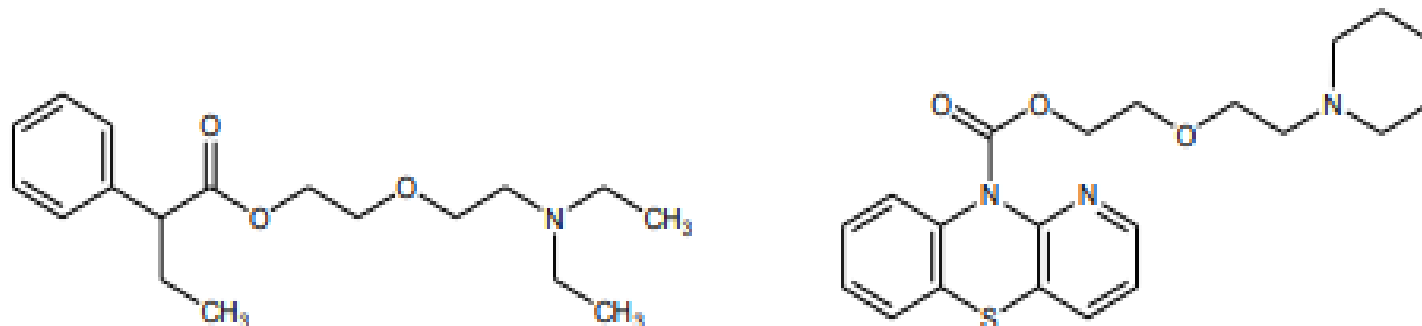
Noskapin je izohinolinski alkaloid (antitusik). Ima dva hiralna C-atoma: C3 i C5. Prisustvo laktona je uzrok nestabilnosti u baznoj sredini. U vodenokiselom rastvoru, uz zagrevanje, noskapin disosuje i nastaje kotarnin. Za razliku od kodeina ne stvara naviku, ne dovodi do euforije, ne djeluje depresivno na CNS, disanje i peristaltiku crijeva.

Narcein je polusintetski antitusik. Dobija se kvaternizacijom noskapina, otvaranjem tetrahydroizohinolinske strukture i oksidacijom sekundarnog alkohola do ketona.

Centralni neopioidni antitusici

Centralni neopioidni antitusici imaju niz prednosti u odnosu na antitusike opioidne strukture:

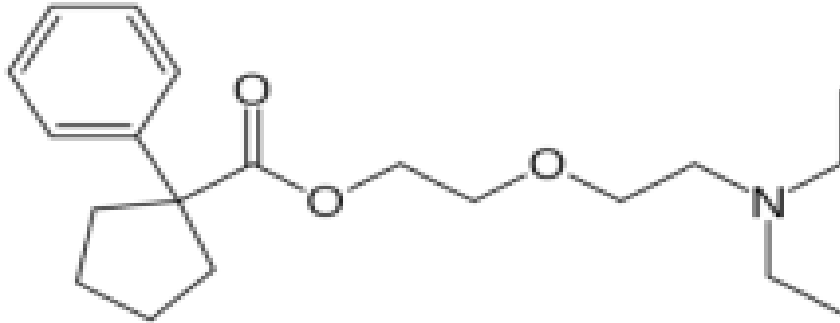
- ne djeluju depresivno na CNS i centar za disanje
- selektivno djeluju na centar za kašalj
- ne djeluju na opioidne receptore i ne dovode do stvaranja zavisnosti
- imaju veliku terapijsku širinu
- ne djeluju na tonus glatkih mišića GIT i ne dovode do opstipacije
- dobro se resorbuju iz GIT-a
- ne stupaju u interakciju sa drugim lijekovima



Struktura butamirata i pipazetata,

Butamirat je sintetski neopioidni antitusik. Dijeluje tako što blokira centar za kašalj u produženoj moždini. Koristi se za ublažavanje akutnog i hroničnog suvog kašlja različite etiologije. Kako ne pokazuje sedaciju butamirat mogu da koriste i djeca.

Pipazetat pokazuje centralno i periferno dejstvo. Iako pokazuje sličnost u strukturi sa derivatima fenotiazina ne pokazuje dejstvo antipsihotika



Strukture pentoksiverina (karbetapentan)

Pentoksiverin je periferni antitusik sa snažnim dejstvom, ne ispoljava centralna dejstva, strukturno je sličan butamiratu-umjesto etil radikala sadrži ciklopentil.

Kao antitusici koriste se i druge grupe lijekova:

- antihistaminici (difenhidramin-alergije)
- simpatomimetici (efedrin, metamfetamin, fenilpropanolamin, izoproterenol-bronhokonstrikcija)
- parasimpatolitici (smanjuju sekreciju respiratornih puteva)
- ekspektoransi

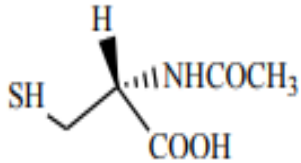
Ekspektoransi

Ekspektoransi olakšavaju izbacivanje sekreta iz bronhija i traheja. Koriste se kod upale pluća i disajnih puteva kada dolazi do prevelikog lučenja sluzi.

Prema mehanizmu dejstva ekspektoransi se mogu podjeliti u tri grupe:

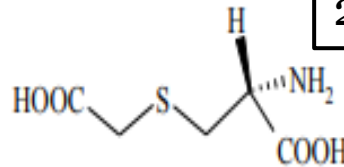
- Sekretolitike koji pojačavaju bronhijalnu sekreciju vode i na taj način razmekšavaju sluz (amonijumhlorid, kalijumjodid, ipekakuana, ekstrakti bršljana, senege)
- Mukolitike koji mijenjaju fizičko-hemijska svojstva sluzi prouzrokujući smanjenje viskoziteta sluzi (bromheksin, acetilcistein, karbocistein, epiprazinon, dornaza alfa). Sekretomotorike koji povećavaju pokretljivost sekreta i njihovo izbacivanje putem kašlja.

Mukolitici



Acetilcistein

Struktura mukolitika



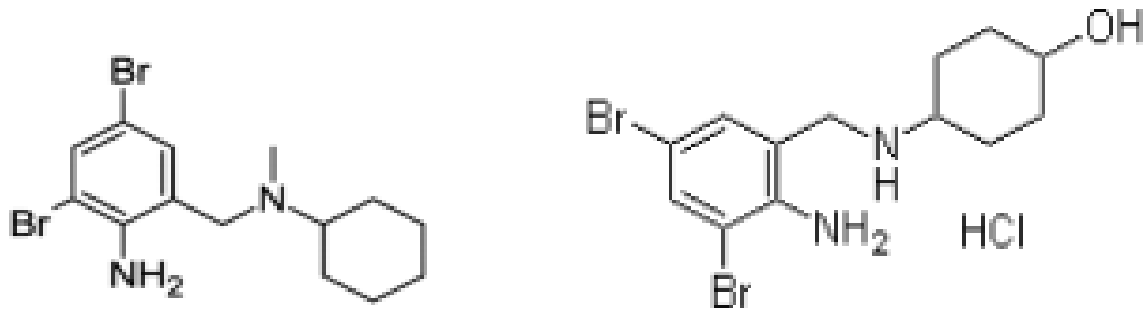
Karbocistein

Mukolitici mogu djelovati na dva načina:

1. kidanjem disulfidnih veza
2. enzimski

Acetilcistein, svojom slobodnom merkapto grupom dovodi do kidanja disulfidnih veza u mukoproteinima. Za razliku od karbocisteina može se primjeniti parenteralno. Koristi se kao antidot kod trovanja paracetamolom, pri čemu djeluje kao donor sulfhidrilnih grupa koje reaguju sa toksičnim metabolitima paracetamola.

Smatra se da **karbocistein** ometa sintezu sluzi u ćeliji. Metaboliše u jetri acetilovanjem, dekarboksilacijom i sulfoksidacijom. Nastali metaboliti su farmakološki neaktivni i izlučuju se kao konjugati sa glukuronskom kiselinom.



Struktura bromheksina i ambroksola

Bromheksin dovodi do degradacije kiselih mukopolisaharida pojačanim stvaranjem lizozoma i aktivacijom hidrolaza. Kao rezultat ovog dejstva dolazi do smanjenja viskoziteta mukusa. Kombinacije bromheksina sa antibioticima kao što su amoksicilin, cefuroksim, eritromicin i doksiciklin su poželjne, jer bromheksin pojačava koncentraciju antibiotika u plućnom tkivu.

Ambroksol je aktivni metabolit bromheksina. Ambroksol podstiče lučenja prirodnog surfaktanta i smanjuje površinski napon bronhijalne sluzi čime se smanjuje prijanjanje bronhijalne sluzi na ćelije disajnih puteva. Kao i bromheksin i ambroksol izaziva pojačano dejstvo antibiotika.