



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 Píprava 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 Prahy.

Výukový text

Opiáty Charakteristika

Autor: Pavel Krmeník

Centrum adiktologie

Obsah

Charakteristika opiát / opioid a jejich účinky na člověka.....	3
Úvod	3
Farmakokinetika	4
Farmakodynamika	8
Účinky agonist opioidních receptor	9
Toxicita při dávkování.....	10
Účinky antagonist opioidních receptor	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 podobné farmakologické účinky jako morfin (Cit01,Cit03). Opium je zaslášená látka získávaná nařezáváním nezralých makovic mák 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

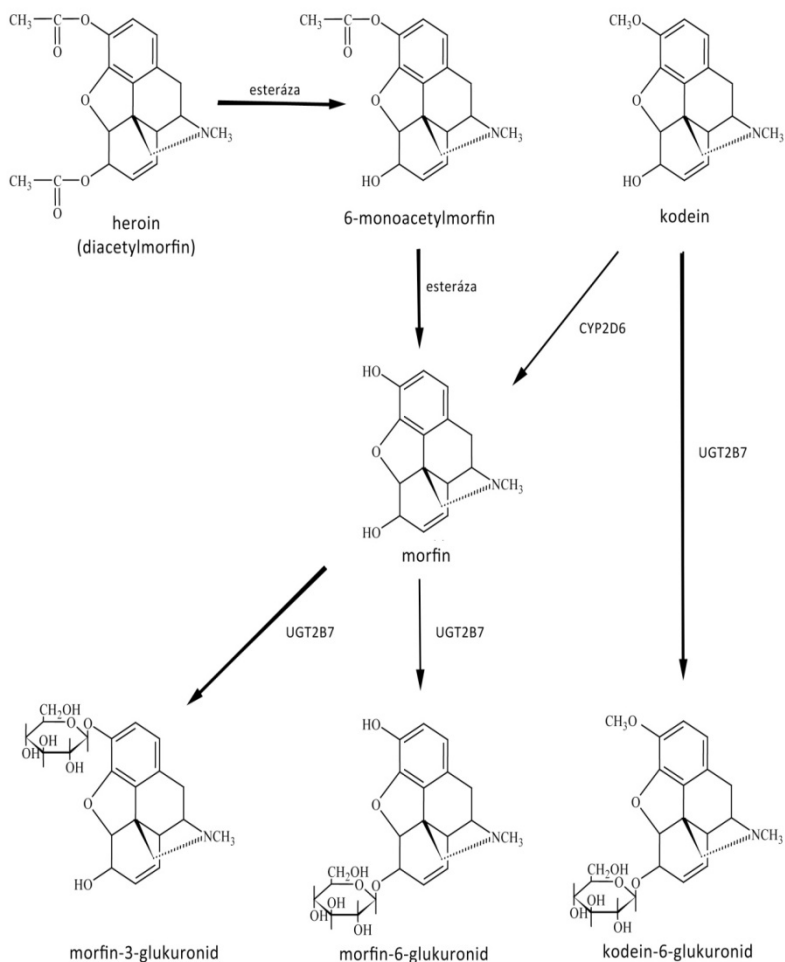
Mezi opioidy však z uvedených patří pouze morfin a kodein, ostatní nemají podobnou farmakologii (Cit03). Mezi hlavní představitelé této skupiny patří diacetylmorfin – heroin („herák“, „há ko“). Kodein („ká ko“) je sám o sobě málo účinný a v dobách socialismu jej uživatelé často i podomácku upravovali na směsi s účinnějšími deriváty, které se označovaly jako braun (brown, „bé ko“) (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 v těsnou užívá terapeuticky ke zvládnutí příznaků při odnětí morfinu i heroínu (Cit01).

Farmakokinetika

V této kapitole se budeme zabývat pohybem opiátů v organismu a jejich metabolismem. Vzhledem k metabolické provázanosti nejlépejších zástupců (viz obr), si projdeme farmakokinetiku v případě heroínu, 6 MAM, morfinu atd.. V případě metabolismu jsou zmíněny pouze dominantní metabolity, které mají význam pro tuto publikaci.

Obrázek 1 Metabolismus základních opiátů



Heroin

Heroin se nejast jší aplikuje ve form nitrožilní injekce (Cit02). Vzhledem k této aplika ní form , odpadá fáze resorpce a heroin se dostává k cílovým orgán m rychle ve vysoké koncentraci a bez jakékoliv p edchozí presystémové eliminace. Úinek heroinu je patrný již 1 2 minuty po intravenózn í injekci a vrcholu ú ínk (jakož i

akutní toxicity) je dosaženo do 10 minut. Naproti tomu při injekci do svalu se musí u jiná látka nejprve dostat ze svalu do krevního oběhu, takže nástup účinku 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 údajně 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 vyloučen v nezmeněné formě i 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 aplikací cestě. Morfin může být podáván subkutánně (podkožně), intramuskulárně, intravenózně i 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 oběhu. V nezmeněné 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 vyloučena v nezměněné formě. Eliminace poloas se pohybují v rozsahu několika hodin (Cit08, Cit10, Cit03).

Kodein

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

Úinky opiátů jsou podmíněny ovlivněním specifických, tzv. opioidních receptorů (Cit01). Jedná se o receptory, na které se fyziologicky vážou tělu vlastní opioidní peptidy nebo i 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 štipením v těších 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 uvolnění 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 stěva ad.). Na základě vyvolaných účinků lze rozlišit tři základní typy receptorů, které se označují řeckými písmeny μ , κ a δ . Tzv. μ 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 i rozdílné typy liganů (Cit03):

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

agonisté 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, na ostatních jako antagonisté. Terapeuticky používané látky z této skupiny působí antagonisticky na μ receptor, patří sem pentazocin, nalbuphin 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 náboj („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 i heroinu, jsou extrémní zúžení zornic bez reakce na osvětlení, pokles frekvence pulzu a krevního tlaku, lhostejnost k vnějším podnětům, ztrnulost, ospalost, setrvalá deprese, 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 opiát spoívá 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 smrtelnou dávku 200 mg. Obvyklá úložná dávka heroínu je 50-250 mg, nejnižší uváděná smrtelná dávka je 200 mg. Nicméně při vzniku tolerance může být smrtelná dávka u obou látek i 10x vyšší (Cit02).

Je důležité upozornit na to, že účinky opioidních agonistů se sítají a fatální může být například podání „obvyklé“ dávky heroínu 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 opiáty, kdy potlačuje útlum dechového centra a je tak lékem první volby při předávkování (Cit03).

U léčených 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 týdenním podávání terapeutických dávek opioidů. Opioidy vyvolávají závislý typ

tolerance na různé látky této skupiny. Rychlost vzniku však závisí na konkrétní látce a vyvíjí se na různé úrovně (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 rychle podle eliminačního poloasu. Po heroínu 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, dýcháním, 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 delirantní zbarvené záchvaty křečí. Lehké 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 stavu 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, 184.

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., Orliková, B., Škrdlantová, E., Trojáková, 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.