NARKOTICKÁ ANALGETIKA V SOUČASNÉ SPOLEČNOSTI

Narcotic analgesics in contemporary society

8: 1 - 200, 2006
ISSN 1212-4117

Jan Trösl, Jiří Patočka

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie

Summary

Narcotic analgesics of the group of opiates used as medicines in the presence of pains are characterized by the fact that they induce tolerance leading to necessary permanent escalation of doses required for achieving the analgesic effects. This is associated with side effects, such as central respiratory depression. There is a closely related phenomenon of physical dependence, which particularly occurs in the course of the withdrawal of heroin. In several recent years, our knowledge of the mechanism of the tolerance was essentially extended, but the final conclusion about the importance of single mechanisms studied under in vivo conditions remains unclear.

Key words: Opiate – analgesic – morphine – codeine – tolerance – physical dependence – toxicity

Souhrn

Narkotická analgetika ze skupiny opiátů, užívaná jako léky při bolestech, se vyznačují tím, že vyvolávají toleranci vedoucí k nutnosti stálého zvyšování dávky nutné k analgetickému účinku. To je spojeno s vedlejšími účinky jako je centrální deprese dýchání. Blíže příbuzný je fenomén fyzické závislosti, který se vyskytuje zejména při vysazení heroinu. V průběhu několika posledních let se naše znalosti o mechanismu tolerance podstatným způsobem rozšířily, ale konečný pohled na důležitost jednotlivě studovaných mechanismů v podmínkách *in vivo* zůstává nejasný.

Klíčová slova: opiát – analgetikum – morfin – kodein – tolerance – fyzická závislost – toxicita

ÚVOD

Narkotická analgetika, nazývaná též anodyna nebo opioidní analgetika, jsou agonisty tzv. opioidních receptorů v mozku. Tyto receptory odpovídají za přenos analgetických vlivů zvýšením prahu pro vnímání bolestivých podnětů (Vandam, 1972). Nejstaršími a nejznámějšími opioidními analgetiky jsou přírodní morfinany (**opiáty**) izolované z opia, což je zaschlá šťáva z nezralých makovic máku setého (*Papaver somniferum*) (Buršíková et al., 2003). Hlavními nevýhodami všech narkotických analgetik, ať se již jedná o přírodní látky, jejich polosyntetická nebo zcela syntetická analoga, je vznik tolerance vůči jejich účinkům a možnost vzniku závislosti na těchto látkách (Raith a Hochhaus, 2004). S ohledem na možné zneužívání (abusus) je výroba, distribuce a podávání prakticky veškerých narkotických analgetik pod přísnou kontrolou (vládní nařízení o zvlášť nebezpečných jidech, kancerogenních, psychotropních a omamných látkách č. 192/1988 a jeho přílohy). K dalším nežádoucím účinkům silných analgetik (zejména morfinanového typu) patří zácpa a útlum dýchání. Právě pro jejich zneužívání a závažné nežádoucí účinky je používání opioidů v medicíně velmi

diskutovanou otázkou, zdá se ale, že zatím se bez nich soudobá medicína neobejde (Borenstein, 2005). Z bohaté škály opioidních analgetik uvádíme pouze několik ilustrativních příkladů.

MORFIN A JEHO DERIVÁTY

Na prvním místě je nutno jmenovat **morfin** a **kodein**. Morfin patří stále k významným prostředkům pro tlášení bolesti. Analgetická účinnost kodeinu je nízká a závislost zanedbatelná, proto nepodléhá preskripčním omezením. Kromě mírných analgetických účinků se využívá též jeho schopnosti potlačovat kašlací reflex. Proto je součástí různých antitusik (Nosalova et al., 1991). Hlavním zdrojem uvedených látek je surové opium nebo tzv. makovina (suché, prázdné makovice), ze které se izolují extrakcí. Makovina obsahuje kromě morfinu a kodeinu ještě další alkaloidy, především **thebain** a **papaverin**. Třebaže analgetická účinnost thebainu je zanedbatelná, je cennou surovinou pro přípravu tzv. polosyntetických morfinanů.

Výzkum v oblasti opioidních analgetik odhalil u morfinanů celou řadu zákonitostí ve vztahu struktura - účinnost. Za zmínku stojí následující

poznatky (Lien et al., 1978):

- eterifikace fenolického hydroxyly v poloze 3 snižuje analgetickou aktivitu, zároveň však zvyšuje antitusické působení (kodein);
- esterifikací obou hydroxylových skupin se zvyšuje analgetická účinnost i toxicita. Příčinou je zvýšení lipofility a tím i rychlejší pronikání do CNS. Jako příklad lze uvést **diacetylmorfin** známější jako heroin;
- náhradou methylu na dusíku za vyšší alkyl

nebo cykloalkyl se zvyšuje lipofilita a látka mění charakter svého účinku. Agonistický účinek jako např. u morfinu se může měnit na smíšený agonisticko-antagonistický jako např. u **nalbufinu** nebo čistě antagonistický, jako např. u **naloxonu** či **naltrexonu**. Žádnou ze strukturních modifikací se však nepodařilo odstranit hlavní nežádoucí účinky morfinanů, tj. vznik tolerance a závislosti.

Alkaloid	R ¹	R ²	R ³
H	H	CH ₃
morfin	H	H	CH ₃
kodein	CH ₃	H	CH ₃
thebain	CH ₃	CH ₃	CH ₃
diamorfin	CH ₃ CO	CH ₃ CO	CH ₃
nalorfin	H	H	-CH ₂ CH=CH ₂

papaverin

nalbufin

naloxon R = -CH₂-CH=CH₂

naltrexon R = -CH₂-

Analgetickou účinnost vykazují rovněž deriváty benzomorfanu, které mají oproti morfinanům o jeden cyklus méně. Jako příklady uvádíme **cyclazocin** a **pentazocin**. Ve shodě s poznatky

z řady morfinanů i zde 8-hydroxyderiváty vykazují vyšší účinnost ve srovnání s 8-alkoxyderiváty a lipofilitou substituentu na terciárním dusíku lze ovlivnit charakter účinku.

Základní skelet lze u mnoha látek ještě zjednodušit a analgetická aktivita těchto látek přesto zůstává

vá zachována. Ukázkou takových látek může být např. **pethidin** či **meperidin**.

meperidin

pethidin

Methadon je méně návykové analgetikum než morfinany a často se používá k potlačování abstinčních příznaků při odvykací léčbě u morfinistů.

OPIÁTY A SPOLEČNOST

Opiáty jako léčiva mají v současné medicíně stále velmi silné postavení jako analgetika a přestože existují analgetika fungující na jiných farmakologických principech, nelze je v mnoha případech ničím nahradit. Snaha nahradit opiáty jinými analgetiky je oprávněná, protože vykazují množství velmi závažných nežádoucích účinků a jsou také velmi často zneužívány jako drogy (Presl, 1995, Bečková a Višňovský). Represivní protidrogová politika však nepřináší očekávané výsledky. Počty drogově závislých na opiátech na celém světě rostou a věková hranice narkomanů se posouvá k dětskému věku.

FARMAKOLOGICKÉ ÚČINKY OPIÁTŮ

Tyto účinky jsou velmi pestré jak v CNS, tak na periférii (Hyne, 1999). Opiáty potlačují percepční a lokalizační vnímání bolesti a její psychickou a emocionální složku, způsobují uklidnění a uvolnění (sedaci) až ospalost a vyvolávají radostnou náladu (euforii). Způsobují depresi dýchacího centra, pokles citlivosti na dráždivý účinek acidózy a CO_2 . V důsledku toho může dojít i k zástavě

dechu. Opiáty svým centrálním účinkem zpomalují dechovou frekvenci a snižují dechový objem. Intoxikovaný má modrofialové zabarvení kůže způsobené nedostatečným okysličením krve (cyanóza). Snížená ventilace plic a pokles motility hladkého svalstva řasinkového epitelu bývá příčinou častých zápalů plic (pneumonií). Specifickým efektem je stažení dýchacích cest (bronchokonstrikce), takže u astmatiků může dojít k astmatickému záchvatu a k dušení. Opiáty také tlumí centrum pro kašel a dráždí mozkové centrum pro zvracení, takže může snadno dojít ke vdechnutí zvratků a velmi nebezpečné aspirační pneumonii. Způsobují také zúžení zornic (miózu) a pokles tělesné teploty (hypotermii).

Jejich účinek na kardiovaskulární systém spočívá ve zvětšení průsvitu cévního řečiště (vazodilatace) a zpomalení srdeční akce (brydykardie). Výsledkem těchto faktorů je pokles krevního tlaku (hypotenze), v důsledku čehož dojde k poklesu parciálního tlaku kyslíku v krvi (hypoxii), což může vést k obrně vegetativních center v mozku, která řídí srdeční akci, a k úplné zástavě krevní cirkulace.

Účinek opiátů na trávicí trakt spočívá v útlumu motility a vzestupu napětí hladkého svalstva, což vede k těžké zácpě. Vzestup napětí Oddiho svěrače (svěrač při ústí žlučového do dvanácterníku) může vyvolat biliární koliku. Působí také na

urogenitální systém tak, že snižují produkci moči a její retenci, takže dochází k bolestivému napětí močového měchýře. Dochází také k vzestupu napětí dělohy a k poklesu motility řasinkového epitelu ve vejcovodech, což může vést ke sterilitě. Vyvolávají také svědění kůže celého těla a nutí člověka ke škrábání.

TOXICKÉ ÚČINKY OPIÁTŮ

Při abúzu je v popředí sedace a příjemná euforie, která více než jiné účinky podléhá toleranci, což znamená, že při opakovaném užití látky organismus postupně na drogu „přivyká“ a pro dosažení účinku nebo normálního fungování potřebuje stále vyšší dávku drogy. Opiáty ale mohou také vyvolat dysforii (rozladu), hlavně u žen. Ta bývá obvykle spojena s nevolností, zvracením a neschopností koncentrace.

Prvními příznaky akutní intoxikace opiátů jsou nevolnost, hučení v uších, pocit tepla v obličeji a svědění až mravenčení. Intoxikovaný se škrábe po celém těle, a to dokonce i tehdy, upadne-li do bezvědomí. Dýchání je povrchní, mióza, která v terminálním stadiu intoxikace přechází v mydriázu, rozšíření zornic, což je v tomto případě známkou těžké hypoxie CNS a hyperreflexie (zvýšení všech somatických reflexů). Při chronickém užívání je nejvíce postižena oblast charakterových vlastností, intelekt bývá nepostižen. Dochází k etické degradaci individua. Závislý je líný, bez vůle, ztrácí libido a potenci, může být depresivní. Časté jsou děsivé pseudohalucinace při usínání, nespavost, únava a podrážděnost, která se střídá s apatií. Nezdravá životospráva vede k celkovému vyčerpání organismu a k celkové chorobné sešlosti z podvýživy (kachexii). Často dochází k infekcím, které souvisejí s oslabením imunitního systému a nesterilní injekční aplikací drogy. Koloběh opatrování si drogy a výše uvedené poruchy mohou vést k sebevraždě.

Při dlouhodobém opakovaném užívání opiátů dochází k rozvoji fyzické závislosti (Sylvi-Nelago a Patočka, 2003), jejímiž příznaky jsou vzestup tolerance a tím i potřeba stále vyšších dávek. Mechanismus vzniku fyzické závislosti leží v kombinaci mechanismů na buněčné a nitrobuněčné úrovni a poklesu produkce endogenních opiátů (Bečková a Višňovský 1999). Pravidelní dlouhodobí uživatelé se dostávají na dávky, které jsou mnohonásobkem smrtelné dávky pro prvouživatele.

Při nucené abstinenci od opiátů rychle klesá u narkomana tolerance, takže pokud se k droze dostane až po delší době, dávka, která před odvyknutím byla běžná, stává se pro něj nebezpečnou, někdy i smrtelnou!

PRVNÍ POMOC PŘI AKUTNÍ INTOXIKACI

První pomoc při akutní intoxikaci (předávkování) spočívá v udržování postiženého při vědomí. Pokud to není možné, je třeba udržet dýchání tím, že zajistíme průchodnost dýchacích cest a zabráníme aspiraci zvratků. V případě zástavy dechu je nutné zajistit umělé dýchání. Specifickým antidotem (protijedem) je vhodný antagonist opiatových receptorů, např. naloxon nebo naltrexon, ale jeho aplikace může vyvolat i prudkou reakci s rizikem úmrtí.

LÉČENÍ

Při dlouhodobém užívání se jako léčebná metoda uplatňuje substituční terapie methadonem nebo buprenorfinem, která vede ke stabilizaci dlouhodobých uživatelů (Johnson a McCagh, 2000). Odvykávací terapie je však komplikovaná a musí být svěřena specializovanému pracovišti (Višňovský a Bečková, 1998). Léčebním modelem často používaným i u nás je převedení závislého na jiný, méně nebezpečný opiat (ethylmorfin, metadon, buprenorfin), který se postupně vysazuje snižováním dávek. Nástup odvykávacího stavu záleží na užívané droze, zejména rychlosti, s jakou se eliminuje z organismu, na vyšší dávky a na celkovém zdravotním stavu organismu. U většiny nelegálně užívaných opiátů (např. heroinu) se první příznaky terapie objeví již během prvního dne (eliminace polčas je řádově v hodinách) a vrcholí 3. - 4. den. Hlavními příznaky odvykávací terapie jsou v lehčích případech gastrointestinální obtíže, jako jsou bolesti břicha a průjemy. Častý je neklid a nespavost. Poruchy spánku přetrvávají ještě asi měsíc po ukončení léčby. Pokud byla důvodem užívání opiátů deprese, může po skončení odvykávací terapie zase dojít k jejímu rozvoji. V těžších případech může být reakce na terapii bouřlivá a spojená s pocením, zvýšením teploty, slzením, mydriázou, poklesem krevního tlaku, úpornou nespavostí, poruchami řeči, třesem, nechutenstvím a dehydratací. Může dojít i ke kolapsu a úmrtí. Drogová závislost je vážným problémem současné společnosti ve většině vyspělých zemí a největší nebezpečí představují právě opiáty, zejména heroin. Nejinak je tomu i v České republice, takže protidrogové politice je věnována značná pozornost (Kotrbová a Pešek, 2004).

LITERATURA

- BEČKOVÁ, I., VIŠŇOVSKÝ, P.: *Farmakologie drogových závislostí*. Praha, Karolinum, 1999.
 BORENSTEIN, D.: *Opioids: to use or not to use? That is the question*. *Arthritis Rheum.* 52: 6-10, 2005.
 BURŠÍKOVÁ, J., DVOŘÁKOVÁ, M., PATOČKA, J.: *Alkaloidy opia*. *Zprav. Voj. Farm.* 13: 12-16, 2003.
 HYNIE, S.: *Farmakologie v kostce*. Praha, Triton, 1999, 461 s.

- JOHNSON, R.E., MCCAGH, J.C.: *Buprenorphine and naloxone for heroin dependence*. Curr. Psychiatry Rep. 2: 519-526, 2000.
- KOTRBOVÁ, K., PEŠEK, R.: *Konference Česká protidrogová politika – je důvod k revizi?* Kontakt 6: 195, 2004.
- LIEN, E.J., TONG, G.L., SRULEVITCH, D.B., DIAS, C.: *QSAR of narcotic analgetic agents*. NIDA Res. Monogr. 22: 186-196, 1978.
- NOSALOVA, G., STRAPKOVA, A., KORPAS, J.: *Relationship between the antitussic and analgesic activity of substances*. Acta Physiol. Hung. 77: 173-178, 1991.
- PRESL, J.: *Drogová závislost. Může být ohroženo i vaše dítě*, Praha, Maxdorf, 1995.
- RAITH, K., HOCHHAUS, G.: *Drugs used in the treatment of opioid tolerance and physical dependence: a review*. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 42: 191-203, 2004.
- SYLVI-NELAGO, S., PATOČKA, J.: *Morfiový typ drogové závislosti*. Kontakt 5: 255-257, 2003.
- VANDAM, L.D.: *Drug therapy: analgetic drugs - the potent analgetics*. N. Engl. J. Med. 286: 249-253, 1972.
- VIŠŇOVSKÝ, P., BEČKOVÁ, I.: *Bludný kruh toxikomanií*. E.I.A., Hradec Králové, 1998.

Jan Tröstl a Jiří Patočka
prof. patocka@gmail.com