

Opioidni analgetici

KUI 09/2004

Prispjelo 16. prosinca 2002.

Prihvaćeno 25. travnja 2003.

B. Zorc

Zavod za farmaceutsku kemiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Opijati pripadaju među najstarije lijekove. Opij, ljepljivi eksudat maka (*Papaver somniferum*, *Papaveraceae*), upotrebljavao se kao sedativ, analgetik i sredstvo za uživanje više od 2000 godina. Tek u 19. stoljeću započela je upotreba morfina, najvažnijeg sastojka opija, odgovornog za njegovo analgetsko djelovanje. I nakon 200 godina morfin je jedan od najsnažnijih analgetika. Djeluje u središnjem živčanom sustavu preko receptora za endogene opioidne peptide. Upotrebljava se u terapiji duboke, konstantne boli, najčešće kod progresije karcinoma. Terapija morfinom popraćena je nizom nuspojava: depresija respiracije, konstipacija, euforija, sedacija, mučnina i mioza. Upotreba morfina tijekom duljeg razdoblja dovodi do teške psihičke i fizičke ovisnosti, pa prekid uzimanja izaziva dramatične simptome apstinencije.

U razvoju strukturnih analoga morfina primijenjene su sljedeće strategije: varijacija supstituenata te proširenje, pojednostavljenje ili ukrućivanje molekule. Varijacijom supstituenata otkriveno je da su fenolna i amino skupina, aromatski prsten i stereokemija bitni za djelovanje, dok eterski most i dvostruka veza nisu bitni. Maskiranjem alkoholne skupine nastaju lipofilniji spojevi koji lakše prelaze krvno-moždanu barijeru. Uvođenjem hidroksilne skupine na položaju 14 ili fenil-etilne skupine na atom dušika, djelovanje se pojačava. Međutim, uvođenjem alilne ili ciklopropilmetilne skupine na atom dušika nastaju antagonisti morfina. Pojednostavljenjem molekule morfina dobiveni su važni analgetici: morfinani (levorfanol), benzomorfini (metazocin, fenazocin, pentazocin, bremazocin), petidini (petidin, ketobemidon, fentanil, tramadol) i metadon. Ukrućivanjem strukture morfina nastali su oripavini (oripavin, etorfin, buprenorfin). Trenutačno je najuspješniji opijatni analgetik buprenorfin sa snažnim analgetskim djelovanjem i neznatim nuspojavama.

Ključne riječi: *Opij, morfin, morfinani, benzomorfini, petidin, metadon, opioidni analgetici*

Uvod

Morfin, polusintetski i sintetski opioidi kao i endogeni opioidni peptidi pripadaju skupini opioidnih analgetika (jakih analgetika, narkoanalgetika, opioida ili opijata). Vežu se na specifične opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu, gdje sprečavaju prijenos bolnih impulsa i na taj način smanjuju i kvalitativno mijenjaju percepciju boli. Različiti opioidni analgetici pokazuju različite afinitete vezanja za određene receptore. Pojedini opioidi aktiviraju receptore različitim intenzitetom pa djeluju kao agonisti, neki blokiraju te receptore (nalokson, naltrekson) pa djeluju kao antagonisti, dok neki (pentazocin, nalorfin, buprenorfin) djeluju kao agonisti na jednim, a antagonisti na drugim receptorima.

Opioidni analgetici upotrebljavaju se za liječenje jake, konstantne/kronične boli, najčešće kod progresije karcinoma. Često se daju za ublažavanje postoperativnih bolova i bolova poslije nesreće. Upotrebljavaju se i u terapiji akutnog plućnog edema povezanog sa zakazivanjem lijeve srčane klijetke.

Kontraindicirani su u bolesnika s graničnom respiracijskom rezervom i s ozljedama glave. U bolesnika s izrazito oštećenom funkcijom jetre i bubrega može doći do akumulacije opioidnih analgetika, pa njihovu dozu treba smanjiti. Opioidne analgetike treba potpuno izbjegavati uz MAO-in-

hibitore, a s velikim oprezom upotrebljavati uz sedative/hipnotike, antipsihotike i alkohol jer mogu ugroziti vitalne životne funkcije.

Primjenjuju se parenteralno, peroralno i rektalno, a neki i transdermalno, intranazalno i epiduralno. Postoji biološka varijabilnost među bolesnicima s obzirom na potrebnu dozu opioidnih analgetika, što dijelom ovisi o aktivaciji endogenog opioidnog sustava.

Terapija opioidnim analgeticima popraćena je nizom nuspojava: depresija respiracije, euforija, sedacija, mioza, mučnina i povraćanje te porast tonusa glatkih mišića u probavnom, žučnom i urinogenitalnom sustavu. Upotreba opioida tijekom duljeg razdoblja dovodi do teške psihičke i fizičke ovisnosti, pa prekid njihova uzimanja izaziva dramatične simptome apstinencije. Tijekom primjene razvija se tolerancija, pa se doza mora povećavati, ponekad do enormnih količina. Zbog toga opioidni analgetici nisu pogodni za dugotrajnu terapiju.

Opij

Opijati su možda najstariji lijekovi. Upotreba opija, ljepljivog eksudata iz maka *Papaver somniferum* (*Papaveraceae*), zabilježena je prije više od 2000 godina, a u Mezopotamiji još i ranije. Stoljećima se opij upotrebljavao kao sedativ,

analgetik i sredstvo za uživanje, a tek od 19. stoljeća započela je upotreba morfina, najvažnijeg sastojka opija, odgovornog za njegovo analgetsko djelovanje. Opij sadrži i druge alkaloide, među kojima su najvažniji kodein, papaverin i tebain.

Morfin

Morfin je izoliran u čistom stanju 1803. godine i dobio je naziv po Morfusu, rimskom bogu sna. Tek je 1833. počela njegova proizvodnja u komercijalne svrhe (tvornica Macfarlane & Co. u Edinburghu, danas Macfarlane-Smith). Godine 1925. određena je struktura (sir Robert Robinson), a 1952. objavljena je potpuna sinteza morfina.

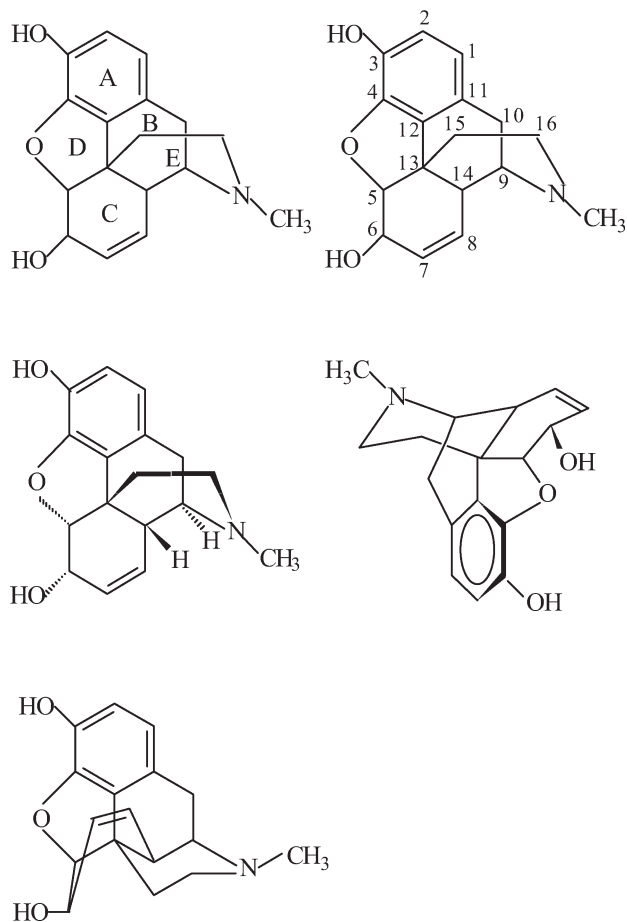
Morfin je još uvijek jedan od najučinkovitijih analgetika. Analgetski učinak rezultat je vezanja na specifične opioidne receptore (μ , κ i δ). Vezanje morfina na μ receptore odgovorno je za analgetsko djelovanje, respiratornu depresiju, euforiju i razvoj ovisnosti. Vezanje na κ receptore također rezultira analgetskim učinkom, ali je vezanje na njih slabije. Upravo ti receptori daju nadu da je moguće pronaći siguran, neadiktivan jaki analgetik. Morfin aktivira i δ receptore na koje se vežu i endogeni opioidni peptidi.

Na staničnoj razini djeluje na više načina:

- na nekim postsinaptičkim neuronima otvara K^+ -kanale, što dovodi do hiperpolarizacije i smanjenja podražljivosti tih neurona,
- modulira oslobađanje nekih neurotransmitora iz presinaptičkih živčanih završetaka,
- smanjuje oslobađanje supstancije P koja je važna za prijenos bolnih impulsa.

Nažalost, terapija morfinom popraćena je nizom nuspojava: depresija respiratornog centra, konstipacija, ekscitacija, euforija, mučnina, konstrikcija zjenice, tolerancija, ovisnost. Neke nuspojave izričito su opasne i nepoželjne (depresija respiratornog centra, tolerancija, ovisnost), neke su samo neugodne (mučnina, konstipacija), dok su neke čak i poželjne (euforija kod pacijenata s terminalnom bolešću). Usporavanje disanja i smanjenje dubine disanja posljedica je smanjene osjetljivosti neurona respiracijskog centra na ugljikov dioksid, koji je glavni regulator disanja. Morfin deprimira i refleks kašlja. Upotreba morfina tijekom duljeg razdoblja dovodi do teške ovisnosti, uz sljedeće simptome apstinencije: gubitak tjelesne mase, anoreksija, dilatacija zjenice, drhtavica, prekomjerno znojenje, grčevi u abdomenu, povećana iritabilnost, povećana lakrimacija, povećan broj otkucaja srca i povišen krvni tlak.

Molekula morfina građena je od 5 prstenova (A-E), koji tvore strukturu sličnu slovu T (slika 1). Morfin je amfoteran, a sadrži tercijarnu amino, fenolnu i alkoholnu skupinu, eterski most, dvostruku vezu i benzenu jezgru. Da bi se saznalo koja je od tih skupina bitna za analgetsko djelovanje, sintetizirani su i farmakološki ispitani mnogobrojni strukturni analozi morfina.



Slika 1 – Morfin
Fig. 1 – Morphine

Razvoj strukturnih analoga morfina

Razvoj narkotskih analgetika dobar je primjer klasičnog pristupa razvoju neke ljekovite tvari, u kojem možemo razlikovati sljedeće faze:

- uočavanje farmakološkog djelovanja određene biljke ili općenito prirodnog produkta (mak, opij),
- ekstrakcija i identifikacija aktivne tvari (morfin),
- sinteza (djelomična ili potpuna),
- nasumična sinteza strukturnih analoga – SAR,
- ciljana sinteza analoga na temelju SAR-a,
- teorija o receptorima i sinteza strukturnih analoga za testiranje teorije.

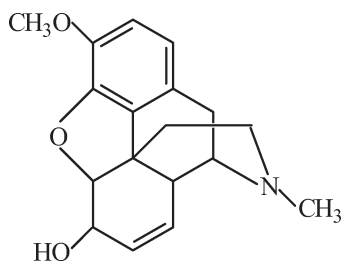
U razvoju strukturnih analoga morfina primijenjene su sljedeće strategije:

- varijacija supstituenata,
- proširenje molekule,
- pojednostavljenje molekule,
- ukrućivanje molekule.

Varijacija supstituenata

Fenolna skupina

Kodein je metilni eter morfina (slika 2). Sastojak je opija, a upotrebljava se kao antitusik, kao analgetik u kombinaciji s analgoantipireticima te u terapiji dijareje. Analgetsko djelovanje smanjilo se metilacijom fenolne skupine na svega 0,1 % aktivnosti morfina. S obzirom da su i drugi derivati s maskiranom fenolnom skupinom drastično izgubili analgetsko djelovanje, očito je da je fenolna skupina bitna. Međutim, navedeni se rezultati odnose samo na izolirane receptore u laboratorijskim eksperimentima ili na primjenu kodeina izravno u mozak. Ako se kodein daje peroralno, njegovo analgetsko djelovanje je 20 % od djelovanja morfina. Naime, prolaskom kroz jetru, kodein se djelomično demetilira i prelazi u puno aktivniji morfin. Zbog toga kodein možemo smatrati prolijekom morfina.



Slika 2 – Kodein
Fig. 2 – Codeine

Alkoholna skupina

Maskiranje ili uklanjanje alkoholne skupine na položaju 6 ne smanjuje analgetsko djelovanje, nego ga čak povećava. To povećanje se objašnjava farmakodinamskim svojstvima, a ne povećanjem afiniteta za receptore: povećava se količina ljekovite tvari koja dođe do receptora, a ne jačina vezanja za receptor. Naime, maskiranjem alkoholne skupine povećava se lipofilnost i ljekovita tvar lakše (brže i u većoj koncentraciji) prelazi krvno-moždanu barijeru.

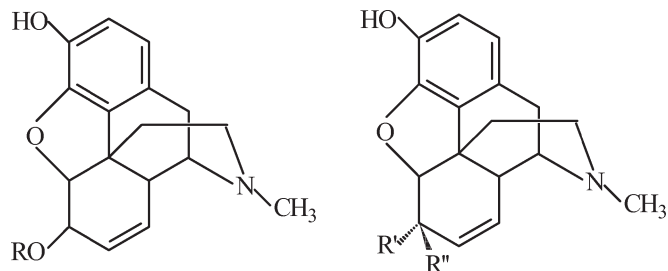
Interesantna je usporedba morfina, 6-acetilmorfina i diacetilmorfina (heroina ili diamorfina) (slika 3). Najaktivniji od njih je 6-acetilmorfin (4 puta aktivniji od morfina), zatim heroin (2 puta aktivniji od morfina). Naime, heroin je najlipofilniji i najbrže prelazi u mozak, ali prije interakcije s receptorom mora se fenolna skupina osloboditi esterazama u mozgu. Iako su i heroin i 6-acetilmorfin jači analgetici od morfina, imaju i jače izražena nuzdjelovanja. Heroin se još može primijeniti u terapiji terminalnih bolesti, ali 6-acetilmorfin je tako opasan da je njegova sinteza zabranjena u većini zemalja.

Dvostruka veza između C-7 i C-8

Nekoliko analoga, među kojima je dihidromorfin, pokazali su da za analgetsko djelovanje nije potrebna dvostruka veza.

N-metil

Zamjenom metilne skupine s atomom vodika djelovanje se smanjuje jer je sekundarna amino skupina polarnija od



R	Naziv	Analgezija vs. morfin	R'	R''	Analgezija vs. morfin
Me	heterokodein	5x veća	H	OH	povećana ili slična
Et	6-etilmorfin	veća	H	H	
Ac	6-acetilmorfin	4x veća	keto		

Slika 3 – Učinak supstituenata na alkoholnoj skupini na analgetsko djelovanje

Fig. 3 – Effect of substituents on alcohol group on analgesic activity

tercijarne. Sama metilna skupina nije presudna za djelovanje, ali atom dušika je. Ako se dušik ukloni, potpuno se gubi analgetsko djelovanje.

N-oksid i N-metil kvarterna sol morfina potpuno su inaktivni. Naime, nabijene molekule ne mogu prijeći lipofilnu krvno-moždanu barijeru. Ako se daju izravno u mozak, ti spojevi su farmakološki aktivni i djeluju slično kao i morfin.

Aromatski prsten

Aromatski prsten bitan je za djelovanje jer se njegovim uklanjanjem djelovanje gubi.

Eterski most

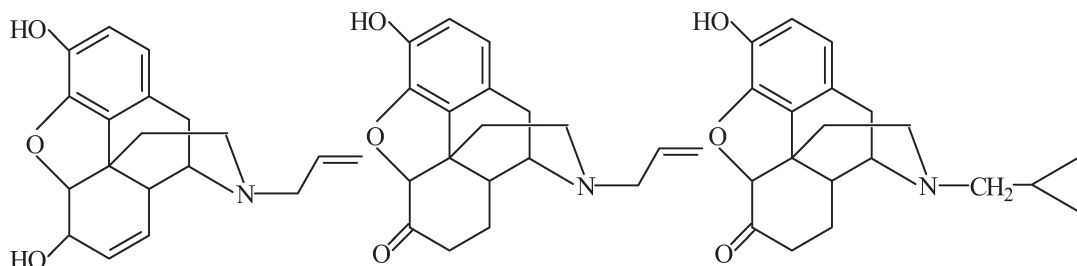
Nije bitan za farmakološko djelovanje.

Stereokemija

Morfin je asimetrična molekula s nekoliko kiralnih centara. Međutim, u prirodi se pojavljuje samo jedan stereoisomer. Njegov enantiomer nije farmakološki aktivan jer se ne može vezati na receptore. Naime, za interakciju s receptorima bitna su najmanje tri dijela molekule – fenolna i amino skupina te benzenski prsten.

Proširenje molekule

Proširenje molekule uključuje uvođenje dodatnih skupina u molekulu morfina. Sintetizirani su mnogobrojni derivati koji su rijetko doveli do ikakvog poboljšanja. Međutim, dvije su važne iznimke. Prva je uvođenje hidroksilne skupine na C-14 (pojačanje djelovanja), a druga alkilacija atoma dušika. S porastom alkila od metila do butila aktivnost pada do nule. Međutim, s većim skupinama kao što su amil i heksil, aktivnost se polagano vraća, da bi s fenil-etilnom skupinom aktivnost nadmašila aktivnost morfina za 14 puta. To je značilo da je dosegnuto novo hidrofobno vezno mjesto.



Slika 4 – Nalorfin, nalokson i naltrekson

Fig. 4 – Nalorphine, naloxone and naltrexone

Spektakularni rezultati dobiveni su s alilnom i ciklopropilmetilenskom skupinom. Uvođenjem alilne skupine dobivena su dva važna spoja, antagonist morfina: nalorfin i nalokson (slika 4). Nalokson uopće nema analgetsko djelovanje, a nalorfin samo vrlo slabo. Vežu se na receptore za morfin, ali ih ne uključuju. Kada su oni vezani na receptore, morfin se ne može vezati, a kada je morfin vezan, mogu ga istisnuti. Zbog toga se upotrebljavaju kao antidoti kod predoziranja morfinom. Kod naloksona se gube sva djelovanja – i analgetsko i nuzdjelovanje. Međutim, nakon vezanja nalorfina, ostaje vrlo slabo analgetsko djelovanje, a gube se nuzdjelovanja. Bio je to prvi znak da se može odvojiti analgetsko od adiktivnog djelovanja, tj. da bi se mogao pronaći jaki analgetik koji ne izaziva naviku.

Upravo su istraživanja s nalorfinom pokazala da postoji više vrsta analgetskih receptora. Razlike među njima su tako male da ih morfin ne razlikuje i sve ih aktivira. Nalorfin se također veže na sve tri vrste receptora, ali dvije vrste receptora (μ i δ) ne može uključiti i za njih je pravi antagonist, a na treću vrstu (κ) djeluje kao slabi agonist. Iako nalorfin ne izaziva depresiju respiratornog centra i toleranciju, ne može se upotrebljavati kao lijek jer je njegovo analgetsko djelovanje preslabo i ima snažno halucinogeno nuzdjelovanje (rezultat vezanja na neanalgetske σ receptore).

Naltrekson je oralni opioidni antagonist dugog djelovanja (slika 4). Upotrebljava se u terapiji alkoholizma jer smanjuje želju i potrebu za alkoholom u apstinencijskoj krizi.

Pojednostavljenje molekule morfina

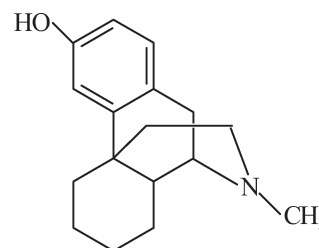
Nadalje, bilo je važno doznati da li je cijeli skelet morfina nužan za djelovanje. Ako bi se molekula mogla pojednostaviti, sinteza bi bila jednostavnija, a time i jeftinija. S obzirom da morfin ima 5 prstenova, jedan po jedan su uklanjani pojedini prstenovi kako bi se odredilo koji je bitan, a koji nije.

Prsten E

Spoj bez prstena E potpuno gubi farmakološko djelovanje.

Prsten D

Uklanjanjem eterskog mosta nastala je serija morfinana. Najvažniji među morfinanima je levorfanol (slika 5). Aktivniji je od morfina 5 puta, ali ima i jače nuzdjelovanje. Može se davati peroralno. Djeluje mnogo dulje od morfina



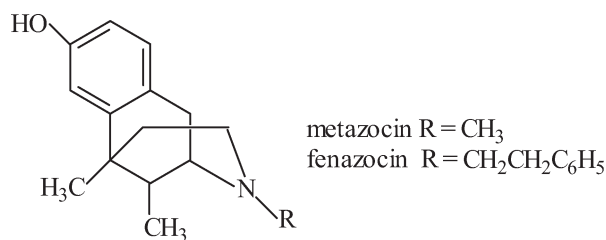
Slika 5 – Levorfanol

Fig. 5 – Levorphanol

(u manjoj mjeri se biotransformira). Na levorfanolu je primijenjena slična strategija modifikacije molekule kao na morfinu i dobiveni su slični rezultati. Npr., uvođenjem alila na N-atom dobiven je antagonist, a uvođenjem feniletilne skupine ili 14-OH skupine dobiveni su aktivniji spojevi.

Prsteni C i D

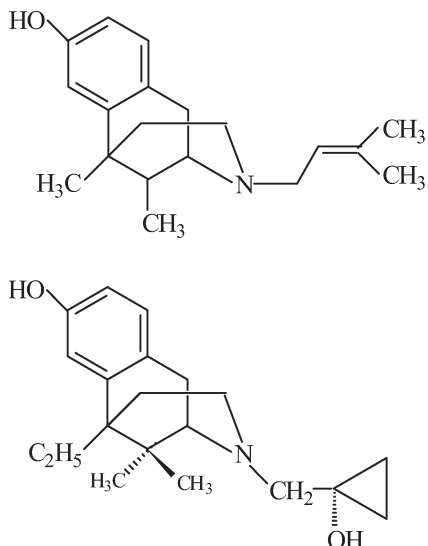
Otvaranjem prstena C i D dobiveni su benzomorfan. Najjednostavniji među njima je metazocin, koji ima jednako jako analgetsko djelovanje kao morfin (slika 6). Zamjenom N-metilne skupine feniletilnom dobiven je fenazocin, koji je 4 puta aktivniji od morfina i što je najvažnije, prvi derivat morfina koji praktički ne izaziva ovisnost (slika 6).



Slika 6 – Metazocin i fenazocin

Fig. 6 – Metazocine and phenazocine

Sljedeća je ljekovita tvar iz ove skupine pentazocin (slika 7). Analgetik je dugog djelovanja, s vrlo malim rizikom izazivanja navike. Najdulje djelovanje ima bremazocin (slika 7). 200 puta je jači analgetik od morfina, ne djeluje depresivno na disanje i izgleda da nije adiktivan. Pentazocin i bremazocin djeluje slično kao nalorfin – na dvije vrste receptora su antagonisti, a na trećoj agonisti, s time da je bremazocin jači agonist. Nažalost, benzomorfan imaju halucinogeno nuzdjelovanje jer se osim na analgetske receptore vežu i na druge receptore u mozgu.



Slika 7 – Pentazocin i bremazocin
Fig. 7 – Pentazocine and bremazocine

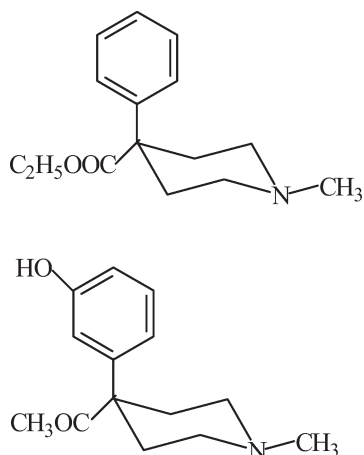
Ispitivanja su pokazala sljedeće:

- prsteni C i D nisu bitni za djelovanje,
- analgezija i adicija nisu nužno vezani,
- benzomorfini su klinički korisni s dovoljno jakim analgetskim i puno slabijim adiktivnim djelovanjem,
- benzomorfini su jednostavniji za sintezu.

Prsteni B, C i D

Uklanjanjem prstenova B, C i D nastali su 4-fenilpiperidini, poznati kao petidinski analgetici. Petidin je otkriven četrdesetih godina dvadesetog stoljeća, tijekom istraživanja derivata kokaina kao potencijalnih spazmolitika (slika 8). Tek kada je otkriveno njegovo analgetsko djelovanje, uočena je i kemijska sličnost s morfinom.

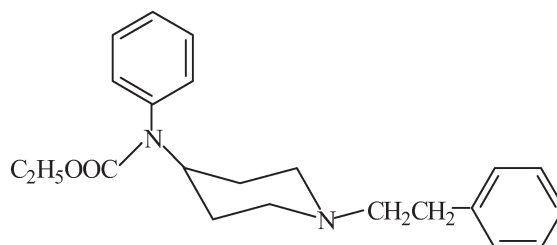
Petidin (meperidin) ima samo 20 % aktivnosti morfina. Djeluje brzo i kratko, pa se upotrebljava kao analgetik kod teških poroda (manja je opasnost da se ugrozi disanje dje-



Slika 8 – Petidin i ketobemidon
Fig. 8 – Pethidine and ketobemidone

teta). Kada je uvedena fenolna skupina, a esterska zamijenjena keto skupinom, djelovanje se povećalo 6 puta. Dobiveni spoj je ketobemidon (slika 8).

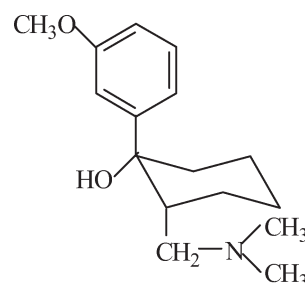
Najučinkovitiji piperidinski derivat je fentanil (slika 9). Nedostatak fenolne skupine nadoknađen je velikom lipofilnošću, pa je fentanil oko 100 puta aktivniji od morfina.



Slika 9 – Fentanil
Fig. 9 – Fentanyl

Za petidinsku skupinu analgetika nije sigurno da djeluje preko istih receptora kao morfin. Naime, slične kemijske promjene provedene na morfinu i na petidinu ne dovode do usporedivih rezultata, npr. uvođenje alilne i ciklopropilne skupine na *N*-atom petidina ne dovodi do spojeva s antagonističkim djelovanjem.

Tramadol je po kemijskoj građi sličan petidinu (slika 10). Umjereno je jaki analgetik s 10–20 % aktivnosti morfina. Vrlo slabo deprimira disanje, a rizik od navikavanja je minimalan.



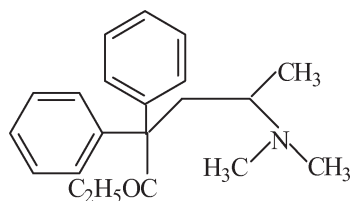
Slika 10 – Tramadol
Fig. 10 – Tramadol

Zaključeno je sljedeće:

- prsteni C, D i E nisu bitni za djelovanje,
- petidinski analgetici imaju ista nuzdjelovanja kao morfin,
- kvarterni C-atom bitan je za djelovanje (izuzetak fentanil),
- aromatski prsten i *N*-atom bitni su za djelovanje, a fenolna skupina nije,
- petidini se vežu na receptore na drugačiji način od prethodnih skupina opioidnih analgetika.

Prsteni B, C, D i E

Najvažniji predstavnik te skupine analgetika je metadon (slika 11). Otkriven je u Njemačkoj za vrijeme drugog



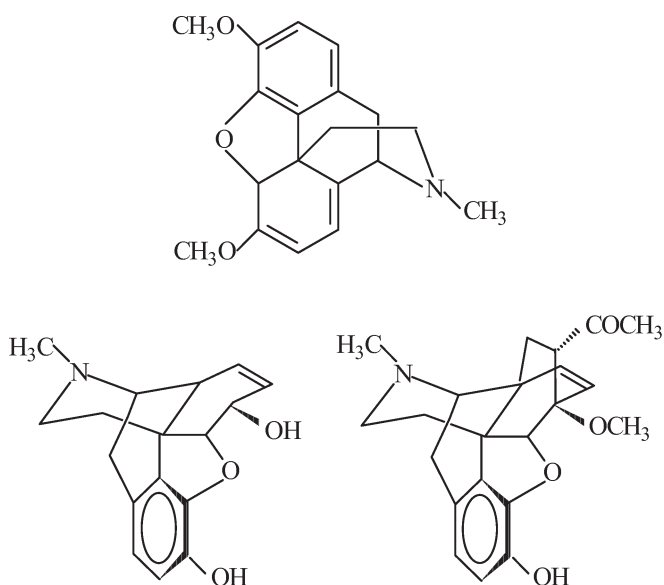
Slika 11 – Metadon
Slika 11 – Methadone

svjetskog rata. Sličnog je djelovanja i nuzdjelovanja kao morfin. Međutim, djelotvoran je peroralno i ima manje izraženo emetičko nuzdjelovanje te manje izaziva konstipaciju, sedaciju i euforiju. Tolerancija i ovisnost na metadon razvija se mnogo sporije nego na morfin. U ovisnika o metadonu simptomi apstinencije su blaži, ali dugotrajniji nego u ovisnika o morfinu i heroinu. Zbog toga se metadon upotrebljava za odvikavanje od drugih opioida te kao zamjena za heroin u ovisnika.

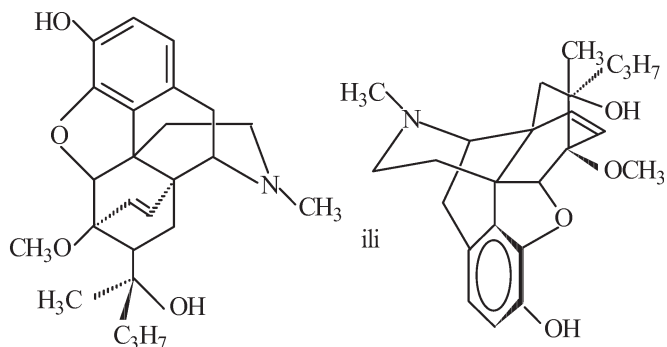
Za farmakološko djelovanje metadona bitna je stereokemija. Aktivan je samo R enantiomer (dva puta aktivniji od morfina), dok je S enantiomer potpuno inaktivan. Sintetizirani su i mnogobrojni strukturni analozi metadona, ali bez velikog uspjeha.

Ukrućivanje molekule

Ako se molekula tako modificira da ima krući oblik koji dopušta manje konformacija, može se povećati specifičnost, tj. smanjiti nuzdjelovanja. Najbolji primjer te taktike na području opioidnih analgetika nalazimo kod oripavina (slika 12). Oripavini su derivati tebaina, alkaloida opija koji je kemijski sličan morfinu i kodeinu, ali nema analgetsko djelovanje. Dvije dvostruke veze u molekuli tebaina omogućavaju nadogradnju još jednog prstena iznad prstena C. Najdjelotvorniji spoj iz te skupine je etorfin (slika 13). Etorfin je 10 000 puta jači analgetik od morfina što je rezultat mnogo veće lipofilnosti i mnogo većeg afiniteta za receptore. U malo većim dozama od analgetskih doza, djeluje



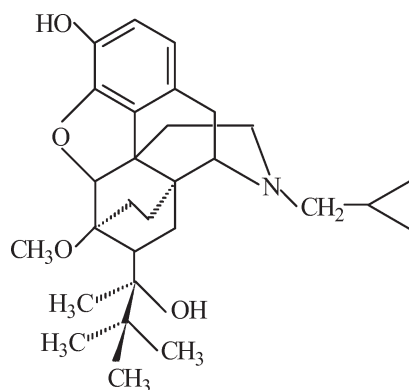
Slika 12 – Tebain, morfin i oripavin
Fig. 12 – Thebaine, morphine and oripavine



Slika 13 – Etorfin
Fig. 13 – Etorphine

kao sedativ ili uzrokuje "knock-out", pa se upotrebljava za imobilizaciju velikih životinja, npr. slonova (potrebne su vrlo male doze koje se mogu otopiti u minimalnoj količini otapala koja stane u strelicu).

Buprenorfin je najlipofilniji spoj iz skupine oripavina (slika 14). Vrlo brzo stiže do receptora, ali se sporo i čvrsto veže na njih. Slično djeluje kao nalorfin i pentazocin, tj. na dvije je vrste receptora antagonist, a na jednoj agonist. Zbog toga ima puno slabija nuzdjelovanja, a samo malo slabije analgetsko djelovanje od morfina. Upotrebljava se poslije kirurških zahvata i kod pacijenata s karcinomom. Moguća je i njegova upotreba umjesto metadona u liječenju ovisnosti o morfinu i heroinu.



Slika 14 – Buprenorfin
Fig. 14 – Buprenorphine

Endogeni opioidi

U središnjem živčanom sustavu postoji endogeni opioidni sustav koji nas djelomično štiti od boli. Postoje tri skupine opioidnih peptida: enkefalini (Met-enkefalin i Leu-enkefalin), endorfini (npr. β -endorfin) i dinorfini (A i B-dinorfin). Do sada je poznato najmanje 15 endogenih peptida, s 5 do 33 aminokiselinskih jedinica i obaveznim enkefalinskim ostatkom na N-terminalnom kraju (slika 15). Prisutnost tirozina ključna je za djelovanje. Tu aminokiselinu možemo prepoznati i u molekuli morfina (slika 16).



Slika 15 – Enkefalini
Fig. 15 – Enkephalins

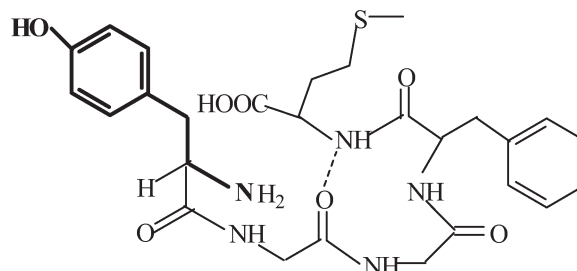
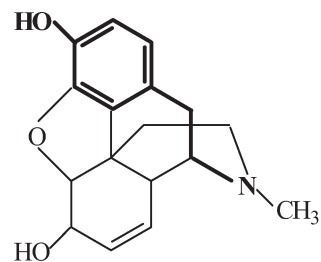
Registrirani opioidni analgetici u Hrvatskoj

U tablici 1 dan je pregled registriranih opioidnih analgetika prema *Registru lijekova u Hrvatskoj* za 2002. godinu.

Tablica 1 – Opioidni analgetici registrirani u Hrvatskoj

Table 1 – Opioid analgesics registered in Croatia

Lijek	Ljekovita tvar	Ljekoviti oblik
Dolantin	petidin	amp. 5 x 2 ml (1 ml/50 mg)
Durogesic	fentanil	transderm. terap. sustav 5 x 2,5 mg transderm. terap. sustav 5 x 5 mg transderm. terap. sustav 5 x 10 mg
Fortral	pentazocin	amp. 10 x 1 ml/30 mg tbl. 100 x 50 mg
Heptanon	metadon	inj. amp. 50 x 1 ml/10 mg kapi 10 ml (1 ml = 40 kapi/10 mg) tbl. 20 x 5 mg
Kapanol	morfin-sulfat	kaps. 20 x 20 mg kaps. 20 x 50 mg kaps. 20 x 100 mg
Lumidol	tramadol	kaps. 20 x 50 mg kapi 10 ml (1 ml = 30 kapi/100 mg) inj. amp. 5 x 1 ml/50 mg inj. amp. 5 x 2 ml/50 mg
Morphine MERCK	morfin-klorid	inj. amp. 10 x 1 ml/10 mg inj. amp. 10 x 1 ml/20 mg
Morphini hydrochloridum	morfin-klorid	inj. amp. 10 x 1 ml/20 mg
Protadon	tramadol	kaps. 20 x 50 mg
Tramadol	tramadol	inj. amp. 5 x 1 ml/50 mg inj. amp. 5 x 2 ml/100 mg kaps. 20 x 50 mg kapi 10 ml (1 ml = 40 kapi/100 mg) sup. 5 x 100 mg
Tramal	tramadol	inj. amp. 5 x 1 ml/50 mg inj. amp. 5 x 2 ml/100 mg retard film-tbl. 30 x 100 mg kaps. 20 x 50 mg kapi 10 ml (1 ml = 40 kapi/100 mg) sup. 5 x 100 mg
Tramundin retard	tramadol	film-tbl. 50 x 100 mg



Slika 16 – Tirozinski ostatak u molekuli morfina i Met-enkefalina

Fig. 16 – The tyrosine section in morphine molecule and Met-enkephaline

Opioidni peptidi nastaju iz inaktivnih prekursora: proenkefalina, prodinorfina ili proopiomelanokortina. Djeluju kao neurotransmitori ili neurohormoni u mozgu te kao prirodni analgetici. Smješteni su u neuronima kojima se prenose bolni impulsi. Ispitivanja su pokazala da električna stimulacija pojedinih neurona dovodi do oslobađanja endogenih opioidnih peptida i dugotrajne analgezije. Sličan analgetski učinak postiže se i lokalnom primjenom morfina i opioidnih peptida u ta područja. Opioidni peptidi vežu se na specifične receptore u središnjem živčanom sustavu i aktiviraju ih kao i morfin.

Literatura References

1. G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 1995.
2. E. Mutschler, H. Derendorf, *Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects*, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
3. M. Bulat, *Medicus* **8** (1999) 47.
4. Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Royal Pharmaceutical Society, London, 1996.
5. L. Bencarić, *Registar lijekova u Hrvatskoj*, 45. izdanje, Udruga poslodavaca u zdravstvu, Zagreb, 2002.

SUMMARY
Opioid Analgesics

B. Zorc

The opiates are perhaps the oldest drugs, known to man for more than 2000 years. Opium is the sticky exudate obtained from the poppy (*Papaver somniferum*, *Papaveraceae*). It contains a complex mixture of almost twenty-five alkaloids. The principle alkaloid in opium and the one responsible for analgesic activity, is morphine. For two hundred years it has been one of the most effective pain-killers available to medicine. It is specially good for treating dull, constant pain in patients with progressing carcinoma. It acts in the brain by binding at the same opioid receptors as endogenous opioid peptides. Unfortunately, it has a large number of side-effects which include the following: depression of the respiratory centre, tolerance, dependence, constipation, euphoria, sedation, nausea and pupil constriction. Tolerance and dependence are particularly dangerous and lead to severe withdrawal symptoms when the drug is no longer taken.

The following strategies in the development of morphine analogues were applied: variation of substituents, drug extension, simplification and rigidification of the morphine molecule. Variation of substituents revealed that the phenolic and amino groups, the aromatic ring and correct stereochemistry are essential to the analgetic activity, while ether bridge and double bond are not essential. Masking of alcohol group led to the less polar compounds that entered easier the blood-brain barrier. Introduction of a hydroxyl group at position 14 or a phenylethyl group on nitrogen atom gave the compounds with increased activity. On the other hand, attachment of an allyl or a cyclopropylmethylene group at N-atom led to antagonists. Simplification of the morphine molecule gave a number of useful analgesic drugs: morphinans (levorphanol), benzomorphans (metazocine, phenazocine, pentazocine, bremazocine), pethidines (pethidine, ketobemidone, fentanyl, tramadol) and methadone. Rigidification of the morphine structure resulted with oripavine series (oripavine, etorphine, buprenorphine). At the moment, buprenorphine is the most successful opiate analogue where analgesia has been separated from dangerous side effects.

*Department of Medicinal Chemistry
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
University of Zagreb, 10000 Zagreb, Croatia*

*Received December 16, 2002
Accepted April 25, 2003*