

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra fyziologie živočichů

KLINICKÝ VÝZNAM A MECHANISMY PŮSOBENÍ
MORFINU A METHADONU

Bakalářská práce

studijního programu Klinická a toxikologická analýza

Praha 2010

Michaela Slušná

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně, pod vedením školitele RNDr. Jiřího Novotného, DSc. a že jsem všechny použité prameny řádně citovala.

V Praze dne 21.5.2010

Poděkování

Velmi ráda bych poděkovala RNDr. Jiřímu Novotnému, DSc., vedoucímu mé bakalářské práce, za trpělivé vedení, ochotu a množství praktických rad.

Abstrakt

Cílem této bakalářské práce bylo shromáždit poznatky týkající se klinického významu opioidních léčiv, konkrétně morfinu a methadonu, a jejich mechanismu působení. Informovanost zdravotnického personálu i laické veřejnosti o opioidech je nedostatečná, dochází tak při léčbě tímto druhem léčiv ke zbytečným obavám pacientů, neboť je nemá kdo informovat. Tato práce obsahuje informace, které by měl znát každý pracovník ve zdravotnictví. Zabývá se, jak farmakodynamikou, která je důležitá pro pochopení účinků léčiv, biochemických i fyziologických, tak farmakokinetikou, která popisuje, jak se organismus vyrovnává s podaným léčivem. Použití morfinu i methadonu je v současné době nenahraditelné. Morfin je silné analgetikum účinně tlumící bolesti různého původu. Methadon je využíván k substituční léčbě u lidí závislých na opioidech. Nežádoucí účinky objevující se při léčbě opioidy jsou přijatelné s ohledem na silnou bolest, která je opioidy tlumena.

Klíčová slova: opioidy, G-proteiny, receptory, morfin, methadon, analgetika

Abstract

This bachelor thesis deals with gathering the information regarding the clinical importance of opioid drugs, particularly morphine and methadone, and their mechanism of action. Awareness of health professionals and the general public on opioid is inadequate. This evokes unnecessary anxiety of uninformed patients by the treatment of this kind of drugs. This thesis contains information that should know each worker in the health sector. It deals with pharmacodynamics, which is important for understanding the effects of drugs, both biochemical and physiological as well as pharmacokinetics, which describes how the body compensates for the delivered drug. Usage of morphine and methadone is currently irreplaceable. Morphine is a strong analgesic effective control of pain of different origin. Methadone is used for the substitutive treatment of people addicted to opioids. The side effects occurring during the treatment with opioids are acceptable with regard to severe pain, which is attenuated by opioids.

Key words: opioids, G-proteins, receptors, morphine, methadone, analgetics

Obsah

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | Úvod | 7 |
| 2 | Rozdělení opioidních analgetik | 8 |
| 2.1 | Opioidní antagonisté | 9 |
| 3 | Endogenní opioidy | 10 |
| 4 | Chemické struktury opioidů | 12 |
| 4.1 | Struktura a vlastnosti morfinu a methadonu | 12 |
| 5 | Mechanismy působení opioidních analgetik | 15 |
| 5.1 | Receptory spřažené s G-proteiny | 15 |
| 5.2 | G-proteiny | 16 |
| 5.3 | Struktura receptorů spřažených s G-proteiny | 16 |
| 5.4 | Klasifikace receptorů spřažených s G-proteiny | 17 |
| 5.5 | Aktivace receptorů spřažených s G-proteiny a jejich interakce s G-proteiny . | 18 |
| 5.6 | Efektorové proteiny receptorů spřažených s G-proteiny | 19 |
| 5.7 | Opioidní receptory | 21 |
| 5.8 | Mechanismus účinku morfinu | 23 |
| 6 | Klinický význam a aplikační postupy | 24 |
| 6.1 | Farmakokinetika | 24 |
| 6.1.1 | Absorpce | 24 |
| 6.1.2 | Distribuce | 25 |
| 6.1.3 | Biotransformace | 25 |
| 6.1.4 | Exkrece | 27 |
| 6.2 | Farmakokinetické údaje – morfin | 27 |
| 6.3 | Farmakokinetické údaje – methadon | 27 |
| 6.4 | Bolest | 28 |

| | |
|---|-----------|
| 6.5 Klinický význam morfinu | 29 |
| 6.5.1 Použití morfinu v léčbě..... | 30 |
| 6.5.2 Účinky morfinu a jeho metabolitů na imunitu..... | 31 |
| 6.6 Klinický význam methadonu | 32 |
| 6.6.1 Výhody methadonu oproti jiným silným opioidním analgetikům..... | 33 |
| 6.7 Nežádoucí účinky | 33 |
| 6.7.1 Deprese respiračního centra..... | 34 |
| 6.7.2 Sedace | 34 |
| 6.7.3 Nausea a zvracení | 35 |
| 6.7.4 Zácpa..... | 35 |
| 6.7.5 Další nežádoucí účinky | 35 |
| 6.8 Specifická rizika léčby opioidy..... | 36 |
| 6.8.1 Tolerance | 36 |
| 6.8.2 Fyzická závislost..... | 37 |
| 6.8.3 Psychická závislost | 37 |
| 7 Závěr | 38 |
| Seznam použité literatury | 39 |
| Seznam zkratk | 45 |

1 Úvod

Morfin a methadon jsou látky zařazené mezi opioidní analgetika, což jsou látky s vysokou analgetickou účinností. Pro analgetika strukturálně podobná morfinu se používá název opiáty. Termín opioidy je širší, zahrnuje endogenní a syntetické opioidní peptidy, a také exogenní opioidní analgetika, jejichž účinky lze blokovat antagonisty opioidů [1].

Morfin je přírodní alkaloid získávaný z opia, podle něhož se celá skupina látek s účinky podobnými morfinu nazývá. Mezi opioidy nepatří pouze látky přírodní, ale jsou tam řazeny i semisyntetické deriváty přírodních alkaloidů a látky syntetické. Do této skupiny jsou rovněž řazené tzv. endogenní peptidy, což jsou látky produkované v mozku a míše. Opioidy jsou látky s analgetickými účinky, které mají schopnost tlumit somatickou i viscerální bolest, inhibovat nejen lokalizační složku bolesti, ale tlumit i emotivní náboj a psychickou složku bolesti, proto je tedy celá skupina nazývána opioidní analgetika.

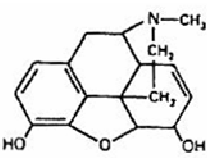
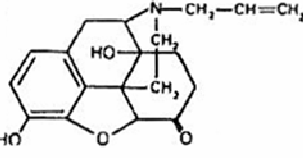
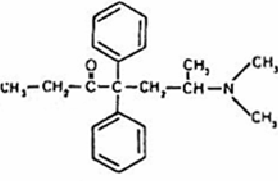
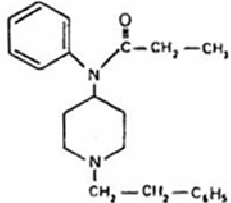
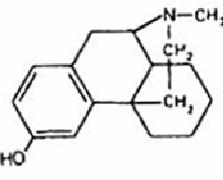
Opium se získává z máku setého (*Papaver somniferum*) naříznutím makovice, ze které vytéká bílá šťáva, která na vzduchu tuhne a zhnědne. Tato šťáva obsahuje asi 20 alkaloidů z toho nejvíce zastoupený je morfin, který tvoří 10%, a narkotin (6%). Obsah ostatních alkaloidů, například papaverinu, kodeinu, tebainu a dalších, nepřesahuje 1%. Všechny alkaloidy obsažené v opiu nemají farmakologické účinky, proto nespádají do skupiny opiátů.

Izolace alkaloidů z opia se poprvé zdařila roku 1805 F.W.A. Sertürnerovi, který izoloval látku, kterou pojmenoval morfin.

2 Rozdělení opioidních analgetik

Opioidní analgetika je možné rozdělit podle několika hledisek. Mohou být rozděleny podle základní chemické struktury do skupin nazývaných fenantreny, morfinany, fenylypiperidiny, benzomorfanů, fenylyheptylaminy a jiné (tab. 2.1).

Tabulka 2.1 Rozdělení opioidů podle základní chemické struktury.

| | silní agonisté | antagonisté |
|-----------------|---|---|
| fenantreny |  Morfin |  Naloxon |
| fenylethylaminy |  Metadon | |
| fenylpiperidiny |  Fentanyl | |
| morfinany |  Levorfanol | |

Upraveno podle [3].

Další dělení je založené na vztahu opioidních analgetik k opioidním receptorům. První skupinou jsou silní agonisté, kteří po navázání na receptor vyvolají maximální možný efekt. Další skupinu tvoří slabí a střední agonisté, parciální agonisté, smíšené agonisté-antagonisté, kteří vyvolávají agonistický nebo částečně agonistický účinek na jednom receptoru, zatímco na jiném působí jako antagonisté. A poslední skupinou jsou antagonisté, kteří působí inhibičně na všech typech receptorů.

2.1 Opioidní antagonisté

Zástupci opioidních antagonistů naxolon a naltrexon jsou deriváty morfinu s objemnými substituenty na N-pozici. Oba mají vysokou afinitu k μ -receptorům, k ostatním receptorům je jejich afinita mnohem nižší [3]. Naxolon blokuje působení opioidů na δ -receptory až v 10krát vyšších dávkách než jejich působení na μ -receptory. Existují rovněž selektivní antagonisté jednotlivých podtypů receptorů, jejich použití je ale zatím pouze experimentální [1].

Při podání těchto antagonistů v nepřítomnosti agonisty, pak v dávkách, které jinak umožní účinně antagonistovat efekt agonistů, nevyvolají prakticky žádné účinky. Podání antagonistů nemocným léčeným morfinem, dojde během 1-3 minut k odstranění účinku opioidů.

Na antagonistické účinky těchto látek se nevyvíjí tolerance, nevyvine se ani abstinenci syndrom po náhlém vysazení [3].

3 Endogenní opioidy

Endogenní opioidy, nebo-li opioidní peptidy, jsou látky se stejným farmakologickým účinkem jako morfin. Tyto látky jsou přirozenými ligandy opioidních receptorů [1]. Vznikají štěpením molekul větších polypeptidů, které samy nemají žádný účinek [47]. Rozlišujeme tři základní skupiny prekursorů, jejichž rozštěpením vznikají jednotlivé endogenní opioidy [2], viz tab. 3.1.

Tabulka 3.1 Přehled prekursorů a jednotlivých endogenních opioidů

| prekurzor | endogenní opioid | sekvence AK na N- konci |
|----------------------|-------------------------|--------------------------------|
| pro-enkefalin | met-enkefalin | H-tyr-gly-gly-phe-met-OH |
| | leu-enkefalin | H-tyr-gly-gly-phe-leu-OH |
| pro-dynorfin | dynorfin | H-tyr-gly-gly-phe-leu...ile-OH |
| pro-opiomelanokortin | β -endorfin | H-tyr-gly-gly-phe-met..glu-OH |

Prekursorové molekuly mají odlišnou distribuci v CNS i na periférii a vedou ke vzniku nejen odlišných endogenních opioidů, ale i neopioidních peptidů [1]. Buňky syntetizující proenkefalin se nacházejí v mozku, míše a dřeni nadledvin. Pro-opiomelanokortin je syntetizován v hypofýze, pankreatu a placentě. Místo syntézy pro-dynorfinu je mozek a mícha [4].

Úloha endogenních opioidů není zatím plně objasněna. Některé peptidy mají funkci neurotransmiterů, endorfiny plní v organismu funkci hormonů a enkefaliny plní funkci neuromodulátorů v místě synapse. Mají silné analgetické účinky a ovlivňují i psychické, vegetativní a endokrinní funkce [48]. V jednom neuronu se obvykle vyskytuje více endogenních opioidů současně. Vzhledem k rychlému odbourávání a špatnému průniku do CNS nelze přirozené endogenní opioidy zatím využít terapeuticky [1].

Vazba na opioidní receptory se u jednotlivých endogenních opioidů liší. Endorfiny se váží na receptory μ , κ a δ . Dynorfiny mají vyšší afinitu ke κ -receptorům než k receptorům μ a δ . Endogenními ligandy δ -receptorů jsou met- a leu-enkefalin [1].

3.1 Chemická struktura endogenních opioidů

Chemická struktura C-terminální části molekuly určuje afinitu endogenního opioidu k rozdílným opioidním receptorům a tím i spektrum jejich účinku a stabilitu dané látky. Aminokyselinové sekvence vybraných peptidů jsou uvedené v tab. 3.1.1. V N-terminální části obsahují všechny endogenní opioidy aminokyselinovou sekvenci

Tyr - Gly - Gly - Phe - Met (ev. Leu) [2].

Tabulka 3.1.1 Struktura endogenních peptidů.

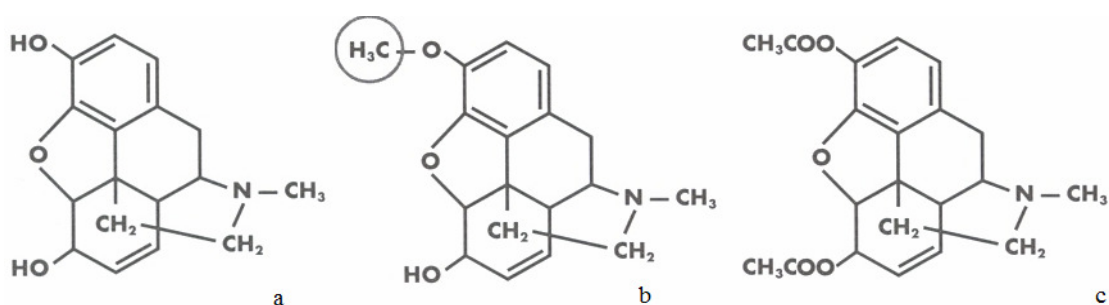
| peptid | aminokyselinová sekvence | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Leu - enkefalin | Tyr | Gly | Gly | Phe | Leu | | | | | | | | | | | | | |
| Met - enkefalin | Tyr | Gly | Gly | Phe | Met | | | | | | | | | | | | | |
| Dynorfin | Tyr | Gly | Gly | Phe | Leu | Arg | Arg | Ile | Arg | Pro | Lys | Leu | Lys | Trp | Asp | Asn | Gln | |
| β - Endorfin | Tyr | Gly | Gly | Phe | Met | Thr | Ser | Glu | Lys | Ser | Gln | Thr | Pro | Leu | Val | Thr | Leu | +9AK |

Upraveno podle [7].

4 Chemické struktury opioidů

Přirozené alkaloidy opia, stejně jako jejich hlavní zástupce morfin, jsou odvozené od struktury fenanthrenu. Jejich základní struktura je tvořena pěti nebo šesti spojenými kruhy. Tři kruhy fenanthrenového jádra jsou složeny ze 14 atomů uhlíku, čtvrtý kruh obsahuje terciální amoniový dusík, který je při pH 7,4 vysoce ionizován a odpovídá za rozpustnost látky ve vodě. Struktura morfinu je tvořena pěti kruhy, piperidinovým kruhem a hydroxylovaným aromatickým kruhem [4].

Modifikací molekuly morfinu vznikají semisyntetické opioidy. Nejznámějším derivátem morfinu je heroin, tedy diacetylmorfin, který vzniká substitucí acetylové skupiny na 3 a 6 uhlíku. Derivát methylmorfin, známější pod názvem kodein, vzniká substitucí methylové skupiny na hydroxylovou na třetím uhlíku. Chemické struktury morfinu a jeho derivátů jsou na obrázku 4.1.



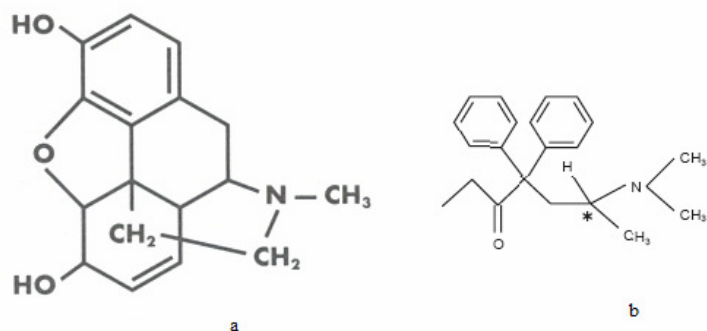
Obrázek 4.1 Strukturální vzorce morfinu (a), kodeinu (b) a heroinu (c) [1]

Syntetické opioidy je možné rozdělit na základě struktury do 4 skupin. První z nich jsou morfinany, které jsou charakterizovány čtyřmi kruhy. Dále benzomorfiny charakterizované třemi kruhy, fenylethylaminy jsou charakterizované 2 aromatickými kruhy.

4.1 Struktura a vlastnosti morfinu a methadonu

Struktura morfinu a methadonu je odlišná. Základem struktury morfinu je fenanthren, který se u methadonu nevyskytuje, viz obr. 4.1.1. Morfin je svou strukturou natolik

podobný endogenním opioidům, že dokáže vstoupit do interakcí s receptory, na které se vážou právě endogenní opioidy.



Obrázek 4.1.1 Porovnání chemické struktury morfinu (a) a methadonu (b) [1]

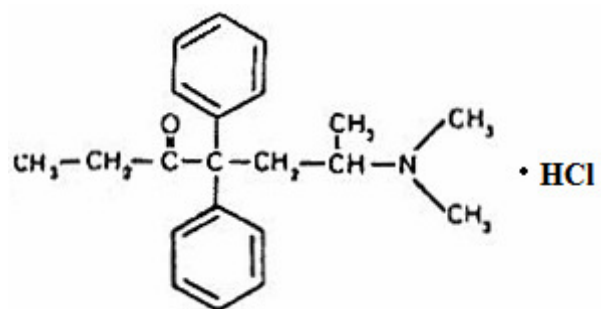
Systematické názvy morfinu a methadonu podle IUPAC jsou uvedeny v tab. 4.1.1.

Tabulka 4.1.1 Systematický název morfinu a methadonu podle IUPAC

| triviální název | systematický název (IUPAC) |
|-----------------|--|
| morfin | (5 α ,6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorfinan-3,6-diol |
| methadon | (<i>RS</i>)-6,6-dimethylamino-4,4-diphenyl-heptan-3-on |

Methadon je chirální molekula. Tvoří dva enantiomery (R) a (S), které se liší afinitou k opioidním receptorům [30]. (R)-methadon má 10x vyšší afinitu k receptorům μ a δ a má až 50x vyšší analgetický účinek [31]. V racemické směsi je to právě R-methadon, který tvoří účinnou složku [42]. Je prokázáno, že (R)-methadon zabraňuje vzniku abstinenčních příznaků. V mnoha zemích se k léčbě chronické bolesti používá racemická směs methadonu [9].

Methadon je dostupný jako methadon hydrochlorid (obr. 4.1.2), což je bílý krystalický prášek, který lze roztavit při teplotě 233-236 °C [13]. Lze ho rozpustit v ethanolu a chloroformu, ve vodě je hůře rozpustný [6].



Obrázek 4.1.2 Strukturí vzorec methadon hydrochloridu. Upraveno podle [53].

5 Mechanismy působení opioidních analgetik

Pojem „mechanismus působení látky“ zahrnuje biochemické a biofyzikální buněčné pochody, které jsou podkladem jejího účinku. Mechanismus působení objasní účinek látky na základě jejího zásahu do známých fyziologických nebo biochemických pochodů.

K vyvolání účinku je nutné, aby se účinná látka navázala na reakčního partnera. Pro většinu léčiv jsou reakčními partnery proteiny, které fyziologicky působí jako vazební partneři pro ligandy tělu vlastní. Takové proteiny se nazývají receptory a mají dvě podstatné vlastnosti. První vlastností je, že nesou specifické vazebné místo, které umožňuje navázat pouze zcela určitý ligand. Druhá vlastnost je změna konformace, popřípadě změna funkčního stavu receptorového proteinu po navázání ligandu. Z hlediska stavby receptorového proteinu a „transdukce signálu“ se dají rozlišit 4 typy receptorů [2]. Opioidy působí na opioidní receptory, které jsou typem receptorů spřažených s G-proteiny. Proto se dále budu zabývat pouze tímto typem receptorů.

5.1 Receptory spřažené s G-proteiny

Receptory spřažené s G-proteiny (GPCR), známé i pod názvem heptahelikální receptory, jsou membránové receptory, které jsou připojené k intracelulárním efektorovým systémům prostřednictvím příslušných G-proteinů. Tyto receptory představují největší skupinu receptorů, jejich počet se blíží ke dvěma tisícům, a zahrnují receptory pro mnoho hormonů, transmitterů, ale například i pro ionty Ca^{2+} [7]. Nezahrnuje tedy jen receptory opioidní, ale například i receptory muskarinové, prostaglandinové, histaminové, receptory pro adrenalin, dopamin a noradrenalin a další. Všechny druhy těchto receptorů mají podobnou základní strukturu. Většina neurotransmitterů, bez ohledu na peptidy, může interagovat s GPCR a s vazbou ligandu vrátkovaných kanálů a umožňuje produkovat širokou škálu efektů pomocí stejné molekuly [41]. Tento druh receptorů je má velký význam, neboť tyto receptory hrají důležitou roli v regulaci mnoha fyziologických funkcí a procesů [18].

5.2 G-proteiny

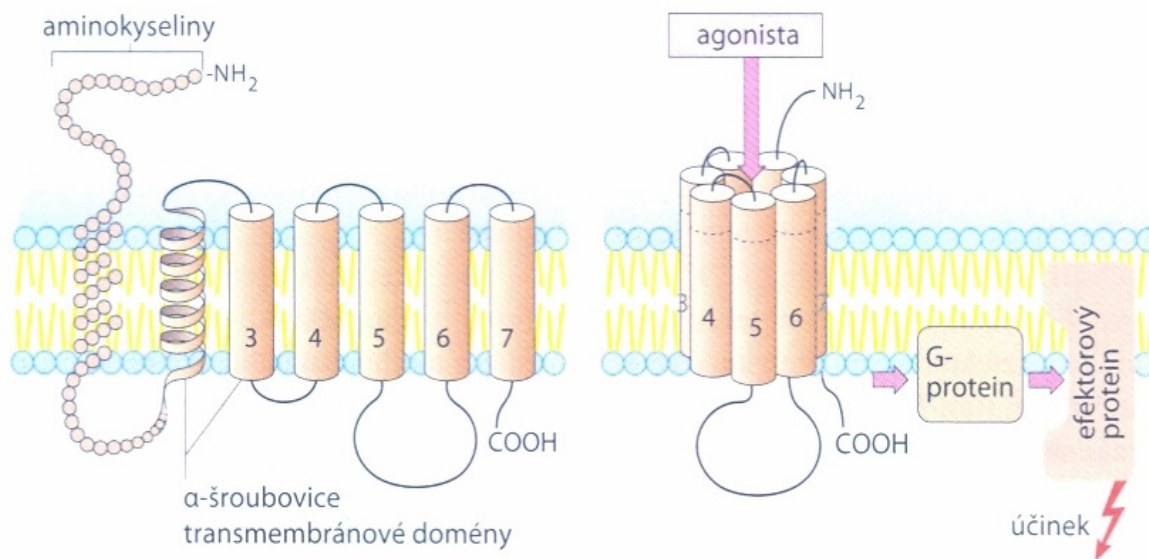
G-proteiny hrají klíčovou regulační roli při přenosu signálů z aktivovaných receptorů. K aktivaci receptoru dochází konformační změnou po navázání ligandu, tedy signální molekuly, na membránově vázaný receptor. G-proteiny jsou proteiny s vazebným místem pro guaninové nukleotidy [52]. Tyto proteiny fungují jako biochemické spínače. Aktivované receptory spřažené s G-proteiny předávají informaci pomocí signálních drah, sledem molekulárních interakcí a biochemických procesů. Výsledkem je tvorba sekundárních posílů, jako např. cAMP nebo IP₃, kteří vyvolají určitou odpověď [34].

Významným typem těchto proteinů s GTPázovou aktivitou jsou trimerní G-proteiny. Skládají se ze tří podjednotek (α , β , γ). Tyto podjednotky určují selektivitu interakce G-proteinů s receptory a efekty [18].

5.3 Struktura receptorů spřažených s G-proteiny

Receptory spřažené s G-proteiny se také nazývají, jak již bylo uvedeno výše, heptahelikální. Tento název má souvislost s jejich prostorovým uspořádáním, které je dáno přítomností sedmi hydrofobních úseků v jejich aminokyselinové sekvenci, která je tvořena 20-25 aminokyselinovými zbytky. Tyto úseky prochází plazmatickou membránou v podobě α -helixů, které jsou spojené třemi extracelulárními a třemi intracelulárními hydrofilními kličkami, viz obr. 5.3.1. Heptahelikální receptory se liší různě dlouhou N-koncovou extracelulární oblastí a C-koncovou intracelulární oblastí [18]. V oblastech mimo membránu jsou na tuto molekulu na různých místech navázané zbytky cukrů [19]. Kromě podobné základní struktury jsou si heptahelikální receptory podobné díky interakci s G-proteiny. Na zajištění specifity a selektivity této interakce se podílí určité cytoplasmatické domény receptoru, které jsou přítomné především na druhé a třetí intracelulární kličce a v C-terminální oblasti [18]. Těchto sedm transmembránových domén je pravděpodobně uspořádáno do kruhu, v jehož středu je prohlubeň s vazebnými místy pro transmitter [19]. Některé receptory, podle nových zjištění, mohou přímo

interagovat i s některými malými, tedy monomerními, G-proteiny [18]. Ve všech výše uvedených faktech se jednalo o trimerní G-protein.



Obrázek 5.3.1 Receptor spřažený s G-proteiny. Upraveno podle [19].

5.4 Klasifikace receptorů spřažených s G-proteiny

Heptahelikální receptory je možné na základě odlišností v primární aminokyselinové sekvenci a v lokalizaci vazebného místa rozdělit do šesti rodin.

Rhodopsin je modelovým představitelem první rodiny, do které patří řada dalších významných receptorů, jako například dopaminové a serotoninové receptory a mnoho dalších. V roce 2000 se povedlo zjistit prostorové uspořádání molekuly fotoreceptoru rhodopsinu, což je jeden z nejvíce zkoumaných prototypických heptahelikálních receptorů. Zjištění této struktury znamenalo velký obrat ve znalostech o struktuře těchto receptorů, protože na základě tohoto objevu je možné modelovat 3D modely ostatních receptorů tohoto druhu, díky kterým je možné efektivněji navrhovat nové typy léčiv, které působí právě na tyto receptory.

Typickými členy druhé rodiny jsou receptory pro glukagon. Metabotropní glutamátové, kalciové a GABA receptory jsou zástupci třetí rodiny. Feromonové receptory kvasinek

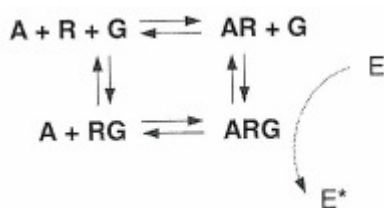
tvoří dvě samostatné rodiny a poslední, tedy šestou rodinu tvoří cAMP receptory, které byly nalezené v Dictyostelium Discoideum [18].

5.5 Aktivace receptorů spřažených s G-proteiny a jejich interakce s G-proteiny

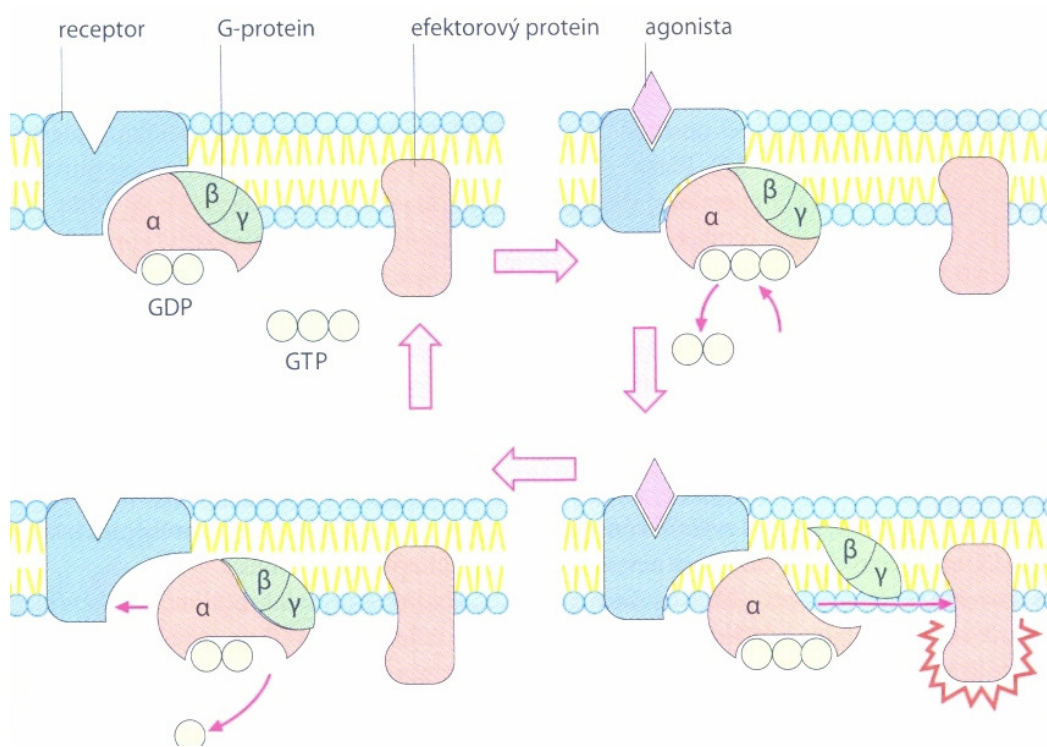
Ve všech systémech, v nichž je receptor spřažen s G-proteinem, probíhá přenos signálu v zásadě stejným způsobem, viz obrázek 5.5.1. Navázání agonisty na receptor vyvolá konformační změnu heptahelikálního receptoru. Aktivovaný receptor poté vytvoří vysokoafinitní komplex agonista – receptor – G-protein [18]. Při aktivaci G-proteinu dojde k uvolnění GDP α -podjednotkou, která poté přijme GTP. α -podjednotka se oddělí od ostatních podjednotek, připojí se k určitému efektorovému proteinu a změní jeho funkční stav. α -podjednotka má schopnost pomalu hydrolyzovat navázané GTP na GDP. Komplex G_{α} -GDP nemá afinitu k efektorovému proteinu a opět se spojí s podjednotkami (β a γ) [19].

Heptahelikální receptory mohou fosforylací ztrácet schopnost aktivovat příslušné G-proteiny [25]. K tomu může dojít např. při dlouhodobé stimulaci receptoru agonistou [19].

Interakci mezi ligandem, receptorem a G-proteinem zjednodušeně popisuje grafické znázornění na obr. 5.5.1. Toto grafické znázornění odpovídá modelu tzv. ternárního komplexu.



Obrázek 5.5.1 Model ternárního komplexu (A-agonista, R-receptor, G -G-protein, E- efektor). Upraveno podle [18].



Obrázek 5.5.1 Účinek agonisty zprostředkovaný G-proteinem. Upraveno podle [19].

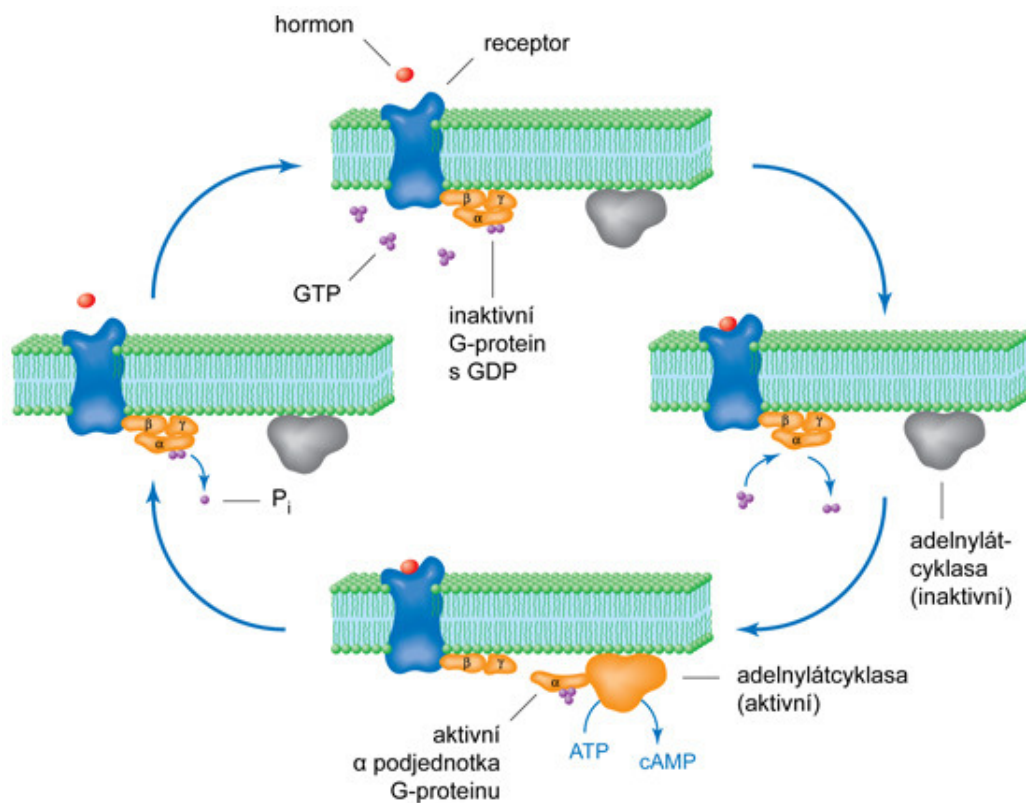
5.6 Efektorové proteiny receptorů spřažených s G-proteiny

Mezi efektorové proteiny receptorů spřažených s G-proteiny patří například adenylátcykláza, fosfolipáza C a proteiny některých iontových kanálů.

Adenylátcykláza je membránový enzym ze třídy lyas, který katalyzuje reakci:

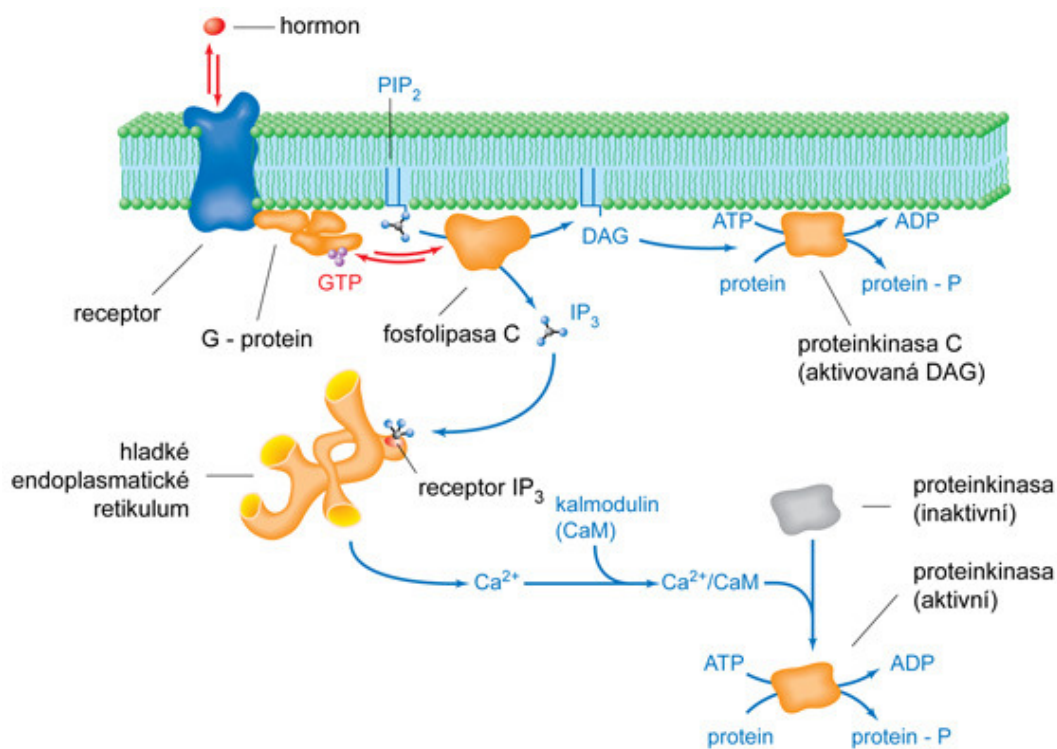


Koncentrace cAMP řídí četné buněčné funkce, cAMP zvyšuje aktivitu proteinkinázy A, která katalyzuje přenos fosfátových skupin na funkční proteiny. Aktivace adenylátcyklázy je zobrazena na obrázku 5.6.1 [33].



Obrázek 5.6.1 Aktivace adenylát cyklázy. Upraveno podle [20].

Aktivace fosfolipázy C vede k rozštěpení membránového fosfolipidu fosfatidilinozitol-4,5,-bisfosfátu na inozitoltrifosfát (IP_3) a diacylglycerol (DAG) (obr. 5.6.2). IP_3 podporuje vyplavení Ca^{2+} z buněčných zásobáren, což může vyvolat například kontrakci buňky hladkého svalu, glykogenolýzu nebo exocytózu. DAG stimuluje proteinkinázu C, která fosforyluje určité enzymy obsahující serin nebo threonin [51].



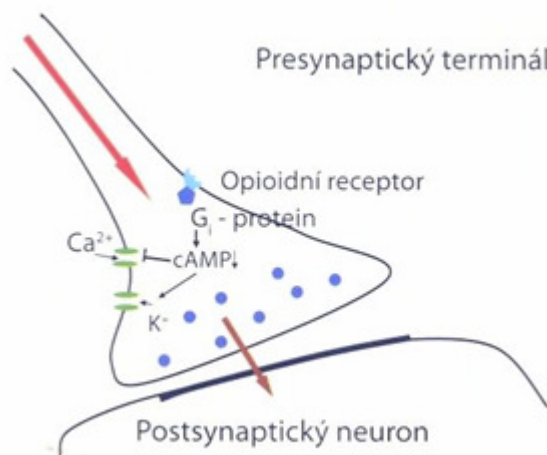
Obrázek 5.6.2 Aktivace fosfolipázy C. Upraveno podle [20].

Některé G-proteiny mají vliv na proteiny iontových kanálů a regulují jejich otvírání. Takovým způsobem může dojít například k aktivaci K⁺ kanálů, například při účinku opioidu na transmisi nervového impulsu [19].

5.7 Opioidní receptory

Opioidní receptory jsou, jak již bylo uvedeno výše, napojené na G-proteiny. Mohou tedy působit na iontové kanály, intracelulární hladiny vápenatých iontů a na fosforylační pochody [3]. Opioidní receptory jsou umístěné na buněčných membránách neuronů. Tyto receptory jsou přítomny v mnoha oblastech nervového systému, které jsou zapojeny do přenosu a kontroly bolesti. Jedná se o primární aferentní neurony, míchu, střední mozek a thalamus. Existují tři druhy opioidních receptorů (μ , κ a δ), které mají několik podtypů (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_3 a δ_1 , δ_2) [17]. Díky spřažení opioidních receptorů s G-proteiny dochází k inhibici

adenylátcyklázy a k intracelulárnímu poklesu cAMP (obr. 5.7.1) [35]. Prostřednictvím G-proteinů ovlivňují tyto receptory i iontové kanály. Inhibují vstup vápníku napětově řízenými vápníkovými kanály na presynaptických nervových zakončeních. Tím dochází ke sníženému uvolňování neurotransmiterů do synapse a k inhibici synaptického přenosu. Na postsynaptickém neuronu zvýšením prostupnosti pro draslík vyvolávají hyperpolarizaci neuronu a inhibici propagace nervového stimulu.



Obrázek 5.7.1 Mechanismus účinku opioidů. Upraveno podle [5].

Na tyto receptory se váží ligandy s různou afinitou a právě kombinace účinků na jednotlivých receptorech určuje farmakologický profil látky [3]. Většina používaných analgetik působí agonisticky na μ -receptory [1]. Přehled účinků zprostředkovaných jednotlivými subtypy receptorů je uveden v tabulce 5.7.1.

Tabulka 5.7.1 Přehled účinků přednostně zprostředkovaných subtypem receptorů

| Receptor μ | Receptor κ | Receptor δ |
|---|--|---|
| supraspinální a spinální analgezie, euforie, sedace, dechová deprese, snížení motility trávicího ústrojí, závislost | spinální a periferní analgezie, sedace, snížení motility trávicího ústrojí | spinální analgesie, dechová deprese, snížení motility trávicího ústrojí |

5.8 Mechanismus účinku morfinu

Hlavní účinek morfinu představuje jeho silné analgetické působení vyvolané inhibicí vedení bolestivého impulzu a změnou jeho zpracování v CNS. Morfin inhibuje afektivní reakci na bolest. Bolestivý impulz se ještě vnímá a dá se lokalizovat, ztratil však svůj afektivní náboj. Toto komplexní působení je zřejmě dáno interakcí morfinu s opioidními receptory v rozdílných oblastech CNS.

Ve spinální míše morfin inhibuje vedení bolestivého impulzu tím, že aktivuje descendentní antinociceptivní systém, který uvolňuje opioidy. V substantia gelatinosa se bolestivý impulz, přicházející z periferie, přepojuje z vláken typu C na druhý neuron, přičemž je transmitterem substance P [24]. Endogenní opioidy a morfin inhibují uvolňování substance P z presympatického nervového zakončení a tím inhibují další vedení bolestivého impulzu. Účinek morfinu na zpracování pocitu bolesti se lokalizuje v talamu a limbickém systému. V těchto oblastech se opioidní receptory vyskytují ve značné denzitě a jsou tam rovněž i vysoké koncentrace endogenních opioidů. Účast limbického systému na působení morfinu se dává do spojitosti s vlivem morfinu na náladu a rozpoložení i na se vznikem závislosti na skupinu těchto látek [2].

6 Klinický význam a aplikační postupy

6.1 Farmakokinetika

Působení léčiv na organismus je výsledkem vzájemné interakce léčiva a organismu. Organismus ovlivňuje absorpci, distribuci a eliminaci léčiva. Léčivo musí dosáhnout určité koncentrace v místě působení, aby došlo k vyvolání účinku. Dosažení potřebné koncentrace je ovlivněno mnoha faktory např. dávkou léčiva, rozsahu a rychlosti absorpce, distribuci, vazbě na bílkoviny, biotransformaci a exkreci. Právě těmito procesy se zabývá farmakokinetika [1].

6.1.1 Absorpce

Opioidní analgetika se ve většině případů dobře vstřebávají po subkutánním a intramuskulárním podání, kdy biologická dostupnost může dosahovat hodnoty až 100%. Dobrá absorpce je rovněž z nosní sliznice a zažívacího traktu. Účinek mnoha látek, i přes rychlou absorpci z GIT traktu, je oslaben metabolickou přeměnou při prvním průchodu játry, což je tzv. first pass effect, který je velmi u opiátů velmi výrazný [3]. Z toho důvodu se místo aplikace per os spíše volí aplikace per rectum, nebo parenterální aplikace, volí se tedy jiná cesta, která nevede přes trávicí trubici. Podání je možné i intramuskulárně, subkutánně nebo intratekálně, které je časté například u onkologických pacientů. Průnik farmaka do centrální nervové soustavy ovlivňuje velikost molekuly, ionizace, rozpustnost v tucích a vazba na bílkoviny [4].

Velikost molekuly opioidů se příliš neliší a nehraje ve farmakokinetice opioidů roli.

Ionizované formy jsou hydrofilní povahy a formy neionizované povahy lipofilní. Neionizované molekuly jsou tedy schopné procházet přes lipidní membránu, naopak ionizované molekuly touto membránou procházet nemohou [1]. Stupeň ionizace závisí na pKa opioidu a pH prostředí [4].

Rozpustnost v tucích je závislá na polaritě léčiva. Nepochopitelně látky jsou snadno rozpustné v nepolárních rozpouštědlech, jakými jsou například právě tuky. Opioidy se mezi sebou liší

rozdělovacím koeficientem olej/voda. Čím vyšší hodnota tohoto koeficientu, tím je opioid lipofilnější. Nejnižší koeficient má morfin a chová se jako hydrofilní opioid [11].

Opioidy se reversibilně váží na plazmatické proteiny, především na albumin, který je schopen vázat velké množství kyselých a malé množství bazických léčiv, a na kyselý glykoprotein.

6.1.2 Distribuce

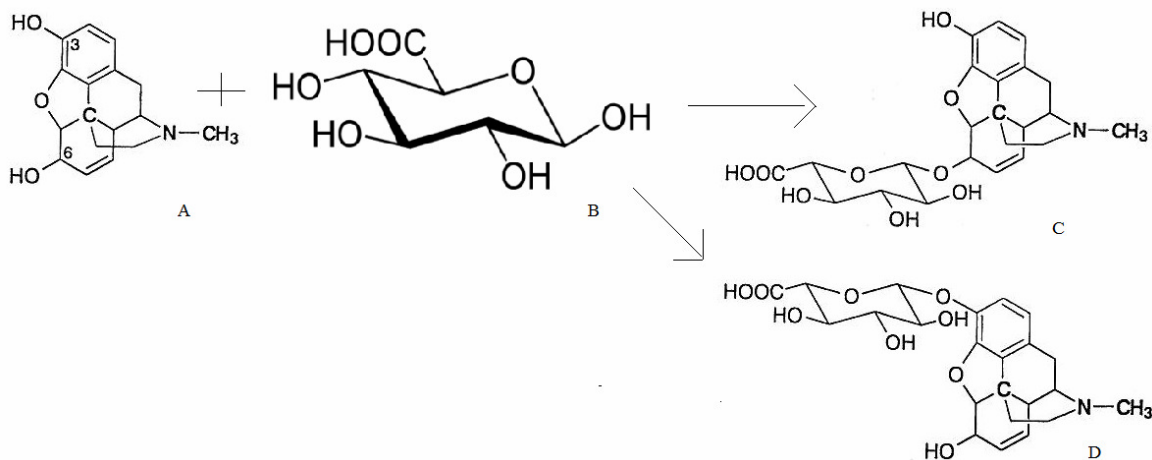
Opioidy se po vstřebání váží na plazmatické bílkoviny, i přesto však rychle opouští krevní řečiště a pronikají do parenchymatózních orgánů. Nejvyšší koncentrace opioidů se nachází v plicích, játrech, ledvinách a slezině. Malé koncentrace se nachází v příčně pruhovaném svalstvu, který je i přesto, díky svému velkému distribučnímu prostoru, jejich hlavním rezervoárem. K akumulaci opioidů dochází v tukové tkáni po velkých a často opakovaných dávkách lipofilních opioidů. V porovnání s ostatními orgány je koncentrace v mozku malá. Všechny opioidy neprocházejí tak snadno hematoencefalickou bariérou, jako sloučeniny se substituovaným hydroxylem C3 na aromatickém jádře, takovou sloučeninou je například heroin. Látky amfoterního charakteru, jako například morfin, pronikají do mozku obtížněji [3].

6.1.3 Biotransformace

Při biotransformaci léčiv se tvoří hydrofilnější, polárnější metabolity, které jsou z organismu vylučovány snadněji než látky lipofilní [1]. Hydrofilní metabolity jsou vylučovány močí, na rozdíl od lipofilních metabolitů, které jsou vylučovány žlučí a následně stolicí. Sloučeniny opioidů obsahující volné hydroxylové skupiny se primárně konjugují s kyselinou glukuronovou. Opioidy rovněž podléhají N-demethylaci v játrech [3].

Při konjugaci morfinu a kyseliny glukuronové v játrech vznikají glukuronidy, morfin-3-glukuronid (M3G) a morfin-6-glukuronid (M6G), (obr. 6.1.3.1) [38]. M3G je metabolit bez analgetického účinku naopak M6G má analgetický účinek, dokonce silnější než výchozí látky [26]. Poměr M3G k M6G je druhově rozdílný, u člověka je obvykle 1:5 ve prospěch

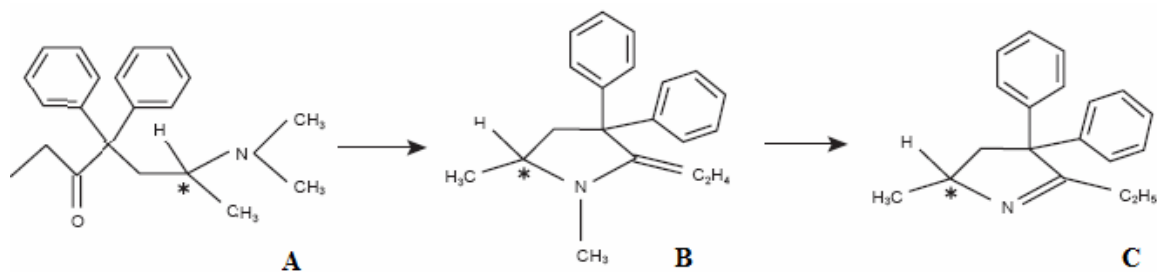
neúčinného M3G. Hladiny glukuronidů v krvi jsou po perorálním podání morfinu vyšší než hladina nezměněného morfinu [2].



Obrázek 6.1.3.1 Konjugace morfinu (A) s kyselinou glukuronovou (B) za vzniku morfin-6-glukuronidu (C) a morfin-3-glukuronidu (D). Upraveno podle [2].

Molekula 6-glukuronidu se může vyskytovat ve dvou konformacích. V lineární nebo v konformaci složené do záhybu, při které jsou zakryté hydrofilní skupiny a díky které je umožněn vstup hematoencefalickou membránou [1]. V menší míře vznikají další metabolity morfin-3,6-diglukuronid, morfin-3-ether sulfát, normorfin a jeho 3- a 6-glukuronidy [4].

Methadon se metabolizuje v játrech [50]. Jeho N-demethylací a cyklizací vznikají pyrrolidiny a pyrroliny [46]. Cyklizací methadonu vzniká 2-ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-difenylpyrrolidin (EDDP), který může být dále N-demethylizován na 2-ethyl-5-methyl-3,3-difenylpyrrolin (EMDP) (obr. 6.1.3.2) [9].



Obrázek 6.1.3.2 Obourávání methadonu (A) na EDDP (B) a následně na EMDP (C) [9]

6.1.4 Exkrece

Polární metabolity opioidů se vylučují převážně močí [1]. Metabolity methadonu se vylučují močí a stolicí spolu s nemetabolizovaným methadonem (cca 10% methadonu se vyloučí beze změn) [29]. Methadon je obsažen i v potu a slinách [6]. Hlavní cestou vylučování morfinu jsou ledviny, 10% z původního množství se vyloučí v nezměněné formě, 10% ve formě M3G a M6G, 10% je vyloučeno biliárním traktem.

6.2 Farmakokinetické údaje – morfin

Nástup účinku závisí na způsobu podání. Většina opioidních analgetik se dobře vstřebává z GITu, ale jejich účinek je po perorálním podání obvykle nižší než po podání parenterálním, důvodem je nízká biologická dostupnost v důsledku značného metabolismu při prvním průchodu játry [49]. Při intramuskulárním a subkutánním podání morfinu nastupuje účinek za 15-30 minut, po perorálním za 40-60 minut.

K navození analgezie je zapotřebí dosáhnout určité koncentrace léku v plazmě. Pro léčbu akutní pooperační bolesti se minimální efektivní analgetická koncentrace (MEAC) pohybuje v rozmezí 10-15 ng/ml, u nádorové bolesti je MEAC v rozmezí 30-50 ng/ml [4].

Analgezie vyvolaná podáním morfinu s bezprostředním uvolňováním má dobu trvání 4-6 hodin. Preparáty s postupným uvolňováním morfinu poskytují analgezii trvající 8-12 hodin [8].

6.3 Farmakokinetické údaje – methadon

Po podání methadonu parenterálně je nástup účinku za 10-20 minut. MEAC u se pohybuje v rozmezí 34-80 ng/ml. Doba působení je po jednorázovém podání podobná jako u morfinu, při opakovaném podávání dochází k prodloužení terapeutického intervalu na základě kumulace [4]. Methadon má přibližně stejný účinek po parenterálním i perorálním podání.

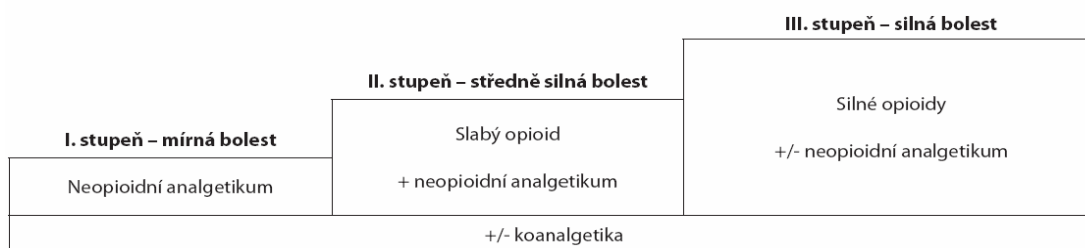
6.4 Bolest

Jak již bylo uvedeno výše, opioidy mají analgetické účinky, což znamená, že jsou to látky tlumící bolest. Jejich účinky neovlivňují motoriku a percepci jiných podnětů.

Bolest představuje nepříjemný vjem provázený negativní emoční a psychickou složkou, s odezvou v oblasti motorické a vegetativní. Bolest lze rozdělit na bolest akutní a chronickou [22].

Akutní bolest je bolest trvající dny až týdny, která informuje o možném stávajícím poškození a nutí organismus chránit se před působením škodlivých vlivů, podněcuje řadu únikových reakcí, které omezují působení nocicepčních podnětů [28]. Emoční a psychická reakce na bolestivý podnět je velmi individuální. Vnímání bolesti ovlivňuje řada faktorů jako například strach, deprese apod. [1].

Chronická bolest, je bolest trvající déle než 3-6 měsíců [1]. Lze ji dále rozdělit na bolest nádorovou a nenádorovou. Nádorové bolesti jsou způsobeny nádorovým onemocněním, jeho komplikacemi a důsledky spojenými s jeho léčbou. Nádorové bolesti jsou dobře prozkoumány a jejich léčba je do značné míry vyřešena. Ve většině případů se daří analgetickým způsobem ovlivnit i tu nejhorší nádorovou bolest. Základním přístupem je použití třístupňového žebříčku Světové zdravotnické organizace (WHO), viz obr. 6.4.1. Tento žebříček byl koncipován pro chronickou terapii nádorové bolesti, při které se postupuje od slabších analgetik k silnějším [39]. Lze ho použít i u akutní bolesti, ale v opačném směru to znamená, že se hned volí silnější a rychleji působící farmakoterapie.



Obrázek 6.4.1 Třístupňový žebříček Světové zdravotnické organizace (WHO).

Upraveno podle [5].

Žebříček WHO budí dojem, že slabé opioidy jsou analgeticky silnější než neopioidní analgetika, což ale při studiích akutní bolesti nebylo potvrzeno. Ideální opioid by měl splňovat tyto základní požadavky: velký terapeutický rozsah, příznivý profil vedlejších účinků, možnost rychlého zvrácení vedlejších účinků při akutním nebezpečí ohrožení života, flexibilita přerušení či změny léčby, minimální riziko vzniku psychické závislosti a vysoká snášenlivost opioidu pro nemocného. Klinickými studiemi bylo zdokumentováno, že při užití analgetického žebříčku se dosáhne úlevy od bolesti u většiny nemocných s nádorovým onemocněním, tedy u 70-90% pacientů.

Léčba opioidy je indikována u nemocných, u nichž v léčbě chronické bolesti selhaly standardní léčebné postupy. Rozhodující je intenzita bolesti, ne její původ (nádorová, nenádorová). Bolest musí být opioid-senzitivní, což lze intravenózně ambulantně testovat morfinem. Při zahájení léčby opioidy mají přednost lékové formy s postupným uvolňováním, neinvazivní aplikace, μ -agonisté jako např. morfin [44]. Opioidy mají velké množství nevýhod, mezi které patří: typické nežádoucí účinky, nepředvídatelná individuální snášenlivost, nejistá individuální citlivost, fyzická závislost, rozvoj tolerance [5].

6.5 Klinický význam morfinu

Klinická farmakologie morfinu je komplikována jeho aktivním metabolitem M6G. M6G je silný μ -opioidní agonista, který hraje důležitou roli při klinických účincích morfinu. M6G prochází hematoencefalickou membránou s problémy, takže vysoké koncentrace v CNS, která by mohla mít vliv na účinky morfinu, dosáhne pouze při dlouhodobém podávání morfinu. Kvůli vlivu M6G je těžké předpovědět účinek morfinu u jednotlivých pacientů. Tento problém by mohl být vyřešen pomocí farmakokinetického–farmakodynamického (PK/PD) modelového přístupu klinické farmakologie morfinu, kde je na opožděně účinkující M6G brán zřetel. Po podání určité dávky morfinu se plazmatické koncentrace morfinu a M6G liší mezi jednotlivci v závislosti na farmakokinetických parametrech, jako je clearance a distribuční objem. Clearance morfinu závisí hlavně na subjektu funkce jater a je narušena u jaterní cirhózy, kdežto clearance M6G závisí na funkci ledvin pacienta. Kruté nežádoucí účinky způsobené M6G byly prokázány po podání

morfinu u pacientů s renální dysfunkcí, pravděpodobně v důsledku hromadění M6G v plazmě, což vedlo k akumulaci opiátů v místě účinku, tedy v CNS.

Klinický farmakologický výzkum morfinu je zaměřen na rozvoj individuálních režimů dávkování, které poskytují optimální analgesii konkrétnímu pacientovi. Režim individuálního dávkování je potřebný kvůli individuální variabilitě farmakologické odpovědi na morfin. Populační PK/PD modelování poskytuje nástroj pro identifikaci zdroje variability. Základem individuálního dávkování je použití matematického modelu morfinu. V současné době jsou dostupné údaje nedostačující pro rozvoj takového modelu, který by pomohl stanovit stupeň individualizace pro morfin. Základy PK/PD modelování morfinu a M6G byly vyvinuté, ale data jsou stále neúplná. Stále ještě neexistuje žádný populační PK/PD model, který kvantitativně začleňuje tyto poznatky s cílem předvídat klinické výsledky u konkrétních pacientů [16].

6.5.1 Použití morfinu v léčbě

Morfin má silné analgetické účinky. Nejlépe působí na těžké stálé bolesti než na ostrou, přerušovanou, krutou bolest [1]. Morfin působí selektivně na neurony, které přenášejí a modulují nocicepci, a neovlivňuje sensorické vnímání a motorické funkce [4]. Analgesii provází emoční zklidnění, odstranění napětí a strachu, pocit spokojenosti, dobrá nálada, která může vyústit až v euforii. Po terapeutických dávkách morfinu je běžná sedace, která je průvodním jevem analgetického působení. Po vysokých dávkách působí morfin hypnoticky. Při velmi silných bolestech pacienti tolerují dokonce vyšší dávky, než jsou obvyklé terapeutické dávky, aniž by se u nich objevily výrazné nežádoucí účinky, které se mohou objevit až po odeznění bolesti [1].

Morfin je klasickým standardem v léčbě silné bolesti [23]. Injekční forma je vhodná pro léčbu silné akutní bolesti. Pro chronickou bolest jsou používány formy s postupným uvolňováním, které jsou podávány perorálně a působí 12 nebo 24 hodin. Používá se i morfin s bezprostředním uvolňováním, zejména při průlomové bolesti nebo při titraci dávky formy s postupným uvolňováním. V současné době se v České republice používají všechny výše uvedené formy [5].

6.5.2 Účinky morfinu a jeho metabolitů na imunitu

Opioidy hrají velkou roli v imunomodulaci. Modulují sekreci konstitutivních B lymfocytů. Opioidní efekt na B lymfocyty je nepřímý, založený na vztahu mezi rozdílnými buněčnými populacemi. Opioidy kontrolují i humorální imunitu. Rostoucí množství důkazů naznačuje, že morfin způsobuje potlačení imunity hostitele. Většina informací o imunitních interakcích morfinu pochází ze studií na zvířatech nebo experimentů in vitro. Potlačení buněčné imunity je klinicky důležité především u pacientů s pokročilým stadiem rakoviny.

Také oba metabolity morfinu, M6G a M3G, farmakologicky působí na imunitní funkce. Je nutné poznamenat, že údaje získané ze studií na zvířatech nelze aplikovat na člověka. U potkanů totiž nedochází k produkci M6G. Účinky morfinu a jeho metabolitů na buněčnou a humorální imunitu jsou prozkoumávány u pacientů s pokročilým stadiem rakoviny léčených morfinem. Jedna ze studií prokázala, že dlouhodobá léčba morfinem nemá vliv na buněčnou imunitu, ale dochází k narušení produkce imunoglobulinů. V současné době zbývá vyřešit imunomodulační efekty morfinu u pacientů s pokročilým stadiem rakoviny. Kromě toho antinociceptivní a imunosupresivní účinky morfinu a dalších opioidů jsou způsobené modifikací chemických struktur, zejména na C3 a C6 pozici fenolické skupiny. Vzhledem k vlastnostem chemických struktur, by M6G pravděpodobně neměl mít žádný vliv na imunologické funkce a M3G by mohl mít pouze mírný vliv. Studie ukázaly, že imunomodulace je nápadnější u léčby akutní bolesti morfinem než u bolesti chronické. Morfin a jeho metabolity mohou buď inhibovat, nebo podporovat funkce imunitního systému. Klinické studie se doposud zabývají účinky morfinu a jeho metabolitů na buněčnou imunitu u pacientů s různými stádii rakoviny [15].

Při dlouhodobém podávání opioidy ovlivňují obranyschopnost organismu spíše negativně, ale není úplně jasné, jaký je klinický impakt této skutečnosti v humánní medicíně. Z klinické zkušenosti vyplývá, že dlouhodobé podávání opioidů u onkologicky nemocných nemá záporný efekt [5].

6.6 Klinický význam methadonu

Methadon je nejčastěji používán k substituční léčbě závislosti na opioidech, nejčastěji závislosti na heroinu [12]. Heroin, chemicky diacetylmorfin, je polosyntetický derivát morfinu. Acetylace morfinu má za následek lepší rozpustnost v tucích, a tím snadnější prostupnost hematoencefalickou membránou. Acetylové skupiny jsou v organismu rychle odštěpeny a vlastní účinek je zprostředkován morfinem [2].

Tolerance a fyzická závislost na methadon se vyvíjejí pomaleji než po morfinu. Po náhlém odnětí methadonu jsou odvykací příznaky mírnější, i když déletrvající než po morfinu [3]. Methadon po perorálním podání proniká do mozku příliš pomalu, takže nevyvolává euforii jako jiné opioidy (např. heroin) [2]. Tyto vlastnosti předurčují methadon k tomu, aby byl vhodnou látkou k detoxifikaci a udržovací léčbě při hrozícím relapsu zneužívání heroinu. Při detoxifikaci je jedincům závislým na heroinu podáváno perorálně dvakrát až třikrát denně po dobu 2-3 dnů 5-10 mg methadonu. Po vysazení methadonu se u závislých osob rozvine mírný, snesitelný abstinenci syndrom. U recidivujících toxikomanů zneužívajících opioidy se záměrně vyvolává tolerance na perorální dávky 50-100 mg methadonu. Za této situace je u pacienta přítomna zkřížená tolerance na heroin, která zabrání většině účinků zpětně posilujících závislost na heroinu. Racionální podklad udržovacích methadonových programů spočívá v tom, že se odstraní zpětně posilující stimuly závislosti, které vznikají na základě zneužívání opioidů. Tím se odstraní potřeba získávat je a sníží se kriminální aktivita. Závislý jedinec je potom přístupnější psychoterapii a rehabilitaci. Farmakologický základ pro používání methadonu v udržovacích programech je správný a tyto programy mají racionální sociologický základ. Někdy programy však selhávají, protože není zajištěna dostatečná „nefarmakologická“ péče o pacienty [3].

Methadon je rovněž alternativní látkou pro léčbu chronické bolesti, ale v České republice není pro léčbu bolesti registrován [5]. V ostatních zemích je použití methadonu zastíněno použitím morfinu. I přesto je to léčivo nepopíratelné hodnoty v léčbě chronické nádorové bolesti [40].

6.6.1 Výhody methadonu oproti jiným silným opioidním analgetikům

Velké dávky opioidních analgetik při dlouhodobé léčbě bývají spojovány s toxicitou jako např. sedace, delirium, halucinace, zvracení. Toxicitu z velké části způsobuje akumulace aktivních metabolitů, jak je tomu například u morfinu. Velkou výhodou v tomto případě je, že u methadonu nejsou známy žádné aktivní metabolity [37].

V porovnání s ostatními opioidy je methadon levné léčivo. To je velká výhoda především u pacientů, kterým jsou podávány vysoké dávky nebo u pacientů v rozvojových zemích. Methadon je podáván 2-3 denně, což je další výhoda, neboť ostatní opioidní analgetika musí být podávány každé 4 hodiny. Může být podáván i pacientům s vyvinutou tolerancí k ostatním opioidům.

I přes mnoho výhod nebyl methadon ještě na konci 20. století dokonale prostudován, klinické studie se od té doby pokoušejí lépe definovat toxické efekty methadonu, charakterizovat druh a aktivitu metabolitů methadonu. Farmakokinetické studie se snaží charakterizovat kolísání biologické dostupnosti a eliminaci methadonu v populacích. Rovněž nejsou pevně stanovené interakce methadonu s léčivy běžně používanými u pacientů s rakovinou [14].

6.7 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek je škodlivá anebo nepředpokládaná reakce, která se objevuje i při běžně používaných dávkách. Nejčastěji mají nežádoucí účinky léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém a léčiva ovlivňující CNS. Opioidy jsou právě jedním z druhů léčiv vyvolávajících nežádoucí účinky [1]. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků závisí na stupni tolerance opioidů, velikosti dávky a dalších faktorech individuálních a klinických [5]. Frekvence nežádoucích účinků roste s věkem a také počtem užívaných léků. U pacientů užívajících 6 a více léků je riziko vzniku nežádoucích účinků zvýšené až 14krát [10]. Na řadu nežádoucích účinků vzniká většinou v průběhu prvních dní tolerance. Při zvyšování dávky opioidu, mohou vedlejší účinky nabýt klinické relevance [5].

Běžné nežádoucí účinky opioidů jsou deprese respiračního centra, nauzea a zvracení, sedace a zácpa. Tyto nežádoucí účinky jsou typické pro morfin i methadon, jehož

nežádoucí účinky jsou totožné s nežádoucími účinky morfinu. U opioidů se mohou vyskytovat ještě další účinky jako např. halucinace, zmatenost, noční můry, retence moče, závratě a mrzutost.

6.7.1 Deprese respiračního centra

Opioidy mohou inhibičně působit na dechové centrum, proto může dojít k útlumu dýchání, který je jedním z nejzávažnějších vedlejších účinků opioidů [45]. Smrt při předávkování je nejčastěji způsobena právě útlumem dýchání [8]. Vznik deprese respiračního centra je vázán na lipofilitu opioidu a na dávku. Terapeutické dávky morfinu mohou snižovat všechny fáze činnosti dýchacího centra, jako je například rychlost a minutový objem. Hromaděním CO₂ jsou stimulovány centrální chemoreceptory, což má za následek nárůst rychlosti dýchání [8].

6.7.2 Sedace

Sedace vzniká v úvodu do terapie, nebo i při průběhu léčení při vyšších dávkách. Vyskytuje se u 20-60% pacientů léčených opioidy. Může být důsledkem velké dávky, snížené funkce ledvin a kumulace metabolitů nebo zvýšené plazmatické hladiny metabolitů. Při interakci s některými léky může vyústit až v delirium.

Na sedaci vzniká tolerance a většinou nevyžaduje terapii. Užití terapie je potřeba, pokud dojde k delirantnímu stavu, neklidu nebo halucinacím [10].

Kombinace morfinu s jinými látkami s centrálně nebo respiračně depresivními účinky, jako například se sedativy a hypnotiky (např. barbituráty, benzodiazepiny nebo alkohol), může vyvolat výraznou depresi CNS.

Methadon má na vznik sedace větší vliv než morfin, poločas rozpadu methadonu je delší než 24 hodin, kdežto poločas rozpadu morfinu je 3-4 hodiny [43]. Výsledkem je rostoucí deprese CNS po opakovaných dávkách methadonu [8].

Morfin v obvyklých analgetických dávkách narušuje normální poměr mezi REM a NREM spánkem. Tento účinek je pravděpodobně typický pro všechny opioidy [3].

6.7.3 Nauzea a zvracení

Opioidní analgetika aktivují chemorecepční spouštěcí zónu v mozgovém kmeni a vyvolat nauzeu a zvracení [8]. Tento účinek může být důsledkem i jiných mechanismů, protože například chůze může zvýšit výskyt nauzey a zvracení, pravděpodobně působením na vestibulární aparát [3]. Z toho důvodu se nauzea a zvracení vyskytují častěji u ambulantních pacientů [8]. Zvracení se často vyskytuje u onkologických pacientů, při jejich léčbě se proto používají opioidní analgetika současně s antiemetiky [1]. Na tento druh vedlejších účinků se brzo vyvíjí tolerance.

6.7.4 Zácpa

Zácpa je nejběžnější vedlejší účinek při léčbě opioidními analgetiky [8]. Opioidní analgetika zvyšují tonus hladké svaloviny v trávicím ústrojí a snižují jeho motilitu. Při zpomaleném vyprazdňování žaludku a zpomalení střevní peristaltiky dochází k zahuštění střevního obsahu a zácpě. Zácpa je úporná zejména při chronickém podávání morfinu a silných opioidních analgetik [1]. Tolerance se téměř nevyvíjí a projímadla jsou časem neúčinná [1].

6.7.5 Další nežádoucí účinky

Jak již bylo řečeno v kapitole 6.7.4., opioidní analgetika, tedy i morfin, zvyšují tonus hladkého svalstva, který může způsobit křeč močového měchýře, zvýšit tonus svěrače a zároveň tlumí vnímání pocitu plného močového měchýře, což vede k zadržení moči. Tento nežádoucí účinek se nejčastěji vyskytuje u starších pacientů [8]. Zvýšení tonu hladkého svalstva ztěžuje také odtok žluči a pankreatické šťávy. Dochází i ke zvýšení tonu dvanáctníku způsobuje zadržování potravy v žaludku delší dobu než obvykle.

Morfin uvolňuje histamin a může proto způsobit pokles krevního tlaku a bronchospasmus [21]. Dalším závažným nežádoucím účinkem μ -opoidních agonistů je možnost vzniku drogové závislosti.

6.8 Specifická rizika léčby opioidy

6.8.1 Tolerance

Tolerance se rozvíjí, pokud podávané množství opioidů vyvolá klesající účinek, anebo pokud je původní účinek zachován při větší dávce [27]. Určitý stupeň tolerance k opioidním analgetikům se projevuje u většiny pacientů, kteří byli dlouhodobě léčeni těmito léčivy. Charakteristickým znakem tolerance jsou stížnosti pacientů na klesající délku účinku léčiva. Z dosud neobjasněných důvodů se tolerance velice mění mezi pacienty s rakovinou. U některých z nich se tolerance vyvine během několika dní léčby, zatímco u ostatních se vyvine až po několika měsících. S rozvojem tolerance jsou pro poskytnutí úlevy od bolesti požadovány zvýšené dávky a jejich četnost. Vzhledem k tomu, že efekt analgetik je logaritmickou funkcí pro množství opioidu, tak může být pro obnovení plné analgesie požadována dvojnásobná dávka. Pravděpodobně není žádný limit pro rozvoj tolerance a při vhodném dávkování mohou být pacienti i nadále ulevováni od bolesti pomocí opioidních analgetik [8].

Tělo si vyvíjí toleranci na různé účinky odděleně a v různém stupni, uživatel si tedy může vypěstovat naprostou toleranci na jeden účinek a nulovou toleranci na jiný. Tolerance na methadon vzniká mnohem pomaleji než na jiné opioidy a to je jeden z důvodů, proč je methadon používán při léčbě opiátové závislosti.

Konstantní přítomnost opioidů pravděpodobně narušuje přirozenou biochemickou rovnováhu mozku [32]. Potlačuje se produkce endogenních opioidů, protože jejich účinek je redukován, a zvyšuje se míra metabolizace opioidů. Zvyšuje se koncentrace neurotransmiterů typu noradrenalinu a serotoninu, jejichž účinky jsou překrývány zvýšenou hladinou opiátů. Zvýšením hladiny tyto přenašeče působí proti opioidovým efektům.

Tolerance je kombinací tří mechanismů, jimiž tělo kompenzuje konstantní přítomnost opiátů. Patří mezi ně: neuroadaptace, zvýšený metabolismus opioidu a postupná kompenzace účinků opioidu jinými mechanismy.

Tolerance na opioidy se může vyvinout během 2 týdnů a zvyšuje se rychleji během druhé a dalších expozic. Tolerance může odeznít stejně rychle, jako se vyvíjí.

Vzhledem k podobným mechanismům účinků lze obvykle abstinenční příznaky odstranit substitucí jednoho opioidu za jiný. Tento jev se nazývá zkřížená tolerance a její míra je přímo úměrná podobnosti účinku látek na příslušné receptory [6].

6.8.2 Fyzická závislost

K vývoji fyzické závislosti dochází spolu s rozvojem tolerance při opakovaném podávání opioidů. Mechanismus vzniku fyzické závislosti a tolerance není závislý na farmakokinetických parametrech látek. Jedná se o projev buněčné adaptace, který je spojen se změnami v systémech druhých posílů spřažených se změnami hladin vápenatých iontů, inhibicí adenylcyklázy nebo syntézou G- proteinů.

Přerušení podávání látky vede k rozvoji abstinenčního syndromu, jehož projevy jsou vystupňovaným protikladem akutních farmakologických účinků opioidů. Výskyt a intenzita příznaků závisí na stupni vytvořené fyzické závislosti. Projevy abstinenčního syndromu okamžitě potlačí podání opioidů [3].

Klinické projevy abstinenčního syndromu se rozvíjí v závislosti na biologickém poločasů opioidu v průběhu hodin až dní [11].

6.8.3 Psychická závislost

Opioidy vyvolávají euforii a netečnost k různým negativním podnětům a stresu [3]. To vede k nutkavé snaze užívat tyto látky opakovaně i přes neblahé zdravotní, psychosociální a existenční důsledky. Typická je ztráta kontroly nad užíváním léku [36]. Jedinec neužívá opioid pro potlačení bolesti, ale kvůli euforizujícímu, psychogennímu efektu. Ke vzniku psychické závislosti nestačí pouhé podávání látky, ale i další podstatné faktory, jako je určitá biogenetická a psychická predispozice jedince. Pro léčbu opioidy jsou nevhodní nemocní s předchozí historií abúzu alkoholu a jiných drog, pacienti se zřetelnou psychopatologií a ti, kteří žijí v problematickém a sociálním prostředí. U takových pacientů je vždy vysoké riziko, že se užívání opioidu může stát základní strategií zvládnání tíživé životní situace, a to je přesně ta cesta, jež vede ke vzniku psychické závislosti.

7 Závěr

Morfin a ostatní silná opioidní léčiva mají velký význam, protože byla, jsou a pravděpodobně nadále budou základem léčby nenádorové, ale i nádorové bolesti. Jejich použití má velký význam především u léčby nádorové bolesti, neboť každý rok přibývá mnoho pacientů postižených rakovinou. Opioidy jsou v oblasti léčby bolesti nenahraditelnou lékovou skupinou. Hlavní výhodou je jejich výborný analgetický účinek u bolesti různého původu a nepřítomnost orgánové toxicity. Jejich použití má i řadu nevýhod, například typické nežádoucí účinky, individuální rozvoj závislosti a tolerance. Spotřeba opioidních analgetik je ale stále nedostatečná vzhledem k počtu lidí, jejichž stav by kvůli závažnosti obtíží léčbu vyžadoval. Omezení spotřeby má mnoho důvodů. Jednak jsou tato léčiva velice drahá, dalším důvodem jsou preskripční omezení ve většině zemí a zvláštní pravidla předepisování těchto léčiv. V současné době stále přetrvávají obavy z léčby těmito látkami, především kvůli nedostatečné informovanosti odborníků i laické veřejnosti. Methadon je používán k substituční léčbě osob závislých na opiátech, zejména na heroinu. Drogově závislých lidí stále neubývá, podle statistik v Evropě ročně zemře přes sedm tisíc lidí na následky užívání drog, v těchto případech se většinou jedná právě o opiáty. Do použití těchto léčiv v budoucnu je vkládána velká naděje.

Seznam použité literatury

[1] LINCOVÁ D., FARGHALI H. et al. Základní a aplikovaná farmakologie. Druhé, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.

[2] LÜLLMAN H. Farmakologie a toxikologie. překlad 15., zcela přepracovaného vydání. Praha: Grada Publishing a.s., 2004. 725 s. ISBN 80-247-0836-1.

[3] KATZUNG B.G. Základní a klinická farmakologie. Vyd. druhé. Praha: H&H, 1994. 1072 s. ISBN 80-85787-35-0.

[4] FENDRICH Z., DOSTÁLOVÁ V., HRDINA R., PÁVKOVÁ I., ŠIMŮNEK T., VENDEROVÁ K., VIŠŇOVSKÝ P. Farmakologie pro farmaceuty III.. 1.vydání. Praha: Karolinum, 2007. 162 s. ISBN 978-80-246-1419-9.

[5] KOZÁK J., HAKL M., KRŠIAK M., LEJČKO J., LENGALOVÁ E., ROKYTA R., VRBA I. Opioidy v léčbě bolesti. Praha: Mladá fronta a.s., 2009. 119 s. ISBN 978-80-204-2122-7.

[6] PRESTON, Andrew. Drogy na předpis: přehledná a stručná příručka o metadonu a jeho předepisování (nejen) pro zdravotnický a jiný terapeutický personál. II.: Vše o metadonu. Olomouc: Votobia, 1999. 166 s. ISBN 80-7198-383-7.

[7] RANG, H.P., DALE M.M., RITTER J.M., MOORE P.K. Pharmacology. Fifth Edition. London: Churchill Livingstone, 2003. 797 s. ISBN 0443071454.

[8] INTURRISI CH. E. (2002) Clinical Pharmacology of Opioids for Pain. The Clinical Journal of Pain 18:1-11

[9] FOSTER D.J.R., SOMOGYI A.A., BOCHNER F. (1999) Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. British Journal of Clinical Pharmacology [online]., 47, [cit. 2010-04-21]. Dostupný z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014231/?tool=pmcentrez>>.

[10] VONDRÁČKOVÁ D. (2008) Léčení nenádorové bolesti ugeriatrických pacientů opioidy. Česká geriatrická revue 2:103-108.

[11] LEJČKO J., MACHART S., SKALKOVÁ H., BEJVANČICKÝ Š. (2003) Dlouhodobá léčba opioidy u chronické nenádorové bolesti. Bolest [online]. roč. 6, [cit. 2010-04-25]. Dostupný z WWW: <<http://www.tigis.cz/bolest/Index.htm>>.

[12] HANNA J., FOSTER D.J.R., SALTER A., SOMOGYI A.A., WHITE J.M., BOCHNER F. (2005) Within- and between- subject variability in methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance subjects. British Journal of Clinical Pharmacology [online],[cit. 2010-04-20]. Dostupný z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884832/?tool=pmcentrez>>.

[13] FAINSINGER R., SCHOELLER T., BRUERA E. (1993) Methadone in the management of cancer pain : a review. Pain 137-147.

[14] RIPAMONTI C., ZECCA E., BRUERA E. (1997) An update on the clinical use of methadone for cancer pain. Pain 70:109-115.

[15] HASHIGUCHI S., MORISAKI H., KOTAKE Y., TAKEDA J. (2005) Effects of morphine and its metabolites on immune function in advanced cancer patients. Journal of Clinical Anesthesia 17:575-580.

[16] LÖTSCH J. (2001) Clinical pharmacology of morphine and morphine-6-glucuronide : A PK/PD modeling approach. International Congress Series 27-33.

[17] TAYLOR D.A., FLEMING W.W. (2001) Unifying Perspectives of the Mechanisms Underlying the Development of Tolerance and Physical Dependence to Opioids. The journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 297:11-18.

[18] NOVOTNÝ J. (2006) Stručný přehled transmembránové signalizace řízené triméřními G-proteiny. Československá fyziologie 55:28-137.

[19] LÜLLMANN H., MOHR K., HEIN L. Barevný atlas farmakologie. překlad 5., přepracovaného a rozšířeného vydání. Praha : Grada Publishing a.s., 2007. 384 s. ISBN 978-80-247-1672-5.

[20] KODÍČEK M. Biochemické pojmy : výkladový slovník [online]. 2.0. Praha : VŠCHT , 2007 [cit. 2010-05-15]. Biochemické pojmy. Dostupné z WWW: <http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-002/index.html>. ISBN 978-80-7080-669-2.

[21] Velký lékařský slovník On-Line [online]. 2008 [cit. 2010-05-16]. Dostupné z WWW : <<http://lekarske.slovniky.cz/>>.

[22] MYSLIVEČEK J. Základy neurověd. 1. vydání. Praha : TRITON s.r.o, 2003. 346s. ISBN 80-7254-234-6.

[23] VLČEK J., FIALOVÁ D. et al. Klinická farmacie I. 1. vydání. Praha : Grada Publishing a.s., 2010. 368 s. ISBN 978-80-24-3169-8.

[24] BRENNUM J., ARENDT-NIELSEN L., HORN A., SECHER N.H., JENSEN T.S. (1993) Quantitative sensory examination during epidural anaesthesia and analgesia in man: effects of morphine. *Pain* 52:75-83.

[25] VON ZASTROW M. (2004) A cell biologist's perspective on physiological adaptation to opiate drugs. *Neuropharmacology* 47:286-292.

[26] SOUTH S.M., SMITH M.T. (2001) Analgesic Tolerance to Opioids. *Pain* 9:1-9. Dostupný také z WWW: <<http://www.iasp-pain.org/AM/AMTemplate.cfm?Section=Home&CONTENTID=7577&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm>>.

[27] RAITH K., HOCHHAUS G. (2004) Drugs used in the treatment of opioid tolerance and physical dependence : a review. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 42:191-203.

[28] FURLAN A.D. , SANDOVAL J.A., MAILIS- GAGNON A., TUNKS E. (2006) Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *The Canadian Medical Association Journal* 174:1589-1594

[29] FERRARI A., COCCIA C.P.R., BERTOLINI A., STERNIERI E. (2004) Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Research* 50:551-559.

[30] FOSTER D.J.R., SOMOGYI A.A., WHITE J.M., BOCHNER F. (2004) Population pharmacokinetics of (R)-, (S)- and racmethadone in methadone maintenance patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 742-755.

[31] MITCHELL T.B., DYER K.R., NEWCOMBE D., SALTER A., SOMOGYI A.A., WHITE J.M., BOCHNER F. (2004) Subjective and physiological responses among racemic methadone maintenance patients in relation to relative (S)- vs. (R)- methadone exposure. *British Journal of Clinical Pharmacology* 609-617.

[32] KIEFFER B.L., EVANS CH.J. (2002) Opioid Tolerance- In Search of the Holy Grail. *Cell* 108:587-590.

[33] NESTLER E.J., AGHAJANIAN G.K. (1997) Molecular and Cellular Basis of Addiction. *Science* 27:58-63.

[34] NESTLER E.J. (2004) Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 47:24-32.

[35] TEGEDER I., GEISLINGER G., (2004) Opioids As Modulators of Cell Death and Survival- Unraveling Mechanisms and Revealing New Indications. *Pharmacological Reviews* 56:351-369.

[36] RAUDENSKÁ J. (2003) Psychologické aspekty léčby opioidy u pacientů s chronickou nenádorovou bolestí. *Bolest* 155-161.

[37] BENÍTEZ- ROSARIO M.A., SALINAS-MARTÍN A., AQUIRRE-JAIME A., PERÉZ-MÉNDEZ L., FERIA M. (2009) Morphine-Methadone Opioid Rotation in Cancer Patients : Analysis of Dose Ratio Predicting Factors. *Journal of Pain and Symptom Management* 37:1061-106.

[38] FAURA C.C., COLLINS S.L., MOORE A., McQUAY H.J. (1998) Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites. *Pain* 74:43-53.

[39] MERCADANTE S., PORZIO G., FERRERA P., FULFARO F., AIELLI F., FICORELLA C., VERNA L., TIRELLI W., VILLARI O., ARCURI E. (2006) Low Morphine Doses in Opioid- Naive Cancer Patients with Pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 31:242-247.

[40] MANFREDI P.L., BORSOOK D., CHANDLER S.W., PAYNE R. (1997) Intravenous methadone for cancer pain unrelieved by morphine and hydromorphone : clinical observations. *Pain* 70:99-101.

[41] KEITH D.E., MURRAY S.R., ZAKI P.A., CHU C.P., LISSIN D.V., KANG L., EVANS CH.J., VON ZASTROW M. (1996) Morphine Activates Opioid Receptors without Causing Their Rapid Internalization . *The Journal of Biological Chemistry* 271:19021-19024.

[42] LEMBERG K., KONTINEN V.K., VILJAKKA K., KYLÄNLAHTI I., YLI-KAUHALUOMA J., KALSO E. (2006) Morphine, Oxycodone, Methadone and Its Enantiomers in Different Models of Nociception in the Rat. *Anesthesia & Analgesia* 102:1768-1774.

[43] GOULDIN W.M., KENNEDY D.T., SMALL R.E. (2000) Methadone: History and Recommendations for Use in Analgesia. *American Pain Society* 10:1-5. Dostupný také z WWW: <<http://www.ampainsoc.org/pub/bulletin/sep00/upda1.htm>>.

[44] KING T., VARDANYAN A., MAJUTA L., MELEMEDJIAN O., NAGLE R., CRESS A.E., VANDERAH T.W., LAI J., PORRECA F. (2007) Morphine treatment accelerates sarcoma-induced bone pain, bone loss, and spontaneous fracture in a murine model of bone cancer. *Pain* 132:154-168. Dostupný také z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704581/?tool=pmcentrez>>.

[45] NETTLETON R., WALLISCH M., OLSEN G. (2008) Respiratory Effects of Chronic in utero Methadone or Morphine Exposure in the Neonatal Guinea Pig. *Neurotoxicology and Teratology* 30:448-454. Dostupný také z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2664308/?tool=pmcentrez>>.

[46] TOTAH R.A., ALLEN K.E. SHEFFELS P., WHITTINGTON D., KHARASCH E.D. (2007) Enantiomeric Metabolic Interactions and Stereoselective Human Methadone Metabolism. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 32:389-399.

[47] BODNAR R.J. (2007) Endogenous opiates and behavior: 2006. *Peptides* 28:2435-2513.

[48] FONTANA F., BERNARDI P., PICH E.M., BOSCHI S., DE LASIO R., SPAMPINATO S. (1998) Endogenous Opioid Peptides and Mental Stress in Congestive Heart Failure Patients. *Peptides* 19:21-26.

[49] COLLINS S.L., FAURA C.C., MOORE R.A., McQUAY H.J. (1998) Peak Plasma Concentrations After Oral Morphine: A Systematic Review. *Journal of Pain and Symptom Management* 16:388-402.

[50] GARRIDO M. J., TROCÓNIZ I.F. (1999) Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 42:61-66.

[51] BORGLAND S.L., CONNOR M., OSBORNE P.B., RUFNESS J.B., CHRISTIE M.J. (2003) Opioid Agonists Have Different Efficacy Profiles for G Protein Activation, Rapid Desensitization, and Endocytosis of Mu-opioid Receptors. *The Journal of Biological Chemistry* 278:18776-18784. Dostupný také z WWW:<<http://www.jbc.org/content/278/21/18776.full.pdf+html?sid=9ea36a3f-8883-47f8-b520-f6a5d2332bf7>>.

[52] QUOCK R.M., BURKEY T.H., VARGA E., HOSOHATA Y., HOSOHATA K., COWELL S.M., SLATE CH.A., EHLERT F.J., ROESKE W.R., YAMAMURA H.I. (1999) The μ -Opioid Receptor: Molecular Pharmacology, Signal Transduction, and the Determination of Drug Efficacy. *Pharmacological Reviews* 51:503-532. Dostupný také z WWW: <<http://pharmrev.aspetjournals.org/content/51/3/503.full.pdf+html?sid=1fc04dd1-81f9-4d9b-ad79-cf63a61314a7>>.

[53] PubChem Substance : Home [online]. 2010 [cit. 2010-05-17]. Dostupné z WWW : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pcsubstance>>.

Seznam zkratek

AK - aminokyselina

cAMP - cyklický adenosin-3',5'-monofosfát

CNS - centrální nervová soustava

DAG - diacylglycerol

EDDP - 2-ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-difenylpyrrolidin

EMDP - 2-ethyl-5-methyl-3,3-difenylpyrrolin

GDP - guanosindifosfát

GIT - gastrointestinální trakt

GPCR - receptory spřažené s G-proteinem

GTP - guanosintrifosfát

IP₃ - inositol-1,4,5-trisfosfát

IUPAC- Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii

(International Union of Pure and Applied Chemistry)

M3G - morfin-3-glukuronid

M6G - morfin-6-glukuronid

MEAC - minimální efektivní analgetická koncentrace

NREM - non-REM spánek

PK / PD - farmakokinetický- farmakodynamický modelový přístup

REM - rychlé oční pohyby (rapid eye movement)

WHO - Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)