

Opioidy

B. Sokolová

Historie

➤ starověk

- ✓ Egypt (2. tisícileté před n. l.): **první zmínka o používání opia jako léku proti bolesti**. Odtud se opium rozšířilo do celého Středozeří
- ✓ *Erbesův lékařský papyrus* (1500 př. n. n.): opium doporučuje jako lék k utišení pláče dětí, k léčbě břišních nemocí
- ✓ v Thébách vyráběno opium *thebaicum* – lék ceněný pro vysoký obsah morfia, bylo vyváženo do okolních států
- ✓ mák byl pokládán za dar bohů, opium bylo považováno za svatou rostlinu a symbol nesmrtnosti
- ✓ se svazkem makovic byli zobrazováni bůh spánku Hypnos, bůh smrti Thanatos, bůh lékařství Aeskulap používal pro zmírnění bolesti rostlinný lék *nepenthe*
- ✓ zmínky o opiu se nalézají také v Homérově dílech
- ✓ starověcí lékaři používali opium ve formě pilulek, čípků, klystýrů a zábalů
- ✓ Hippokrates – upozorňoval na nebezpečné vlastnosti opia
- ✓ Pedanius Dioscorides z Anazarbu – dílo *De materia medica*, předchůdce moderních lékopisů
- ✓ Plinius starší – poukazuje na důležitost správného dávkování opia a jeho vlastnosti
- ✓ Galénos z Pergamu – položil základy o typech bolesti a jejich léčbě. Podle něj bylo opium nejsilnějším lékem, jež otupovalo smysly a navozovalo spánek

➤ středověk:

- ✓ Avicenna – opium doporučoval k účinné léčbě bolesti, zjistil, že způsobuje útlum dýchání a zácpu. Opium rovněž doporučoval k léčbě průjmů a očních nemocí
- ✓ rozšíření opia do Persie a následně do Asie (Indie a Čína)
- ✓ opium se začalo používat jako hypnotický a analgetický prostředek při chirurgických výkonech

➤ raný novověk

- ✓ Valerij Cord – napsal první oficiální lékopis *Dispensatorium pharmacopolarum* (v českém překladu od Tadeáše Hájka z Hájku)
- ✓ Paracelsus – začal opium rozpouštět v alkoholu – hovořil o této tinktuře jako o nejúčinnější protibolestivý přípravek, nazýval ho *laudanum* (chválihodné)
- ✓ opium rovněž zneužíváno v čarodějných nápojích, narkotika při mučení nebo před popravou
- ✓ v 17. století se začali objevovat první odpůrci používání opiových tinktur i pro léčbu bolesti

➤ 19. století - současnost

- ✓ začal růst počet pacientů, u kterých se projevovala závislost na opiu (díky americké občanské válce a francouzsko-pruské válce – opium využíváno jako analgetikum u chirurgických výkonů)
- ✓ na začátku století se začalo opium používat jako rekreační droga, užívání se stalo společenskou normou, zneužíváno mnoha umělci. Morfium a kokain se staly součástí mnoha léků, bylinných výrobků a nápojů
- ✓ Evropané dováželi opium do Číny, kde ho používali jako platidlo pro čínské zboží. Rozšíření opia v Číně vedlo k devastaci čínského lidu. Čínský císař chtěl zakázat obchodování s opiem, to vedlo z anglické strany k vyvolání opiových válek za zachování možnosti neomezeného dovozu a prodeje opia v Číně.
- ✓ 1892 – vydání nejdůležitějšího čínského lékopisu *Nauka o drogách*
- ✓ rozsáhlý farmakologický výzkum, aby bylo zjištěno přesné složení opia a princip jeho působení
- ✓ 1805 – německý lekárník F. W. A. Sertuner izoloval hlavní alkaloid opia, později jej pojmenoval *morphium*, po řeckém bohu snů Morfeovi. Guy-Lussac poté navrhl přejmenování morfia na *morfin*.
- ✓ 1832 – izolována další složka opia – *kodein* (P. J. Robiquet) – začal se využívat jako lék proti kašli a zvracení
- ✓ zjistilo se, že morfin vyvolává silnější závislost než opium, začalo se pátrat po jiné analgeticky účinné látce, která ale nebude způsobovat závislost: 1874 – britský chemik A. Wright syntetizoval *heroin* (*heroic – hrdinský preparát*). V letech 1898 – 1910 byl prodáván jako nenávyková náhražka morfinu. Používán jako stimulant dechu, dětský lék proti kašli, později analgetikum. Velké rozšíření heroínu vedlo k jeho masivnímu zneužívání.
- ✓ od roku 1912, kdy se konala Mezinárodní opiová konvence v Haagu, byl heroin postupně zakazován v řadě zemích. Roku 1924 byla výroba a distribuce heroínu zakázána úplně. Opioidní léky se mohou vydávat pouze na recept
- ✓ od roku 1937 až do současnosti syntetizovány nové látky, působících stejně jako opioidy, nicméně bez riziku vzniku závislosti
- ✓ celé 20. století až do současnosti se řeší rozšířená závislost a zneužívání opioidů. Z tohoto důvodu se v druhé polovině století rozbíhá masivní výzkum o podstatě opioidů, jejich vlastnostech a principech působení

OPIUM

Skupina alkaloidů nacházející se v rostlinách čeledi Papaveraceae – **Papaver somniferum**

Šlechtěním vznikly odrůdy s rozdílným obsahem morfinu

- S nízkým obsahem morfinu do 0,2%
- Středním obsahem morfinu 0,2 – 0,6%
- Vysokomorfinové nad 0,6%



(v ČR odrůdy – 0,5-1% morfinu, pěstování podléhá podmínkám uvedených v zákoně č. 167/1998 Sb., ve znění pozdějších předpisů)

Využití:

- **olejářský průmysl** (oleje lysované za studena, lysování za tepla – oleje pro výrobu laků, fermeží, barev, mýdel)
- **domácnosti, cukrárenství**
- **výroba léků** (prázdné makovice se stopkami cca 12,5 cm dlouhými)

Opium

- ✓ z řeckého *opos* - šťáva
- ✓ získává se z narušeného povrchu makovic, ve stádiu tzv. opiové zralosti. Po zaschnutí se mléčný latex seškrabává – obsahuje zhruba 30 alkaloidů. Novějším trendem je extrakce alkaloidů ze zralých makovic.
 - alkaloidy papaverinového typu: papaverin (nižší analgetická účinnost, antispastické vlastnosti), narcein, neskopin
 - alkaloidy morfinového typu: morfin, kodein, thebain (nežádoucí křečovitě projevy)
 - další: mekonium, laudanum, narkotin (pouze mírný analgetický efekt)
- ✓ z 1 makovice se vytěží cca 0,02 g surového opia (1 kg opia – šťáva z 50 tisíc makovic)
- ✓ distribuce ve formě bochánků nebo koulí

Světová nelegální produkce opia

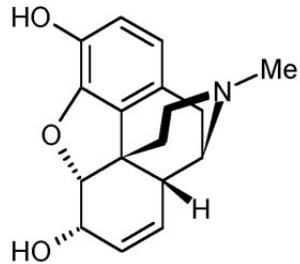
- ✓ cca 500 tun
- ✓ odrůda *Papaver somniferum* s mohutně vyvinutými mléčnicemi – obsah morfinu 11-15%
- ✓ zdroje:
 - největší producent – Afgánistán
 - tzv. Zlatý trojúhelník (Barma, Laos, Thajsko)
 - Mexiko, Kolumbie (zásobení USA)
 - země Zlatého půlměsíce (Afgánistán, Pákistán, Irán)
 - zanedbatelný podíl Evropa (Polsko, Litva)
- ✓ tranzit:
 - balkánská cesta: Pákistán, Irán, Turecko,
 - jižní cesta: Řecko, ..., Bosna a Hercegovina
 - severní cesta: Bulharsko, ..., Nizozemí
 - hedvábná cesta: Turkmenistán, ..., Pobaltí, Německo

- **Hnědý heroin:** průměrná čistota 30 %
- **Bílý heroin:** JV Asie, průměrná čistota 40 %



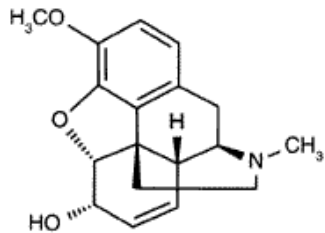
Přírodní opioidy:

Morfin



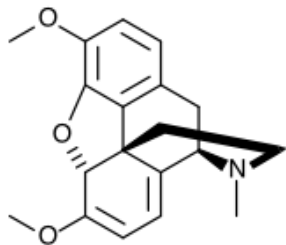
- poprvé izolován roku 1806 německým lékárníkem F. Serturnerem
- od 1827 komerčně vyráběn firmou Merck
- 1920 – anglický chemik R. Robinson popsal chem. strukturu
- totální syntéza: 1948 – 1952 am. chemik D. Gates

Kodein



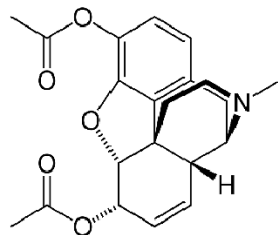
- poprvé izolován roku 1832 – P. J. Robiquet

Thebain



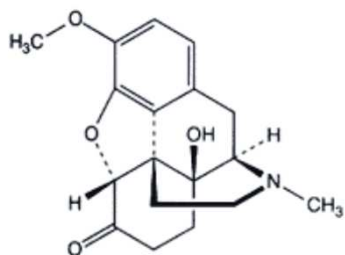
Polosyntetické opioidy:

Heroin

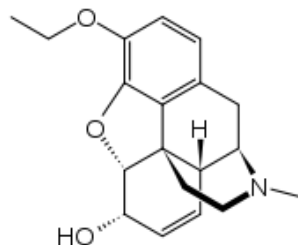


- první syntéza z morfinu roku 1853 Francouz Charles Frederic Gerhardt
- 1897 syntéza firmou Bayer
- 1898 hromadná výroba – lék proti kašli „hrdinský preparát – *heroic*“
- 1925 zastavení výroby

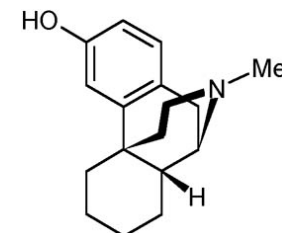
Oxykodon



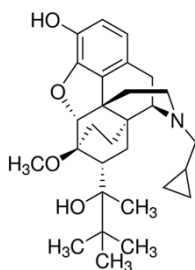
Ethylmorfin



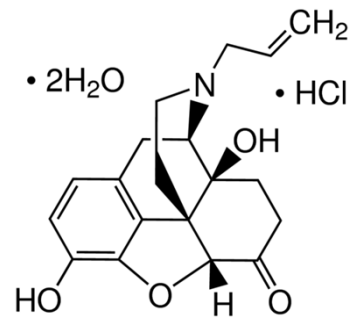
Levorfanol



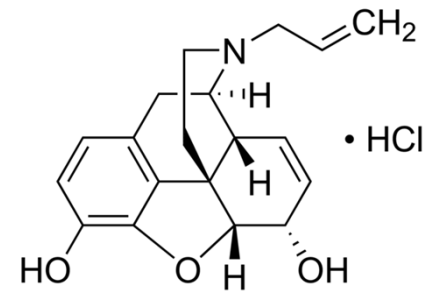
Buprenorfin



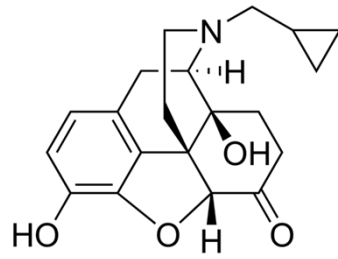
Naloxon



Nalorfin

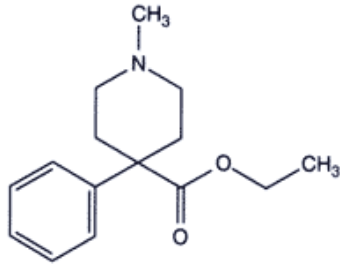


Naltrexon



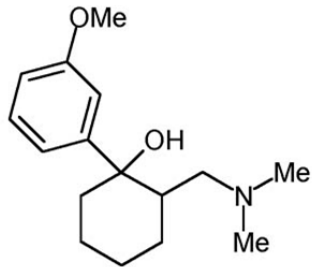
Analogy

Pethidin

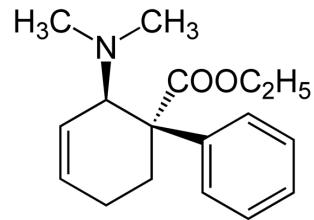


- poprvé syntetizován roku 1937 – O. Eisleb

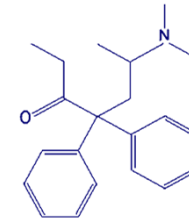
Tramadol



Tilidin

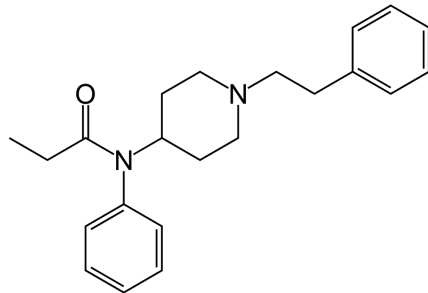


Methadon



- poprvé izolován roku 1837 – M. Bockmuhl a G. Ehrhart

Fentanyl



- poprvé syntetizován roku 1959

Oblasti působení opioidních látek

- především CNS (v oblastech, ve kterých dochází k transmisi a modulaci bolestivých impulsů), na periferních nocireceptorech. Jsou to místa bohatě zastoupena neurony obsahující endogenní opioidní peptidy a výskytem specifických receptorů pro endogenní i exogenní opioidní látky.

Opioidní receptory

V současné době se rozlišují 4 typy opioidních receptorů – lokalizace CNS, periferní NS, tkáně mim NS

- receptor μ – největší význam pro analgetický účinek, 2 podtypy
 - ✓ aktivace μ_1 způsobuje supraspinální analgezii, sedaci, zvracení, euforii, tolerance/závislost, mióza, zvýšena sekrece prolaktinu
 - ✓ aktivace μ_2 způsobuje spinální analgezii, dechovou depresi, snížení mobility GIT, zvýšená sekrece somatotropního hormonu
- receptor δ – menší význam pro analgetický účinek, 2 podtypy
 - ✓ podílí se na supraspinální a spinální analgezii a zvýšené sekreci somatotropního hormonu
- receptor κ – menší význam pro analgetický účinek, 3 podtypy
 - ✓ analgeze, sedace, dysforie, mióza
- receptor ORL₁ (*opioid receptor-like receptor*) – potlačuje aktivitu opioidních receptorů, snižuje práh bolesti
- jsou důkazy, že existují další atypické efekторы endogenních opioidů

Rozdíly v působení jednotlivých opioidů lze vysvětlit jejich rozlišnou afinitou k jednotlivým typům opioidních receptorů

- při aktivaci opioidních receptorů dochází ke sníženému uvolňování neurotransmiterů (acetylcholinu, noradrenalinu, serotoninu, glutamátu) do synapse (důsledek inhibice vstupu vápenatých iontů) a inhibici synaptického přenosu
- přirozenými ligandy opioidních receptorů jsou endogenní opioidy – β -endorfin, enkefalin, dynorfin a endomorfin. Vzhledem k rychlému odbourávání a špatnému průniku do CNS je nelze využít terapeuticky

Historie objevu receptorů

- při vývoji nových syntetických opioidů se přišlo na dva důležité poznatky
 - ✓ existenci opioidních receptorů
 - ✓ koncept agonisty-antagonisty a částečných agonistů
- 1973 – Pert, Snyder, Terenius vytvořily teorii (posléze potvrzena), o existenci specifických opioidních receptorů (pojmenovány písmeny řecké abecedy). Objevem receptorů se potvrdila i domněnka o přítomnosti endogenních opioidů, jež blokují přenos bolesti v těle (methionin-enkefalin, leucin-enkefalin, beta-endorfin, dynorfin)

Dělení opioidních analgetik

A. Čistí opioidní agonisté – mají selektivní agonistický účinek na μ -receptory

Morfin – při zvyšování dávek se na jeho působení podílí i ovlivnění ostatních receptorů

Pethidin – v játrech se metabolizuje na norpethidin, který má dlouhý poločas vylučování. Při jaterních poruchách hrozí kumulace

Metadon – dobře účinný i po p.o. podání. Hromadí se ve tkáních. Tolerance se vyvíjí pomalu a abstinenční příznaky jsou výrazně mírnější, proto je používán pro substituční terapii

Fentanyl, Sufentanyl – používán při anestezii, v onkologii

- dobře se vstřebávají z GIT, ale mají malou biologickou dostupnost v důsledku značné metabolizace při prvním průchodu játry (po p.o. cca 10 – 50%)
- po vstupu do cirkulace nastává rychlá distribuce do tkání (jejich následným uvolněním může dojít k novému útlumu). Jejich koncentrace rychle klesá. V mozku je koncentrace nízká, kromě fentanylu a sufentanylu, které jsou velmi lipofilní a dobře prochází hematoencefalickou bariérou.
- přestup přes placentu
- Účinky na CNS
 - ✓ analgeze, doprovázena emočním zklidněním, odstranění napětí, strachu, pocit spokojenosti, dobrá nálada až euforie (může vést k závislosti). Sedace až ospalost, obluzení. Ve vyšších dávkách působení hypnotické až narkotické.
 - ✓ útlum dechového centra – při předávkování může nastat smrt paralýzou dechového centra
 - ✓ antitusické účinky – tlumí centrum pro kašel
 - ✓ nauzea, zvracení
 - ✓ **mióza** – důležitá znak v diagnostice intoxikace opiáty
- Účinky na periférii
 - ✓ trávicí ústrojí: kontrakce hladkého svalstva žaludku, střeva vede ke snížení peristaltiky a zácpě
 - ✓ urogenitální systém: snižuje se vnímání pocitu plného močového měchýře, to vede k retenci moče
 - ✓ snížení tonusu dělohy
 - ✓ kardiovaskulární systém: hypotenze

B. Středně a slabě účinní opioidní agonisté

Kodein – mírné analgetické účinky se připisují jeho metabolitu morfinu (cca 10%). Užíván na kašel. Riziko vzniku závislosti je malé

Dihydrokodein

Dextropropoxyfen

C. Parciální agonisté a smíšené agonisté-antagonisté - při vývoji těchto látek byla snaha získat látky s vysokou analgetickou účinností bez rizika vzniku závislosti. Působí na κ receptorech. Ovlivnění μ receptorů je velmi malé nebo zcela chybí

Buprenorfin – užíván při substituční terapii

Nalbufin, Butorfanol

D. Atypické opioidy – na analgetické působení se podílí neopioidní mechanismy – především blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Nízká afinita k μ -receptorům

Tramadol, Tilidin – netlumí dýchání

E. Antagonisté

Naloxon, Naltrexon, Nalorfin – specifické antidota, vzhledem ke krátké době působení je nutné je podat opakovaně

Farmakokinetický profil morfinu

- relativně polární látka
- **Absorpce** - p.o. – silně variabilní (biol.dost. 20-40 %), i.m., s.c. – vrchol hladiny po 30-60 min
- **Distribuce** – rel. rovnoměrná ve všech tkáních, špatně proniká přes hematoencefalickou bariéru a dosažená hladina v CNS je nízká, přestupuje přes placentární bariéru.
- **Metabolismus** – N – demethylace, glukuronidace (pol.6- i 3-)
- **Vylučování** – cca 90 % vyloučeno močí do 24 hod, 10 % žlučí

Akutní otrava: odhad LD morfin (člověk) cca 100 mg p.o., 30 mg s.c.

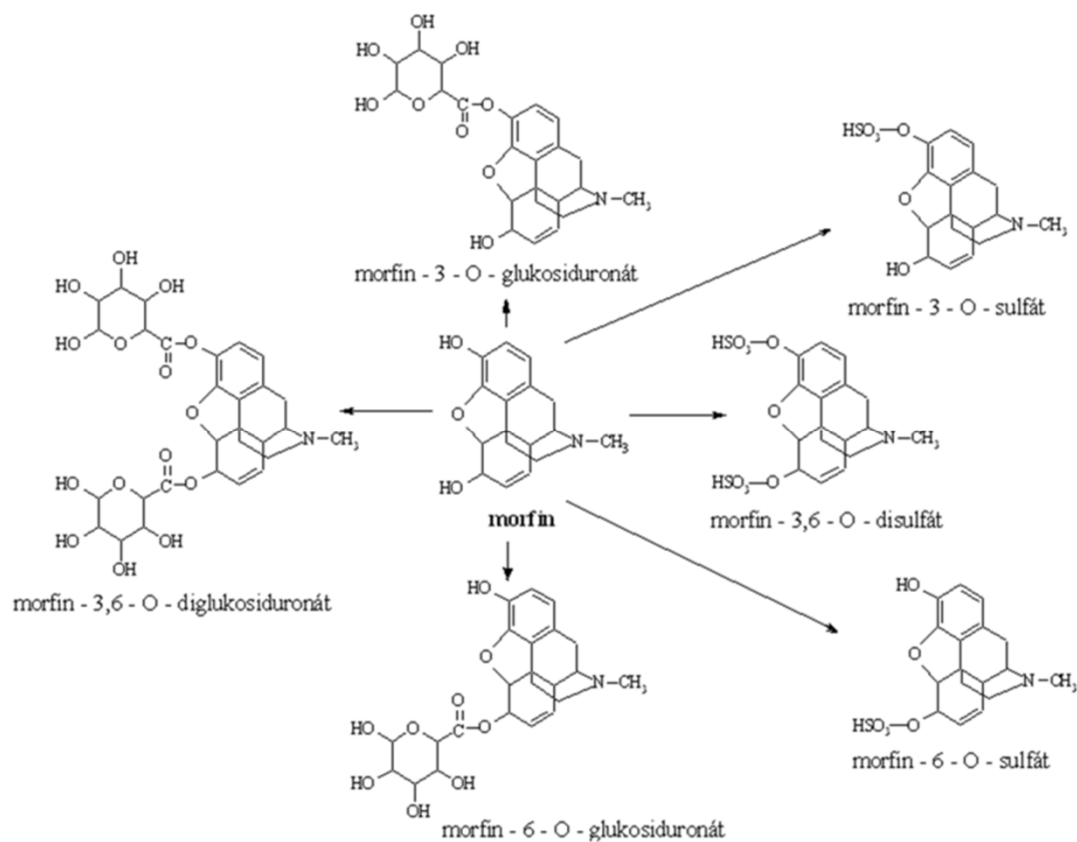
- ✓ smrt nastává zástavou dechu,
- ✓ komplikace u přežívajících – plicní edém, šok, pneumonie
- ✓ dg.: kóma, deprese dechu

Terapie akutní otravy: antagonisté morfinu

zejm. Nalorfin, udržení dechu

Chronická intoxikace:

- ✓ NÚ při terapii opiáty – úporná zácpa, retence moči
- ✓ vznik tolerance a návyku (velmi rychlý),
- ✓ abstinenční syndrom již po 3 dávkách morfinu



Farmakokinetický profil heroinu

- Vysoce lipofilní látka
- **Absorpce** – p.o., šňupání, pak přechod na subkutánní či intramuskulární podání (účinek je slabší a prodloužený, vznik abstinenčních příznaků) – snížená biologická dostupnost, proto následuje přechod na i.v.. Někdy inhalace – „chytání draka“.
Ve směsi s kokainem – „speedball“. Dávka se s mg zvyšuje na g.
- **Distribuce** – rel. rovnoměrná ve všech tkáních, velmi dobře proniká přes hematoencefalickou bariéru (oproti morfinu), přestupuje přes placentární bariéru.
- **Metabolismus** – velmi rychlá deacetylace na monoacetylmorfin (v řádu minut) až morfin, glukuronidace
- **Vylučování** – cca 90 % vyloučeno močí do 24 hod, 10 % žlučí

Akutní otrava:

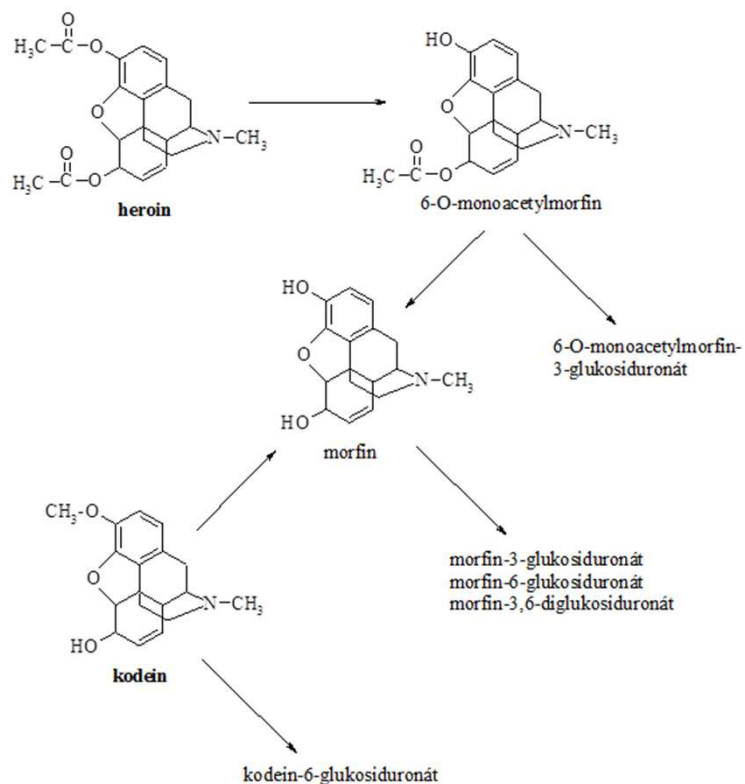
- ✓ smrt nastává zástavou dechu,
- ✓ komplikace u přežívajících – plicní edém, šok, pneumonie
- ✓ dg.: kóma, deprese dechu

Terapie akutní otravy: antagonisté morfinu

zejm. Nalorfin, udržení dechu

Chronická intoxikace:

- ✓ vznik tolerance a návyku (velmi rychlý 2-3 týdny),
- ✓ fyzická i psychická závislost
- ✓ abstinenční syndrom již po několika hodinách (6-24 hod)



M. Balíková: Forezní a klinická toxikologie, Galén, 2004

Heroin: průkaz užití heroinu - **prokázat přítomnost primárního metabolitu monoacetylmorfinu** a morfinu monoacetylmorfin v moči max 8 hodin po užití

Dnes dostupné imunochemické testy pro průkaz monoacetylmorfinu

Opatrná interpretace, zejm. screeningových nálezů:



Konzumace: 8:00

10:00 OPI 150 µg/l negativní

12:00 OPI **360** µg/l pozitivní

14:00 OPI **520** µg/l pozitivní

16:00 OPI 280 µg/l hraničně pozitivní

Metodou GC-MS byla v moči prokázána přítomnost morfinu.

Terapie morfinismu, heroinismu

Odnětí morfinu, heroinu: obvykle bez ohrožení pacientova života, avšak vyvolá prudké abstinenční příznaky (zvýšena produkce nosního sekretu, pot, bolest, třes, úzkost, křeče. Nejvýraznější účinky nastávají 48-72 hodin po odejmutí drogy. Fyzické příznaky odezní po 7-10 dnech.

Postupné snižování dávek nebo nahrazení méně návykovým preparátem (**METHADON**)

Methadon ve srovnání s morfinem:

- ✓ na CNS působí cca 2x silněji
- ✓ účinek téměř totožný
- ✓ tolerance se vyvíjí pomalu
- ✓ abstinenční příznaky výrazně mírnější

Braun

- ✓ droga vyráběna podomácku z kodeinu
- ✓ sytě hnědá barva
- ✓ hlavní složka je hydrokodon

Crocodile, krokodil

- v posledních letech se v Rusku a zemích bývalého Sovětského svazu rozšířila nová droga, která je náhražkou drahého heroínu
- výroba v domácím prostředí z kodeinu, vznik desomorfínu



Review

Desomorphine (Krokodil): An overview of its chemistry, pharmacology, metabolism, toxicology and analysis



Diego Hernando Ângulo Florez^a, Ana Maria dos Santos Moreira^{a,b}, Pedro Rafael da Silva^c, Ricardo Brandão^c, Marcella Matos Cordeiro Borges^a, Fernando José Malagueño de Santana^c, Keyller Bastos Borges^{a,*}

^a Departamento de Ciências Naturais, Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Dom Bosco, Praça Dom Helvécio 74, Filábrias, 36301-160, São João del-Rei, Minas Gerais, Brazil

^b Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Avenida Doutor Raimundo Monteiro Rezende, Centro, 35010-177, Governador Valadares, Minas Gerais, Brazil

^c Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Avenida Prof. Moraes Rego 1235, Cidade Universitária, 50670-901 Recife, Pernambuco, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
Received 11 October 2016
Received in revised form 9 November 2016
Accepted 13 December 2016
Available online 31 January 2017

Keywords:
Desomorphine
"Krokodil"
Toxicology
Pharmacology
Analysis

ABSTRACT

Background: "Krokodil" or "Crocodile" is an illegal homemade desomorphine drug obtained from chemical reactions of commercial codeine drugs with several other powerful and highly toxic chemical agents increasing its addiction and hallucinogenic effects when compared with other morphine analogues.

Methods: This paper summarizes a complete review about an old drug called desomorphine (Krokodil), presenting its chemistry, pharmacology, metabolism, toxicology and analysis.

Results: It is of particular interest and concern because this cheaper injectable semisynthetic opioid drug has been largely used in recent years for recreational purposes in several Eastern European as well as North and South American countries, despite known damage to health that continuous use might induce. These injuries are much stronger and more aggressive than morphine's, infecting and rotting skin and soft tissue to the bone of addicts at the point of injection in less than three years, which, in most cases, evolves to death. On this basis, it is imperative that literature reviews focus on the chemistry, pharmacology, toxicology and analysis of dangerous Krokodil to find strategies for rapid and effective determination to mitigate its adverse effects on addicts and prevent consumption.

Conclusions: It is crucial to know the symptoms and consequences of the use of Krokodil, as well as **Methods:** for identification and quantification of desomorphine, contaminants and metabolites, which can help the forensic work of diagnosis and propose actions to control and eradicate this great danger to public health around the world.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

PRACTICE | CLINICAL IMAGES ■ VULNERABLE POPULATIONS

Necrotic leg ulcers associated with krokodil injection in a 41-year-old man

Feras M. Ghazawi MD PhD, Jennifer Beecker MD

■ Cite as: *CMAJ* 2019 June 24;191:E712. doi: 10.1503/cmaj.190027

A 41-year-old man was admitted to hospital with painful necrotic leg ulcers (Figure 1). He exhibited narcotic-seeking behaviour, such as requesting narcotics daily, refusing non-narcotic analgesia and hiding narcotics, but he denied using injection drugs. The patient's ulcers were irregular, with a peculiar black scale on the intact skin. Skin biopsy showed an extensive ulcer with neutrophilic inflammation, and heavy growth of *Proteus vulgaris* and *Morganella morganii* was seen on tissue culture. Our presumptive diagnosis was pyoderma gangrenosum with secondary infection. We prescribed prednisone, wound care and antibiotics, and our patient's lesions began to improve. At the same time, we managed his opioid withdrawal symptoms. About a month into our patient's stay in hospital, we learned from his roommate and family that he had been injecting a synthetic morphine derivative known as krokodil.

Krokodil is a highly addictive, inexpensive alternative to heroin that has been linked to thousands of deaths in Russia.¹⁻⁴ In North America, usage is increasing, although it remains much less common than heroin.⁵ Krokodil has a short half-life, and therefore tends to be injected frequently.⁴ "Skin-popping," or injecting drugs into the skin, can induce extensive ulcerative necrosis. Krokodil is believed to cause more extensive skin necrosis than other injected drugs, for reasons that are unknown, with a characteristic green-black scaling likened to crocodile skin ("krokodil" in Russian).¹⁻³ Our patient's late presentation, and his long stay in hospital before a definitive diagnosis, reflect the stigma of injection drug use.



Figure 1: Left leg of a 41-year-old man with injection drug use, showing extensive necrotic ulcers at injection sites. Similar findings were seen on the right leg.