



LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ CENTRÁLNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

Činnost CNS je výsledkem vzájemného **excitačního** nebo **inhibičního** ovlivnění jeho jednotlivých částí.

Látky působící v CNS známy od pravěku – dnes nejužívanější farmaka (zneužití ke zvýšení pocitu pohody – eufórie, extáze)

Zasahují na specifických receptorech, které modulují synaptický přenos



LÉČIVA S ÚČINKEM NA CENTRÁLNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

- ANALGETIKA
 - Analgetika – anodyna
 - Analgetika - antipyretika
- SEDATIVA
- ANTIDEPRESIVA
- CENTRÁLNÍ ANALEPTIKA, PSYCHOSTIMULANCIA
- ANTIPSYCHOTIKA
- PSYCHODYSLEPTIKA



ANALGETIKA – ANODYNA (NARKOTICKÁ ANALGETIKA)

Opiové alkaloidy, zvláště morfin a jeho polosyntetické deriváty

- Mohutný analgetický účinek
- Riziko euforie a toxikomanie
- Sedativní účinek
- Tlumí dechové centrum a centrum pro kašel
- Nevolnost a zvracení
- Zácpa, mióza

Analgeticky účinné polypeptidy živočišného původu

- Enkefaliny
- Endorfiny



§§ OPIUM

§§ OPIUM CRUDUM (ČL 2017) – OPIUM SUROVÉ

Černohnědé kusy, různé velikosti, které bývají měkké a lesklé, po usušení tvrdé a křehké. Droga má charakteristický pach.

Obsahuje nejméně 10,0 % morfinu počítáno na drogu
a nejméně 2,0 % kodeinu vysušenou při 100-105 °C

Surové opium je určeno výhradně jako výchozí surovina pro přípravu galenických přípravků. Samostatně se nesmí vydat!

Roční celosvětová produkce cca 5.000 tun
Pro lékařské účely se ročně použije cca 400 tun.



§§ OPIUM

§§ OPII PULVIS NORMATUS (ČL 2017) – OPIUM PRÁŠKOVANÉ STANDARDIZOVANÉ

Je to práškované surové opium a vysušené při teplotě nepřevyšující 70 °C
Žlutozelený až tmavě hnědý prášek

Obsahuje:

- morfin ($C_{17}H_{19}NO_3$): 9,5 % až 10,5 %
- kodein ($C_{18}H_{21}NO_3$): nejméně 1,0 %

Je-li třeba, upraví se obsah přidáním vhodné pomocné látky nebo práškovaného surového opia.

Surovina pro přípravu galenických přípravků.



§§ OPIUM

§§ OPII TINCTURA NORMATA (ČL 2017) – OPIOVÁ TINKTURA STANDARDIZOVANÁ

Je to standardizovaná tinktura vyrobená ze surového opia.
Červenohnědá tekutina.

Obsahuje:

- morfin ($C_{17}H_{19}NO_3$): 0,95 % až 1,05 %
- kodein ($C_{18}H_{21}NO_3$): nejméně 0,1 %

Připravuje se z drogy a stejných objemových dílů 70% ethanolu a vody vhodným postupem.

Surovina pro přípravu galenických přípravků.



§§ OPIUM

§§ OPII EXTRACTUM SICCUM NORMATUM (ČL 2017) – OPIOVÝ EXTRAKT SUCHÝ STANDARDIZOVANÝ

Je to standardizovaný suchý extrakt vyrobený ze surového opia.
Hnědý amorfni prášek.

Obsahuje:

- morfin ($C_{17}H_{19}NO_3$): 19,6 % až 20,4 %
- kodein ($C_{18}H_{21}NO_3$): nejméně 2,0 %

Je-li třeba, upraví se obsah přidáním vhodné pomocné látky (laktosa, dextrin).

Surovina pro přípravu galenických přípravků.

§§ OPIUM

Zdroj: *Papaver somniferum* L., mák setý (Papaveraceae)

- Jednoletá pěstovaná bylina
- Celou rostlinou, hlavně plody prostupují mléčnice
- Četné variety – liší se barvou květů, semen, tvarem a velikostí plodů, obsahem alkaloidů, jejich vzájemným zastoupením
- OSN – povolení pro produkci opia: Indie, Turecko



§§ OPIUM

OPIUM – na vzduchu zaschlá

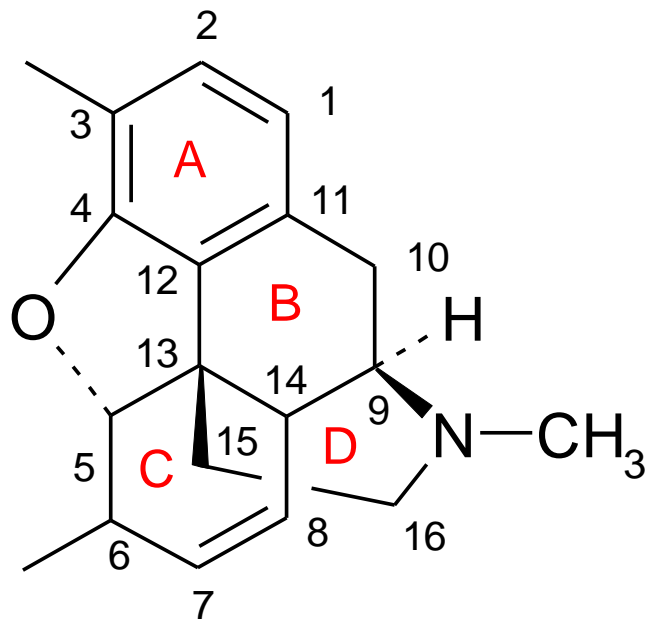
mléčná šťáva, rychle hnědne,
upravená v kusy tmavohnědé,
charakteristické vůně

- Získá se nařezáváním nezralých plodů 1-2 týdny po opadání korunních plátků
- Z jedné tobolky se získá 20-30 mg opia

Vysušené opium je tvrdé, křehké na lomu zrnité. Při 37 °C je plastické a lepivé

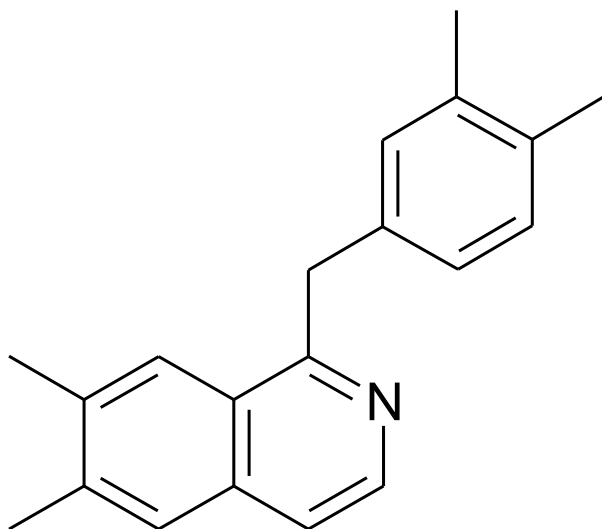


MORFINANOVÝ TYP OPIOVÝCH ALKALOIDŮ



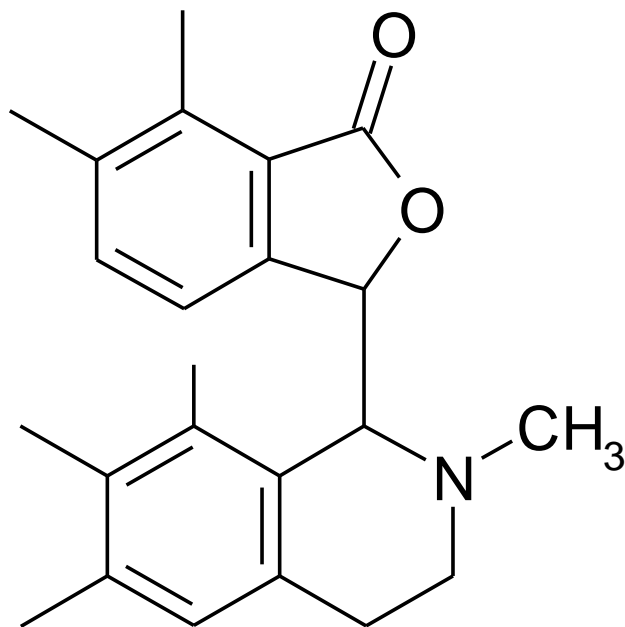
- morfin
- kodein
- thebain
- 10-hydroxykodein
- 6-methylkodein
- neopin
- pseudomorfin
- salutaridin

BENZYLISOCHINOLINOVÝ TYP OPIOVÝCH ALKALOIDŮ



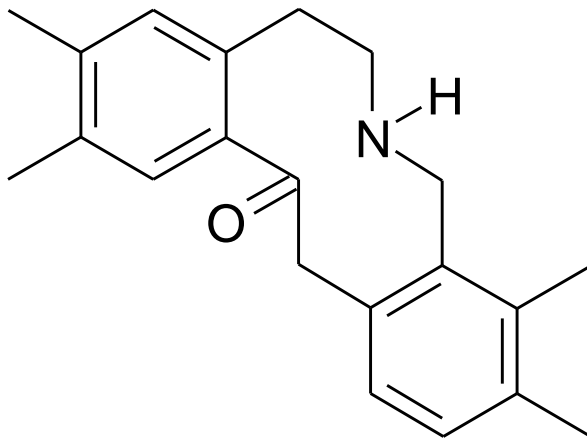
- papaverin
- laudanin
- kodamin
- laudanosin
- retikulin
- somniferin

FTALIDOTETRAHYDROISOCHINOLINOVÝ TYP OPIOVÝCH ALKALOIDŮ



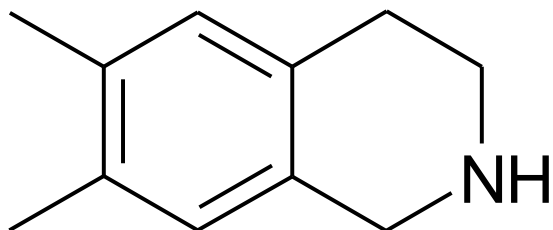
- noskapiin (= narkotin)
- narkotolin
- narcein

PROTOPINOVÝ TYP OPIOVÝCH ALKALOIDŮ



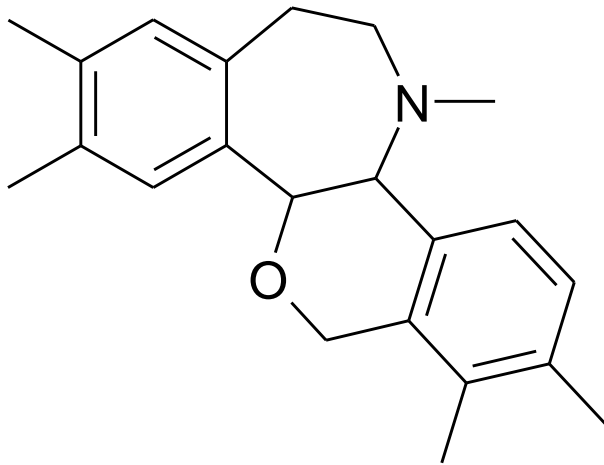
- protopin
- kryptopin
- α -allokryptopin

TETRAHYDROISOCHINOLINOVÝ TYP OPIOVÝCH ALKALOIDŮ



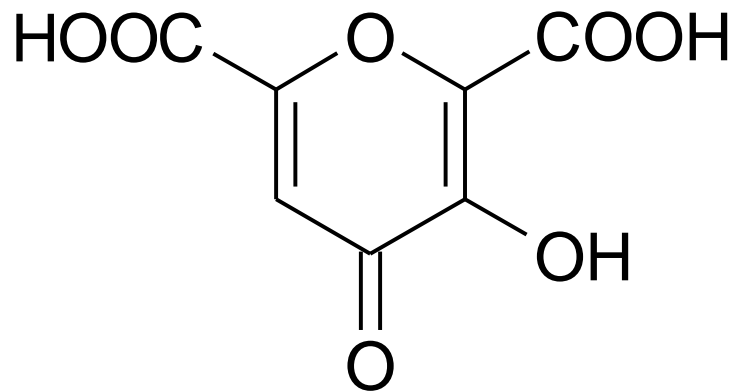
- hydrokotarnin

RHOEADINOVÝ TYP OPIOVÝCH ALKALOIDŮ



- rhoeadin
- papaverrubin

SPECIFICKÁ KYSELINA MEKONOVÁ





OPIUM

OBSAHOVÉ LÁTKY

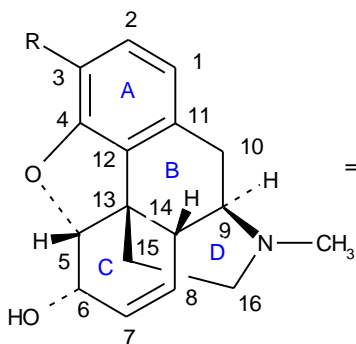
- více než 40 alkaloidů, celkový obsah kolísá od 15 do 25 %
- alkaloidy ve formě mekonátů, fumarátů, laktátů a síranů
- kyselina mekonová 3 až 8 %
- slizy, pektiny, cukry
- pryskyřice, proteiny,
- kaučuk
- minerální látky



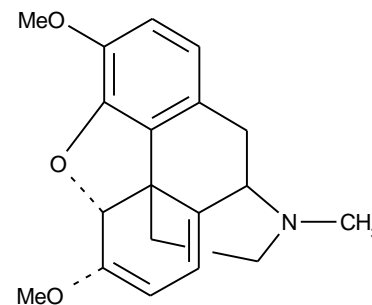
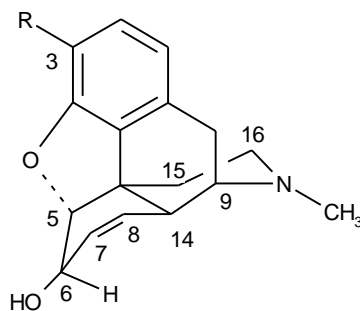
ZASTOUPENÍ VÝZNAMNÝCH ALKALOIDŮ OPIA V %

MORFIN	3	až	23	v průměru 13
KODEIN	0,2		3	1,3
THEBAIN	0,2		1,3	0,5
PAPAVERIN	0,5		1,3	1
NOSKAPIN	2		10	5

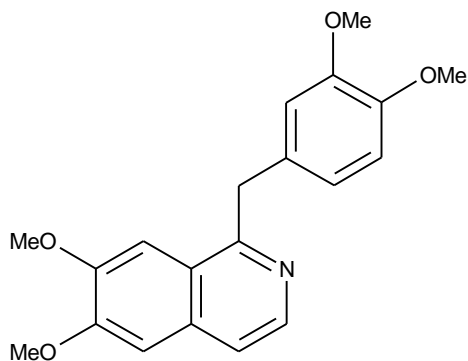
VÝZNAMNÉ ALKALOIDY OPIA



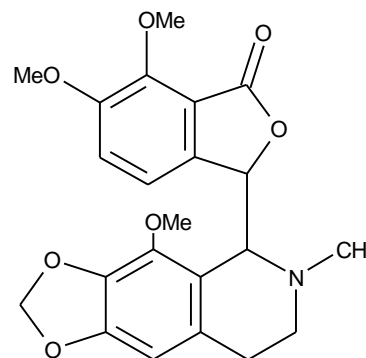
morfin, R=OH
kodein, R=OCH₃



thebain



papaverin



noskapin



JINÉ ZDROJE OPIOVÝCH ALKALOIDŮ

Zralé sušené plody zbavené semen (prázdné makovice)

1823 – lékárník Tiloy v Dijonu – makovina zdroj morfinu

1934 – maďarský lékárník János Kabay patentoval první průmyslový postup

Drogu tvoří zralé usušené tobolky máku setého zbavené semen (*Papaveris fructus maturi sine semine*), nebo častěji makovina, maková sláma (*Papaveris stramentum*), sestávající z tobolek bez semen a maximálně 10 cm dlouhým zbytkem stonku.

Tobolky obsahují alkaloidy, jejichž spektrum je podobné s alkaloidy opia, v převaze je morfin. Jeho obsah kolísá mezi 0,1 až 1 %. V současnosti pokrývá izolace z makovic přibližně čtvrtinu světové spotřeby morfinu.

PAPVERIS FRUCTUS MATURI SINE SEMINE





ALKALOIDY OPIA - POUŽITÍ

Morfin je prvním alkaloidem, objeveným lékárníkem Sertürnerem v roce 1806. Absolutní struktura vyřešena po 164 letech.

Připravuje se výhradně izolací z opia nebo z makoviny.

Používá se jako silné analgetikum – anodynum / **vysoká závislost**

- k potlačení bolesti při zhoubných nádorech, po operacích, po těžkých úrazech, při infarktu myokardu a plicní embolii.
- někdy k operační premedikaci.
- spolu s atropinem (spasmolytikum) se používá pro potlačení bolestí při ledvinových a žlučnickových kolikách.

Morfin se asi z 90 % používá na přípravu polosyntetických derivátů

- methylmorfin (KODEIN), ethylmorfin (DIOLAN), morfolinoethylmorfinu = folkodinu (NEOCODIN)
- antagonistů morfinu, např. NALORFINU.

Heroin – diacetylmorfin – silné analgetikum, proniká velmi rychle do CNS, kde je hydrolyzován na morfin. V terapii se nepoužívá, vyvolává silnou závislost. Je zneužíván jako omamná droga.

ALKALOIDY OPIA - POUŽITÍ

Kodein - centrálně působící antitusikum, snižuje bronchiální sekreci. Součást analgetických směsí. Přirozený výskyt v opiu nestačí krýt potřebu, proto se připravuje polosynteticky z morfinu, méně z thebainu. V organismu se z 10-15 % demethyluje na morfin a může při opakovaném užívání vyvolat závislost. Častý nežádoucí účinek je zácpa.

Thebain je výchozí surovinou pro přípravu KODEINU, návykového analgetika butorfanolu (BEFORAL SPOFA), návykového oxykodonu (OXYCONTIN) a antagonistu opioidních receptorů allyloxykodon (NALOXON)

Papaverin patří mezi spasmolytika, snižující tonus hladkého svalstva přímým působením na jeho buňky. Izoláty z opia nestačí pokrýt potřebu a proto se připravuje i synteticky. Spasmolytický účinek papaverinu se výrazně projevuje na trávicím ústrojí, snižuje tonus hladkého svalstva kardiovaskulárního systému, dýchacích a močových cest.

Noskapin (dříve narkotin) - dlouho odpadní produkt při zpracování opia. Nyní centrálně působící antitusikum. Nevyvolává návyk a proto nahrazuje v mnoha zemích kodein nejen v antitusicích ale i v analgeticích.



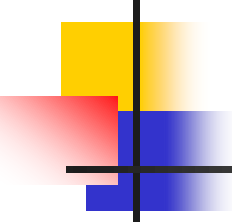
Zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů

Omamnými látkami a psychotropními látkami se ve smyslu zákona rozumí návykové látky uvedené v příloze č. 1 až 7 tohoto zákona. V tabulkové části lékopisu jsou omamné látky označeny §§, psychotropní látky § a prekurzory (§).

Tabulka I: Omamné a psychotropní látky

Lékopisné omamné látky (výběr) „§§†“

- Morphini hydrochloridum trihydricum
- Morphini sulfas pentahydricus
- Opium crudum
- Opii extractum siccum normatum
- Opii tinctura normata
- Opii extractum siccum normatum
- Codeinum ve všech formách (phosphas, hydrochloridum, monohydricum)



Zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů

Tabulka II: Venena

Obsahuje léčiva velmi silně účinná (zvláště nebezpečné jedy), označené v lékopisu „††“ (výběr)

Atropini sulfas monohydricus

Digitoxinum

Tabulka III: Separanda

Obsahuje léčiva silně účinná a žíraviny označené v lékopisu „†“ (výběr)

Belladonnae folium

Papaverini hydrochloridum

Omamné látky, psychotropní látky, přípravky a prekurzory kategorie 1 musí být skladovány v uzamčených místnostech, jejichž stěny, stropy, podlahy, okna a dveře jsou z materiálu znesnadňujícího proniknutí ke skladovaným látkám.

KRATOM - *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil (Rubiaceae)

- Je tropický strom příbuzný kávovníku
- Domovinou je oblast jihovýchodní Asie a Indočíny včetně přilehlých ostrovů. Roste přirozeně zejména v tropických deštných lesích v Thajsku, Indonésii, Malajsii
- Účinky – sedativní, analgetické, stimulační, euforické v závislosti na odrůdě a uživateli
- Začátkem 2017 byl zakázán v USA
- Léčba závislosti



KRATOM - *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil (Rubiaceae)



sušené listy



kapsle s drcenými listy



tablety obsahující listy a pryskyřici

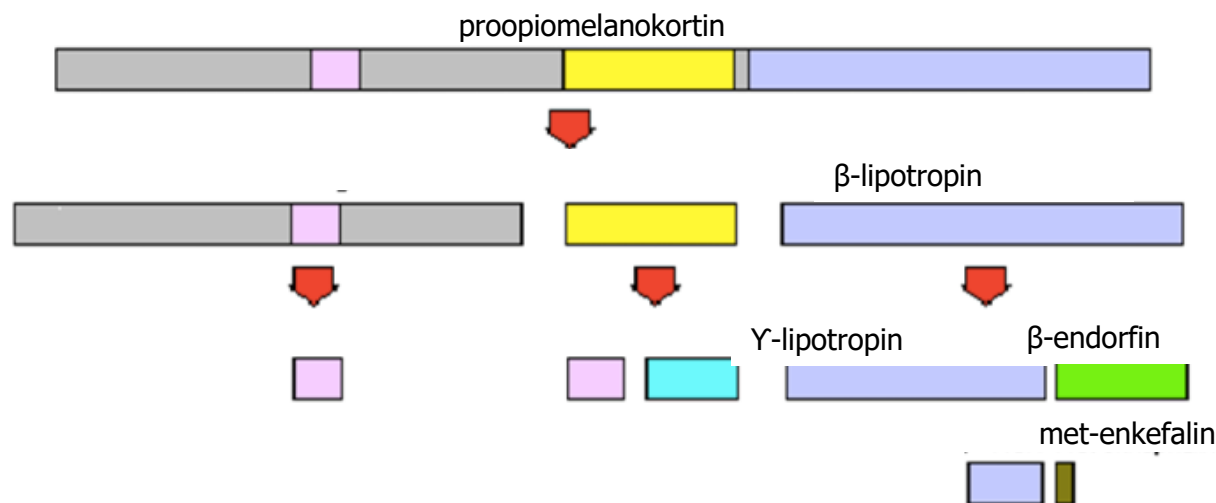
Prozialeck W., Jivan J., Andurkar S.: Pharmacology of Kratom: An Emerging Botanical Agent With Stimulant, Analgesic and Opioid-Like Effects. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 112, 792-799, 2012.

ANALGETIKA PEPTIDOVÉHO CHARAKTERU ENDOGENNÍ OPIÁTY / OPIOIDNÍ PEPTIDY

1973 – S. Snyder a C. Pert – izolace opioidního receptoru

1975 – izolace prvního enkefalinu

Proopiomelanokortin – protein s dlouhým řetězcem – fragmentace – lipotropin-endorfiny, nízkomolekulární enkefaliny



β-endorfin (31 AMK), 30x účinnější morfinu; Met-enkefalin Tyr-Gly-Gly-Phe-Met, Leu-enkefalin Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu



ANALGETIKA PEPTIDOVÉHO CHARAKTERU ENDOGENNÍ OPIÁTY / OPIOIDNÍ PEPTIDY

KJOTORFIN – Tyr-Arg – působí nepřímo, zvyšuje sekreci opioidních peptidů

KASOMORFINY (EXORFINY) – tetra-, penta-, hexa- a heptapeptidy mléka; fragmenty beta-kaseinu a alfa-laktalbuminu

ENDORFINY

- v mozku, hypofyze, kolují v krvi, vylučují se močí
- vyvolávají účinky – analgesii, euforii, útlum dechu, spasmus hladkého svalu
- účinek silný ale krátkodobý a silně euforizující
- velmi rychle se vytváří tolerance
- vyvolávají psychickou i somatickou závislost



ANALGETIKA – ANTIPYRETIKA

VLASTNOSTI:

- účinek mírně analgetický
- účinek antipyretický
- účinek antiflogistický

Deriváty kyseliny salicylové

Chinin

Přípravky z *Aconitum napellus*

Hadí produkty

Potenciace účinků – kofein v dávkách do 50 mg

SALICIS CORTEX – VRBOVÁ KŮRA (ČL 2017)

Zdroj: druhy r. *Salix* – vrba
(Salicaceae); *S. purpurea*, *S.*
fragilis, *S. daphnoides*

Dvojdomé keře nebo stromy, v
mírném a subarktickém pásmu

Drogu tvoří celá usušená kůra
mladých větví nebo její úlomky,
sbírá se na jaře. Má zřetelně
hořkou chuť.



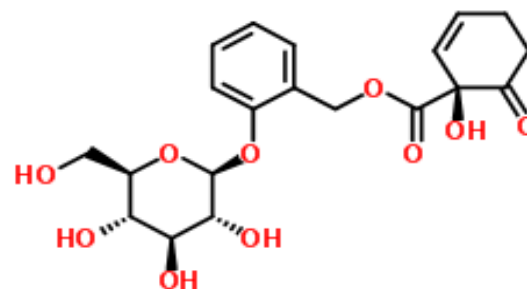
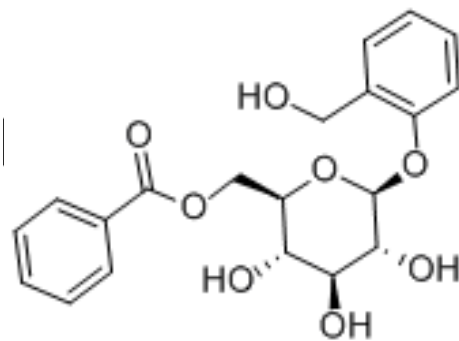
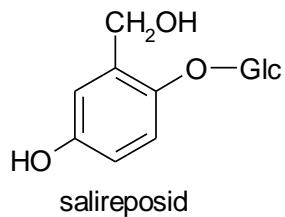
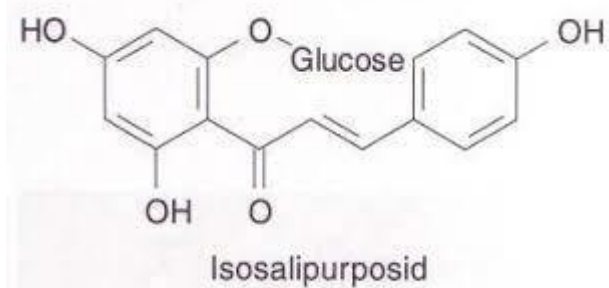
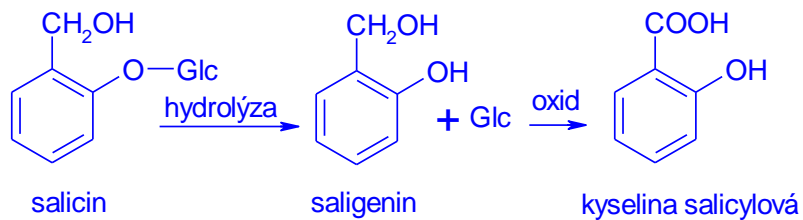
SALICIS CORTEX – VRBOVÁ KŮRA

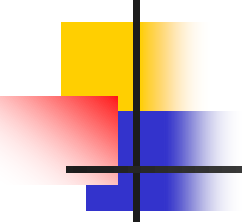
OBSAHOVÉ LÁTKY

- Nejméně 1,5 % salicylových derivátů, počítáno jako salicin
- Katechinové třísloviny
- Hydroxyderiváty kyseliny skořicové
- Flavonoidy (isosalipurposid, isokvercitrin, naringenin)



SALICIS CORTEX – OBSAHOVÉ LÁTKY





SALICIS CORTEX – VRBOVÁ KŮRA

POUŽITÍ VNITŘNÍ

Nálev (1,5 g/200 ml vody)

- nemoce z nachlazení
- zápalová onemocnění
- reumatické potíže

Potíže GIT vyvolány tříslovinami

ZEVNĚ (9 g/200 ml vody)

- adstringens

Individuální intolerance na salicyláty (kopřivka, spasmy bronchů)

FILIPENDULAE ULMARIAE HERBA – NAŤ TUŽEBNÍKU (ČL 2017)

Filipendula ulmaria L., *Spiraea ulmaria* L. –
Tužebník jilmový (Rosaceae)

- vytrvalá statná rostlina vlhkých stanovišť
- sběr v VI – VII

Droga – celý nebo řezaný kvetoucí vrcholek
nati

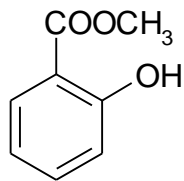
- voní po pomerančích, chuť hořká a trpká
- musí obsahovat 1 ml silice /kg drogy

Použití

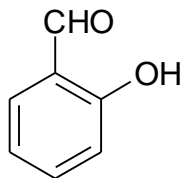
- antiflogistikum, diuretikum, lidové
léčitelství



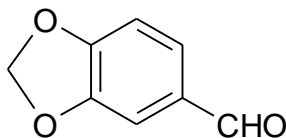
FILIPENDULAE ULMARIAE HERBA – NAŘ TUŽEBNÍKU (ČL 2017)



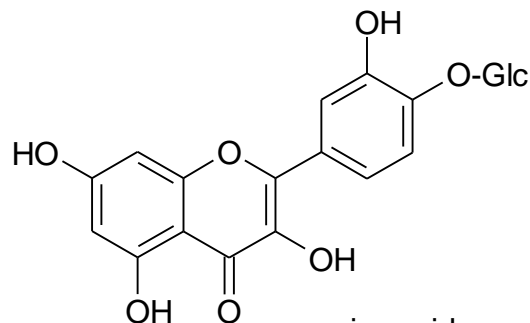
methylester
kys. salicylové



salicylaldehyd



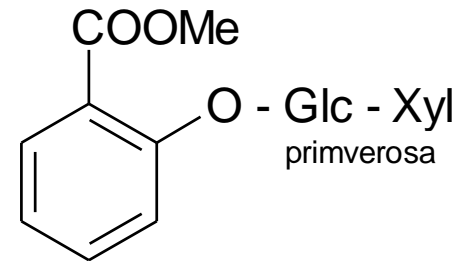
piperonal
(= heliotropin)



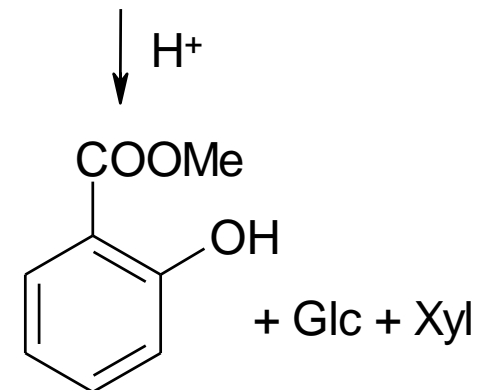
spiraeosid
kvercetin - 4'-O-glukosid

DERIVÁTY KYSELINY SALICYLOVÉ

Gaultheria procumbens –
Libavka (Ericaceae)



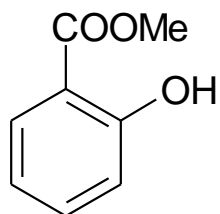
Monotropa hypopitys –
Hnilák smrkový (Ericaceae)



Betula lenta – Bříza tuhá
(Betulaceae)

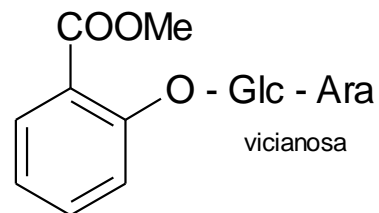
methylester kyseliny
salicylové

DERIVÁTY KYSELINY SALICYLOVÉ



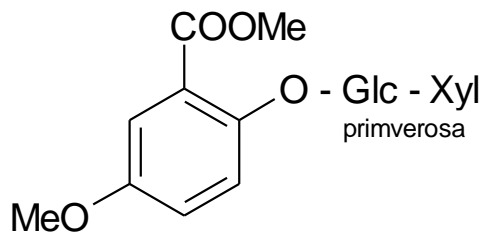
methylester kyseliny
salicylové

Senegae radix



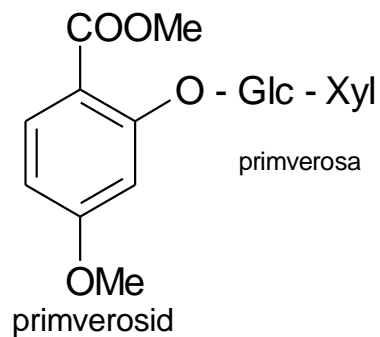
violutosid

Violae tricoloris herba



primulaverosid

Primulae radix



primverosid

CHININ

Zdroj: druhy r. Cinchona;
C. succirubra – Ch. červený,
C. calissaya – Ch. (Rubiaceae)

Droga: Cinchonae cortex – chinovníková kůra
(ČL 2017), obsahuje nejméně 6,5 %
alkaloidů, chininového typu 30 – 60 %
(chininu, chinidin)

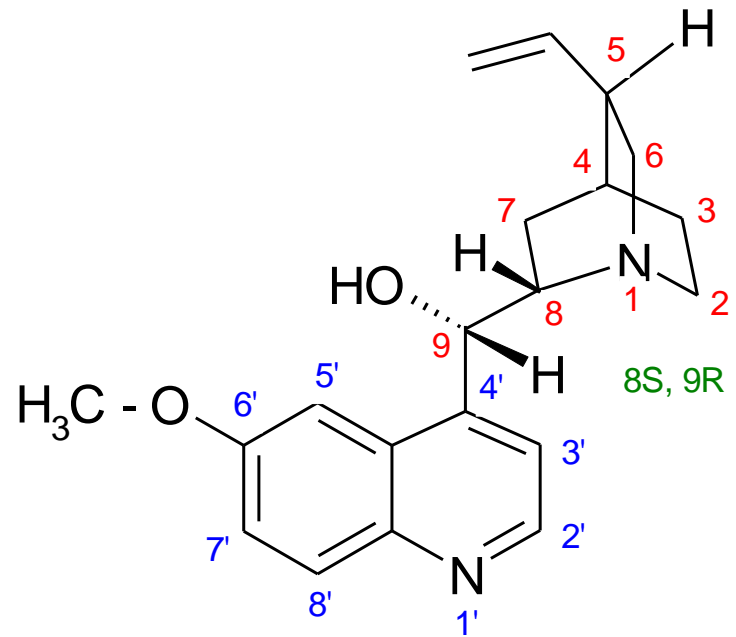


QUININI HYDROCHLORIDUM DIHYDRICUM (ČL 2017)
QUININI SULFAS DIHYDRICUS (ČL 2017)
Příprava výlučně izolací z chinovníkové kůry

Účinky analgetické, antipyretické,
protizánětlivé

Prolonguje a stimuluje působení
jiných antipyretik

Antimalarikum



AKONITIN

Zdroj: *Aconitum napellus* L. –
Oměj šalamounek (Ranunculaceae)
Vytrvalá bylina, řepovité hlízy.

Droga: hlízy tmavohnědé barvy,
sběr na podzim, kdy je obsah nejvyšší.

Obsahové látky: 0,6 – 2 % diterpenových
esterových alkaloidů (akonitin, napelin),
škrob, třísloviny



AKONITIN

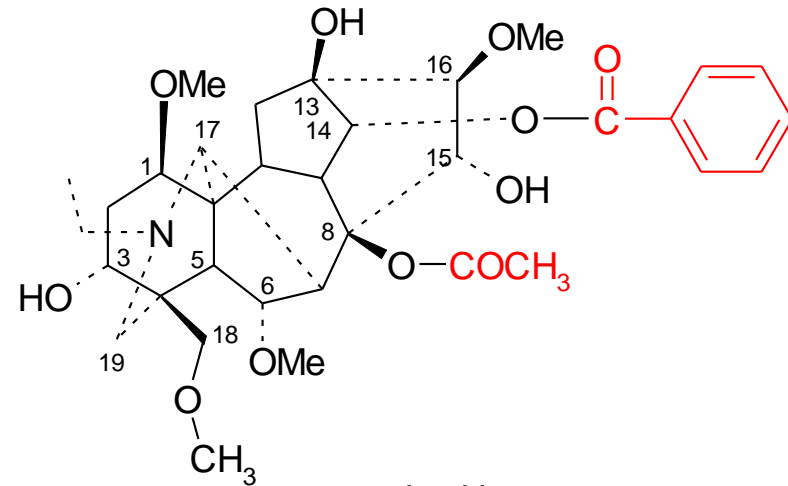
Použití: Malá terapeutická šíře,
nejprudší jed, LD 2-5 mg!!

Dříve jako analgetikum Tinctura aconiti:

- při zánětech nervus trigeminus
- při chronických zánětech kloubů
- migréna

Interaguje se sodíkovými kanály

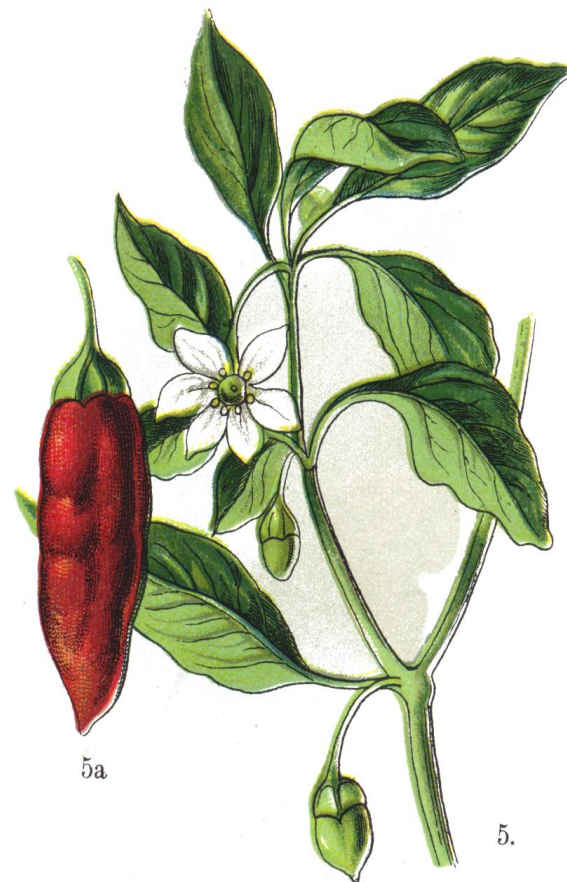
Produkty hydrolysy méně účinné



CAPSICI FRUCTUS – PAPRIKOVÝ PLOD (ČL 2017)

Zdroj: *Capsicum annuum* L., paprika roční (Solanaceae), jednoletá bylina domácí ve Střední a jižní Americe

- Droga: usušené vysychavá bobule
Kapsaicin je lokalizovaný hlavně v placentách
- OL: kapsaicin, karotenoidy kapsantin, kapsorubin, kyselina askorbová, silice
- Použití: analgetikum, vnitřně stomachikum, zevně rubefaciens koření, zelenina

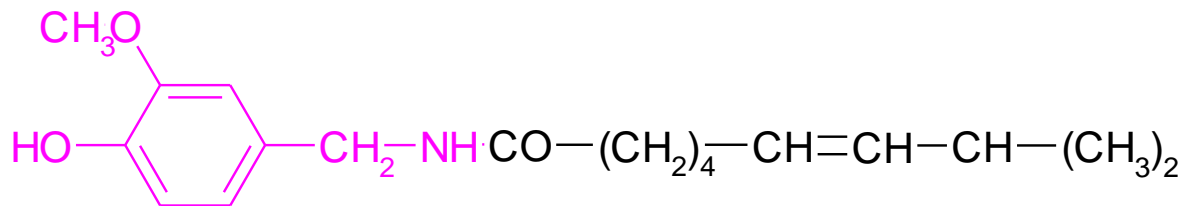


KAPSAICIN

Vysoce selektivní agonista vaniloidních receptorů, které patří do velké skupiny iontových kanálů TRP (transient receptor potentials). Vaniloidní receptory jsou ligandem řízené receptory vnímající bolestivé stimuly

Většina nervových vláken, vybavených TRPV1, vede do mozkových oblastí, vnímajících především teplo, pálení, štiplavost a bolest

Scovilleův test pálivosti (SHU)



kapsaicin

TOPICKÉ ANALGETICKÉ PROSTŘEDKY

Kapsaicinové náplasti

- oblíbené v topické léčbě bolesti na bolestivé klouby a svaly
- koncentrace kapsaicinu u běžných náplastí (Fixaplast, Kapsaicinová hřejivá náplast) obvykle nepřevyšuje 0,075 % kapsaicinu
- Quetenza – na lékařský předpis, obsahuje 8 % kapsaicinu
- kapsaicinu dočasně vyřadí z funkce periferní receptory. Receptory odpovědné za přenos bolestivého impulsu v této době nereagují na různé podněty, tím je znemožněno vnímání bolesti.
- to je výhodné zejména u chronické neuropatické bolesti

KONOPI PRO LÉČEBNÉ POUŽITÍ

(neléčí příčinu, umožní lépe snášet zmírněnou bolest)

Drogu tvoří celá nebo nařezaná usušená vrcholičnatá samičí květenství tmavě zelené, šedozelené až hnědozelené barvy složená do hustých klasů. Drobné květy jsou obaleny listeny, porostlými z horní strany žláznatými chlupy

Použití: chronická neutišitelná bolest (zejména bolest v souvislosti s onkologickým onemocněním, bolest spojená s degenerativním onemocněním pohybového systému, při neurologickém onemocnění, neurologický třes způsobený Parkinsonovou chorobou, nauzea, zvracení, stimulace apetitu v souvislosti s léčbou onkologického onemocnění nebo s léčbou onemocnění HIV)

ZICONOTID – PIALT Ω-CONOTOXIN M-VII-A



Conotoxiny (nervové jedy mořských měkkýšů) blokují napětově řízené kalciové kanály typu N a tím vedení nervového vzruchu. Analgetikum s přibližně tisícinásobným účinkem oproti morfinu. Kontinuální infuze do mozkomíšního moku (intratekálně) pomocí intratekálního katetru za použití externí nebo interně implantované mechanické pumpy

HADÍ JEDY

Naja tripudians – brejlovec (Cobratoxin)

Crotalus durissus terrificus – chřestýš (Crotoxin)



Vipera ammodytes – zmije písečná (VIPERALGIN)

Sterilní lyofilizovaný toxin, součást extern spolu s kafrem a silicemi – analgetikum, derivans při rheumatismu a neuralgiích.