

Opioidni analgetici

Sonja Vučković*, Milica Prostran*, Milovan Ivanović†, Zoran Todorović*,
Radan Stojanović*, Zorica Nešić*, Ivana Matić*, Slobodan Milovanović‡

Medicinski fakultet, *Institut za kliničku farmakologiju, farmakologiju i
toksikologiju, Centar za hemiju, †Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju,
‡Vojnomedicinska akademija, Beograd.

K l j u č n e r e ĉ i : analgetici, opioidni; analgezija; fentanil; hemijska
struktura – aktivnost, odnos.

K e y w o r d s : analgesics, opioid; analgesia: fentanyl; structure –
activity relationship.

„Odmah je sipala drogu u vino
koje su pili kako bi ublažila sav
njihov bol i srdžbu i omogućila
im da zaborave svaku tugu.“¹

Homer: Odiseja

Razvoj opioidnih analgetika

Opijum (gr. οπιοσ, sok) je bio poznat još pre nekoliko hiljada godina, o čemu svedoče zapisi antičkih naroda (npr. Asirci, Egipćani, Grci i Rimljani)¹.

Naučna primena opioida počela je kada je Sertürner 1806. godine izolovao aktivni princip iz opijuma i nazvao ga *morphicum* po grčkom bogu snova, Morfeju. Claude Bernard je 1869. godine verovatno bio prvi istraživač koji je ispitivao efekat morfina u premedikaciji eksperimentalnih životinja. Prva supkutana injekcija morfina kod čoveka, radi izazivanja analgezije tokom operacije, data je 1872. godine. Schneiderlein je 1900. godine opisao pokušaje anestezije istovremenom primenom morfina (70 mg) i skopolamina (1).

¹ Prema tumačenjima Homerove Odiseje od strane brojnih pisaca i filozofa antičke Grčke, kao i nekih savremenih farmakologa, droga koju je Zevsova ćerka, Helena, sipala u vino Telemahu i njegovim prijateljima da bi im olakšala patnju zbog Odisejevog odlaska bio je opijum. Ebersov papirus (1500 godina pre Hrista) sadrži sledeći zapis: „lek koji sprečava prekomerni plač kod dece“. U početku, opijum je korišćen *per os* ili putem inhalacije iz zagrejanih sudova radi izazivanja euforije tokom religioznih rituala. Poznavanje i primena opijuma bila je ograničena na sveštenike. Opijum im je davao moć lečenja, a kao otrov mogao je da izazove brzu i bezbolnu smrt.

Snažno analgetsko dejstvo, kao i inhibicija motiliteta gastrointestinalnog trakta, obezbeđivali su morfinu široku kliničku primenu. Međutim, depresija disanja, razvoj tolerancije i zavisnosti, kao i uticaj na raspoloženje bili su neželjeni, pa se nametala potreba za pronalaženjem analgetika sa mnogo selektivnijim dejstvom. Morfin je bio prvi poznati i korišćeni opioidni analgetik. Kako je najčešći pristup u traganju za novim lekovima strukturalna, odnosno hemijska modifikacija već postojećih, u traganju za analgeticima koji bi stvarali manju zavisnost, izvršene su brojne strukturne modifikacije ovog osnovnog jedinjenja.

Najranije modifikacije obavljene su u devetnaestom veku jednostavnim parcijalnim sintezama, polazeći od samog morfina kao sirovine. Na taj način je 1898. god. sintetisan heroin (diacetylmorfin). Paradoksalno je da se u početku verovalo da je to analgetik koji je manje podložan zloupotrebi od morfina. Od dvadesetih, a posebno četrdesetih godina dvadesetog veka, počinje značajnije sistematsko modifikovanje strukture morfina, najčešće totalnom sintezom polazeći od jednostavnih molekula. Ove modifikacije kretale su se u pravcu uprošćavanja osnovne strukture, najčešće udaljavanjem pojedinih prstenova morfinskog skeleta. Tako su sintetisani: epoksimorfinani (npr. nalorfin, nalbupin), morfinani (npr. levorfanol), kao i benzomorfini (npr. pentazocin, metazocin, fenazocin) (2). Prvi potpuno sinte-

tički opioid, petidin, sintetisan je slučajno, prilikom traganja za sintetičkim analogom atropina 1939. godine. Ubrzo zatim, 1946. sintetisan je metadon, drugi opioidni analgetik koji se strukturno značajno razlikovao od morfina (1, 2).

Prvi opioidni antagonist, nalorfin, sintetisan je 1942. godine, što je anesteziolozima pružilo mogućnost antagonizovanja depresije disanja izazvane opioidima. Pokazao se efikasnim i kao analgetik. To dejstvo bilo je posledica mešovitog agonističko-antagonističkog dejstva. Međutim, primеćeno je da često izaziva anksioznost i disforiju, pa je njegova primena kao analgetika bila ograničena. Otkriće nalorfina dovelo je do otkrića naloksona kao relativno čistog antagonista opioidnih receptora. Tebain, iako praktično neaktivan, poslužio je kao važan prekursor za sintezu naloksona i naltreksona.

U drugoj polovini dvadesetog veka istraživanja u oblasti opioidnih analgetika bila su usmerena na sintezu snažnih analgetika prilagođenih zahtevima moderne anestezije. Postojeći snažni opioidni analgetici, sintetisani po uzoru na morfin, u većim dozama izazivali su dugotrajnu depresiju disanja, često dužu od trajanja same operacije. U traganju za snažnim opioidnim analgetikom kratkotrajnog dejstva Janssen i sar. su 1960. godine sintetisali fentanil (3). On je postao predstavnik nove grupe analgetika koji hemijski pripadaju 4-anilidopiperidinima (4–6).

Prednost fentanila, u odnosu na do tada poznate opioidne analgetike, bila je brže i kraće dejstvo, izuzetna snaga (80 puta jači od morfina), veliki terapijski indeks, kao i slaba depresija kardiovaskularnog sistema (7). U studijama koje su usledile pokazano je da fentanil sprečava metaboličke i hormonske reakcije na hiruršku traumu, tj. obezbeđuje anesteziju bez stresa (2). Nažalost, fentanil kao i drugi μ selektivni opioidni analgetici izaziva značajne neželjene efekte, kao što su: depresija disanja, zavisnost, tolerancija, promene ponašanja i motiliteta gastrointestinalnog trakta, rigidnost skeletne muskulature i dr. (2, 6–12).

U terapiji jakih bolova morfin se i danas, kao i pre sto godina smatra analgetikom izbora. Prema istorijskom poređenju koje su dali Rang, Dale i Ritter (13) to je kao kada bi živini diuretici i danas bili korišćeni lekovi, a Ehrlichov Salvarsan bio standardni lek za lečenje sifilisa.

Opioidni receptori

Različita dejstva opioidnih agonista, antagonista i mešovitih agonista-antagonista su već sredinom sedamdesetih godina prošlog veka ukazala na postojanje više vrsta opioidnih receptora. Za razliku od receptora brojnih drugih neurotransmitera u CNS-u, opioidni receptori se izdvajaju po tome što su otkriveni pre otkrića endogenih liganada. Prisustvo opioidnih receptora u CNS-u dokazano je 1973. godine, a 1975. Kosterlitz i Waterfield potvrdili su hipotezu o postojanju endogenih opioda (1, 2). Ispitivanje neurofizioloških i bihejvioralnih karakteristika, kao i ispitivanje ukrštene tolerancije nekoliko poznatih opioidnih jedinjenja, ukazivalo je na postojanje različitih tipova opioidnih re-

ceptora koji su nazvani prema grčkim slovima μ (mi), κ (kapa), σ (sigma)², δ (delta) itd. Postoje izvesni dokazi i o postojanju drugih vrsta receptora, kao što su ϵ (epsilon), ζ (zeta) i λ (lambda), ali za njih još nije potvrđeno da pripadaju grupi opioidnih receptora. Radi dalje karakterizacije opioidnih receptora, a na osnovu proučavanja odnosa strukture i aktivnosti *structure-activity relationship* (SAR), sintetisani su novi ligandi sa visokim afinitetom i selektivnošću. Oni se koriste u receptorskim, kao i u farmakološkim, anatomskim i fiziološkim studijama. Osim u laboratoriji, novi ligandi otkrivaju se i u prirodi. Tako, na primer, dermorfini i deltorfini, heptapeptidni ligandi (agonisti) izolovani iz kože žaba pokazali su veću selektivnost i afinitet u odnosu na do tada već postojeće endogene peptide. Endomorfina-1 i endomorfina-2 su noviji visoko μ -selektivni peptidni agonisti izolovani iz mozga sisara. Svaki nov ligand opioidnih receptora je dragocen, jer kroz proučavanje odnosa SAR utire put ka sintezi novih, snažnijih i selektivnijih, opioidnih analgetika.

Do danas su uspešno klonirana četiri tipa opioidnih receptora (μ , κ , δ i ORL₁) i potvrđeno je da receptori dobijeni rekombinantnom tehnologijom imaju iste sposobnosti vezivanja i funkcionalne karakteristike kao i endogeni receptori (tabela 1) (2). Poslednjih godina sve je više dokaza o postojanju podtipova opioidnih receptora (npr. μ_1 , μ_2 , δ_1 , δ_2 , κ_1 , κ_2 i κ_3). Oni još moraju biti potvrđeni kako funkcionalno, sintezom selektivnih agonista i antagonista, tako i kloniranjem. Sintaza supstanci sa većom selektivnošću za podtipove opioidnih receptora jedna je od mogućnosti koja se pruža pri traganju za lekovima sa manje neželjenih efekata.

Danas postoje značajne kontroverze oko nomenklature opioidnih receptora (tabela 1). Godine 1996. IUPHAR Receptor Nomenclature Committee dao je preporuku da se nomenklatura opioidnih receptora izmeni na osnovu hronoloških, strukturnih i funkcionalnih karakteristika u OP₁ (δ), OP₂ (κ), OP₃ (μ). Kako ova preporuka nije bila opšte prihvaćena, 2000. godine je izvršena revizija (14). U međuvremenu je otkriven još jedan tip opioidnih receptora, tako da prema revidiranoj nomenklaturi postoje 4 tipa opioidnih receptora: MOP (μ), KOP (κ), DOP (δ) i NOP (ORL₁). Još uvek je dozvoljeno korišćenje stare i do sada najviše korišćene nomenklature opioidnih receptora sa grčkim slovima. Iako su farmakološke studije ukazale na postojanje više podtipova svakog klasičnog tipa opioidnih receptora, oko precizne klasifikacije podtipova opioidnih receptora postoje još uvek značajna neslaganja (2). Do danas IUPHAR Committee nije dao preporuku za obeležavanje podtipova opioidnih receptora, mada se u literaturi često mogu naći oznake kao što su npr. MOP1 (prvi μ receptor koji je kloniran i prvobitno nazvan MOR-1) i njegove *splice* varijante MOP1A (MOR-1A), MOP1B (MOR-1B) i dr. (15).

Nedavno otkriveni ORL₁ (*opioid-receptor-like* 1) receptor ili orfanski (gr. ορφανοζ = siročić) opioidni receptor

² Danas je opšte prihvaćeno da σ receptori ne pripadaju opioidnim receptorima.

Табела 1

Опиоидни рецептори

Receptori	Selektivni agonisti	Selektivni antagonisti	Radioligandi	Funkcija
μ	endomorfín-1 endomorfín-2 DAMGO	CTAP	[³ H]-DAMGO	Supraspinalna i spinalna analgezija, periferna analgezija, euforija, oslobađanje prolaktina, depresija disanja, fizička zavisnost, poremećaj motiliteta gastrointestinalnog trakta, mioza, bradikardija, vazodilatacija, inhibicija inflamatornog odgovora
δ	[D-Ala ²]-deltorfín I [D-Ala ²]-deltorfín II DPDPE SNC 80	naltrindol TIPP- ψ ICI 174864	[³ H]-naltrindol [³ H]-pCl-DPDPE [³ H]-SNC 121	Analgezija, modulacija funkcije μ receptora, modulacija dopaminergičkih neurona, kardio-protektivno dejstvo, tolerancija, stimulacija refleksa kašlja
κ	enadolin U-50488 U-69593	nor-binaltorfimin	[³ H]-enadolin [³ H]-U69593	Analgezija, psihomimetski efekti, disforija, diureza, neuro-protektivno dejstvo, mioza
ORL ₁	nociceptin/OFQ Ao-RYYRWK-NH ₂ [Arg14,Lys15]NC Ro 64-6198	[Nphe1]NC(1-13)NH ₂ J-113397	[³ H]-nociceptin	Analgezija, hiperanalgezija, alo-dinija [†] , kao i modulatorno dejstvo na razne biološke funkcije (npr. hranjenje, memorija, funkcija kardiovaskularnog sistema, renalna funkcija, spontana lokomotorna aktivnost, motilitet gastrointestinalnog trakta)

*Modifikovano prema (2, 6, 8, 14, 15, 17) μ – MOP (OP₃); κ – KOP (OP₂); δ – DOP (OP₁); ORL₁ – NOP

[†] Alodinija je stanje u kome se nebolni nadražaji (npr. dodir) doživljavaju kao bolni.

kloniran je kao rezultat traganja za novim tipovima i/ili podtipovima opioidnih receptora (2). Godine 1995. otkriven je endogeni ligand za ovaj receptor, opioidni peptid nazvan nociceptin/orfanin FQ, pa je ORL₁ receptor promenio naziv u N/OFQ receptor, odnosno OP₄. Prema najnovijoj, revidiranoj, nomenklaturi opioidnih receptora nazvan je NOP receptor (2, 12). NOP receptorski sistem pripada familiji opioidnih receptorskih sistema i farmakološki je određen funkcionalnim i receptorskim studijama na nativnim (miš, pacov, zamorac) i rekombinantnim (humanim) receptorima uz korišćenje specifičnih i selektivnih agonista, kao i selektivnih kompetitivnih antagonista. Iako postoji značajna strukturna sličnost između nociceptina i drugih opioidnih peptida (posebno dinorfina A), kao i između NOP-a i klasičnih opioidnih receptora, farmakološki profil NOP-a u velikoj meri se razlikuje od farmakološkog profila klasičnih opioidnih receptora. Nociceptin (OFQ/N) ne stupa u direktnu interakciju sa klasičnim opioidnim receptorima. Zavisno od specijesa, doze i načina primene nociceptin može da ispolji hiperanalgeziju, alodiniju, antiopioidergička dejstva, analgetsko, kao i da nema dejstva. Dok na nivou kičmene moždine ispoljava analgetsko dejstvo, njegovo supraspinalno dejstvo je antianalgetsko (16). Dejstvo nociceptina na nivou kičmene moždine ne može se antagonizovati naloksonom – neselektivnim anta-

gonistom opioidnih receptora. Eksperimenti *in vivo* pokazali su da NOP, pored nocicepcije, ima ulogu i u modulaciji raznih drugih bioloških funkcija (npr. hranjenje, memorija, funkcija kardiovaskularnog sistema, renalna funkcija, spontana lokomotorna aktivnost, motilnost gastrointestinalnog trakta, anksioznost, oslobađanje neurotransmitera u centralnom ili perifernom nervnom sistemu). Za sada se ne može ništa više reći osim da će bolje razumevanje fiziološke uloge NOP receptorskog sistema pomoći u određivanju terapijskog potencijala novih NOP selektivnih liganada (17).

Noviji pravci u istraživanju opioidnih analgetika

Većina opioidnih analgetika koji su bili raspoloživi do osamdesetih godina ovog veka ispoljavali su dejstvo kao agonisti μ opioidnih receptora. Poznato je da, pored analgezije, aktivacija ovih receptora izaziva i brojna neželjena dejstva, kao što su depresija disanja, opstipacija, sedacija, fizička zavisnost, tolerancija i dr. (2, 6–12) (tabela 1).

Opioidni analgetici sa mešovitim dejstvom, tj. agonisti - antagonisti (agonisti na κ i antagonisti na μ opioidnim receptorima, npr. pentazocin, nalbufin, butorfanol i dr.) koji su i danas u širokoj primeni, u pogledu analgezije manje su

snažni u odnosu na prave μ agoniste. Za razliku od μ agonista izazivaju tzv. *ceiling* efekat, što znači da sa porastom doze analgetika analgetski efekat raste do izvesnog stepena, a dalji porast doze ne dovodi do daljeg porasta analgezije. Pored toga što u analgetskim dozama izazivaju snažnu sedaciju, ova grupa opioidnih analgetika izaziva i psihomimetske efekte, kao što su halucinacije, noćne more i anksioznost. Međutim, manje dovode do depresije disanja i pokazuju nešto manju sklonost ka razvoju tolerancije i zavisnosti od μ agonista (2) (tabela 1).

U traganju za bezbednijim opioidnim analgetikom koji bi zamenio postojeće, tokom poslednje dve decenije prošlog veka, napori su bili usmereni na razvoj lekova koji su selektivni za κ i δ opioidne receptore.

Tako je devedesetih godina prošlog veka sintetisano nekoliko visoko efikasnih agonista κ opioidnih receptora (npr. ketazocin i njegovi derivati) (2). Pokazano je da agonisti κ receptora ispoljavaju značajno analgetsko dejstvo, ali nisu mogli da zamene morfin kod morfin-zavisnih životinja. Do danas je klinički ispitivano nekoliko agonista κ opioidnih receptora (npr. spiradolin: U62,066, enadolin: CI-977). Međutim, kliničke studije pokazale su da umesto euforije, agonisti κ receptora izazivaju neželjene efekte na CNS-u (npr. sedacija, disforija i psihomimetski efekti), što značajno ograničava njihovu kliničku primenu (2, 18). Podaci iz eksperimenata ukazuju da efikasnost agonista κ opioidnih receptora značajno varira, što zavisi od vrste nociceptivnog stimulusa, specijesa, kao i pola (19). Asimadolin (EMD-61753) je noviji agonist κ opioidnih receptora koji slabije prolazi hematoencefalnu barijeru i na eksperimentnim modelima artritisisa kod pacova ispoljava selektivno periferno analgetsko dejstvo. Ovi efekti se mogu objasniti dejstvom asimadolina na ekspresiju citokina, supstance P, alfa-CGRP (*calcitonin gene-related peptide-alpha*) i sl. (20).

Postoje eksperimentalni dokazi da aktivacija κ receptora u mozgu antagonizuje razne efekte koji nastaju aktivacijom μ receptora (npr. analgezija, tolerancija, memorija, zavisnost), što je verovatno posledica različite lokalizacije ovih receptora na različitim vrstama ćelija u lokalnoj neuronskoj mreži na koju deluju opioidi (21). Tako izvesni autori veruju da bi se funkcionalna interakcija opioidnih receptora (funkcionalni antagonizam između μ/δ i κ receptora) u mozgu mogla iskoristiti u terapijske svrhe. Naime, agonisti μ i δ opioidnih receptora izazivaju psihičku zavisnost, dok κ agonisti pre izazivaju averzivnu reakciju prema ovim lekovima. Aktivacija κ opioidnih receptora suprimira psihičku i fizičku zavisnost koju izazivaju agonisti μ i δ opioidnih receptora, dok aktivacija δ receptora potencira zavisnost od agonista μ opioidnih receptora. Stoga bi kombinovanom primenom lekova sličnih morfinu i izvesnih agonista κ receptora mogla da se postigne terapija bola sa manje neželjenih efekata (npr. zavisnost) (22). Pored analgezije, agonisti κ receptora ispoljavaju i druga potencijalno korisna klinička dejstva (npr. neuroprotektivno dejstvo, diuretičko dejstvo) (tabela 1). Neuroprotektivno dejstvo agonista κ receptora

(npr. RU 599) pokazano je na eksperimentnom modelu cerebralne ishemije, što upućuje na mogućnost razvoja selektivnih agonista κ receptora kao lekova u terapiji moždanog udara i povreda glave (23). U ovom kontekstu i sedativno i diuretičko dejstvo agonista κ receptora bilo bi klinički korisno.

Otkriće enkefalina i δ opioidnih receptora otvorilo je nove mogućnosti za sintezu opioidnih analgetika koji neće izazivati zavisnost kao morfin. Nekoliko analoga enkefalina, osim što su se pokazali kao korisna sredstva u eksperimentnim istraživanjima, nisu našla kliničku primenu. Ova jedinjenja ne prolaze hematoencefalnu barijeru.

Od 1988. godine kada je otkriven prvi snažni selektivni antagonist δ opioidnih receptora koji nije imao peptidnu strukturu, naltrindol, usledilo je otkriće velikog broja nepeptidnih jedinjenja sa selektivnim agonističkim dejstvom na δ opioidne receptore (npr. TAN-67, SB 213698; BW 373U86, SNC 80) (24). Pretklinička ispitivanja agonista δ opioidnih receptora ukazala su da oni mogu imati bolji profil dejstva u odnosu na do sada postojeće opioidne analgetike. Pored većeg analgetskog efekta u lečenju neuropatskog bola, ispoljili su i manju sklonost ka depresiji disanja, opstipaciji, kao i razvoju zavisnosti. Međutim, da bi se doneo definitivni zaključak, treba sačekati rezultate kliničkih ispitivanja. Kliničko iskustvo će pokazati i mogućnost korišćenja drugih terapijski povoljnih dejstava agonista δ opioidnih receptora kod ljudi, a koja su već pokazana na eksperimentnim modelima, npr. kardioprotektivno dejstvo (25). Odranije je poznato da prethodno izlaganje srčanog mišića pacova morfinu ima kardioprotektivno dejstvo, i to na sličan način kao i prethodno izlaganje ishemiji, a dokazano je smanjenjem veličine infarkta kod pacova. Smatra se da se ovaj efekat odigrava posredstvom δ opioidnih receptora, jer ga ispoljavaju agonisti δ opioidnih receptora, a posebno selektivni agonisti δ_1 receptora.

Uopšteno, može se reći da se danas velika nada polaže u nove visokoselektivne i snažne nepeptidne agoniste δ opioidnih receptora kao potencijalno nove lekove u terapiji bola (24–27).

Odnos strukture i farmakološke aktivnosti analoga fentanila

Tokom poslednje četiri decenije, radi pronalazjenja jedinjenja sa povoljnijim farmakodinamskim i farmakokinetičkim karakteristikama u odnosu na fentanil, uloženi su značajni napori da se sintetiše veliki broj analoga fentanila. Do danas je sintetisano više stotina analoga fentanila od kojih je veći broj farmakološki ispitivan i ti podaci poslužili su kao osnov za određivanje odnosa strukture i analgetske aktivnosti (2, 4–6, 28–34). Poznavanje ovog odnosa, pored toga što služi kao osnov u dizajniranju novih analgetika sa akcentom, u prvom redu, na bezbednosti, jačini i dužini dejstva, doprinosi i boljem poznavanju strukture receptora, kao i interakcija leka sa receptorom.

Analozi fentanila koji se danas koriste u medicini (npr. sufentanil, alfentanil, remifentanil) primeri su koji pokazuju da se malim varijacijama na određenim delovima molekula, ponekad samo promenom konfiguracije pojedinih stereocentara, može dobiti preparat povoljnijeg farmakološkog profila. Tako, na primer, sufentanil je 5–10 puta jači od fentanila, ima veći terapijski indeks, još manje narušava kardiovaskularnu funkciju i više štiti od stresa u odnosu na fentanil (2). Alfentanil je 3–4 puta slabiji od fentanila. To je prvi analog fentanila sa izrazito kraćim dejstvom u odnosu na fentanil tako da i respiratorna depresija kraće traje. Kod alfentanila brže i kraće dejstvo u odnosu na fentanil uglavnom je posledica izmene fizičko-hemijskih karakteristika jedinjenja, koje su uslovile relativno mali volumen distribucije u odnosu na fentanil i kraće poluvreme eliminacije (2). Radi pronalaska analgetika sa još kraćim dejstvom u odnosu na alfentanil, koji bi bio pogodan za kratke hirurške intervencije, kao i intervencije u ambulantnim uslovima, tokom poslednjih petnaestak godina izvršene su brojne strukturne varijacije uvođenjem estarskih grupa u molekule poznatih analgetika iz grupe 4-anilidopiperidina, ali samo sa delimičnim uspehom. Feldman i sar. uspeali su u ovom poduhvatu 1991. godine i sintetisali su remifentanil, nov analog fentanila koji je zadržao snagu fentanila i još stekao farmakokinetičku prednost i atribut opioidnog analgetika ultrakratkog dejstva. Metabolizam remifentanila je nezavisan od funkcije jetre i bubrega jer je podložan hidrolizi pod dejstvom ne-

specifičnih esteraza u krvi i tkivima, pri čemu nastaju neaktivna ili manje aktivna jedinjenja (35).

U toku je eksperimentalno ispitivanje novijih analoga fentanila kao potencijalnih lekova, a neki od njih koriste se kao ligandi u receptorskim studijama (36).

Ispitivanje analgetske aktivnosti serije analoga fentanila supstituisanih u položaju 3 piperidinskog prstena (poznatih odranije ili nedavno sintetisanih i ispitivanih u našim laboratorijama) kod pacova i miševa pokazalo je da prisustvo supstituenta u položaju 3 piperidinskog prstena može značajno da poveća/smanji, kao i da produži/skrati analgetsku aktivnost u odnosu na fentanil (tabela 2) (5, 6, 28–30).

Prisustvo manje alkil grupe kao što su 3-metil i 3-etil grupa povećava analgetsku aktivnost (5, 6). Sa porastom veličine, tj. voluminoznosti alkil grupe u položaju 3 piperidinskog prstena analgetska aktivnost jedinjenja brzo opada (tabela 2). Tako su analozi fentanila sa alkil grupom koja sadrži više od 2 C atoma manje aktivni u odnosu na fentanil ili, pak, neaktivni (5, 6).

Značaj prisustva funkcionalne grupe u položaju 3 piperidinskog prstena fentanila ispitivan je u slučaju karbometoksi grupe. Analgetska aktivnost (\pm) cis 3-karbometoksi fentanila je kod miševa oko 3 puta manja od fentanila (nije prikazano), a kod pacova oko 2 puta (tabela 2) (5, 6, 28–30). Međutim, (\pm) cis 3-n-propil fentanil i (\pm) cis 3-karbometoksi fentanil ispoljavaju sličnu jačinu u testu potapanja repa pacova u toplu vodu (tabela 2). Kako su u pitanju

Tabela 2

Pregled vrednosti srednjih efektivnih doza (ED₅₀) za analgeziju i relativna jačina pojedinih analoga fentanila supstituisanih u položaju 3 i položaju 4 piperidinskog prstena*

Jedinjenje	ED ₅₀ (mg/kg) (interval poverenja)	Relativna jačina	R1 položaj 3	R2 položaj 4	Reference
Fentanil	0,011 (0,0095 – 0,0140) 0,0104 (0,006–0,018)	1	H	H	37 5, 28
(\pm) cis 3-metil fentanil	0,0018 (0,0013–0,0024)	6,1	Me	H	38
(\pm) trans 3-metil fentanil	0,0094 (0,007– 0,0127)	1,2	Me	H	38
(\pm) cis 3-etil fentanil	0,0068 (0,0026–0,018)	1,5	Et	H	40
(\pm) trans 3-etil fentanil	0,0116 (0,011– 0,012)	0,90	Et	H	40
(\pm) cis 3-alil fentanil	0,08 †	0,14	alil	H	39
(\pm) cis 3-n-propil fentanil	0,02 †	0,55	n-Pr	H	4
(\pm) trans 3-n-propil fentanil	0,04 †	0,29	n-Pr	H	4
(\pm) cis 3-karbometoksi fentanil	0,024 (0,014–0,040)	0,43	CO ₂ Me	H	28
(\pm) trans 3-karbomet. fentanil	0,109 (0,086–0,139)	0,095	CO ₂ Me	H	28
(\pm) cis 3-butil fentanil	0,162 (0,082–0,320)	0,064	Bu	H	40
(\pm) trans 3-butil fentanil	0,348 (0,181–0,669)	0,030	Bu	H	40
(\pm) cis 3-benzil fentanil	1,31 (0, 70–2,46)	0,008	Bn	H	40
(\pm) trans 3-benzil fentanil	1,91 (0, 39–9,4)	0,006	Bn	H	40
4-karbometoksi fentanil (karfentanil)	0,00041 (0,00029–0,00058)	26,8	H	CO ₂ Me	37

*Rezultati su dobijeni testiranjem analgetske aktivnosti kod pacova i miševa pri čemu je kao nociceptivni stimulus korišćena toplota (test stavljanja životinje na toplu ploču i test potapanja repa u toplu vodu ili zagrevanja repa fokusiranim snopom svetlosti). ED₅₀ vrednosti izražene su u mg slobodne baze/kg telesne mase eksperimentalne životinje. †Nema podataka o intervalu poverenja.

Me–metil, CH₃-; Et–etil, CH₃CH₂-; n-Pr–n-propil, (CH₃)₂CH-; Bu–butil, CH₃(CH₂)₃-; Bn, Ph-CH₂-; CO₂Me–karbometoksi.

dve, po hemijskoj prirodi različite grupe (propil i karbometoksi grupa), najverovatnije je da je sličnost u jačini između (\pm) cis 3-n-propil fentanila i (\pm) cis 3-karbometoksi fentanila posledica sličnosti po veličini (voluminoznosti), a ne po funkcionalnosti ove dve grupe u položaju 3 piperidinskog prstena (6, 28).

Cis/trans izomerija je, takođe, veoma značajna za analgetsku aktivnost (tabela 2). Kod većine ispitivanih analoga fentanila supstituisanih u položaju 3 piperidinskog prstena nađeno je da je cis izomer 2–6 puta jači u odnosu na trans izomer.

Na osnovu ovih rezultata može se zaključiti da je jačina ispitivane grupe 3-alkil analoga fentanila, kao i 3-karbometoksi fentanila (izo-karfentanila) uslovljena sternim faktorom (voluminoznost grupe u položaju 3 piperidinskog prstena i cis/trans izomerija), a ne hemijskom prirodom grupe (5, 6, 28–30, 33, 34).

Veličina alkil grupe u položaju 3 piperidinskog prstena, pored jačine može značajno da utiče i na dužinu trajanja analgetskog efekta posle ip. injekcije kod pacova. I u ovom slučaju cis/trans izomerija je od presudnog uticaja. Cis izomeri jačih 3-alkil analoga fentanila (3-Me, 3-Et) ispoljavaju i analgetski efekat dužeg trajanja u odnosu na trans izomere, kao i u odnosu na fentanil. I cis i trans izomeri manje jakih 3-alkil analoga fentanila (3-Bu, 3-Bn) ispoljavaju analgetski efekat slične dužine trajanja, kako međusobno, tako i u odnosu na fentanil (5, 6). Ovaj nalaz ukazuje da sterni faktor (voluminoznost bočnog 3-alkil lanca, kao i cis/trans izomerija) može značajno da utiče na farmakokinetiku 3-alkil analoga fentanila (npr. resorpcija, distribucija, eliminacija), a možda i na prirodu veze lek - receptor, što je već opisano u slučaju (\pm) cis 3-metil fentanila (6).

Prisustvo karbometoksi grupe u položaju 3 piperidinskog prstena 3-karbometoksi fentanila (izo-karfentanila) skraćuje brzinu nastanka i dužinu trajanja, kako analgetskih (sl. 1), tako i ispitivanih toksičnih efekata kod pacova (5, 6, 28). Pri tome cis/trans izomerija nema značajan uticaj na dužinu trajanja ovih efekata (6, 28). Poznato je da ista estarska grupa u N-alkil ostatku remifentanila brzo podleže hidrolizi pod uticajem esteraza iz tkiva i plazme, čime se značajno skraćuje dejstvo ovog jedinjenja u odnosu na fentanil. S druge strane, ista grupa u položaju 4 piperidinskog prstena produžava dejstvo kod pacova, što je slučaj sa karfentanilom (tabela 2). Moguće je da je karbometoksi grupa u položaju 3 piperidinskog prstena sterno (prostorno) manje zaštićena od iste grupe kod karfentanila (u položaju 4), a time najverovatnije i mnogo više podložna enzimskoj hidrolizi pod dejstvom esteraza iz plazme i tkiva (tabela 2). Kako je efekat 3-karbometoksi fentanila duži u odnosu na efekat remifentanila, moguće je da je izloženost estarske grupe u položaju 3 piperidinskog prstena manja nego u repu N-alkil ostatka (tabela 2) (6, 28). U prilog razlike u metabolizmu govori i podatak da kod miševa analgetski efekti (\pm) cis 3-karbometoksi fentanila i (\pm) trans 3-karbometoksi fentanila nisu statistički značajno kraći u odnosu na fentanil kao kod pacova, što je možda rezultat razlike u aktivnosti

enzima koji su odgovorni za hidrolizu vezano za specijes (6). Ovi rezultati ukazuju da je dužina trajanja efekta 3-karbometoksi fentanila najverovatnije određena farmakokinetičkim karakteristikama zavisnim od estarske prirode grupe.

Na osnovu ukupnih rezultata pretkliničkih ispitivanja serije analoga fentanila supstituisanih u položaju 3 piperidinskog prstena, kao najinteresantnije jedinjenje, kako sa aspekta odnosa strukture i farmakološke aktivnosti, tako i sa aspekta mogućnosti kliničke primene izdvojen je 3-karbometoksi fentanil (izo-karfentanil).

Proučavanje odnosa strukture i farmakološke aktivnosti (SAR studija) ovog jedinjenja pokazuje da: analgetska jačina 3-karbometoksi fentanila (izo-karfentanila) zavisi uglavnom od sternih faktora (voluminoznost karbometoksi grupe i cis/trans izomerija), dok je uticaj hemijske prirode same karbometoksi grupe verovatno nebitan; za razliku od jačine, dužina trajanja dejstva 3-karbometoksi fentanila (izo-karfentanila) najverovatnije je uslovljena estarskom prirodom karbometoksi grupe.

Sa aspekta mogućnosti eventualne kliničke primene pokazano je da se 3-karbometoksi fentanil odlikuje: zadovoljavajućom jačinom; (jedinjenje (\pm)cis 3-karbometoksi fentanil je samo dva puta slabiji od fentanila, pri čemu postoji mogućnost da je jedan enantiomer, najverovatnije (+) jednako snažan kao fentanil); zadovoljavajućom selektivnošću (bezbedni su bar isto kao i fentanil); osetljivošću prema malim dozama naloksona (analgetski, kao i toksični efekti lako se mogu antagonizovati naloksonom) i pogodnom farmakokinetikom (brže i kraće dejstvo u odnosu na fentanil).

Ovakva dejstva mogu se smatrati povoljnim u anesteziji, jer obezbeđuju: lakšu titraciju analgetika tokom operacije, brz početak dejstva i brzo postizanje stanja ravnoteže (*steady state*), brz prestanak dejstva bez opasnosti od kumulacije pri produženom ili ponovljenom davanju leka, a ovim se ukupno smanjuje rizik od nastanka zakasnele toksičnosti (npr. depresije disanja u postoperativnom toku koja zahteva primenu veštačke ventilacije i/ili eventualnu primenu naloksona).

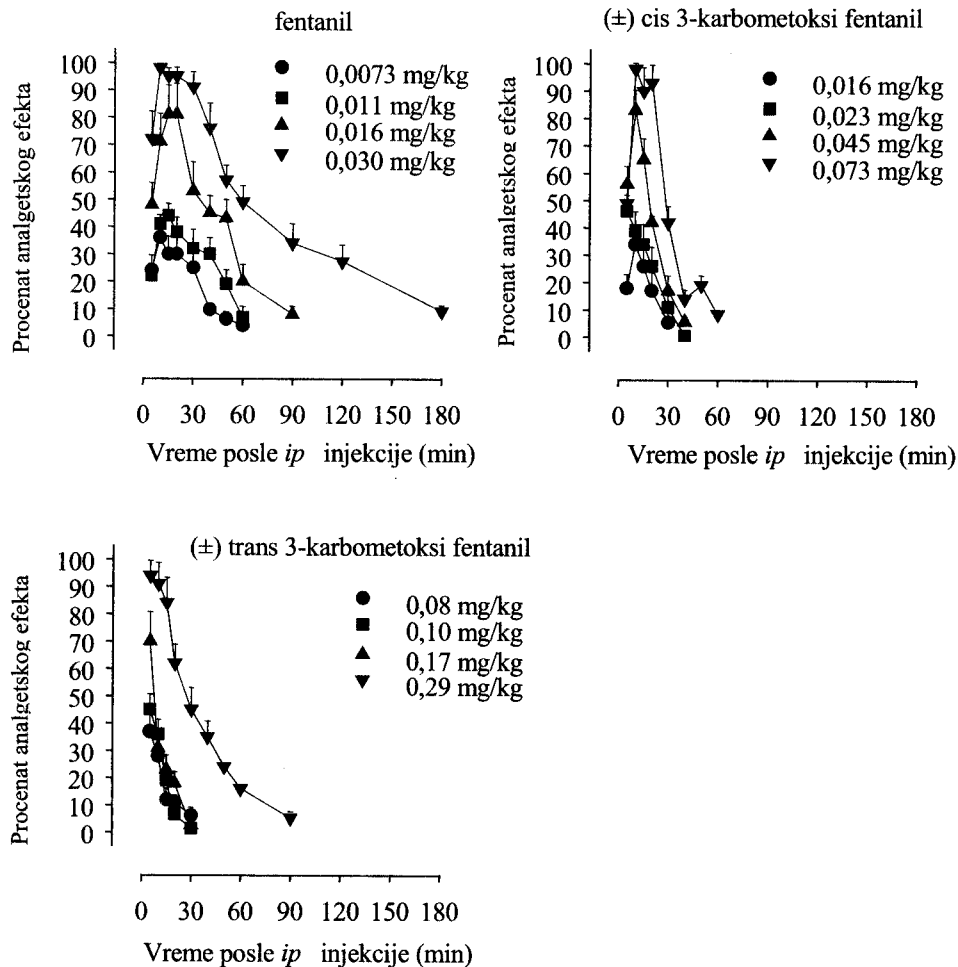
Svi do danas poznati opioidni analgetici, zajedno sa morfinom koji i dalje predstavlja zlatni standard sa kojim se upoređuju svi ostali opioidni analgetici, izazivaju značajne neželjene efekte. Stoga traganje za opioidnim analgetikom koji bi ispoljio manje neželjenih efekata, tj. selektivnost, adekvatnu jačinu i povoljna farmakokinetička svojstva je i dalje veoma aktuelno. Da bi primena novih analgetika u kliničkoj praksi bila opravdana, oni moraju biti efikasni, bezbedniji ili bar isto toliko bezbedni kao već postojeći analgetici i/ili da imaju bolji farmakokinetički profil.

Pretkliničko ispitivanje serije novosintetisanih analoga fentanila supstituisanih u položaju 3 piperidinskog prstena doprinosi razumevanju odnosa strukture i farmakološke aktivnosti, što može pomoći u daljem traganju za boljim i bezbednijim lekovima iz ove grupe opioidnih analgetika. Budući da su jačina i dužina dejstva 3-karbometoksi fentanila (izo-karfentanila) interesantni sa aspekta utvrđivanja

SAR, kao i da je u dosadašnjim ispitivanjima pokazao povoljan farmakodinamski i farmakokinetički profil, 3-

karbometoksi fentanil zaslužuje opsežnije prekliničko, a eventualno i kliničko ispitivanje.

Analgetski efekti fentanila i 3-karbometoksi fentanila kod pacova



Sl. 1 – Vremenski tok analgetskog dejstva fentanila i 3-karbometoksi fentanila posle *ip* injekcije kod pacova izražen kao % maksimalne reakcije (test potapanja repa u toplu vodu). Posle *ip* injekcije ED₉₉ (0,03, 0,073 i 0,29 mg/kg za fentanil, cis 3-karbometoksi fentanil i trans 3-karbometoksi fentanil), 50% maksimalnog efekta se održava 50, 30 i 20 min. Svaka tačka predstavlja aritmetičku sredinu ± SE dobijenu testiranjem 6–8 pacova.

Prema Vučkoviću (28)

L I T E R A T U R A

1. *Brownstein MJ*. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90(12): 5391–3.
2. *Gutstein HB, Akil H*. Opioid analgesics and antagonists. In: *Hardman JG, Limbird LE, Gliman AG*, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 569–619.
3. *Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Dony JGH*. The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. *Arzneimittel Forschung* 1963; 13: 502–7.
4. *Casy AF, Parfitt RT*. Fentanyl and the 4-anilinopiperidine group of analgesics. In: *Casy AF, Parfitt RT*, editors. *Opioid Analgesics: Chemistry and Receptors*. New York: Plenum Press; 1986. p. 287–301.

5. *Ivanović M.* Syntheses of fentanyl analogues [dissertation]. Beograd: Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1998. (in Serbian)
6. *Vučković S.* Relation between structure and pharmacologic activities of some fentanyl analogues substituted on piperidin ring [dissertation]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1999. (in Serbian)
7. *Vučković S, Prostran M, Todorović Z, Stojanović R.* Cardiovascular effects of opioid analgesics. *Kardiologija* 1999; 3: 21–7. (in Serbian)
8. *Vučković S, Prostran M, Vesanić S, Nešić Z, Vučetić Č, Petrović S.* Adverse effects of opioid analgesics. In: *Janković SM*, editor. New experiences with adverse drug effects. Kragujevac: Inter Print-Kragujevac; 2002. p. 25–56. (in Serbian)
9. *Vučković S, Stojanović R, Matić I, Todorović Z, Prostran M.* Adverse and toxic effects of opioids. In: *Glišović D*, editor. Proceedings of the 5th Congress of Internal Medicine in Yugoslavia and the 1st Congress of Clinical Pharmacology; 1999 Oct 1–5; Beograd, Jugoslavija; Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 1999. p. 561–4. (in Serbian)
10. *Ivanović MD, Vučković S, Ristović Z, Mićović IV, Beleslin DB.* Behavioural effects of fentanyl in rats. *Iugosl Physiol Pharmacol Acta* 1995; 31(1): 195–9.
11. *Vučković S, Ivanović M, Prostran M, Todorović Z, Ristović Z, Mićović I*, et al. Higher environmental temperature potentiates cataleptic effect of fentanyl in rats. *Jpn J Pharmacol* 1998; 78(4): 523–7.
12. *Vučković S, Ivanović M, Đokanović N, Mićović IV, Beleslin DB.* Neurotoxicity of fentanyl and its analogues in rats. *Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab* 1994; 2: 489–90.
13. *Rang HP, Dale MM, Ritter JM.* Analgesic drugs. In: *Rang HP, Dale MM, Ritter JM*, editors. *Pharmacology*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 579–603.
14. *Alexander SPH, Peters JA.* Opioid and opioid-like receptors. 2000 Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement. Oxford: Elsevier; 2000. p. 70–1.
15. *Pasternak GW.* Incomplete cross tolerance and multiple mu opioid peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22(2): 67–70.
16. *Mogil JS, Pasternak GW.* The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. *Pharmacol Rev* 2001; 53(3): 381–415.
17. *Calo' G, Rizzi A, Bigoni R, Guerrini R, Salvadori S, Regoli D.* Pharmacological profile of nociceptin/orphanin FQ receptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29(3): 223–8.
18. *Walsh SL, Strain EC, Abreu ME, Bigelow GE.* Enadoline, a selective kappa opioid agonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 157(2): 151–62.
19. *Barrett AC, Cook CD, Terner JM, Roach EL, Syvanthong C, Picker MJ.* Sex and rat strain determine sensitivity to kappa opioid-induced antinociception. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 160(2): 170–81.
20. *Bush KA, Kirkham BW, Walker JS.* The kappa-opioid agonist, asimadoline, alters cytokine gene expression in adjuvant arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(9): 1013–21.
21. *Pan ZZ.* mu-Opposing actions of the kappa-opioid receptor. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19(3): 94–8.
22. *Narita M, Funada M, Suzuki T.* Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacol Ther* 2001; 89(1):1–15.
23. *Mastronardi P, Cafiero T.* Rational use of opioids. *Minerva Anestesiol* 2001; 67(4): 332–7.
24. *Quock RM, Burkey TH, Varga E, Hosohata Y, Hosohata K, Cowell SM*, et al. The delta-opioid receptor: molecular pharmacology, signal transduction, and the determination of drug efficacy. *Pharmacol Rev* 1999; 51(3): 503–32.
25. *Schultz JE, Gross GJ.* Opioids and cardioprotection. *Pharmacol Ther* 2001; 89(2): 123–37.
26. *Brandt MR, Furness MS, Rice KC, Fischer BD, Negus SS.* Studies of tolerance and dependence with the delta-opioid agonist SNC80 in rhesus monkeys responding under a schedule of food presentation. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299(2): 629–37.
27. *Nagase H, Yajima Y, Fujii H, Kawamura K, Narita M, Kamei J*, et al. The pharmacological profile of delta opioid receptor ligands, (+) and (-) TAN-67 on pain modulation. *Life Sci* 2001; 68(19–20): 2227–31.
28. *Vučković S, Prostran M, Ivanović M, Ristović Z, Stojanović R.* Antinociceptive activity of the novel fentanyl analogue iso-carfentanyl in rats. *Jpn J Pharmacol* 2000; 84(2): 188–95.
29. *Mićović IV, Ivanović MD, Vučković S, Jovanović-Mićić D, Beleslin D, Došen-Mićović Lj*, et al. The synthesis, pharmacological evaluation, and conformational analysis of (±)cis and (±)trans 3-carbomethoxy fentanyl - iso-carfentanyl. *J Serb Chem Soc* 1998; 63(2): 93–112.
30. *Mićović IV, Ivanović MD, Vučković S, Jovanović-Mićić D, Beleslin D, Došen-Mićović Lj*, et al. 3-Carbomethoxy fentanyl: synthesis, pharmacology and conformational analysis. *Heterocycl Commun* 1998; 4(2): 171–9.
31. *Mićović IV, Ivanović MD, Vučković SM, Prostran MS, Došen-Mićović L, Kiricojević V*, et al. The synthesis and preliminary pharmacological evaluation of 4-methyl fentanyl. *Bioorg Med Chem Lett* 2000; 10(17): 2011–4.

32. Došen-Mićović Lj, Ivanović M, Vučković S, Mićović IV. Theoretical study of acyclic fentanyl analogs with analgesic activity: diampromide and seco-fentanyl. In: Rzepa HS, Kappe CO, Leach C, editors. Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry. London: Imperial College Press; 1998. Available at URL:<http://www.tu-darmstadt.de/fb/ch/Fachgebiete/OC/AKSchmidt/Publications.htm>
33. Vučković S, Ivanović M, Todorović Z, Mićović I, Prostran M. Structure-activity study of fentanyl analogues substituted at the position 3 of the piperidine ring. *Arh Farm* 1998; 48(6): 706–7.
34. Vučković S, Prostran M, Ivanović M, Todorović Z, Stojanović R, Nešić Z, et al. Opioid analgesics: study of structure relations and pharmacologic activities of fentanyl analogues. *Engrami* 2001; 23: 31–49. (in Serbian)
35. Feldman PL, James MK, Brackeen MF, Bilotta JM, Schuster SV, Lahey AP, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgetics. *J Med Chem* 1991; 34(7): 2202–8.
36. Giron R, Abalo R, Goicoechea C, Martin MI, Callado LF, Cano C, et al. Synthesis and opioid activity of new fentanyl analogs. *Life Sci* 2002; 71(9): 1023–34.
37. Van Daele PG, De Bruyn MF, Boey JM, Sanzuc S, Agten JT, Janssen PA. Synthetic analgesics: N-(1-[2-arylethyl]-4-substituted 4-piperidiny) N-arylalkanamides. *Arzneimittelforschung* 1976; 26(8): 1521–31.
38. Van Bever WF, Niemegeers CJ, Janssen PA. Synthetic analgesics. Synthesis and pharmacology of the diastereoisomers of N-(3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide and N-(3-methyl-1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide. *J Med Chem* 1974; 17(10): 1047–51.
39. Casy AF, Ogungbamila FO. 3-Allyl analogues of fentanyl. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34(3): 210.
40. Ivanović MD, Mićović IV, Vučković S, Prostran M, Todorović Z, Kiricojević VD, et al. The synthesis and preliminary pharmacological evaluation of racemic cis and trans 3-alkyl fentanyl analogues. *J Serb Chem Soc* 2004 (in press).

Rad je primljen 31. VII 2002. god.