

Etylomorfina (EM) jest lekiem przeciwkaszlowym, dość często nadużywanym przez narkomanów. Jej metabolizm w organizmie ludzkim polega głównie na N-demetylacji do noretylomorfiny (32) i 0-deetylacji do morfiny, która ulega przemianom w M-3-G, M-6-G i normorfine (23,39) (ryc. 3). Te ostatnie reakcje mogą tłumaczyć stosowanie etylomorfiny przez narkomanów (31,33), zwłaszcza że normorfina również wykazuje aktywność farmakologiczną (15).

W ciągu dwóch pierwszych dni po przyjęciu etylomorfiny, w moczu obok związku macierzystego, występuje morfina. Trzeciego dnia etylomorfina znika, pozostaje natomiast morfina, której obecność może być fałszywie interpretowana jako dowód przyjmowania morfiny lub heroiny.

W świetle powyższych wyników konieczna jest nowa ocena roli reakcji sprzęgania opiatów, a w szerszej perspektywie również wielu leków, w ich działaniu biologicznym. Wyłaniają się tu dwa istotne momenty. Pierwszy, to konieczność rozważania procesów metabolizmu leków na poziomie sprzęgania nie tylko w kategoriach obniżenia lub utraty aktywności leku macierzystego, ale również możliwości nasilenia efektu. Drugi, to potrzeba zwrócenia większej uwagi na produkty sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym przy kreowaniu nowych leków, gdyż mogą się one okazać związkami silniej działającymi i bardziej specyficznymi niż leki macierzyste.

Metabolity powstałe w wyniku innych typów sprzęgania, jak sprzęganie z aminokwasami, acylacja i alkilacja, wywołują znacznie słabsze efekty. Np. siarczany katecholamin nie wywierają wpływu na α_2 -adrenoreceptory a ich metylowe pochodne są wprawdzie aktywne, ale znacznie mniej niż związki macierzyste.

Streszczenie

Omówiono naturalne opiaty, ich syntetyczne pochodne oraz tzw. zmodyfikowane narkotyki o kierunku działania podobnym do opiatów. Poruszono problem terapii narkomanów opiatowych za pomocą metadonu i buprenorfiny. Przedstawiono również krótko szlaki metaboliczne najważniejszych narkotyków opiatowych oraz aktualne wyniki badań na temat aktywności biologicznej ich głównych metabolitów. Stwierdzenie, że M-6-G jest silnym agonistą morfiny a M-3-G jej antagonistą podważa panujące dotychczas przekonanie, iż sprzęganie z kwasem glukuronowym prowadzi zawsze do nieaktywnych metabolitów oraz skłania do rozważań na temat udziału aktywnych metabolitów w efektach obserwowanych po przyjęciu morfiny, heroiny i etylomorfiny.

Bohdan Szukalski
Natural and synthetic opiates

Summary

Natural opiates, their synthetic derivatives, and the so-called designer drugs of abuse with action similar to that of opiates are discussed in the paper. The problem of methadone and buprenorphine maintenance treatment of opiate drug abusers was outlined. More-

over, metabolic pathways of major opiates and recent research findings concerning biological activity of these opiates' main metabolites were briefly presented. The finding that M-6-G is a strong agonist of morphine, while M-3-G - its antagonist, challenges the hitherto accepted view that conjugation with the glucuronic acid always results in inactive metabolites. This finding induces us to reconsider the role of active metabolites in the effects noted following the use of morphine, heroin and ethylmorphine.

Key words: natural opiates / synthetic opiates / opiate metabolites

PIŚMIENNICTWO

1. Aziz K.: *Drug of abuse testing. Screening and confirmation*. Clin. Lab. Med., 1990, 10, 493-502.
2. Babor T., Campbell R., Room R., Saunders J.: *Leksykon terminów: alkohol i narkotyki*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 1997.
- 2a. Banerji R., Dixit B.S., Singh S.P.: *Residue levels of carbendazim in opium poppy (Papaver somniferum)*. Bull. Environmental Contamination and Toxicology, 1993, 50, 57-60.
- 2b. Baran-Furga H., Steinbarth-Chmielewska K.: *Terapia metadonem*. Alkoholizm i Narkomania, 1994, 1(15), 45-63.
3. Baselt R.C.: *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. 2 nd edition, Biomedical Press, Davis, CA, 1982.
4. Bender F.H., Cooper J.V., Dreyfus R.: *Fatalities associated with an acute overdose of glutethimide (Doriden) and codeine*. Vet. Hum. Toxicol., 1988 30, 332-333.
5. Bickel W.K., Stitzer M.L., Bigelow G.E., Liebson J.A., Jasinski D.R., Johnson R.E.: *Buprenorphine: Dose-related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans*. J. Pharm. Exper. Therap., 1988, 247, 47-53.
6. Bowsher D.: *Paradoxical pain: When the metabolites of morphine are in the wrong ratio*. Br. Med. J., 1993, 306, 473-474.
7. Braithwaite R.A., Jarvie D.R., Minty P.S.: *Screening for drugs of abuse: I. Opiates, amphetamines and cocaine*. Ann. Clin. Biochem., 1995, 32, 123-153.
8. Brown C.E., Roerig S.C., Burger V.T., Cody R.B., Fujimoto J.M.: *Analgesic potencies of morphine 3-and 6-sulfates after intracerebroventricular administration in mice: relationship to structural characteristics defined by mass spectrometry and NMR*. J. Pharm. Sci., 1985, 74, 821-824.
9. Chein I.: *The Road to H: Narcotics, Delinquency and Social Policy*, New York, Basic Books, 1964.
10. Cone E.J., Darwin W.D., *Rapid assay of cocaine, opiates and metabolites by gas chromatography-mass spectrometry*. J. Chromatogr., 1992, 580, 43-61.
11. Cone E.J., Holicky B.A., Grant T.M., Darwin W.D., Goldberger B.A.: *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal „snorted” Heroin*. J. Anal. Toxicol., 1993, 17, 327-337.
12. Crotty B., Watson K.J., Desmond P.V., Masjford M.L., Wood L.J.: *Hepatic extraction of morphine is impaired in cirrhosis*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1989, 36, 501-506.