

Fájdalom és opioidok

MURÁNYI MARIANNA DR. ■ RADÁK ZSOLT DR.

Semmelweis Egyetem, Testnevelési és Sporttudományi Kar, Budapest

A szövetkárosító hatású ingerek fájdalomérzetet váltanak ki, megvédve a szervezetet a káros behatásoktól, illetve felhívják a figyelmünket a szervezet kórfolyamataira. Fájdalomreceptorok (nociceptorok) a szervezetünkben mindenhol megtalálhatók. A fájdalom védekezőmechanizmusokat indít be, így vegetatív és motoros reflexválaszokat, illetve érzelmekkel, viselkedéssel kapcsolatos válaszokat vált ki. A krónikus fájdalom azonban gyakorlatilag haszontalan, kóros pszichés állapotokhoz vezethet. Fájdalomcsillapításra számos lehetőség van, beleértve nemszteroid gyulladásgátlókat, opioidokat, idegsebészeti beavatkozásokat, valamint noninvazív kezelésmódokat. Az opioidok centrális és perifériális farmakológiai hatásait elsősorban a központi idegrendszer és a gastrointestinalis rendszer opioidreceptorai közvetítik. A fájdalomcsillapítás a központi idegrendszer különböző szintjein jön létre, és két módon befolyásolhatja a fájdalomérzést: gátolja a fájdalom percepcióját, illetve megváltoztatja az érzelmi reakciókat. Opioidok használata indikált posztoperatív fájdalmakban, neuropathiás fájdalomban, illetve tumoros megbetegedésekben. Az opioidok használatakor azonban számolni kell a kellemetlen mellékhatásokkal is, így légzésbénító hatásával, valamint a kialakuló toleranciával és dependenciával, amely nem teszi az opioidokat optimális fájdalomcsillapítókká. Annak érdekében, hogy rendelkezésre álljon egy optimális opioid fájdalomcsillapító, a mai napig kutatások folynak mind magyar, mind külföldi laboratóriumokban. Továbbá az opioidoknak eufóriát okozó hatásuk miatt nagy az abúzuspotenciálja, ami sürgetővé teszi a gyógyszerfüggőség molekuláris mechanizmusának feltárását. Mindezek fényében nagy jelentősége van az opioidok kutatásának.

Kulcsszavak: fájdalom, fájdalomcsillapítás, opioidok

Pain and opioids. Noxious stimuli cause pain to protect the body from harmful situations and attract attention to pathophysiological changes of the body. Specific receptors of pain (nociceptors) can be found all over our body. Pain initiates protecting mechanisms such as vegetative and motor reflexes, and emotional, behavioral changes. However, chronic pain is practically useless and leads to pathopsychological changes. There are several ways to relieve pain including non-steroid anti-inflammatory agents, opioids, neurosurgical and non-invasive methods. Central and peripheral effects of opioids can be realized through opioid receptors of the central and the enteric nervous system. In the central nervous system, they can inhibit the perception of pain or change the emotional reactions. Opioids are indicated in postoperative pain, neuropathic pain and cancer. However, the use of opioids has severe side-effects such as breathing depression and the development of tolerance and dependence which do not make opioids optimal painkillers. There are several laboratories in Hungary and abroad working on the design of optimal pain relievers. Furthermore, the euphoric effects of opioids lead to abuse which makes the research important on the mechanisms of opioid addiction. Taken together, opioid research, the design of new compounds and the exploration of the mechanisms of opiate addiction are very important.

Keywords: pain, analgesy, opioids

(Beérkezett: 2008. július 28.; elfogadva: 2008. október 21.)

Rövidítések

AC = adenilil-cikláz; ACTH = adrenokortikotrop hormon; cAMP = ciklikus adenosin-monofoszfát; cGMP = ciklikus guanozin-monofoszfát; CGRP = kalcitonin-gén-rokon peptid; DAG = diacil-glicerol; ERK = extracelluláris szignál regulálta kináz; G-protein = guanin-nukleotid-kötő regulátor protein; GPCR = G-protein-kapcsolt receptor; GMP = guanozin-monofoszfát; GTP = guanozin-trifoszfát; GDP = guanozin-difoszfát; GABA = γ -amino-vajsav; IP₃ = inozitol-1,4,5-trifoszfát; MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; MSH = melanocytastimuláló hormon; PKA = proteinkináz-A; PKC = proteinkináz-C; PI = foszfoinozitol; PLC = foszfolipáz-C; PAG = periaquaeductalis szűrkeállomány; POMC = proopiomelanokortin; 5-HT = szerotonin

Potenciálisan szövetkárosító hatású ingerek fájdalomérzetet váltanak ki (akut, jól lokalizálható, éles fájdalom), megvédve a szervezetet a káros behatásoktól, illetve felhívják a figyelmünket a szervezet kórfolyamataira. A fájdalom kiindulhat bőrből, vázizomból, csontokból, ízületekből (szomatikus fájdalom) és belső szervekből, simaizomból (visceralis fájdalom). A fájdalom védekezőmechanizmusokat indít be, így vegetatív és motoros reflexválaszokat, illetve érzelmekkel, viselkedéssel kapcsolatos válaszokat vált ki (például vázizomspasmus, gastrointestinalis és urogenitalis működések gátlása, lég-

zésfokozódás, keringési és endokrin funkciók fokozódása, ébredési reakció, negatív emóció) [1]. A krónikus fájdalom azonban gyakorlatilag haszontalan, befolyásolhatja a pszichés állapotot és depresszióhoz vezethet. A neuropathiás fájdalom lehet perifériás (fantomfájdalom, postherpeticus neuralgia, neuropathia diabetica) és centrális eredetű (például thalamusszindróma). A fájdalomban fellépő spontán ingerületképzés okai mögött állhatnak idegsérülések, az idegtörzsek kóros folyamatai, idegrendszeri károsodások, illetve mozgásszervi vagy da-ganatos megbetegedések [2].

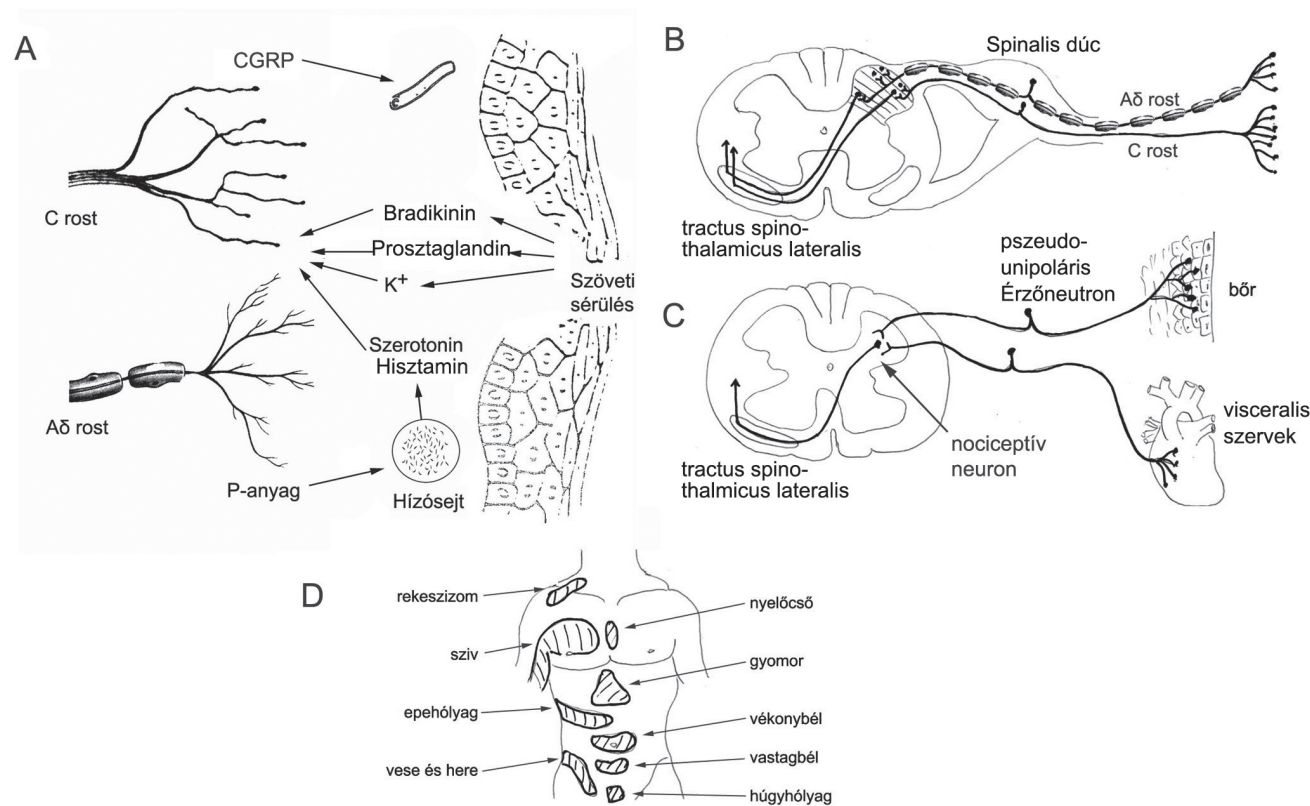
Szöveti sérülést követő fájdalomcsillapítás elérhető nemszteroid gyógyszerekkel, például ciklooxygenáz-gátló szalicilátokkal, így a prosztaglandinok szenzibilizálóhatása és a kialakuló bradikinin izgatóhatása elmarad. A krónikus fájdalmat a gyakorlatban általában opioidokkal és adjuváns szerekkel kezelik. A nociceptorok szelektív ingeranyaga a kapszaicin, amely némely krónikus fájdalom-ban bizonyult hatásosnak (például postherpeticus neuralgia) [2].

A fájdalom neuroanatómiája

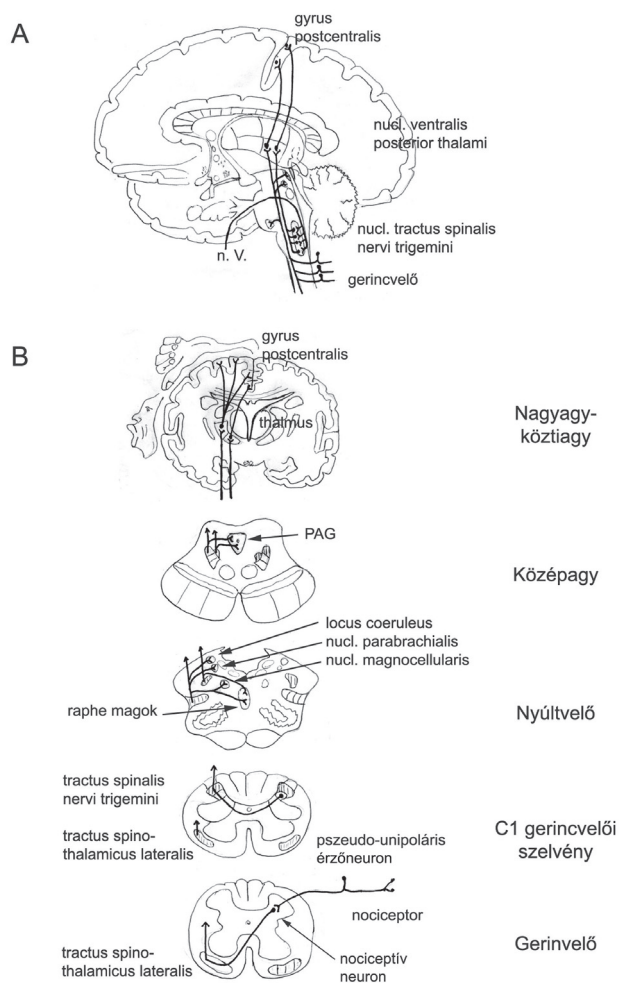
Nociceptorok

A fájdalomra specifikus jelfogók (nociceptorok) minden szövetben (például bőrben, csontokban, csontthártyá-

ban, ízületekben, fogbélben, agyburkokban és nagy sa-vós hártákban – hashártya, mellhártya) megtalálható szabad idegvégződések. A fájdalmas inger hatására elő-ször hirtelen, éles, jól lokalizálható fájdalmat érzünk, amelyet a mechanikai (szúrás) és termikus (forró) inge-rekre érzékeny mielinhüvelyes A δ rostok (1-5 μ m átmé-rőjű) gyors ingerületvezetése (5-30 m/s) vált ki, majd ezt követi egy tompa, égő, diffúz fájdalom, amely a me-chanikai (csípés, szúrás), termikus és kémiai ingerekre érzékeny lassan vezető C típusú (0,25-1,5 μ m átmé-rőjű) primer afferens (0,5-2 m/s) rostoknak (polimodális nociceptorok) köszönhető [3]. A nociceptív afferens végződések a sérült szövetekből felszabaduló algogén (fájdalomkeltő) anyagokkal hozhatók ingerületbe, ilyen a szerotonin (aktivált trombocytákból), a hisztamin (hízósejtekből) és a bradikinin (szöveti kallikrein hatá-sára képződik). A sérült szövetben foszfolipáz-A- és ciklooxygenáz-2-aktiváció hatására érzékenyítő anyagok (eikozanoidok, például prosztaglandin-E2) is megje-lennek, aminek következtében a foszforilált prosztanoid, amin- és kininreceptorok és ionszarnák kikerülnek a sejt-felszínre hyperalgesiát (önmagukban nem fájdalmas ingerek fájdalmat váltanak ki) eredményezve [3, 4] (1. A ábra). Az ingerületet kationok beáramlása és membrándepolarizáció kelti, amelyet az elsődleges ne-uronok axonjai szállítanak.



1. ábra A) Nociceptív afferens végződések aktiválódása szöveti sérülést követően. B) A nociceptív afferensek a gerinvelőben végződnek, majd a szekunder neuron rostjai kereszteződés után a tractus spinothalamicuson haladnak. C) A bőr és a zsigeri szervekből jövő primer afferensek végződése a gerinvelői felszálló projekciós neuronokon. D) Head-zónák



2. ábra

Nociceptív felszálló pályák. A felszálló rostok a nyúltvelőn, a hídon és a középagyon áthaladva a thalamusban kapcsolódnak át és jutnak el a gyrus postcentralisba (elsődleges érzőkéreg). Rostelágazások futnak az agytörzsi formatio reticularis magvaihoz és a periaqueductalis szürkeállományba (PAG) is. A) Sagittális nézet. B) Horizontális nézet különböző magasságokban

A gerincvelő hátsó szarva

Az afferensek axonjainak pseudounipoláris sejttestje az intervertebralis ganglionban van, és a rostok centrális vége a gerincvelő hátsó szarvának szürkeállományában kapcsolódik át (1. B ábra). A gerincvelőbe lépő Aδ és C primer afferens rostok a gerincvelő hátsó szarvának I. (nociceptívspecifikus, mivel alacsony küszöbű ingerekkel nem aktiválható), II. (substantia gelatinosa) és V. zónájában kapcsolódnak át a felszálló neuronra vagy egy interneuronra. Az Aδ axonok transzmitter anyaga a glutamát, a C típusú rostok ezenkívül P-anyagot és CGRP-t is kibocsátanak, amely a poszt-szinaptikus lassú potenciálváltozásokat okozza [3, 4]. A P-anyag és a CGRP nemcsak az axon centrális végéből szabadul fel, hanem a perifériás végződésekből is. A P-anyag a hízósejtek szerotonin- (5-HT) és hisztaminfelszabadulásának serkentésével szenzitizálja a polimodális végződéseket (efferens funkció), aminek következtében neurogén gyulladás jön létre. A CGRP fokozza a nitrogén-mono-

xidot termelő enzim aktivitását, ami a mikrocirkuláció fokozódásához vezet. Az értágulat extravasatiót, fokozott bradikinin képződést és fájdalmat okoz [5].

Mivel a gerincvelői felszálló projekciós neuronokon végződnek a bőr és a zsigeri szervek (gyomor-bél traktus, szív, urogenitalis rendszer) nociceptoraiból jövő primer afferensek is (1. C ábra), a fájdalmat nem a zsigeri szervben, hanem a testfelszín (dermatomák) meghatározott helyén (Head-zónák) kisugárzó diffúz, kevésbé lokalizálható fájdalomként érzékeljük (például a coronaria-elzáródás a bal vállba és felkarba sugárzódik ki) (1. D ábra). A visceralis fájdalom főként a simaizmok spasmusa, disztenziója miatt vagy a szövetek gyulladása, ischaemiája miatt alakul ki [3].

Nociceptív felszálló pályák

A másodlagos neuronokra való átkapcsolódás után a rostok kereszteződnek és kontralaterálisan haladnak felfelé (2. ábra). A rostok nagy része a laterális spinothalamicus pályán fut, a nyúltvelőn, a hídon és a középagyon áthaladva a thalamus speciális projekciós magjaiban (a ventralis posterolateralis magba a törzsből és a végtagokból; a ventralis posteromedialis magba pedig az agytörzsből csatlakozó nervus trigeminuson keresztül a fejből érkező fájdalomimpulzus) kapcsolódik át és jut el a gyrus postcentralisba (elsődleges érzőkéreg), ahol az inger lokalizációjáról és intenzitásáról jelentenek információt az érzőkéreg számára [4, 6]. Rostelágazások révén az agytörzsi formatio reticularis is aktiválódik, majd a rostok továbbfutnak a thalamus medialis, intralaminaris magva-ihoz. A thalamusból pályák futnak a hypothalamusba, a limbicus rendszerbe (hippocampus, amygdala, gyrus cinguli, septalis magvak) és az agykéreghez is, amelyek a fájdalomérzés vegetatív és affektív hatásaiért felelősek [3].

Nociceptív ingerekre kialakuló védekezési reakciók

A nociceptív ingerek motoros reakciókat, reflexeket váltanak ki, úgymint a végtagok poliszinaptikus flexor-keresztezett extensorreflexét, a végtag elhúzását az ingerlő behatásoktól (a nociceptív felszálló rostok kollaterálist adnak a gerincvelői motoneuronokhoz). A zsigerekből kiinduló nociceptív impulzusok a környező vázizmok tartós összehúzódását váltják ki. A nociceptív ingerek vegetatív reflexeket is kiváltanak, így az éles fájdalomra szimpatikus izgalom jön létre, tachycardia, vérnyomás-emelkedés, izzadás, piloerectio, pupillatágulat, amelyeket nagyrészt a formatio reticularisból induló agytörzsi és gerincvelői vegetatív magokhoz futó pályák közvetítenek. A zsigerekből jövő nagyon intenzív fájdalmat bradycardia, vérnyomás-csökkenés követi, valamint az agyi perfúzió is csökkenhet, amit ájulás követ [3].

A krónikus fájdalom típusai

A neuropathiás fájdalom lehet perifériás és centrális eredetű. A centrális fájdalom a nociceptív pályarendszer központi idegrendszeri szinten való károsodásának sérü-

lései (agyvérzés, trombózis) következtében alakul ki (például thalamusszindróma, amely a thalamus hátsó magvainak károsodása, az arteria cerebri posterior ramus thalamogeniculatus ágának elzáródása miatt jön létre). A nociceptor primer afferens neuron bármely szakaszáról (primer afferens neuronok és perifériás idegtörzsek) eredő kóros folyamat égő, zsibbadó jellegű fájdalmat vált ki, amely a neuron innervációs területére vetül. Példaként említhető a fantomfájdalom végtag-amputációt követően, amely az átmetszett idegtörzs csomjja körüli hegesezés miatt kialakuló fájdalom. Intenzív, jól behatárolható innervációs területen rohamokban jelentkező fájdalom a nervus trigeminus neuralgiája, a herpes zooster (báránymű, övsömör) után fellépő postherpeticus neuralgia, valamint a diabetes mellitus szövődeményeként kialakuló neuropathia diabetica. A causalgia (reflex szimpatikus dystrophia) idegsérülés (például lőtt seb) következtében kialakuló, égető fájdalommal járó szindróma [2].

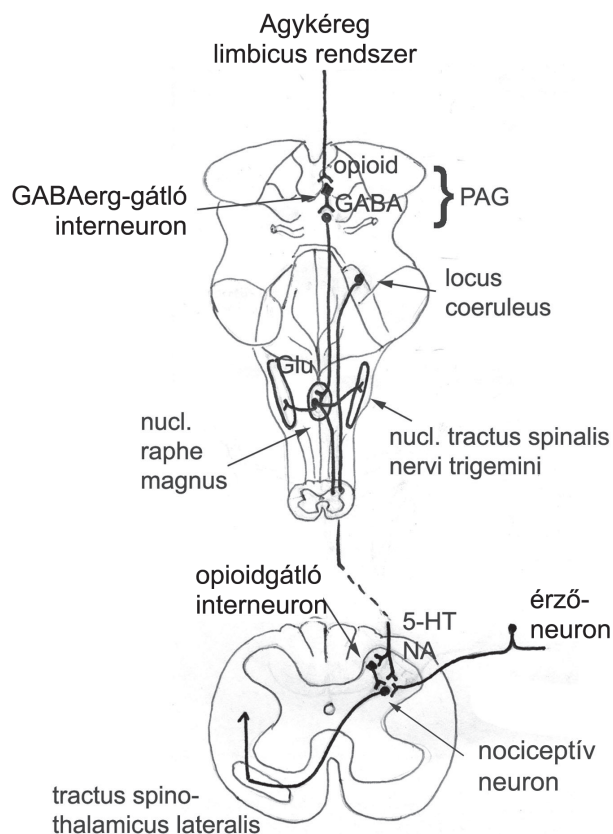
Fájdalomcsillapítás

Endogén monoaminerg pálya

A leszálló analgetikus pályarendszer központi részét képezik a monoaminerg (szerotoninerg, noradrenerg) neuronok, amelyek gátolják a gerincvelőben az ingerületátadást (3. ábra) gátló opioid interneuronok aktiválásával (5-HT₃ receptorokon keresztül) vagy közvetlenül (5-HT₁ és 5-HT₂ receptorokon át). Ezek a gátló interneuronok (GABA, glicin, enkefalin, dinorfin, kannabinoidok) a célpontjai egyes helyi érzéstelenítő eljárásoknak. A periaquaeductalis szürkeállományból (PAG) kiinduló gátlórendszer rostjai a nyúltvelői raphemagvakkal (nucleus raphe magnus) szinaptizálnak és onnan a gerincvelői dorsolateralis funiculiban a gerincvelő hátsó szarvának II. rétegébe (substantia gelatinosa) futnak, ahol az encefalinerg és szerotoninerg rostok preszinaptikusan vagy posztzinaptikusan gátolják a szinaptikus áttevedést a nociceptív neuronokra [7]. Hasonló gátlópályát képeznek a locus coeruleusból induló noradrenerg rostok is [3]. Ezt a gátlórendszert gátolják a monoaminerg neuronokon végződő GABA-erg neuronok (a GABA-receptorok kloridionok beáramlását indítják hiperpolarizációt előidézve), így a spinothalamicus pálya akadálytalanul szállítja a fájdalominformációkat [8]. A GABA-erg neuronokon opiátszenzitív, gátló neuronok végződnek, ezek aktiválása okozza az analgetikus hatást [9]. A leszálló gátlópályát a felszálló nociceptív axonkollaterálisai is aktiválják az agytörzs magnocellularis magcsoportjával szinaptizálva, így csökken a thalamusba jutó aktivitás a nucleus raphe magnus ingerlésével [7].

Az akut és krónikus fájdalom terápiája

Gyógyszeres terápiában adhatók nemszteroid gyulladásgátlók, úgymint acetilszalicilsav-alapú gyógyszerekkel (például Aspirin), acetátokkal (például Diclofenac), proprionátokkal (például Ibuprofen) [10]. Perzisztáló fájdalom esetén opioidok adása indikált. A fájdalomcsil-



3. ábra

Monoaminerg analgetikus pályarendszer. A periaquaeductalis szürkeállományból (PAG), a nucleus coeruleusból és a nucleus raphe magnusból futó pályák az agytörzs dorsalis felszínére vetítve

lapítókon kívül adjuváns gyógyszerek is segítenek a megfelelő hatás elérése érdekében, úgymint neuroleptikumok (például Haloperidol), anxiolyticumok (benzodiazepinek, Diazepam), kortikoszteroidok (például Dexametazon), antihisztaminok, antikonvulzánsok (például Carbamazepin) és antidepresszánsok (például Amitriptylin) [10]. A nociceptív afferenseken ható analgetikumok főként neuropathiás, gyulladásos fájdalmaknál használatosak. Hatásmechanizmusukat tekintve blokkolhatják a szöveti károsodás következtében felszabaduló fájdalomkeltő és szenzibilizáló mediátorok (bradikinin, szerotonin, protonok, nitrogén-monoxid, eikozanoidok) felszabadulását vagy receptoraikat, illetve csökkenthetik a nociceptorok ingerlékenységét (például opioidok), valamint érzéketleníthetik a nociceptív afferenseket (például reziniferotoxin kapszaicinagonista, kapszaicinérzékeny kationcsatornákra ható Nikoflex kenőcs). A kapszaicinaktiváció következménye a Na⁺ és a Ca²⁺ beáramlása, valamint a K⁺ kiáramlása, ami depolarizációhoz és Ca²⁺-függő P-anyag- és CGRP-felszabaduláshoz vezet. Az akut izgatóhatás égő fájdalmat, értágulatot és neurogén gyulladást okoz, amely napokig is tartó funkciókieséshez, analgesióhoz vezet [2].

A gyógyszeres terápián kívül léteznek idegsebészeti fájdalomcsillapító beavatkozások is, úgymint gyrus cin-

guli bemetszése vagy eltávolítása, amelyek a fájdalom emocionális reakcióját szüntetik meg, a fájdalomérzékelés azonban megmarad (a morfinkezelésnek ugyanez a hatása), valamint végső stádiumban lévő rákbetegeken segíthet a lobotomia prefrontalis. Gerincvelői szinten elvégezhető a gerincvelő hátsó gyökerének átmetszése, illetve a tractus spinothalamicus átmetszése a nyaki szelvényeknél (anterolateralis chordotomia) [2]. A non-invazív eljárások között említendő a transcutan elektromos neuroningerlés, a fizikoterápia, a pszichoterápia és az alternatív fájdalomcsillapító technikák (például akupunktúra) [2, 11]. Az akupunktúra hatásának mechanizmusát a Head-zónákkal magyarázzák, az akupunktúrák stimulálópontok azonban nem felelnek meg a nagyobb perifériás idegek elrendeződésének. Egy lehetséges mechanizmus lehet az endorfinok centrális felszabadulásának stimulálása vagy a tűszúrás által okozott másodlagos

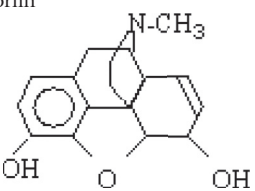
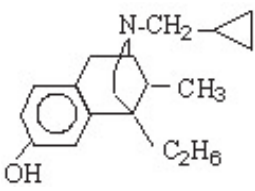
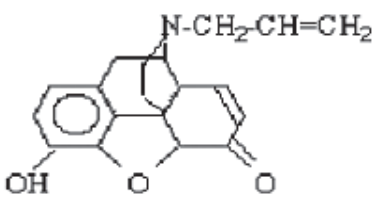
fájdalom hatására kialakuló elsődleges fájdalomérzés-kiesés [12, 13].

Opiooid fájdalomcsillapítók

Opiooid vegyületek

Opiooid receptorokon ható vegyületek lehetnek az állati (emberi) szervezet által előállított endogén fehérjetermészetű vegyületek, valamint opiátok, amelyek az ópium- (mák-) alkaloidok (például morfin, kodein) ésezek morfomimetikus származékai (például heroin), illetve szintetikus agonisták és antagonisták (1. táblázat). Az opiooidok több opiooidreceptor-típushoz is kötődhetnek, ezek alapján megkülönböztethetünk teljes (maximális válasz váltható ki általa) és parciális (mésékelt hatást alakít ki) agonistákat, tiszta antagonistákat és kevert agonista/antagonistákat [14].

1. táblázat | Az opiooidreceptorok csoportosítása

	μ	κ	δ
Rec. fehérje mérete (elméleti moltömeg)	398 AS ~ 40 kDa	380 AS ~ 39 kDa	372 AS ~ 38 kDa
Rec. gén mérete és lokalizációja	MOR, 6.ksz q25 ~ 53 kbp	KOR, 8.ksz q11.2 ~16 kbp	DOR, 1. ksz p34 ~ 32 kbp
Endogén ligand	Endomorfín-1 Endomorfín-2 β-endorfin	Dinorfín-A	Leu-enkefalin Met-enkefalin
Agonista	Morfín  Endomorfín-1/-2 NH ₂ -Tyr-Pro-Trp/Phe-Phe-CONH ₂ β-endorfin NH ₂ -Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu-COOH	Etilketociklazocin  Dinorfín NH ₂ -Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gly-COOH	Leu/Met-Enkefalin NH ₂ -Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu/Met-COOH Deltorfín I, II NH ₂ -Tyr-D-Met-Phe-His-Leu-Met-Asp-COOH
Antagonista	Naloxon		
			
Szelektív antagonisták	Cyprodim Naloxazon (μ ₁)	Norbinaltorfimin DADLE (κ ₂)	Naltrindol (δ ₂) DALCE (δ ₁)

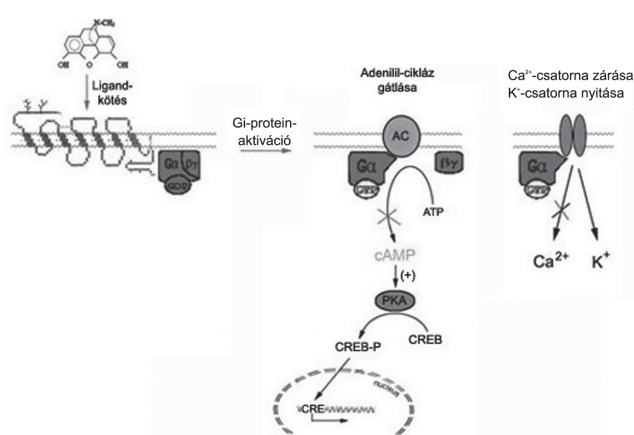
Az endogén ligandok prekursoraiból keletkeznek. Az eddig megismert előanyagok a proopiomelanokortin, a proenkefalin és a prodinorfin, amelyekből béta-endorfin, met- és leu-enkefalin, dinorfin-A és -B, alfa- és béta-neoendorfin, valamint egyéb vegyületek, mint például adrenokortikotrop hormon (ACTH), β -lipotropin, melanocytastimuláló hormon (MSH) képződik. A legutóbb felfedezett μ -opioid-receptor-specifikus endogén ligandoknak, az endomorfin-1- és -2-nek a prekursorát még nem sikerült megtalálni. Az endogén opioidok peptidtermészetű vegyületek, amelyekre az N-terminális „message”-tetrapeptid szekvencia jellemző: Tyr-Gly-Gly-Phe és az N-terminálison lévő tirozin esszenciális az opioid peptidok biológiai aktivitásában [15].

Az opioidok abszorpciója történhet subcutan, intramuscularisan, orrnyálkahártyán, gastrointestinalis traktuson (hatása gyenge, mivel a májban csoportok szakadnak le a vegyületekről), transdermalisan (lipidoldékonyak), epiduralisan, intrathecalisan. A szervezetben különböző mértékben plazmafehérjékhez kötődnek. Metabolitjaik, amelyeknek maguknak is lehet farmakológiai hatásuk (például heroinból morfin keletkezik), a vesén keresztül ürülnek ki [16].

Az opioidok farmakológiai hatásai

Az opioidok legfontosabb farmakológiai hatása az analgesia (fájdalomcsillapító hatás), amelyet elsősorban a μ -receptorok közvetítenek. Két módon valósulhat meg. Az egyik lehetőség, hogy gátolják a fájdalom percepcióját a fájdalominger küszöbének emelésével, ami a gerincvelő substantia gelatinosa aktivitásának csökkenésében nyilvánul meg (spinalis szint) [17]. A másik lehetőség az, hogy megváltoztatják az érzelmi reakciókat (supraspinalis szint). A központi eredetű fájdalomtípusok (fantomvégtag-fájdalom, trigeminusneuralgia, deafferenciációs fájdalmak) morfinrezisztensek. Valamint az éles, intermittáló fájdalom kevésbé reagál opioidokra, mint az állandó, súlyos fájdalom.

A hatások közül az eufória („well being”, örömezés) felelős az opioidok nagy abúzuspotenciáljáért. Egyéb hatásai a köhögéscsillapítás (a centrális, medullaris köhögési központ depressziójának következménye), a szedáció és a mentális funkciók lassulása. A centrális nucleus oculomotorius accessorius (Edinger–Westphal-mag) izgatása következtében a pupilla szűkül μ - és κ -receptorok közvetítésével (a „túhegypupilla” drogtúladagolás felismerésében fontos). Neuroendokrin hatása lehet serkentés (prolaktin, növekedési hormon, inzulin, glükagon), illetve gátlás (oxitocin, folliculusstimuláló hormon, luteotrop hormon, vazopresszinfelszabadulás) [18]. Cardiovascularis hatásai a bradycardia, a hypotonia (a medullaris vasomotori központ depressziójának, illetve a hisztaminfelszabadulás okozta perifériás artéria- és vénatágulatnak a következménye). Az agyi véráramlást fokozhatja a légzésdepresszió miatt kialakuló hypoxia és a pCO_2 növekedése következtében kialakuló agyi értágulat, amely intracranialis nyomásfokozódáshoz vezethet [19].



4. ábra Opioidreceptor és G-protein szignálátvitel. A) Adenilil-cikláz gátlása révén a ciklikus AMP szintje és a cAMP dependens kinázok aktivitása csökken. B) Kationcsatornák modulálása, kalciumcsatorna zárása és káliumcsatorna nyitása

Az opioid vegyületeknek számos kellemetlen mellékhatása is van, úgymint hányás, hányinger, amely esetében a támadáspont a kemoszenzitív area postrema. A gastrointestinalis hatások részben centrális eredetűek, részben a plexus myentericus (Auerbach) és plexus submucosus (Meissner) kolinerg neuronjaiban az acetil-kolin-felszabadulás gátlásával jönnek létre. A gyomor HCl-termelése, a bélmotilitás és propulzió csökken, a béltónus fokozódik, ezáltal obstipatio alakul ki. A periférián a simaizomok összehúzódását váltják ki. A húgyúti rendszerben a simaizom-összehúzódás következményeként a vesén átáramló vér mennyisége csökken, az ureter és a húgyhólyag simaizomtónusa nő, ami vizeletretencióhoz vezet. A biliaris rendszer simaizomtónusának fokozódása pedig epekólikához vezethet [20].

A legveszélyesebb mellékhatás a légzésdepresszió, ekkor a légzőközpont érzékenysége csökken a CO₂ iránt, gyérül a légzés (3-4/perc, Cheyne–Stokes-típusú légzés), csökken a légzéstérfogat, nő az artériás pCO_2 . A légzést még a kialakuló mellkasrigiditás is gátolhatja. Az opioidok néhány hatását (analgesia, eufória, légzésdepresszió, köhögéscsillapítás, szedáció) fokozhatják triciklikus antidepresszánsok, anxiolyticumok, antihisztaminok, MAO-bénítők, fenotiazinok (antipszichotikumok) [21].

Az opioidok celluláris hatásmódja

Az opioidok nem lépnek be a sejtbe, hatásuk a G-proteinhez (guaninnukleotid-kötő regulátor protein) kapcsolt receptorcsaládhoz (GPCR) tartozó opioidreceptorok közvetítésével valósul meg [22, 23]. A receptorcsaládra jellemző, hogy a hidrofób aminosavak a teljes szekvencia hét elkülönült régiójában koncentrálnak (7 transzmembrán szegment). Az α -, β -, γ -alegységéből álló heterotrimer G-proteinek négy családja (G_s , G_i , G_q , G_{12}) közül az opioidok a gátló típusú G_i fehérjét aktiválják.

Az opioidreceptoroknak több típusa és altípusa van jelen a szervezetben (1. táblázat). A morfin receptora a μ ,

a szintetikus benzomorfan származékok receptora a δ , az enkefalinoké a κ [24]. Közös jellemzőjük, hogy naloxon antagonizálja hatásukat. Receptorkötési és farmakológiai kísérletek alapján a μ_1 receptorokat tartják az analgesia közvetítőinek, a μ_2 altípusnak pedig a légzést deprimáló hatást tulajdonítják [25].

Az opioidreceptorok a központi idegrendszerben a fájdalom továbbításában részt vevő területeken vannak nagy számban (például a gerincvelő dorsalis szarva, a IV. és III. agykamra körüli szürkeállományban), illetve a limbikus rendszerben (thalamus, amygdala, hippocampus) [26]. A központi idegrendszeren kívül megtalálhatók a perifériás idegrendszerben (gyomor-bél traktus idegfóntatai), a hím szaporító szervrendszerben (vasdeferens), a mellékvesevelőben, a szívben és a placentában is.

Az opioidok hatásmechanizmusukat tekintve pre- és posztzinaptikusan is hatnak [27]. Preszinaptikusan a neuronok tüzelését csökkentik, a neurotranszmitterek, illetve hormonok felszabadulását gátolják (ACh = acetilkolin, NA = noradrenalin, DA = dopamin, VA = vazopresszin, szomatosztatin) [28], feszültségfüggő kalciumcsatornák záródását, illetve káliumcsatornák nyitódását eredményezik [29]. Posztzinaptikusan a pertussis toxin-szenzitív G-protein segítségével az AC-t (adenilil-cikláz) gátolják [30], ami az ATP cAMP-vé alakulását katalizálja. A cAMP-dependens protein-kinázok számos celluláris folyamatot szabályoznak (metabolizmus, transzkripció) foszforiláció által (például K^+ -csatornák foszforilációjával növekszik a K^+ beáramlása, ami a membrán hiperpolarizációjához vezet) [29] (4. ábra).

Az opioidok bekapcsolódnak a MAPK (mitogénaktivált protein-kináz) kaskádába is a G-protein $\beta\gamma$ -alegységének segítségével az ERK (extracelluláris szignálregulált kináz) enzimek aktiválása révén, ami szerepet játszik a hyperalgesia kialakulásában [31].

Addikció

A legtöbb opioidvegyülettel szemben addikció alakul ki, amelynek összetevői a tolerancia és a dependencia.

A tolerancia a szer tartós adagolása esetén csökken analgetikus hatás, azaz ugyanannak a hatásnak az eléréséhez nagyobb adagra van szükség. Kialakulását befolyásolja az adag nagysága, a beadás módja és a beadások között eltelt idő, de általában a kezelés megkezdése után 2-3 héttel alakul ki. Az azonos receptortípuson ható ligandok között kereszttolerancia is kialakulhat, azaz a gyógyszerérzékenység-csökkenés nemcsak az adagolt vegyülettel, hanem más, hasonló farmakológiai hatású vegyülettel szemben is kialakul [32].

A dependencia pszichés és fizikai függőség, ami a szer tartós használatában nyilvánul meg. A fizikális dependencia megvonási tünetcsoporttal jellemezhető: rhinorrhoea (orrfolyás), lacrimatio (könnyezés), ásitás, borzongás, hiperventiláció (fokozott légzés), midriasis (pupillatágulat), izomfájdalom, emesis (hányás), hasmenés. A tünetek súlyossága és időtartama az opioid típusá-

val és fél életidejével függ össze. Általában a rövid hatástartamú opioidok rövid ideig tartó, intenzív; a hosszabb hatástartamúak elhúzódóbb, enyhébb elvonási tüneteket okoznak. A pszichés dependenciát, drogéhséget kiváltó okok: az eufória utáni vágy, illetve az elvonási tünetegyüttes megelőzésének kényszere [33].

Az addikció kialakulásának pontos molekuláris mechanizmusa nem ismert [34]. Lehetőségként felmerül a deszenzitizáció, illetve a down-reguláció. Az előbbi a receptor és a G-protein szétkapcsolódását jelenti, míg az utóbbi az összreceptorszám csökkenését. További lehetőségként felmerül az internalizáció, amelynek lényege, hogy a sejt felszínén lévő receptorok bekerülnek az intracelluláris térbe. Az internalizáció endocytosisal megy végbe, amely a legtöbb GPCR esetén már néhány perces agonista expozíció hatására létrejön. Ebben a folyamatban szerepet tulajdonítanak a G-protein-kapcsolt receptorkinázoknak, amelyek agonista kötődését követően foszforilálják a receptorok C-terminálisán lévő Ser és Thr aminosavakat, elősegítve a citoplazmában található arrestin asszociációját, így a clathrin burkolt vesiculák és endosomák képződését [35].

A legtöbb klinikailag használt opioid (morfin, metadon, kodein, fentanil) a μ -receptorhoz kötődik. Ezek a szerek nagy abúzuspotenciállal (dependenciakapacitással) rendelkeznek, azaz képesek közvetlen, azonnali kielégülést, örömet, mámort, jó érzést („well being”, „high”) előidézni. A kappagonista és a kevert agonista/antagonista opioidok dependenciakapacitása általában kisebb, mint a μ -agonistáké. Az opioidfüggők detoxifikálására két módszer használatos. Az orálisan adható metadonnal való helyettesítés esetén az opioidreceptorok telítésével stabilizálják a beteget, az eufória azonban elmarad, majd folyamatosan elvonják tőle. A másik módszer a naltrexon opioidantagonista kezelés, amelynek során a betegnek először át kell esnie az elvonási tüneteken, majd ezután a naltrexont együtt adagolva az eredeti kábítószerrel intravénás injekció formájában az eufória nem alakul ki, így nincs késztetés a szer abúzusára. Az elvonás vegetatív tüneteinek csökkentésére α_2 -adrenerg és β -receptor-antagonisták alkalmazhatók [36].

Irodalom

- [1] Meyr, A. J., Steinberg, J. S.: The physiology of the acute pain pathway. Clin. Podiatr. Med. Surg., 2008, 25, 305–326.
- [2] Galuzzi, K. E.: Managing neuropathic pain. JAOA, 2007, 6, 39–48.
- [3] Giordano, J.: The neurobiology of nociceptive and antinociceptive systems. Pain Phys., 2005, 8, 277–290.
- [4] Palkovits M.: Az agy és a fájdalom: az érzékelés és a válasz agypályái és transzmitterei. Orv. Hetil., 2000, 141, 2251–2240.
- [5] Cao, Y., Mantyh, P., Carlson, E. és mtsai: Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. Nature, 1998, 392, 390–394.
- [6] Dubner, R., Bennett, G.: Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. Annu. Rev. Neurosci., 1983, 6, 381–418.

- [7] *Fields, H., Heinricher, M. M., Mason, P.*: Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1991, *14*, 219–245.
- [8] *Kalyuzhny, A. E., Wessendorf, M. W.*: Relationship of mu and delta opioid receptors to GABAergic neurons in the central nervous system, including antinociceptive brainstem circuits. *J. Comp. Neurol.*, 1998, *392*, 528–547.
- [9] *Basbaum, A., Fields, H.*: The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: further studies of the anatomy of pain modulation. *J. Comp. Neurol.*, 1979, *187*, 513–531.
- [10] *Nersisyan, H., Slavin, K. V.*: Current approach to cancer pain management: availability and implications of different treatment options. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2007, *3*, 381–400.
- [11] *Head, K. A.*: Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Alternative Med. Rev.*, 2006, *11*, 294–329.
- [12] *Dhond, R. P.*: Do the neural correlates of acupuncture and placebo effects differ? *Pain*, 2007, *128*, 8–12.
- [13] *Atallah, A. N.*: Does acupuncture work? Is there any evidence? *Sao Paulo Med.*, 2006, *124*, 119–120.
- [14] *Goodman, M., Ro, S., Osapay, G. és mtsai*: The molecular basis of opioid potency and selectivity: morphiceptins, dermorphins, deltorphins, and enkephalins. *NIDA Res. Monogr.*, 1993, *134*, 195–209.
- [15] *Janecka, A., Staniszewska, R. J. E.*: Endomorphin analogs. *Curr. Med. Chem.*, 2007, *14*, 3201–3208.
- [16] *Böger, R.*: Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat. Med.*, 2006, *20*, 17–23.
- [17] *Yaksh, T. L., Noueihed, R.*: The physiology and pharmacology of spinal opiates. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1985, *25*, 433–462.
- [18] *Pfeiffer A. A. H.*: Endocrine actions of opioids. *Horm. Metab. Res.*, 1984, *16*, 386–397.
- [19] *Bowdle, T.*: Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Saf.*, 1998, *19*, 173–189.
- [20] *Panchal, S. J., Müller-Schwefe, P. J. I. W.*: Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int. J. Clin. Pract.*, 2007, *61*, 1181–1187.
- [21] *Pattinson, K.*: Opioids and the control of respiration. *Br. J. Anaesth.*, 2008, *100*, 747–758.
- [22] *Pert, C. B., Snyder, S. H.*: Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 1973, *179*, 1011–1014.
- [23] *Reisine, T., Bell, G.*: Molecular biology of opioid receptors. *TINS*, 1993, *16*, 506–510.
- [24] *Lord, J. A., Waterfield, A. A., Hughes, J. és mtsai*: Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature*, 1977, *267*, 495–499.
- [25] *Ling, G. S., Spiegel, K., Lockhart, S. H. és mtsai*: Separation of opioid analgesia from respiratory depression: evidence for different receptor mechanisms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1985, *232*, 149–155.
- [26] *Mansour, A., Khachaturian, H., Lewis, M. E. és mtsai*: Anatomy of CNS opioid receptors. *Trends Neurosci.*, 1988, *11*, 308–314.
- [27] *Jiang, Z. G., North, R. A.*: Pre- and postsynaptic inhibition by opioids in rat striatum. *J. Neurosci.*, 1992, *12*, 356–361.
- [28] *Mulder, A. H., Wardle, G., Hogenboom, F. és mtsai*: Kappa- and delta-opioid receptor agonists differentially inhibit striatal dopamine and acetylcholine release. *Nature*, 1984, *308*, 278–280.
- [29] *North, R. A., Williams, J. T., Surprenant, A. és mtsai*: Mu and delta receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, *84*, 5487–5491.
- [30] *Childers, S. R.*: Opioid receptor-coupled second messenger systems. *Life Sci.*, 1991, *48*, 1991–2003.
- [31] *Xiao, C., Zhang, L., Cheng, Q. P. és mtsai*: The activation of extracellular signal-regulated protein kinase 5 in spinal cord and dorsal root ganglia contributes to inflammatory pain. *Brain Res.*, 2008, *1215*, 76–86.
- [32] *Stevens, C.*: Perspectives on opioid tolerance from basic research: behavioural studies after spinal administration in rodents. *Cancer Surv.*, 1994, *21*, 25–47.
- [33] *Chiara, G. D., North, R. A.*: Neurobiology of opiate abuse. *TIPS*, 1992, *13*, 185–189.
- [34] *Christie, M. J., Williams, J. T., Osborne, P. B. és mtsai*: Where is the locus in opioid withdrawal? *TIPS*, 1997, *18*, 134–140.
- [35] *Lefkowitz, R. J.*: G protein-coupled receptors. III. New roles for receptor kinases and beta-arrestins in receptor signaling and desensitization. *J. Biol. Chem.*, 1998, *273*, 18677–18680.
- [36] *Kleber, H.*: Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2007, *9*, 455–470.

(Murányi Mariann dr.,
Vác, Újhegyi út 24., 2600
e-mail: mmuranyi@hotmail.com)

Budapesti magánorvosi szolgálat

alapellátásban jártas, angolul folyékonyan beszélő
orvost keres

külföldi betegek ellátására, főállású, ügyeleti szolgálatot is ellátó munkarendben.

Az állás részmunkaidőben is betölthető.

A szakmai önéletrajzokat a soshungary@invitel.hu e-mail címre várjuk.