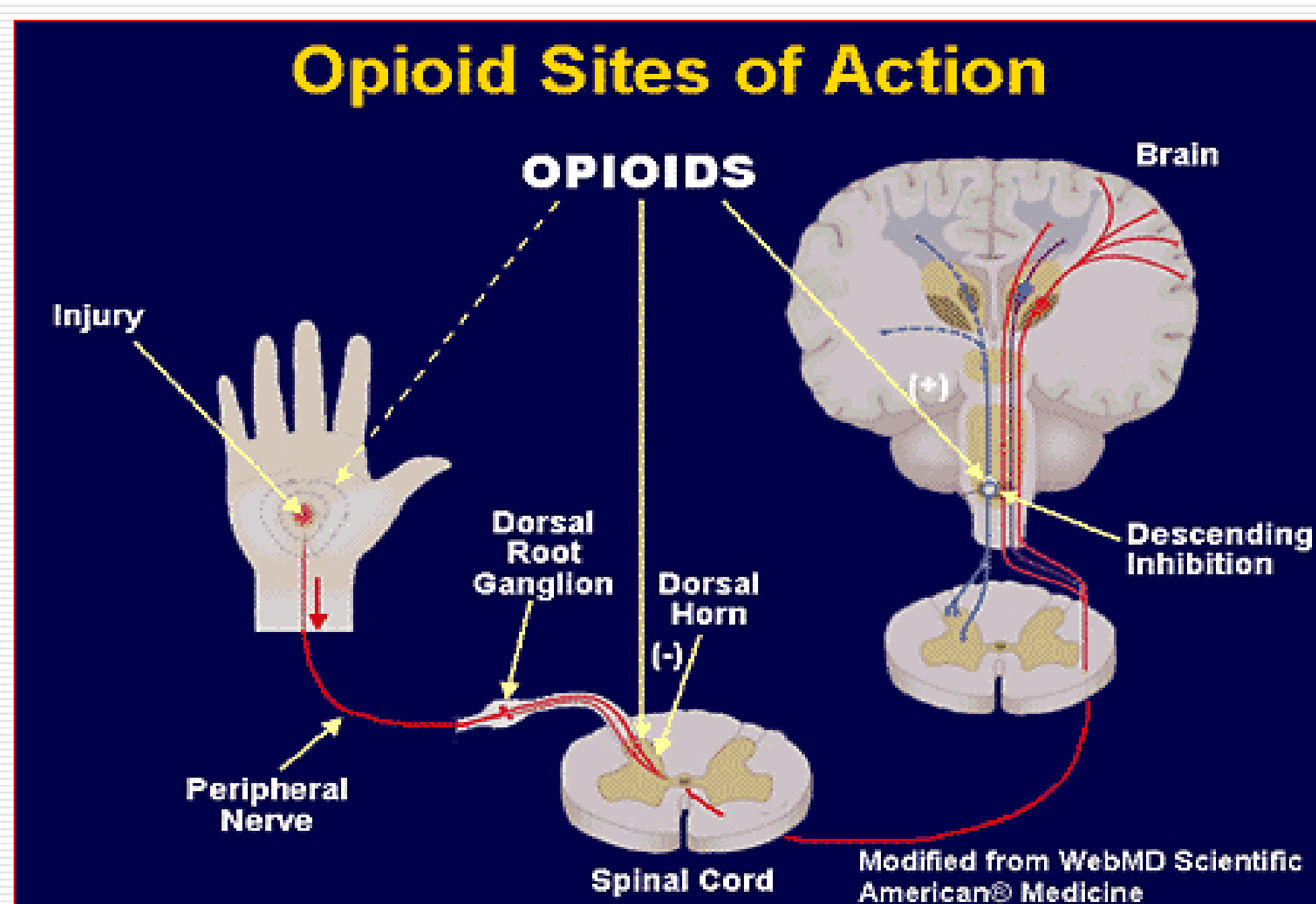


Опиоидергични рецептори и фармакологичното им повлияване

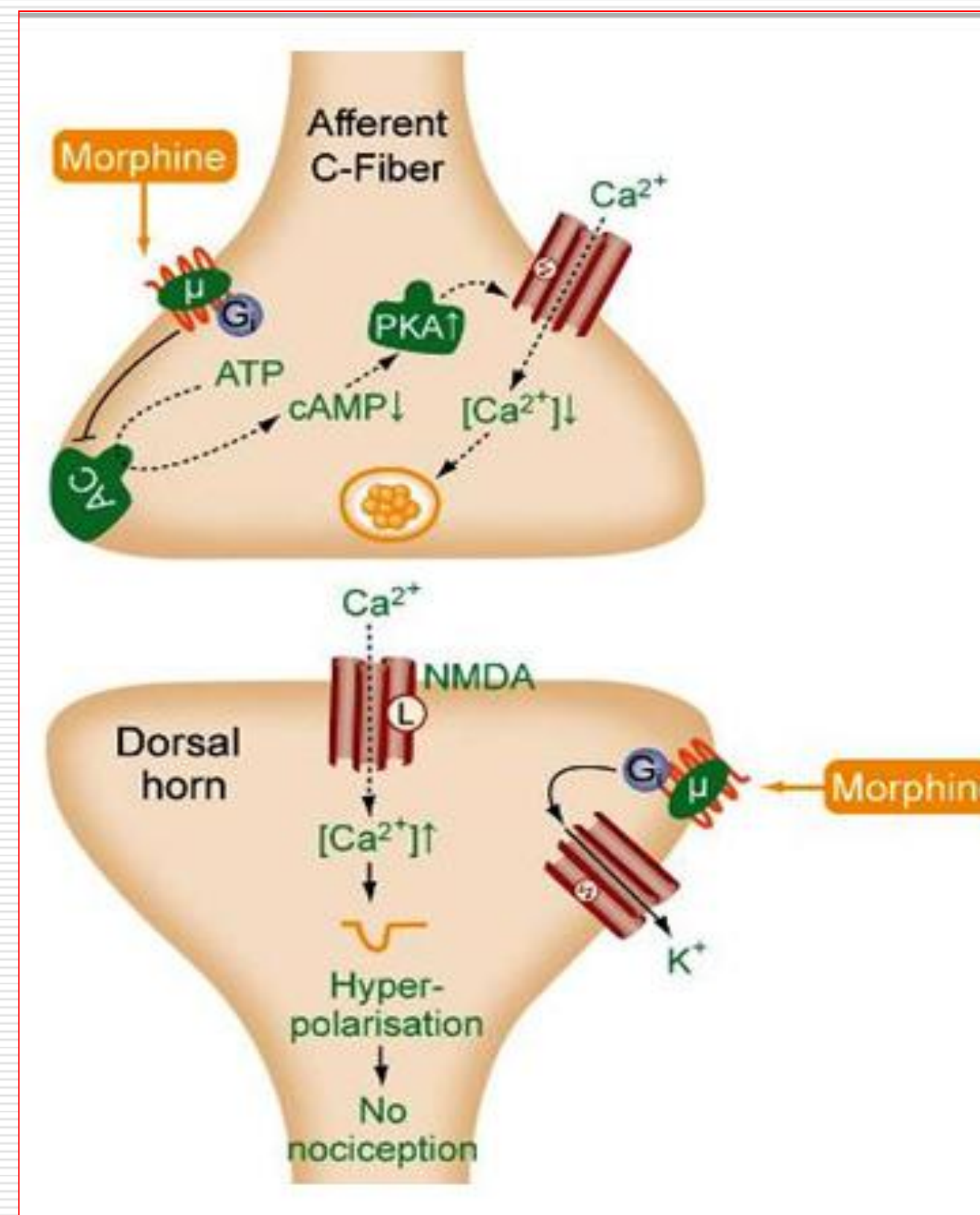
Кирил Сурчев, 8 група, ф.н. 36630

Опиоидните рецептори са G-протеин свързани рецептори, чието съществуване е предсказано още през 60-те години на 20. век². Те имат важна физиологична, както и фармакологична роля в регулацията на болковите възприятия и др. (фиг. 1). Различаваме 4 вида опиоидни рецептори³ (табл. 1).

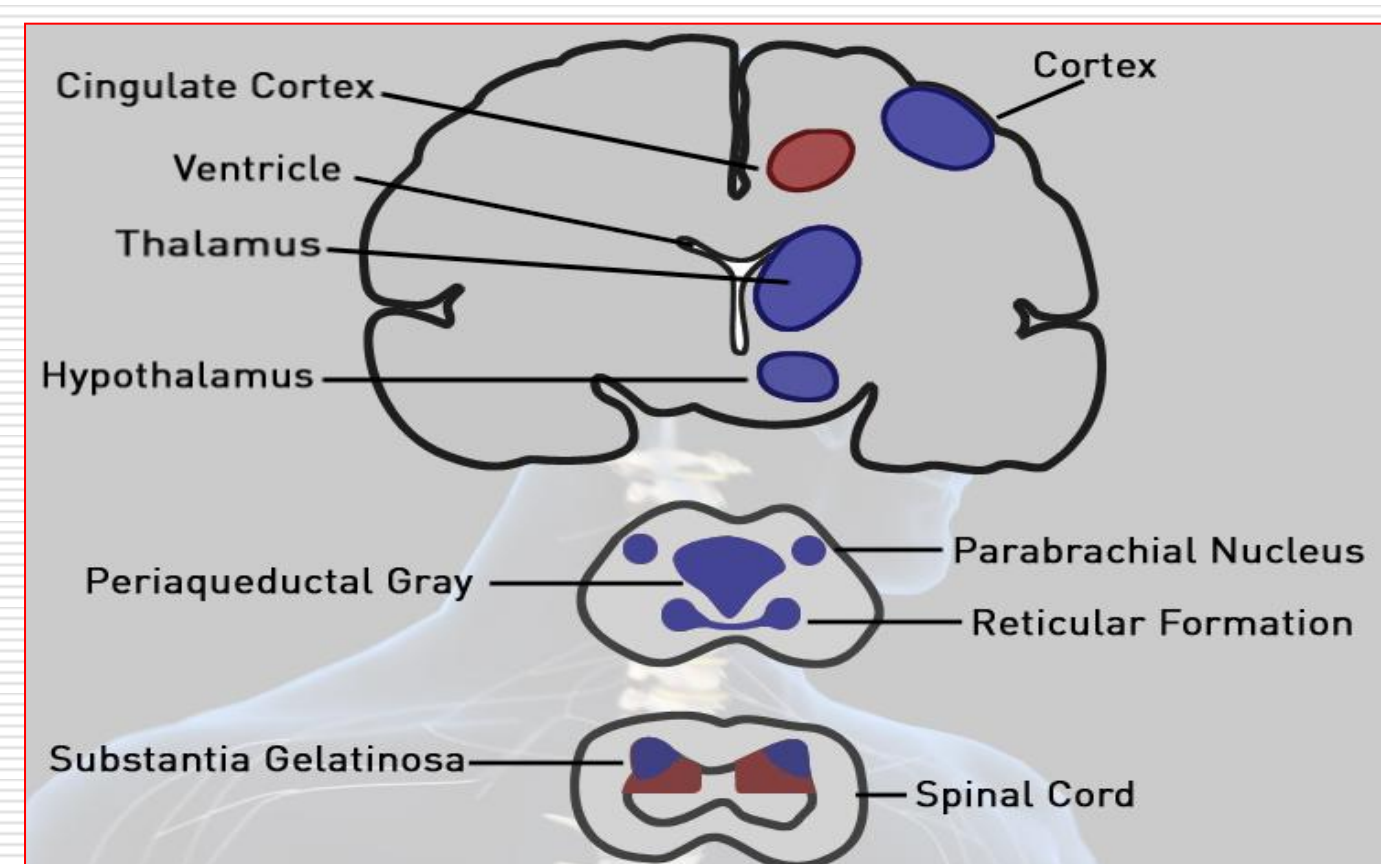
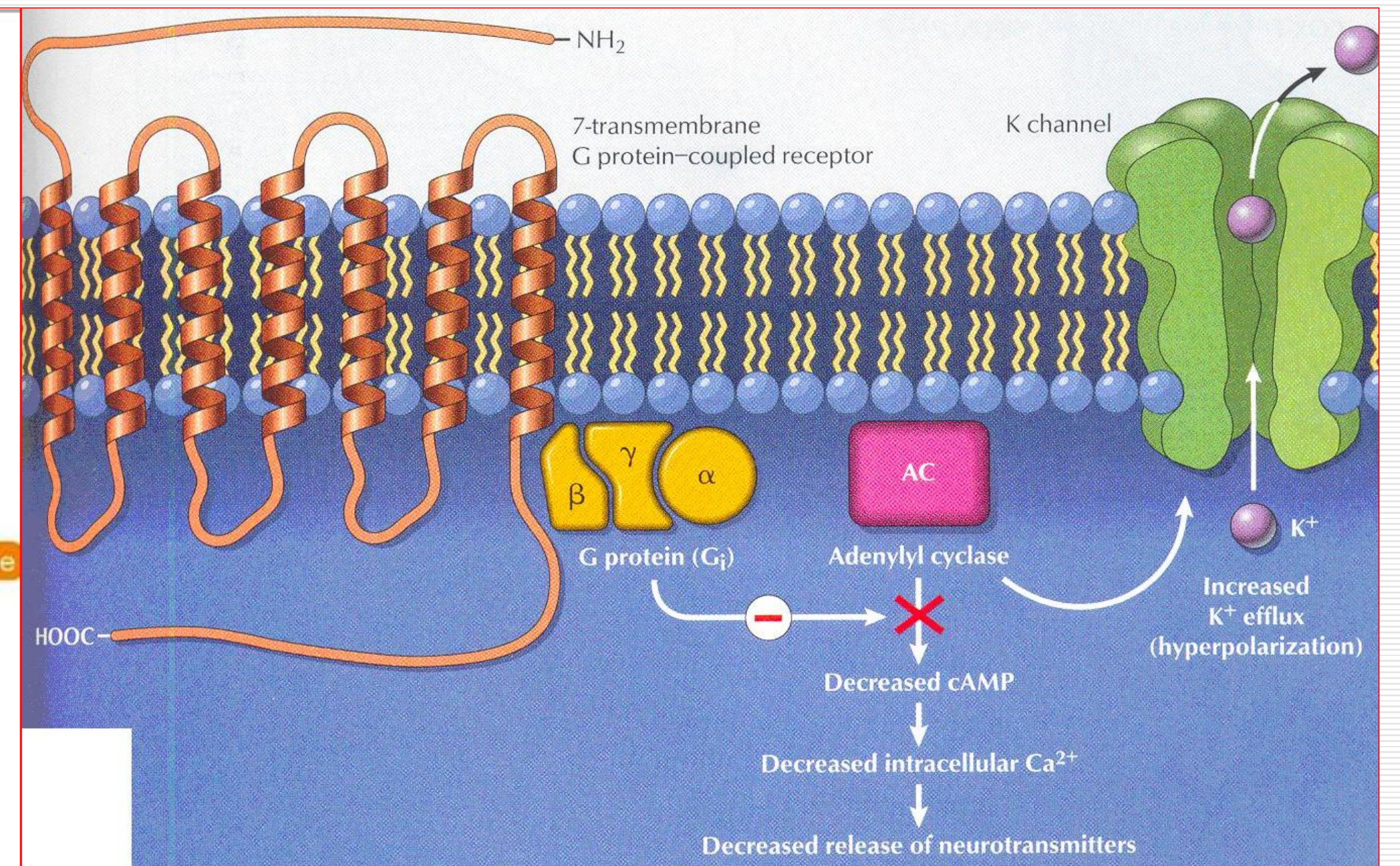
Свързването на агонист с опиоиден рецептор води до активация на рецептор свързания протеин (G_i/G_o). (фиг. 2) В резултат се инхибира предаването на ноцицептивния стимул към гръбначния мозък; активират се низходящи инхибиторни пътища, модулиращи трансмисията на ниво гръбначен мозък; променя се активността на лимбичната система¹.



Фиг. 1 Аналгетичен ефект на опиоидите.



Фиг. 2 Молекулярно действие на опиоидите¹. Аденилатциклазата (AC); цикличен аденозинмонофосфат (cAMP); протеинкиназа A (PKA).



Фиг. 3 Опиоидни рецептори в ЦНС.

Свързването на агонист с опиоидните рецептори (с изкл. на κ) води до бърза интернализация (фиг. 4). Въз основа на този феномен се развива т. нар. "остра" толерантност или десенситизация⁴.

При продължителна употреба на опиоиди тяхното действие прогресивно намалява, развива се толерантност и за постигане на желания ефект е необходимо константно завишаване на дозата. Опиоидната толерантност е комплексен феномен, който включва адаптивни промени както на ниво рецептори (десенситизация), така и генерализирани промени като изменение на генната експресия и промяна в свойствата на невроналните вериги.

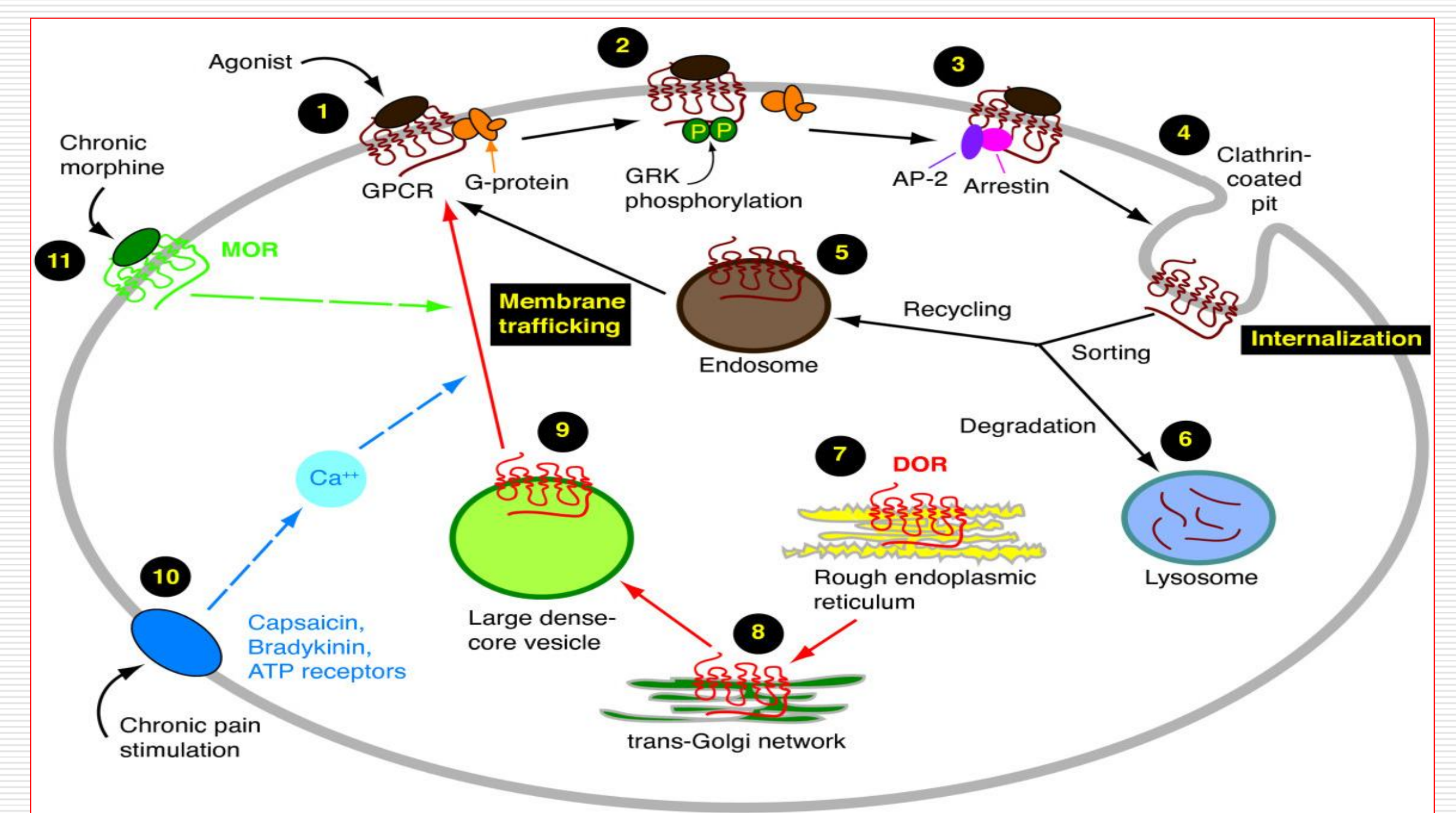
Рецептор	Мю (μ) MOR	Капа (κ) KOR	Делта (δ) DOR	Ноцицептинов рецептор NOR
Подтип	μ_1, μ_2, μ_3	$\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$	δ_1, δ_2	ORL1
Ендогенен лиганд	Ендорфини	Динорфини	Енкефалини	Ноцицептин
ЛОКАЛИЗАЦИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Таламус Кортекс (3. и 4. ламина) Сиво в-во около акведукта (PAG) Substantia gelatinosa (гр. моз.) Периферни сензорни неврони (ПЧН) Гастроинтестинален тракт Ендотел (μ_3) 	<ul style="list-style-type: none"> Хипоталамус Клауструм PAG Substantia gelatinosa (гр. моз.) (ПЧН) 	<ul style="list-style-type: none"> Малкомозъчни ядра Амигдала Обонятелни луковичи Дълбоко в кортекса (ПЧН) 	<ul style="list-style-type: none"> Кортекс Амигдала Хипоталамус Хабенула Хипокамп Септални ядра Гръбначен мозък
ФУНКЦИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Физическа зависимост Потиска център на дишане Нарушаване на температурната хомеостаза Имуносупресия и др. μ_1 – аналгезия μ_2 – еуфория, миоза, спазъм на сфинктери, намален чревен мотилитет μ_3 – NO освобождаване 	<ul style="list-style-type: none"> Аналгезия Седация Миоза Дисфория Инхибиция на освобождаването на антидиуретичен хормон (АДХ) 	<ul style="list-style-type: none"> Аналгезия Антидепресивен ефект Физическа зависимост 	<ul style="list-style-type: none"> Нервност, притеснение Депресия Апетит Развитие на толерантност към μ-агонисти

Табл. 1. Характеристика на опиоидните рецептори³.

Опиоидните рецептори са чест обект на фармакологично повлияване в клиничната практика при лечение на тежки болкови синдроми, кашлица, диария и др. Поради широката употреба са разпространени голямо количество препарати. Според произхода си те са алкалоиди (Codeine, Morphine), полусинтетични (Ethylmorphine, Nalorphine, Oxycodone, Dihydrocodeine) и синтетични (Fentanyl, Pethidine, Methadone, Tramadol etc.). Според установени от СЗО критерии и насоки при лечение на болката опиоидите биват слаби (Dihydrocodeine, Oxycodone, Tramadol) и силни (Morphine, Fentanyl-пластир и др.). От гледна точка на рецепторна специфичност е по-удачна следната класификация: чисти агонисти (Codeine, Methadone etc.), смесени агонист/антагонисти (Nalbupine, Butorphanol - μ -антагонист/ κ -агонисти; Buprenorphine - μ -антагонист/ κ и ORL1-агонист) и пълни антагонисти (Naloxone, Naltrexone).

За лечение на хронична злокачествена болка се предпочитат чисти μ -агонисти. При превключване на терапията към други рецептори вследствие развитие на толеранс е важно да се избягват μ -антагонисти поради опасност от абстинентен синдром, дори смърт. Чистите антагонисти са животоспасяващи при предозиране на опиоиди. За лечение на хронична зависимост са много подходящи агонист/антагонисти като Buprenorphine и слабите агонисти като Methadone, които се прилага орално, има сходен на морфина профил и по-голяма продължителност на действие. Подобен на него е L-алфа-ацетилметадол (LAAM), но с по-голяма продължителност на действие.

Поради значителните странични ефекти на фона на липса на алтернатива на опиоидите, в близкото бъдеще ще продължи да се работи върху изследването на опиоидните рецептори и фармакологичното им повлияване.



Фиг. 4 Кръговрат на G-протеин свързаните рецептори в клетката⁴.

В резултат на физиологичните промени при хронична опиоидна употреба е желателно да се избягва рязкото им прекъсване. В противен случай се развива абстинентен синдром. Той се дължи на "rebound" завишаване на продукцията на цАМФ и хипервъзбудимост в различни части на централната нервна система (locus coeruleus). Освен физическа се развива и психическа зависимост поради влиянието на опиоидите върху системата за възнаграждение в главния мозък.