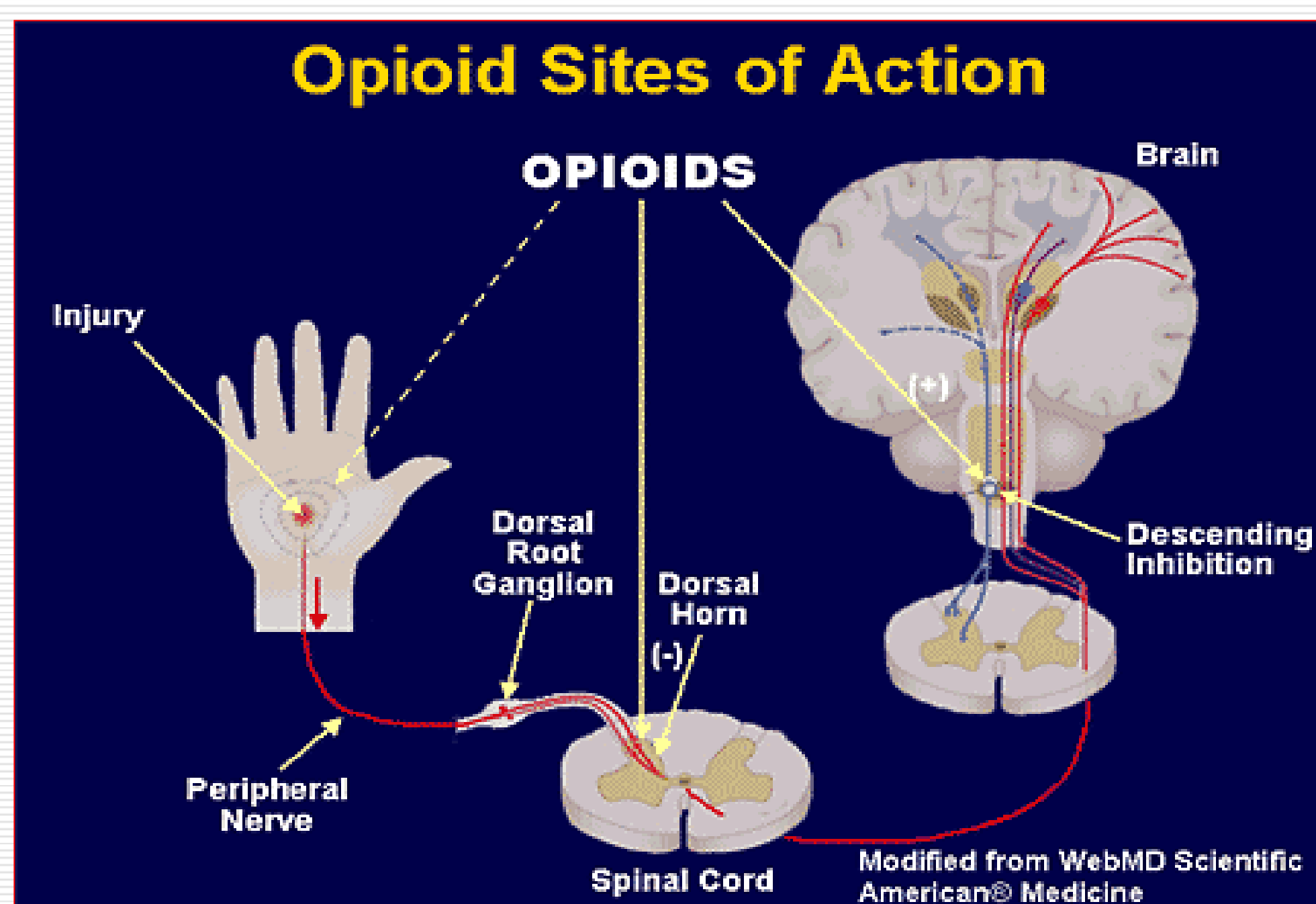


# Опиоидергични рецептори и фармакологичното им повлияване

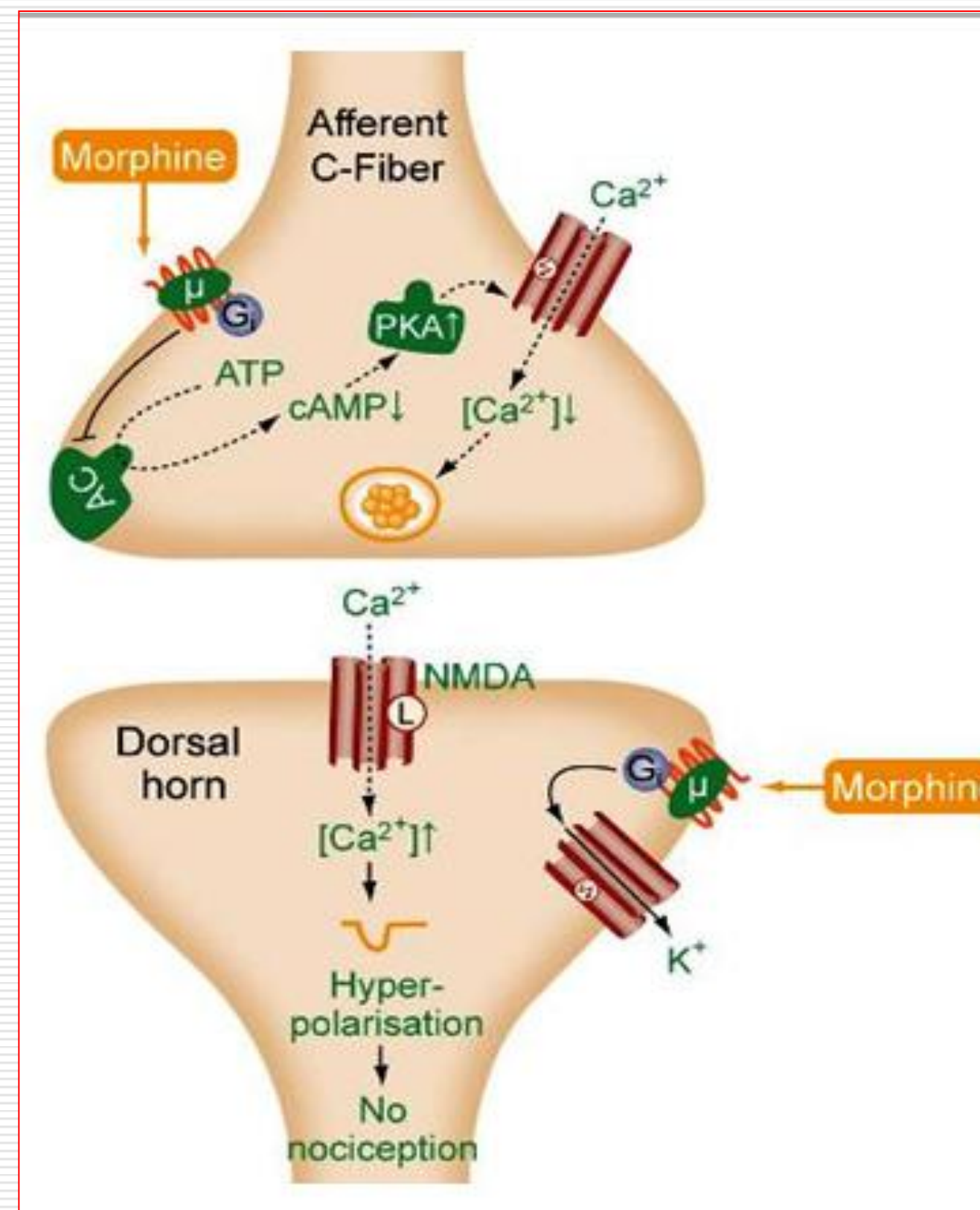
Кирил Сурчев, 8 група, ф.н. 36630

Опиоидните рецептори са G-протеин свързани рецептори, чието съществуване е предсказано още през 60-те години на 20. век<sup>2</sup>. Те имат важна физиологична, както и фармакологична роля в регулацията на болковите възприятия и др. (фиг. 1). Различаваме 4 вида опиоидни рецептори<sup>3</sup> (табл. 1).

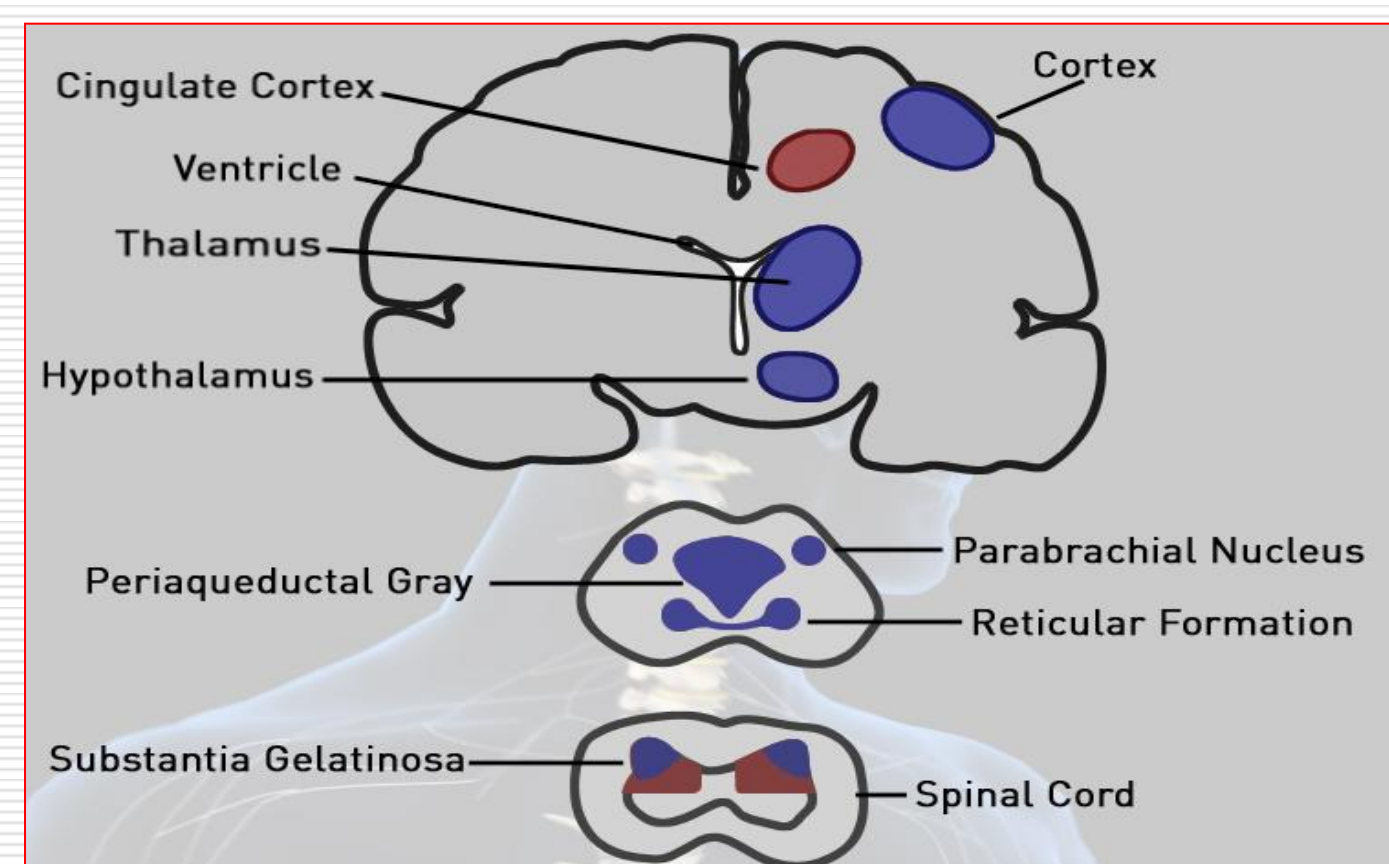
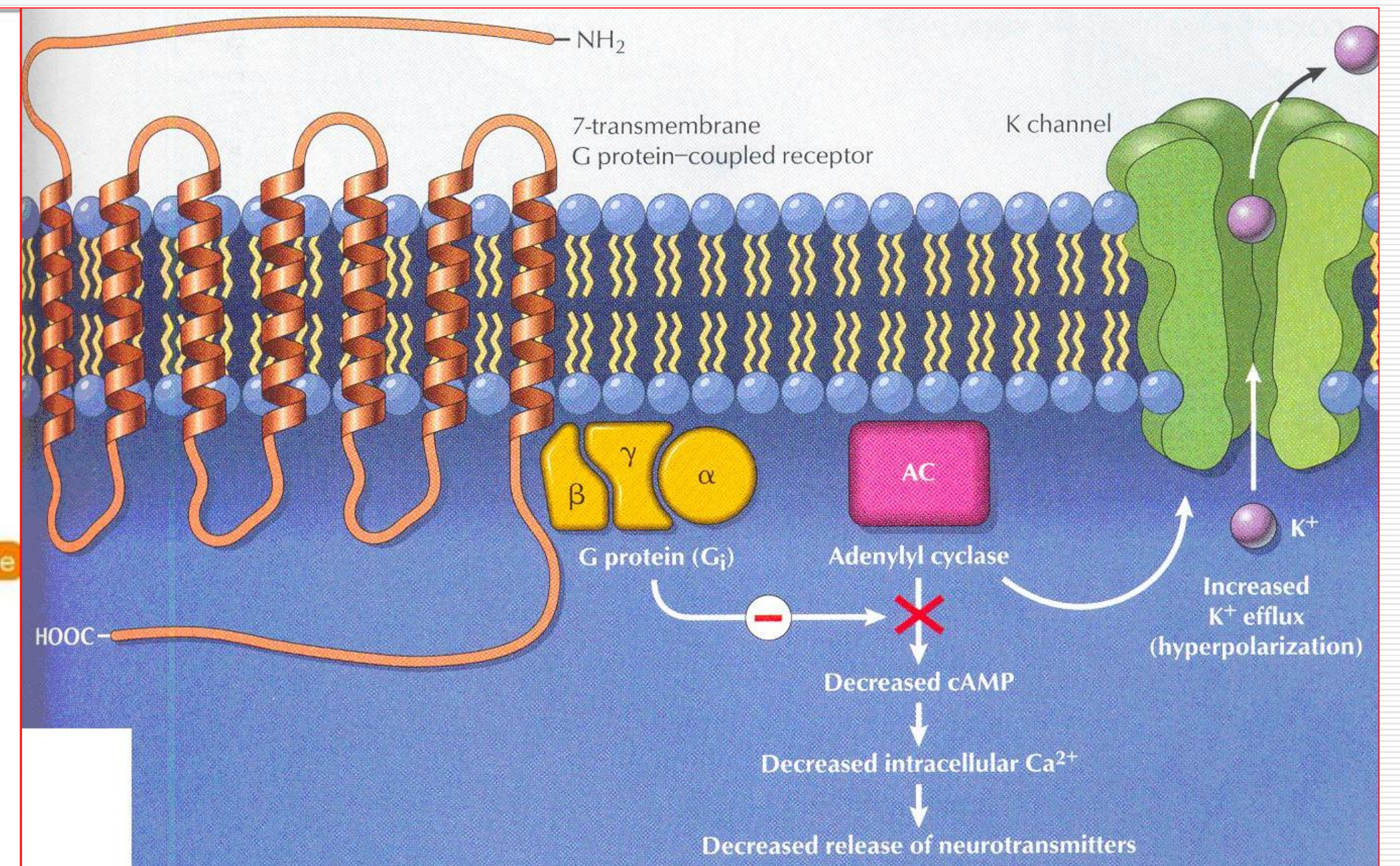
Свързването на агонист с опиоиден рецептор води до активация на рецептор свързания протеин ( $G_i/G_o$ ). (фиг. 2) В резултат се инхибира предаването на ноцицептивния стимул към гръбначния мозък; активират се низходящи инхибиторни пътища, модулиращи трансмисията на ниво гръбначен мозък; променя се активността на лимбичната система<sup>1</sup>.



Фиг. 1 Аналгетичен ефект на опиоидите.



Фиг. 2 Молекулярно действие на опиоидите<sup>1</sup>. Аденилатциклазата (AC); цикличен аденозинмонофосфат (cAMP); протеинкиназа A (PKA).



Фиг. 3 Опиоидни рецептори в ЦНС.

Свързването на агонист с опиоидните рецептори (с изкл. на  $\kappa$ ) води до бърза интернализация (фиг. 4). Въз основа на този феномен се развива т. нар. "остра" толерантност или десенситизация<sup>4</sup>.

При продължителна употреба на опиоиди тяхното действие прогресивно намалява, развива се толерантност и за постигане на желаната 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 невронните вериги.

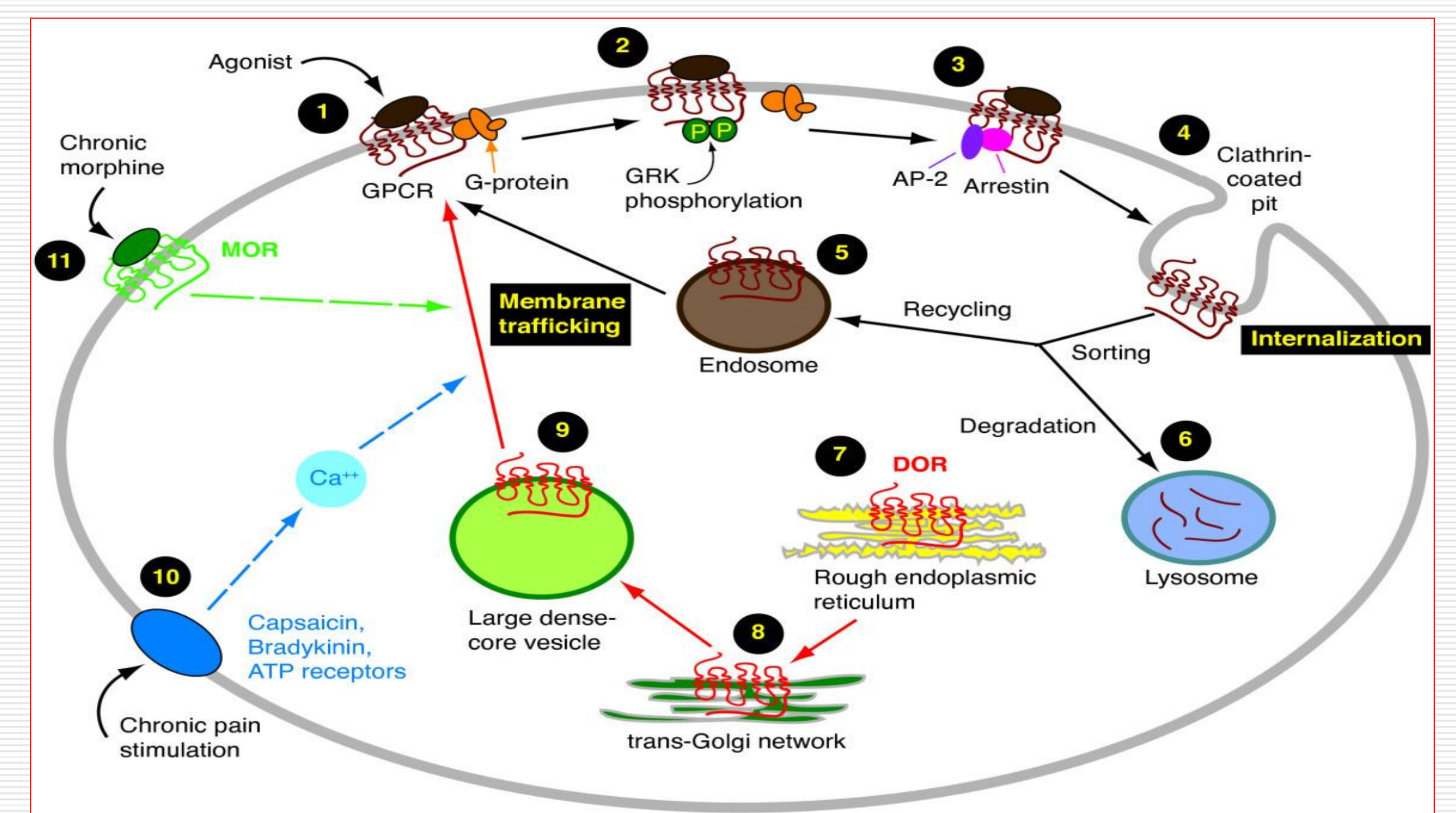
Рецептор	Мю ( $\mu$ ) MOR	Капа ( $\kappa$ ) KOR	Делта ( $\delta$ ) DOR	Ноцицептинов рецептор NOR
Подтип	$\mu_1, \mu_2, \mu_3$	$\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$	$\delta_1, \delta_2$	ORL1
Ендогенен лиганд	Ендорфини	Динорфини	Енкефалини	Ноцицептин
ЛОКАЛИЗАЦИЯ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Таламус</li> <li>Кортекс (3. и 4. ламина)</li> <li>Сиво в-во около акведукта (PAG)</li> <li>Substantia gelatinosa (гр. моз.)</li> <li>Периферни сензорни неврони (ПЧН)</li> <li>Гастроинтестинален тракт</li> <li>Ендотел (<math>\mu_3</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хипоталамус</li> <li>Клауструм</li> <li>PAG</li> <li>Substantia gelatinosa (гр. моз.)</li> <li>(ПЧН)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Малкомозъчни ядра</li> <li>Амигдала</li> <li>Обонятелни луковичи</li> <li>Дълбоко в кортекса</li> <li>(ПЧН)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кортекс</li> <li>Амигдала</li> <li>Хипоталамус</li> <li>Хабенула</li> <li>Хипокамп</li> <li>Септални ядра</li> <li>Гръбначен мозък</li> </ul>
ФУНКЦИЯ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Физическа зависимост</li> <li>Потиска център на дишане</li> <li>Нарушаване на температурната хомеостаза</li> <li>Имуносупресия и др.</li> <li><math>\mu_1</math> – аналгезия</li> <li><math>\mu_2</math> – еуфория, миоза, спазъм на сфинктери, намален чревен мотилитет</li> <li><math>\mu_3</math> – NO освобождаване</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аналгезия</li> <li>Седация</li> <li>Миоза</li> <li>Дисфория</li> <li>Инхибиция на освобождаването на антидиуретичен хормон (АДХ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аналгезия</li> <li>Антидепресивен ефект</li> <li>Физическа зависимост</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нервност, притеснение</li> <li>Депресия</li> <li>Апетит</li> <li>Развитие на толерантност към <math>\mu</math>-агонисти</li> </ul>

Табл. 1. Характеристика на опиоидните рецептори<sup>3</sup>.

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 (Nalbufine, Butorphanol -  $\mu$ -антагонисти/ $\kappa$ -агонисти; Buprenorphine -  $\mu$ -антагонист/ $\kappa$  и ORL1-агонист) и пълни антагонисти (Naloxone, Naltrexone).

За лечение на хронична злокачествена болка се предпочитат чисти  $\mu$ -агонисти. При превключване на терапията към други рецептори вследствие развитие на толеранс е важно да се избягват  $\mu$ -антагонисти поради опасност от абстинентен синдром, дори смърт. Чистите антагонисти са животоспасяващи при предозирание 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 клетката<sup>4</sup>.

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.