

# OPIOIDELE ȘI SISTEMUL OPIOD ENDOGEN - ACTUALITĂȚI

Mariana Moiceanu\*, D.Dragomir\*

## REZUMAT

Sistemul opioid endogen își exercită efectele analgezice prin modularea input-ului senzorial determinat de stimulii noxici. El include un număr mare de peptide opioide care sunt liganzi pentru numeroase tipuri de receptori opioizi. Sistemul opioid intervine în inhibarea transmisiei nociceptive către SNC prin:

- \* interacțiunea peptidelor opioide (și medicamentelor opioide) cu receptorii opioizi care determină modificarea permeabilității canalelor ionice (crește pătrunderea K<sup>+</sup> și închide canalul de Ca<sup>2+</sup>);
- \* hiperpolarizarea neuronului (rezultat din modificarea permeabilității ionice în timpul potențialelor de acțiune);
- \* blocarea eliberării de neurotransmițători și inhibarea transmiterii impulsurilor de durere (consecință a hiperpolarizării neuronului).

Densitatea maximă a receptorilor opioizi este situată în toate zonele SNC cunoscute ca fiind implicate în integrarea informației de durere. Recent, la om s-au descoperit receptori opioizi care sunt capabili să medieze analgezia la nivelul terminațiilor nervoase senzoriale periferice. Mai recent, a fost descoperit un receptor cu structură similară receptorului opioid numit receptor opioid-like 1 (ORL1) al cărui ligand este cunoscut sub numele de orfanin FQ (OFQ) sau nociceptin. În plus, s-a arătat că omul posedă o peptidă numită enkelytin (proenkefalin A) care are acțiune antibacteriană eficientă.

Opioidele își exercită efectele analgezice prin legarea și activarea receptorilor care fac parte din sistemul opioid endogen. În funcție de acțiunea asupra receptorilor opioizi specifici, medicamentele sunt clasificate în medicamente agoniste, parțial agoniste, agonist-antagoniste mixte și antagoniste.

Cercetările viitoare ar putea să elucideze farmacologia și biologia moleculară a sistemului opioid endogen și să deschidă calea pentru descoperirea de medicamente noi, mai selective. Alegerea medicamentelor ar putea să fie individualizată sistemului opioid endogen propriu fiecărui pacient. De asemenea, s-ar putea stabili combinații medicamentoase noi care să optimizeze beneficiile și să minimizeze riscurile asupra pacientului aflat în tratament.

**Cuvinte cheie:** Sistem opioid endogen; peptide opioide; receptori opioizi; receptor opioid-like.

## ABSTRACT

### Opioids and endogenous opioid system - Updates

The opioid endogenous system exercises the analgesic effect through the sensory input change signalling caused by the noxious stimuli. The opioid system includes a large number of opioid peptide which is ligands for numerous types of opioids receptors.

The opioid system interferes in the inhibition of nociceptive transmissions to CNS through:

- The opioid peptides interaction (and opioid drugs) with opioid receptors which causes the penetrability modifications of ionic channels (enhance the K<sup>+</sup> inward and close the Ca channels).
- The neurons hyperpolarization (produce by the ionic permeability modification during of potential of action).
- The blockade of neurotransmitters release and inhibition of the pain impulses transmission (consequence of the neurons hyperpolarization).

The maximum density of opioid receptors is located in all areas of CNS known as be involved in the integration of pain informations. Recently was discovered to the man the opioid receptors which are able to mediate the analgesia to the level of nervous sensory peripheral terminations. More recently was discovered one receptor with a same structure like opioid receptor named opioid-like receptor1 (OLR1) which have a ligand know as orphanin FQ (OPQ) or nociceptin. Further it's demonstrated that the man has a peptide named enkelytine (proenkephalin A) who has an efficient antibacterial action.

The opioids it exercises the analgesic effect through the bonding and the activation of receptors which are made a part from the endogenous opioid system. Depending on the action, the specific opioid receptors the drugs are classified in agonist drugs, partially agonists, mixed agonists-antagonists and the antagonists.

The future researches could be elucidating the pharmacetics and molecular biology of the endogenous opioid system and its opens the way for discovery of new drugs, more selective. The choosing of the drugs could be individualized for each patient endogenous opioid system. Likewise, could be establishing the drugs combinations which can optimize the benefits and minimize the risks on the patients funded out under the treatment.

**Key words:** endogenous opioid system, opioid peptides, opioid receptors, opioid-like receptor.

\*Dr. Mariana Moiceanu, Prof. Dr. D. Dragomir - Clinica de Pediatrie și Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu”, București

## I. Introducere

Substanțele care scad durerea sunt numite analgezice sau analgetice. Deși ambii termeni sunt corecți, în mod obișnuit se preferă termenul de analgezice. Agenții care ameliorează durerea se mai numesc substanțe antinociceptive.

Durerea este un proces fiziologic complex care continuă să fie subiect de cercetare în întreaga lume, scopul acestor cercetări fiind producerea de medicamente noi care să controleze mai eficient durerea. În prezent, durerea severă acută sau cronică este tratată cel mai eficient cu agenți opioizi. Din punct de vedere istoric, analgezicele opioide au fost numite analgezice narcotice. Ad litteram, analgezicele narcotice reprezintă acei agenți care, pe lângă efectul analgezic, induc somnul sau pierderea stării de conștiență (narcoză). Termenul de narcotic a fost asociat cu proprietatea opioidelor de a produce dependență și depresie asupra SNC. În prezent, termenul de analgezic narcotic este considerat eronat atât datorită valorii terapeutice deosebite a opioidelor, a capacității lor de a induce analgezia fără să determine narcoză cât și a faptului că nu toate opioidele produc dependență.

## II. Istoric

Din sucul (opium la greci) sau extrasul lăptos rezultat din semințele capsulei de mac, s-a obținut *Papaver somniferum*, cel mai vechi medicament înregistrat. Scrierile lui Theophrastus, din jurul anului 200 î.Hr., menționează folosirea opiumului în medicină; cu toate acestea, există dovezi că opiumul a fost folosit în cultura sumeriană înainte de anul 3500 î.Hr. Inițial a fost folosit cu scop tonic sau pentru fumat. Farmacistul Surtürner a fost primul care a izolat în 1803 un alcaloid din opium. El a fost numit alcaloid de morfină după *Morpheus*, zeul grec al viselor. Alte substanțe alcaloide importante, care au fost izolate din sucul lăptos de opium extras din mac, sunt Codeina, thebaina și papaverina.

## III. Opiaceu/opioid

Trebuie clarificat modul de folosire a termenului de opiaceu sau opioid. Termenul de opiaceu a fost larg utilizat până în 1980 pentru a descrie orice substanță naturală sau sintetică derivată din morfină. Se poate spune că a fost considerat opiaceu orice compus care era legat structural de morfină. Descoperirea de peptide cerebrale, cu acțiune farmacologică similară cu cea a morfinei, a determinat schimbarea promptă a nomenclaturii. Dacă din punct de vedere structural peptidele cerebrale nu au fost legate cu ușurință de morfină, efectul lor se aseamănă însă cu cel produs de morfină. Această constatare a determinat introducerea termenului de „opioid” care, din punctul de vedere al acțiunii farmacologice, înseamnă opium- sau morfin-like. Prin urmare, opioidele cuprind acele substanțe care au efecte farmacologice morfin-like și anume: grupul larg de alcaloizi de opium, derivații sintetici legați de alcaloizii de opium precum și multe peptide naturale sau sintetice, toate determinând efectele mai sus menționate. Pentru a fi clasificat ca opioid, în plus la efectele farmacologice similare cu ale morfinei, compusul trebuie să fie antagonizat de un antagonist opioid, cum este naloxona.

Efectele complexe ale substanțelor analgezice opioide, atât cele benefice cât și cele nedorite, pot fi descoperite prin cercetarea interacțiunii acestor substanțe cu sistemul opioid endogen. Compușii opioizi și receptorii acestora există pre-

tutindeni, atât în sistemul nervos central și periferic, cât și în alte țesuturi. Sistemele opioide sunt implicate în diverse etape ale desfășurării funcției homeostatice și în mecanismul de control, la fel ca și în procesul de prelucrare a inputului senzorial nociceptiv. Sistemul antinociceptiv implicat în modularea durerii, este el însuși extrem de complex, iar cunoașterea lui este fundamentală pentru înțelegerea efectelor analgezicelor opioide.

## V. Mecanismele analgeziei opioide

Transmiterea impulsului de durere către măduva spinării este reglată printr-un sistem echilibrat de influențe cu efecte de facilitare și de inhibare în circuitele nervoase somato-senzoriale. În periferie, stimulii nociceptivi activează terminațiile periferice ale fibrelor A-delta, (slab mielinizate) și C (nemielinizate). Impulsul este transmis terminațiilor centrale din cornul dorsal al măduvei spinării unde face sinapsă cu neuronii nociceptivi de ordin secund.

Deși compușii opioizi sunt activi și în periferie, ei intervin în analgezia primară prin inhibarea transmisiei nociceptive către SNC. Cel mai mult au fost studiați receptorii opioizi localizați presinaptic și postsinaptic de la nivelul primei sinapse centrale situată în cornul medular posterior al măduvei spinării, astfel:

- Receptorii opioizi localizați în terminațiile nervoase presinaptice scad eliberarea de neurotransmițători excitatori din neuronii nociceptivi, în special din neuronii fibrelor mici A-delta și C din periferie. Această inhibiție presinaptică este datorată efectelor receptorilor opioizi de activare a canalelor ionice în timpul potențialelor de acțiune. În mod caracteristic, opioidele activate conduc la hiperpolarizarea terminațiilor prin deschiderea canalelor de potasiu sau închiderea canalelor de calciu. În acest mod, neuronii hiperpolarizați au probabil mai puține descărcări spontane sau răspunsuri evocate.
- Receptorii opioizi localizați postsinaptic au efecte similare pe neuronii de ordin secund. Hiperpolarizarea determinată de modificările fluxului ionic reduce răspunsul acestor neuroni la input-ul excitator primit de la neuronul nociceptiv primar.

Prin legăturile stabilite, semnalul este transportat de la receptorii opioizi la proteina G inhibitoare. Un receptor opioid poate regla câteva proteine G și, un număr mare de receptori poate activa o singură proteină G. În același mod, o singură proteină G poate regala câțiva efectori și, un singur efecteur poate fi activat de câteva proteine G. Prin aceste mecanisme, poate fi inițiată o cascadă complexă de procese, implicând activarea proteinkinazelor, stimularea genelor și generarea altor neuromodulatori. Aceste procese, la rândul lor, schimbă caracteristicile răspunsului neuronului și pot modifica diferiți receptori sau alte structuri. Interacțiunile și rezultatele acestor procese sunt încă puțin înțelese fapt ce determină continuarea cercetărilor în acest domeniu.

## V. Sistemul opioid endogen și analgesia

Opioidele își exercită efectele analgezice prin legarea și activarea receptorilor care fac parte din sistemul opioid endogen. În mod normal, acest sistem acționează prin

modularea input-ului sensorial determinat de stimulii noxici, reacția fiind accelerată de peptidele endogene neurotransmițătoare. Opioidele mimează și amplifică acțiunea acestor neurotransmițători.

### a. Peptidele opioide endogene

Sistemul opioid endogen include un număr mare de peptide opioide care sunt liganzi pentru numeroase tipuri de receptori opioizi. Aceste peptide au funcții fiziologice diverse astfel că sunt implicate în antinocicepție iar în unele situații pot părea că funcționează ca neurotransmițători, neuromodulatori sau chiar neurohormoni. Unele din aceste peptide apar natural și produc efecte morfin-like; ele pot fi deplasate de pe locurile de legătură prin antagoniști opioizi.

Inițial, cercetătorii au izolat și determinat structura a două pentapeptide care determină efect opioid: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (Met-enkephalina) și Try-Gly-Gly-Phe-Leu (Leu-enkephalina). Compușii au fost numiți enkephaline după grecescul „Kaphale”, termen care se traduce „de la cap”. La scurt timp după aceea au fost identificate alte peptide opioide endogene și anume,  $\beta$ -endorphina, dinorphinele și endomorphinele. Termenul de endorphine derivă din combinarea cuvintelor „endogen” și „morphina”. Prin urmare, peptidele opioide endogene sunt sintetizate din precursori proteici cu structuri complexe. Există precursori proteici pentru fiecare din tipurile majore de peptide opioide.

Au fost bine caracterizate 3 grupuri distincte de peptide opioide endogene: endorfinele, enkefalinele și dinorfinele, care derivă din precursorii polipeptidici: proopiomelanocortin, pro-enkefalina, și prodinorfina. Proopiomelanocortinul (PMOC) este precursor pentru  $\beta$ -endorphină. Conține de asemenea secvența de aminoacizi a hormonului stimulator al melanocitelor și a hormonului adrenocorticotrop. Acest precursor se găsește în special în cortex și nucleul arcuat. Proenkephalina A este precursor pentru Met- și Leu-enkephalina.

Proenkephalin B (prodynorphin) este precursor pentru dinorphin și  $\alpha$ -neendorphin și se distribuie împreună cu proenkephalina. Proteina pronociceptin a fost identificată și conține numai un tip de peptidă activă, în timp ce proteina precursor pentru morphaceptin rămâne să fie identificată.

Mai recent, au fost identificate alte 2 peptide scurte care manifestă o mare afinitate și selectivitate pentru receptori  $\mu$ . Aceste peptide, numite endomorfina 1 și endomorfina 2, produc analgezie puternică și prelungită la animalele de laborator.

În concluzie, opioidele endogene majore sunt următoarele :

#### 1. Beta- endorfinele:

- Cuprind  $\beta$  endorphine și alți hormoni pituitari cum ar fi hormonul adrenocorticotrop (ACTH); sunt derivați din proopiomelanocortin (POMC) și eliberați prin intermediul glandei pituitare.
- Peptidele (POMC) se găsesc de asemenea în creier dar au distribuție mult mai redusă decât enkefalinele și dinorfinele.

#### 2. Enkefalinele:

- Molecula de proenkephalină este clivată producând o serie de enkefaline, incluzând Met-enkefalina și Leu-enkefalina.
- Au distribuție extinsă în: SNC, medulosuprarenală și în plexurile nervoase ale intestinului.

#### 3. Dinorfinele:

- Molecula de prodinorphină produce câteva peptide

lungi, inclusiv dinorfina A și B.

- Au distribuție întinsă în: SNC, medulosuprarenală, și plexurile nervoase ale intestinului.

Peptidele opioide endogene produc analgezie prin interacțiunea cu receptori opioizi spinali și supraspinali, în principal cu cele 3 tipuri principale de receptori:

- $\mu$ (enkefalina și beta-endorfina),
- $\kappa$ (beta-endorfina și dinorfina) și
- $\delta$ (enkefalina și beta-endorfina).

În mod preferențial, enkefalinele interacționează cu receptorii  $\delta$ , dinorfinele interacționează cu receptorul  $\kappa$ , iar endorfinele se leagă atât de receptorii  $\mu$  cât și de receptorii  $\kappa$  având afinitate comparabil egală față de cei 2 receptori.

Interacțiunea peptidelor opioide (și medicamentelor opioide) cu receptori opioizi conduce la hiperpolarizarea neuronului urmare a modificărilor de permeabilitate ale canalelor ionice ( crește pătrunderea  $K^+$  și se închide canalul de  $Ca^{2+}$ ). Se consideră că există o interacțiune directă între proteina G și canalele ionice de  $K^+$  și  $Ca^{2+}$ .

Cercetările efectuate pe parcursul ultimilor 30 ani au început doar să elucideze rolul fiziologic al acestor peptide și al receptorilor cât și interacțiunile acestora.

### b. Receptorii opioizi

Receptorii opioizi sunt proteine de care se leagă peptidele opioide și inițiază răpunșurile biologice. Ei au 2 moduri de a reacționa:

- reacția primară de recunoaștere specifică a moleculelor semnal (afinitate) și
- reacția secundară prin care determină un răspuns specific (activitate intrinsecă).

Există 3 tipuri „clasice” de receptori opioizi bine definiți, cunoscuți de peste 20 ani, respectiv  $\mu$ ,  $\delta$  și  $\kappa$ . Recent, receptorii  $\mu$ ,  $\delta$  și  $\kappa$  au fost clonați iar secvența lor ADNc oferă informații importante cu privire la structura și funcția receptorilor. Porțiunile din receptor cu cea mai mare asemănare sunt cele 7 porțiuni transmembranare precum și buclele intracelulare. Diferențele apar în zonele amino și carboxi-terminale de la al 2-lea și al 3-lea lanț extracelular. Mai recent, a fost identificat ADNc care codifică receptorul „orfan” sau grad înalt de asemănare cu receptorii opioizi clasici; structura de bază a acestui receptor a fost numită ORL1 (opiod receptor-like).

Nomenclatura adoptată recent clasifică cele 3 tipuri de receptori opioizi, în ordinea în care ei au fost clonați, astfel:

- receptorii opioizi delta sunt receptorii OP,
- receptorii opioizi kappa sunt receptorii OP2 și
- receptorii opioizi mu care sunt receptorii OP3.

În SNC există 4 tipuri principale de receptori opioizi denumiți  $\mu$  (pentru morfină),  $\kappa$ ,  $\delta$  și  $\sigma$ . În prezent, există dovezi farmacologice că fiecare receptor prezintă subtipuri și, în plus, s-a acceptat că sunt tipuri noi de receptori opioizi, mai puțin bine caracterizați și anume:  $\epsilon$ ,  $\lambda$ ,  $\iota$ ,  $\zeta$ .

Densitățile maxime ale receptorilor opioizi sunt situate în toate zonele SNC cunoscute ca fiind implicate în integrarea informației de durere și anume: encefal, nucleii talamici, măduva spinării, hipotalamus și sistemul limbic. Receptorii opioizi au fost de asemenea identificați și în periferie.

Receptorii  $\mu$ ,  $\kappa$  și  $\delta$  determină, prin intermediul unei proteine de legare (Gi) inhibarea activității adenilciclazei, activarea unui receptor cuplat cu canalul de  $K^+$  și inhibarea canalelor de  $Ca^{2+}$  voltaj dependente. Ultimele două mecanisme sunt considerate responsabile pentru blocarea eliberării de neurotransmițători și a transmiterii impulsului de durere.

În funcție de acțiunea asupra receptorilor opioizi specifici, medicamentele sunt clasificate în medicamente agoniste, parțial agoniste, agonist-antagoniste mixte și antagoniste după cum urmează:

- agonist este medicamentul care se leagă și stimulează receptorul opioid fiind capabil să producă răspuns maxim al receptorului;
- medicamentul antagonist se leagă de receptorul opioid însă nu stimulează receptorul opioid și poate, din contră, să blocheze efectul opioidului agonist;
- parțial agonist este medicamentul care stimulează receptorul opioid însă are efect de plafon, adică produce un răspuns submaximal comparativ cu un agonist;
- agonist-antagonist mixt: dacă inițial s-a considerat că aceste medicamentele ar fi slab antagoniste pe un receptor (receptor  $\mu$ ) și cu efect agonist complet pe alt receptor (receptor  $\kappa$ ), în prezent se pare că aceste medicamente au efect agonist parțial pe ambii receptori, ca urmare, termenul „agonist-antagonist mixt” este considerat învechit.

Prin urmare, activarea receptorului de o substanță cu efect agonist inițiază acțiune farmacologică (tabelul 1), în timp ce substanțele antagoniste ocupă receptorul fără să producă reacția acestora.

Capacitatea complexului medicament-receptor de a iniția efect farmacologic se definește ca activitate intrinsecă a medicamentului. Activitatea intrinsecă este mai departe descrisă ca fiind efectul bine definit produs prin ocuparea receptorului de substanța opioidă. Medicamentele agoniste sunt cele care se leagă și stimulează receptorii opioizi producând răspuns maxim al acestora. Substanțele parțial agoniste au activitate intrinsecă submaximală și intră în competiție cu un agonist pur pentru ocuparea locurilor pe un receptor opioid. Gradul în care ele intră în competiție este determinat de afinitatea lor pentru receptor.

În practica clinică cel mai frecvent sunt folosite analgezicele opioide care se leagă selectiv de receptorul  $\mu$  și

sunt numite  $\mu$ -agoniste. Morfina este considerată prototipul analgezicului  $\mu$ -agonist. Cu toate că există numeroase asemănări între morfina și alți  $\mu$  agonști, medicamente pot produce efecte variate în funcție de particularitățile pacientului. De exemplu, dacă tratamentul cronic cu un medicament  $\mu$ -agonist al unui pacient este înlocuit cu un alt medicament agonist, durerea poate fi adesea controlată cu cel de al doilea medicament chiar dacă potența acestuia este mai redusă față de primul agonist și, în plus, pot fi diferențiate atât tipul cât și severitatea efectelor secundare neanalgezice ale acestor substanțe. Această observație, cunoscută acum ca toleranță încrucișată incompletă, sugerează că agonști  $\mu$  nu acționează pe receptori identici.

Studiile farmacologice mai perfecționate au demonstrat că există cel puțin 2 receptori  $\mu$ , care au fost etichetați receptori  $\mu_1$  și  $\mu_2$ . După clonarea receptorului  $\mu$  MOR-1, cercetătorii au emis posibilitatea că există alele diferite ale genei de codificare pentru MOR-1 și diferite fenotipuri ale aceleiași gene, ipoteze care s-au bazat pe polimorfismul unui singur nucleotid (așa-numitele variante de îmbinare). Studiile au confirmat existența alelelor diferite în populație și cartografierea fragmentelor de gene codificate a stabilit existența acestui polimorfism. În prezent au fost identificate 15 variante de îmbinări ale genei originale care codifică receptorul  $\mu$  (Oprm) și cel puțin 10 dintre ele au arătat selectivitate și afinitate importantă pentru opioidele  $\mu$ . Pare că receptorul  $\mu$  cuprinde de fapt fără exagerare duzini de versiuni în cadrul populației. De asemenea, la același individ, diferiți agonști  $\mu$  pot conduce la efecte clinice variate în funcție de forma predominantă a receptorului care este particulară individului.

Studiile recente în care au fost folosite doze foarte scăzute de antagonști  $\mu$ , au identificat un fapt paradoxal: la doze reduse antagonștii sunt de fapt analgezice și inversează toleranța opioidă. În combinație cu un medicament  $\mu$ -agonist aceste substanțe conduc la sporirea analgeziei. Aceste descoperiri au sugerat că receptorul opioid, care este recunoscut în mare măsură ca mediator al procesului inhibitor, poate exista într-o formă în care este excitator. Receptorul opioid excitator

Tabel I

Clasificarea receptorilor opioizi

Receptor	Agonistul prototip	Localizare în SNC	Efecte
$\mu$	Morfina, Fentanil, Meperidina, Codeina, Metadona, Hidromorfon.	Creier (Lamine III și IV ale cortexului, talamus, substanța cenușie periaeductală); Măduva spinării (substanța gelatinoasă)	$\mu_1$ : analgezie supraspinală, dependență; $\mu_2$ : depresie respiratorie, inhibarea motilității gastrointestinale, bradicardie ++, sedare.
$\kappa$	Ketocyclasine, dynorfina, butorfanol	Creier (hipotalamus, substanța cenușie periaeductală, claustrum); Măduva spinării (substanța gelatinoasă)	Analgezie spinală, sedare++++, mioză, inhibarea eliberării hormonului antidiuretic
$\delta$	Enkephaline, DADL	Creier (nucleii pontini, amigdala, bulbi olfactivi, cortex)	Analgezie, euforie
$\sigma$	N-allylnormetazocine phencyclidine, ketamine?		Disforie, halucinații, stimulare psihomotorie

este blocat de doze foarte mici de antagonist. Cercetarea mai departe a acestui mecanism poate conduce în practica clinică la asocierea antagoniștilor în doze foarte mici.

Mai recent, a fost descoperit un receptor cu structură similară receptorului opioid. Acest receptor a fost clasificat ca receptor opioid-like 1 (ORL1). Ligandul natural a fost denumit orfanin FQ (OFQ), sau nociceptin. Fiziologia acestui sistem este încă puțin cunoscută. Pare să fie implicat în modularea centrală a durerii dar nu pare să fie implicat în depresia respiratorie.

## VI. Implicații clinice

În viitor este posibil ca, prin determinarea receptorului opioid predominant, să se stabilească „tipul” de pacient și astfel, să se poată selecta medicamentul cu efectele cele mai favorabile pentru pacient. Pentru a optimiza activitatea sistemului opioid, pentru unii pacienți se poate prefera combinarea opioidelor (în literatură se menționează că unii clinicieni au încercat empiric astfel de combinații terapeutice). Este posibil ca cercetările să permită realizarea unor opioide care să activeze sistemul antinociceptiv fără implicarea unor sisteme cerebrale care creează probleme persoanelor predispușe genetic la dependență.

Cercetările privind interacțiunea dintre fiziopatologia durerii specifice și sistemele opioide ar putea să explice fenomenul de sensibilitate opioidă slabă și să permită dezvoltarea unor terapii care să transforme un răspuns slab al pacienților într-unul benefic. Studiile au arătat deja faptul că durerea neuropatică este relativ slab responsivă la terapia opioidă în comparație cu alte tipuri ale durerii, fenomen ce este datorat, cel puțin în parte, implicării receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA) în patogeniza durerii neuropatice. La animalele de laborator s-a constatat că prin activarea receptorului NMDA a diminuat sensibilitatea receptorului opioid iar blocarea receptorului NMDA inversează toleranța opioidă. Cercetarea în continuare a acestor interacțiuni ar putea realiza combinații medicamentoase folositoare sau ar putea descoperi tratamentul opioid adecvat pacientului cu responsivitate opioidă redusă.

Dacă receptorii continuă să fie identificați și caracterizați, ar putea crește posibilitatea de dezvoltare a agenților selectivi puternici. Aceste medicamente pot să aibă efecte secundare mai puține sau indicații terapeutice mai precise. De exemplu, unele substanțe au afinitate mai mare pentru receptorii  $\mu$  sau  $\kappa$  și deci se poate considera că acționează diferit pe tractul gastrointestinal. Cunoștințele dobândite până în prezent privind modul complex de implicare a sistemului opioid în analgezie, trebuie să stea la baza alegerii tratamentului potrivit situațiilor clinice diferite. Rotația opioidelor este o acțiune de schimbare a medicamentelor opioide în efortul de a-1 stabili pe acela care realizează cel mai mare echilibru favorabil între analgezie și efecte secundare și, de asemenea, constituie o modalitate rațională de abordare terapeutică adaptată numeroaselor fenotipuri de receptori  $\mu$ .

## VII. Mecanismele opioide periferice

Recent, la om s-au descoperit receptori opioizi care sunt capabili să medieze analgezia la nivelul terminațiilor nervoase senzoriale periferice. Peptidele opioide care predomină în periferie sunt endorfinele și enkefalinele. Experiențele farmacologice indică faptul că, trăsăturile caracteristice receptorilor

localizați în periferie sunt foarte asemănătoare cu cele ale receptorilor situați în creier. S-a constatat că sistemul opioid periferic interacționează cu funcțiile imune. Astfel, în timpul inflamației, peptidele opioide secretate de celulele imune pot activa receptorii opioizi din terminațiile nervoase senzoriale inhibând nocicepția. În plus, s-a arătat că omul este posesorul unei peptide numită enkelytin (proenkefalin A) care are acțiune antibacteriană eficientă. A fost sugerat că semnalele imune sau neuronale conduc la accelerarea clivării proteolitice a proenkefalinei, determinând astfel, eliberarea simultană atât de peptide opioide cât și de enkelytin. Aceste descoperiri au conturat un nou concept privind controlul intrinsec al durerii potrivit căruia mecanismele tradiționale de control al durerii intervin în sistemul imun și sunt implicate în escaladarea numeroaselor reacții de combatere a mecanismelor patologice. Cercetările continuă cu privire la efectele posibile ale substanțelor opioide asupra sistemului imun.

Existența acestor mecanisme opioide periferice a sugerat potențiala eficiență a administrării periferice a medicamentelor opioide. De exemplu, unele cercetări controlate placebo au demonstrat că dozele relativ mici de morfină administrate la locul leziunii periferice (ex. în spațiul articular după intervenție chirurgicală) produc analgezie. Alte studii sugerează că au fost obținute rezultate similare prin aplicarea topică a morfinei pe rănilor dureroase, rezultând că această cale este independentă de cea sistemică. Se continuă cercetările pentru clarificarea eficienței administrării periferice a medicamentelor opioide.

## VII. Concluzii

Modularea fiziologică a stimulilor nociceptivi implică un sistem endogen complex care integrează acțiunile numeroșilor receptori opioizi cu peptidele opioide endogene. Interacțiunea sistemului opioid endogen cu substanțele opioide administrate în scop terapeutic este la fel de complexă. Cercetările viitoare ar putea să elucideze farmacologia și biologia moleculară a sistemului opioid endogen și să deschidă calea pentru descoperirea de medicamente selective noi. Selectarea medicamentelor administrate ar putea să fie individualizată sistemului opioid propriu al pacientului și astfel, terapia să fie mult mai eficientă; de asemenea, s-ar putea stabili variate combinații medicamentoase noi care să optimizeze beneficiile și să minimizeze riscurile pentru pacientul aflat în tratament.

## BIBLIOGRAFIE

1. Corbett A., McKnight S., Henderson G.- Opioid receptors: <http://tocris.com/opioidrev.htm>, 1999.
2. Hain R.-The pharmacological management of paediatric procedure-related cancer pain. În: Lioffi C.(ed.): Procedure-related Cancer Pain in Children, cap 3, p.90-93, Radcliffe Medical Press, 2002.
3. Koo P.J., Pharm.D-Pharmacology of Opioid Analgesics: <http://www.ucsf.edu>. 2001.
4. Medicinal Chemistry of CNS Active Agents: <http://pharmacy.uiowa.edu>.
5. Mungiu O.C.-Analgezie. În: Mungiu Ostin C.(ed.): Tratat de algeziologie, cap.10, p. 365-374, Ed. Polirom 2002.
6. Yaster M. Kost-Byerly S. Maxwell L.G.-Opioid Agonists and Antagonists. În: Schechter NL, Berde BC (eds); Pain in Infants, Children and Adolescents, cap. 12, p. 181-188, Lippincott Williams& Wilkins, 2003.