

Υποδοχείς Οπιοειδών

ΓΕΩΡΓΙΑ ΑΝΙΣΟΓΛΟΥ-ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΟΥ

Τα τελευταία 20 χρόνια, έγιναν τεράστιες πρόοδοι στην κατανόηση του τρόπου δράσης των οπιοειδών, παρ' όλο που το όπιο -το απόσταγμα της μήκωνος της υψοφόρου (*papaverum somniferum*)- χρησιμοποιείται εδώ και 5.000 χρόνια. Οι Σουμέριοι αναφέρουν στην φαρμακοποιία τους την παπαρούνα σαν φυτό της χαράς "HU QIL". Αναφέρεται στον πάπυρο του Evers (1550 π.Χ.). Ο Όμηρος αναφέρει τις ενέργειες του οπίου και στην Ιλιάδα και στην Οδύσσεια (νηπενθές τ' αχολόν τε, κακόν επίληθον απάντων). Στα 1803 ο Serturmer απομόνωσε από το όπιο ένα αλκαλοειδές, που το ονόμασε μορφίνη από τον Μορφέα, τον Έλληνα θεό των ονείρων.

Από το 1954 οι Beckett και Casy² πρότειναν μια πειραματική κατασκευή για έναν υποδοχέα των οπιοειδών, γιατί παρατήρησαν ότι μόνο το αριστερόστροφο ισομερές της μορφίνης ήταν δραστικό και γιατί τα περισσότερα οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα μοιάζουν στην κατασκευή.

Το μεγάλο βήμα στην κατανόηση του μηχανισμού δράσης της μορφίνης έγινε, όταν σε ιστούς πειραματοζώων ανακαλύφθηκε ένας στερεοειδικός υποδοχέας των οπιοειδών³. Η εντόπισή του στο ΚΝΣ, στην συναπτική μεμβράνη, έδειξε ότι εμπλέκεται σε γεγονότα της σύναψης. Επειδή οι διάφοροι αγωνιστές ανταγωνιστές, προκαλούν διαφορές επιδράσεις υπέθεσαν ότι μπορεί να υπάρχουν περισσότεροι από ένας υποδοχείς^{4,5}. Έτσι αυτοί απομονώθηκαν το 1973⁶, στα 1974 διαπιστώθηκε η ύπαρξή τους στον εγκέφαλο⁷ ανθρώπων και πιθήκων και στα 1976 στον Ν.Μ.⁸. Στα 1976 χορηγήθηκε υπαραχνοειδώς μορφίνη σε πειραματόζωα και παρατηρήθηκε αναλγησία⁹. Στα 1976 3 υποδοχείς ονομάστηκαν μ (ή mu) από την μορφίνη κ από την κετοκυκλοζοκίνη και σ από το SKF 10.047¹⁰.

Έτσι τα οπιοειδή όπως και διάφορα άλλα φάρμακα, ορμόνες και νευροδιαβιβαστές, προκαλούν τις επιδράσεις τους δρώντας σε υποδοχείς, που βρίσκονται στις εξωτερικές επιφάνειες των κυττάρων, στα όργανα στόχους.

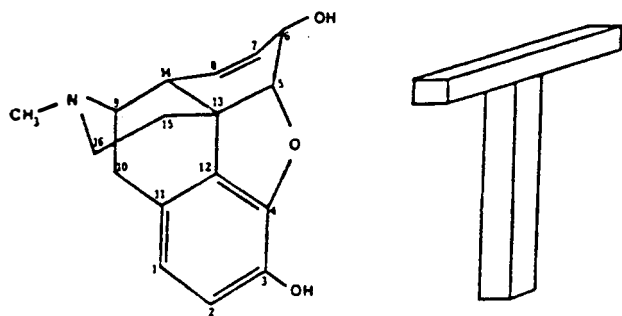
Μετά την ανακάλυψη των υποδοχέων των οπιοειδών, για πολλά χρόνια έμεινε αναπάντητο το ερώτημα, γιατί να υπάρχουν στο ΚΝΣ υποδοχείς των οπιοειδών (π.χ. για την μορφίνη), αφού τα αλκαλοειδή αυτά δεν βρίσκονται φυσιολογικά στον οργανισμό του ανθρώπου ή των ζώων και δεν υπάρχει καμιά φυλογενετική σχέση μεταξύ αυτών και της παπαρούνας. Η παρουσία σε όλα τα σπονδυλωτά

ειδικών υποδοχέων των οπιοειδών δείχνει την ύπαρξη μέσα στον εγκέφαλο μιας ουσίας που μοιάζει με τη μορφίνη, πιθανόν ενός νευροδιαβιβαστή, που δρα σ' αυτές τις περιοχές. Πράγματι οι Hughes και Kösterlitz¹¹, το 1975 απομόνωσαν από τον εγκέφαλο χοίρων παράγοντα σαν τη μορφίνη που είναι μίγμα δύο πενταπεπτιδίων (τυροσίνη-γλυκίνη-γλυκίνη-φαινυλαλανίνη-μεθειονίνη και τυροσίνη-γλυκίνη-γλυκίνη-φαινυλαλανίνη-λευκίνη). Τα ονόμασαν εγκεφαλίνες από τις ελληνικές λέξεις εντός του εγκέφαλου. Η κατανομή των εγκεφαλινών μέσα στον εγκέφαλο, είναι ανάλογη με την συγκέντρωση των υποδοχέων των οπιοειδών. Τώρα είναι ξεκάθαρο ότι υπάρχουν 3 οικογένειες φυσικών ή ενδογενών-οπιοειδών πεπτιδίων, οι εγκεφαλίνες, οι ενδορφίνες και οι δυνορφίνες που προέρχονται από 3 διαφορετικές προορμόνες, την προεγκεφαλίνη την προοπιομελανοκορτίνη και την προδυνορφίνη¹².

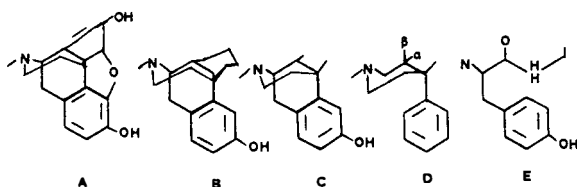
ΑΠΟΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Υπάρχουν αρκετές αποδείξεις που υποστηρίζουν ότι υπάρχουν υποδοχείς οπιοειδών. Αυτές είναι.

1. Σχήμα των οπιοειδών. Όλοι οι αγωνιστές των οπιοειδών υποδοχέων έχουν βασικές ομοιότητες στην μοριακή αρχιτεκτονική τους. Είναι αλκαλοειδή του φαινανθρενίου που έχουν διάφορες πλαϊνές ομάδες, γύρω από έναν βασικό πυρήνα. Αυτός ο βασικός πυρήνας έχει σχήμα T, όπου το οριζόντιο τμήμα είναι πιπεριδίνη και το κάθετο φαινύλιο¹³. (Εικόνες 1,2). Ακόμη υπάρχουν μερικά βασικά δομικά συστατικά όπως το αλκοολικό OH και το πρωτονιομένο άζωτο (θετικώς φορτισμένο N). Ο πυρήνας αυτός προσαρμόζεται απ' ευθείας στον υποδοχέα όπως το «κλειδί στην κλειδαριά». Όσον αφορά τα ενδογενή οπιοειδή, με την πρώτη ματιά φαίνεται ότι δεν έχουν την ίδια μοριακή δομή και διαμόρφωση με τα οπιοειδή, γιατί η μία ένωση είναι ένα αλκαλοειδές με δύσκαμπτο μόριο, ενώ η άλλη ένωση είναι ένα πενταπεπτιδίο με εύκαμπτο μόριο. Αν δούμε όμως την διαδοχή των αμινοξέων, θα δούμε ότι στην άκρη του πενταπεπτιδίου υπάρχει τυροσίνη — όλα τα ενδογενή οπιοειδή αρχίζουν με τυροσίνη — η οποία έχει σχήμα T (εικόνα 2) — και ελεύθερη αμινοομάδα, η οποία επειδή



Εικόνα 1: Το μόριο της μορφίνης που έχει σχήμα T.



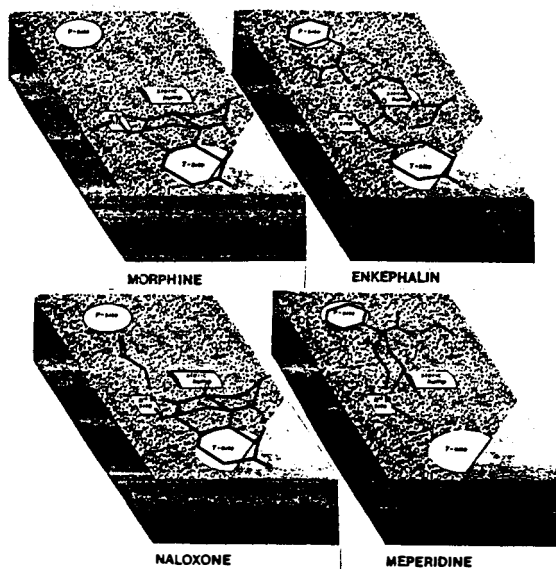
Εικόνα 2: Προοδευτική απομάκρυνση των δακτυλίων από το μόριο της μορφίνης (Α) που έχει πέντε δακτυλίους, την μετατρέπει σε μορφινάνη (Β) με 4 δακτυλίους, σε βενζομορφάνη (Γ) με 3 δακτυλίους, σε φαινυλπυπεριδίνη (Δ) με 2 δακτυλίους και σε τυροσίνη (Ε) με 1 δακτύλιο¹¹.

είναι ελεύθερη σε φυσιολογικό pH, είναι θετικώς φορτισμένη (πρωτονιομένη).

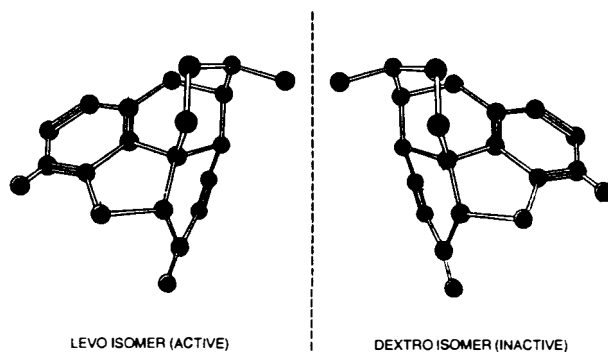
Γενικά είναι αποδεκτό ότι για να δράσει ένα οπιοειδές πρέπει να έχει το βασικό του άζωτο σε πρωτονιομένη μορφή¹⁴. Οποιαδήποτε άλλη θέση και αν είχε η τυροσίνη στο μόριο της εγκεφαλίνης το άτομο του N θα συμμετείχε σε αμιδικό δεσμό και έτσι δε θα μπορούσε να δώσει NH₃ σε φυσιολογικό pH. Έτσι οι εγκεφαλίνες έχουν στην άκρη ένα υπόλοιπο τυραμίνης, την τυροσίνη η οποία έχει σχήμα T (εικόνα 2) και της οποίας η πρωτονιομένη αμινοομάδα σε φυσιολογικό pH αποτελεί το σημείο αλληλεπίδρασης της εγκεφαλίνης με τον υποδοχέα. Υπάρχει διαφορά εφαρμογής στον υποδοχέα των ενδογενών και εξωγενών οπιοειδών. Τα ενδογενή οπιοειδή προσαρμόζονται με τον μηχανισμό «φερμουάρ» (Zipper). Στην αρχή ενώνεται το N της τυροσίνης με μια ορισμένη περιοχή του υποδοχέα, στη συνέχεια αλλάζει η διαμόρφωση του μερικά ενωμένου φαρμάκου, που τελικά οδηγεί στην προσαρμογή του υπολοίπου τμήματος στις αντίστοιχες περιοχές του υποδοχέα. Στην (εικόνα 3) βλέπουμε πως ενώνεται η μορφίνη, η εγκεφαλίνη, η ναλοξόνη και η μεπεριδίνη με τους υποδοχείς.

2. Στερεοειδικότητα.

Τα περισσότερα οπιοειδή υπάρχουν ε 2 οπτικά ισομερή² είναι δηλαδή μόρια που το ένα είναι το είδωλο του άλλου σε καθρέφτη, είναι απαράλλαχτα στην χημική κατασκευή,



Εικόνα 3: P= σημείο δέσμευσης των μη υδροξυλιωμένων αρωματικών δακτυλίων, όπως είναι η μεπεριδίνη και η εγκεφαλίνη. N⁺-περιοχή που δεσμεύει τα ιόντα N. T- περιοχή όπου δεσμεύεται ο βασικός πυρήνας σχήματος T. Steric rump-ύβος για τους ανταγωνιστές.

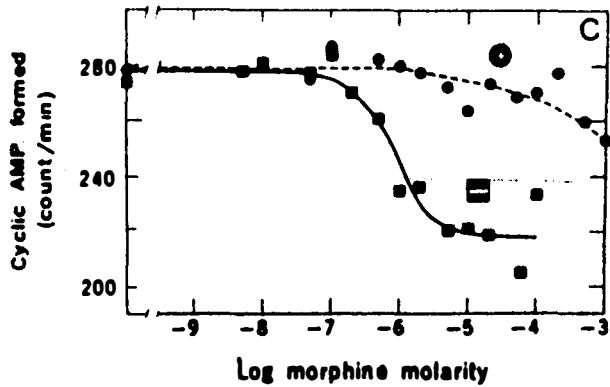


Εικόνα 4: Τα 2 οπτικά ισομερή ενός οπιοειδούς.

αλλά δεν μπορεί να μπει το ένα πάνω στο άλλο στον χώρο (όπως το αριστερό και δεξί χέρι) (εικόνα 4). Συνήθως μόνο το αριστερόστροφο ισομερές προκαλεί τις επιδράσεις των οπιοειδών. Δηλαδή η δράση είναι στερεοειδική. Στην εικόνα 5 βλέπουμε ότι μόνο η (-) μορφίνη ελαττώνει την παραγωγή του cAMP και στην εικόνα 6 βλέπουμε ότι η (-) μορφίνη προκαλεί μεγαλύτερη αναλγησία από την (+) μορφίνη με πολύ μικρότερη δόση¹⁵.

3. Σχέση χημικής δομής και φαρμακολογικής δράσης. (structure activity relationship) SAR

Α. Όλα τα οπιοειδή έχουν μερικά κοινά χαρακτηριστικά, τα οποία έχουν κάποια ορισμένη μεταξύ τους σχέση στο χώρο¹⁴.



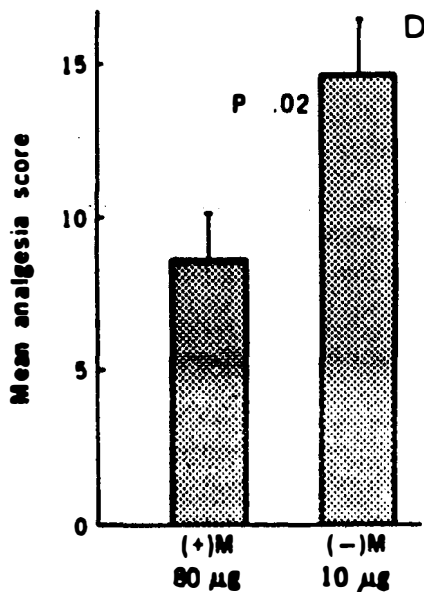
Εικόνα 5: Αδρανοποίηση της παραγωγής του cAMP από την (-) μορφίνη ενώ η (+) μορφίνη δεν έχει επίδραση¹⁵. (Τα οπιοειδή ελαττώνουν την παραγωγή του cAMP.)

Αυτά είναι

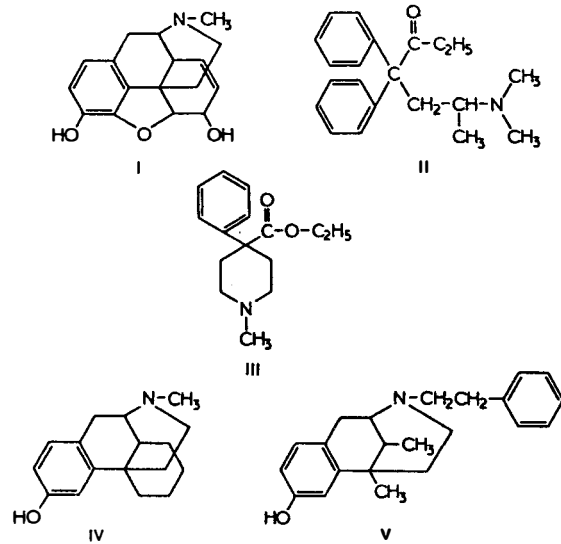
- α. Ένα βασικό τριτοταγές N με ενωμένη συνήθως, μια μεθυλομάδα.
- β. Ένα κεντρικό τεταρτοταγές άτομο C
- γ. Ένα φαινύλιο ενωμένο με το κεντρικό τεταρτοταγές άτομο C.
- δ. Μια άλυσσο από 2 άτομα C που ενώνει το βασικό κέντρο (N) με το κεντρικό τεταρτοταγές άτομο C για μέγιστη δραστηριότητα.

Στην εικόνα 7 φαίνονται τα χαρακτηριστικά αυτά σε μερικά φυσικά και συνθετικά οπιοειδή.

Β. Ακόμη οι διαφοροί αγωνιστές των οπιοειδών μπορούν να μετασχηματισθούν με μικρές τροποποιήσεις του μορίου τους σε μόρια που είναι περισσότερο (dilandid) ή λιγότερο



Εικόνα 6: Αναλγησία μετά από χορήγηση (-) και (+) μορφίνης στην φαιά ουσία περί των υδραργό επιμύων.

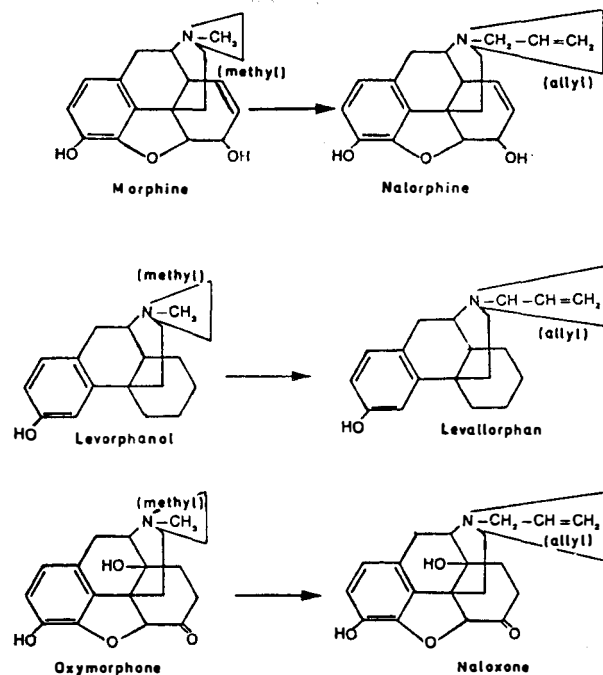


Εικόνα 7: I μορφίνη. II μεθαδόνη. III πεθιδίνη. IV λεβορφανόλη. V φαιναζοσίνη.

(κωδεΐνη) δραστικά ή δενέχουν καμμία δράση ή ανταγωνίζονται τις δράσεις της μορφίνης. Η αντικατάσταση π.χ. του CH₃ (μεθυλίου) στο N⁺ της μορφίνης από CH₂-CH=CH₂ (αλλυλική ομάδα), την μετατρέπει σε ναλορφίνη, έναν ισχυρό ανταγωνιστή¹⁶ (εικόνα 8).

Εστεροποίηση του φαινολικού υδροξυλίου (C₃) ελαττώνει την αναλγητική δράση.

Εστεροποίηση του αλκοολικού υδροξυλίου (C₆) αυξάνει την δράση.



Εικόνα 8: Μετατροπή των διαφόρων οπιοειδών αγωνιστών σε ανταγωνιστές, όταν η μεθυλική ομάδα (-CH₃) αντικατασταθεί με αλλύλιο (-CH₂-CH=CH₂).

Εντόπιση υποδοχέων των οπιοειδών στον εγκέφαλο¹⁸

Κυρίως μ	Κυρίως δ	μ και δ
Φλοιός, περιοχή I/IV θάλαμος υποθάλαμος ιπλόκαμπος φαιά ουσία περί τον υδραγωγό	Φλοιός περιοχή II, III, V Αμυγδαλή Επικληνής πυρήν.(Accumbens) Πυρήνες της γέφυρας	Φλοιός, περιοχή VI Μονήρης δεσμίδα (tractus solitarius) Μεικτός πυρήνας (n Ambiguous)

Πίνακας 1.

Αν το τριτοταγές N γίνει τεταρτοταγές, εξαφανίζεται η δράση.

Όλα αυτά σημαίνουν ότι οι διάφορες επιδράσεις ίσως γίνονται μέσω των ίδιων υποδοχέων¹⁷.

ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

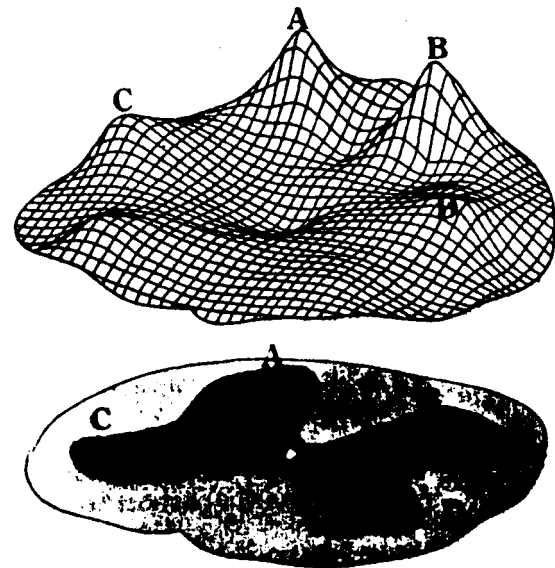
Οι υποδοχείς των οπιοειδών βρίσκονται σε νευρικές κατασκευές και νευρικές οδούς που έχουν σχέση με τον πόνο. Ακόμη βρίσκονται σε νευρικά στοιχεία, ορισμένων λείων μυϊκών ινών θηλαστικών όπως είναι ο ειλέος ινδικού χοιριδίου, ο σπερματικός πόρος μύς. Έτσι στον εγκέφαλο εντοπίζονται στον θάλαμο (πίνακας 1)¹⁸, στον υποθάλαμο, στον ιπλόκαμπο, στη φαιά ουσία περί τον υδραγωγό (κυρίως οι μ υποδοχείς), στον φλοιό, περιοχές II, III, V, στην αμυγδαλή, στους πυρήνες της γέφυρας, στον επικληνής πυρήνα (n. Accumbens) κυρίως οι δ υποδοχείς.

Η εντόπισή τους εκτιμήθηκε με την χρήση ραδιοσημασμένων αγωνιστών και βρέθηκε ότι αυτοί είναι κατανομημένοι παράλληλα με την παλαιοθαλαμική οδό του πόνου¹⁹ και σε περιοχές του εγκεφάλου που είναι μέρος του λιμβικού συστήματος (limbic system) και ενέχονται σε μεγάλο βαθμό στην συγκινησιακή συμπεριφορά. Αν και οι περιοχές αυτές δεν έχουν σχέση με την αντίληψη του πόνου, όταν σε πειραματόζωα ερεθίζονται με ηλεκτρισμό περιοχές του λιμβικού συστήματος, το ζώο δείχνει φοβισμένο σαν να πονά. Αυτές οι περιοχές του εγκεφάλου φαίνεται ότι έχουν σχέση με το συγκινησιακό (emotional) στοιχείο του πόνου και επομένως με τις επιδράσεις ευφορίας των οπιοειδών.

Στο στέλεχος του εγκεφάλου, είναι εντοπισμένοι σε μεγάλο βαθμό στον μονήρη πυρήνα και έτσι εξηγείται γιατί τα οπιοειδή καταστέλλουν τον βήχα. Ακόμη βρίσκονται στο έδαφος της 4ης κοιλίας όπου τα οπιοειδή προκαλούν αναπνευστική καταστολή ναυτία και εμετο. Υποδοχείς των οπιοειδών υπάρχουν στον εγκέφαλο όλων των σπονδυλωτών, αλλά δεν υπάρχουν στα ασπόνδυλα. Στον N.M. εντοπίζονται στην πηκτωματώδη ουσία των οπισθίων κεράτων του N.M.²⁰ στις περιοχές I, II, III κατά Rexed²¹ και λιγότερο στην λευκή ουσία.

Στην εικόνα 9 φαίνεται η κατανομή ραδιοσημασμένης μορφίνης στον N.M. πιθήκων²².

Εκτός από το ΚΝΣ υποδοχείς των οπιοειδών υπάρχουν και στην περιφέρεια όπως στο ήπαρ, στην καρδιά στις λείες μυϊκές ίνες, στους καρωτιδικούς χημειοϋποδοχείς, στους πνευμονικούς J υποδοχείς, στα φαγοκυτταρικά λεμφοκύτταρα και στα T λεμφοκύτταρα¹⁸.



Εικόνα 9: Κατανομή ραδιοσημασμένης μορφίνης στην πηκτωματώδη ουσία των οπισθίων κεράτων του N.M. πιθήκων²². A και B περιοχές μεγάλης συγκέντρωσης. Και C περιοχές μικρότερης συγκέντρωσης.

ΥΠΟΔΙΑΙΡΕΣΗ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Από τα πειράματα του Martin και συνεργατών¹⁰ σε σκύλους, διαπιστώθηκε η ύπαρξη τριών υποδοχέων των οπιοειδών μ, κ, και σ. Οι δύο πρώτοι έχουν σχέση με την αναλγησία η οποία είναι γενικευμένη για τον μ αγωνιστή, αλλά ραχιαία για τον κ αγωνιστή. Δεν υπάρχει διασταυρούμενη ανοχή μεταξύ τους.

Ο τρίτος υποδοχέας σ για το SKF 10.097 (αλλυνορ μετα-

ζοκίνη) δεν έχει σχέση με την αναλγησία, αλλά συνδέεται με τις ψυχομιμητικές δραστηριότητες των οπιοειδών.

Ο επόμενος υποδοχέας που περιγράφηκε ήταν ο δ²³ στον οποίον έχει εκλεκτικότητα το ενδογενές οπιοειδές πεπτίδιο λευ-εγκεφαλίνη.

Ο τελευταίος υποδοχέας ε, είναι ακόμη ένα αίνιγμα. Σε μερικές περιπτώσεις η β-ενδορφίνη, ουσία που θεωρείται ότι δρα τον ε υποδοχέα, φαίνεται ότι έχει αγωνιστική δραστηριότητα σε οπιοειδείς υποδοχείς που δεν μοιάζουν με τους υποδοχείς της μορφίνης και την οποία δραστηριότητα ανταγωνίζονται οι κ αγωνιστές²⁴. Αν αυτός είναι ένας άλλος υποδοχέας ή είναι μια έλλειψη επί πλέον μ υποδοχέων σ' αυτές τις περιοχές τις ευαίσθητες στις β-ενδορφίνες²⁵ είναι υπό συζήτηση. Ανάλογα με τις ουσίες που δεσμεύονται στους υποδοχείς αυτοί υποδιαιρούνται επί πλέον (πίνακας 2 1988 και πίνακας 3 1993)

μ-υποδοχέας

Ονομάστηκε έτσι από τη μορφίνη, με την οποίαν έχει μεγάλη συγγένεια. Ενδογενείς ουσίες γι' αυτόν είναι η β-ενδορφίνη και η μετ εγκεφαλίνη. Υποδιαιρείται στις μι και μ₂ υποομάδες και αυτό βασίζεται στην ανακάλυψη 2 καταστάσεων συγγένειας με τον υποδοχέα²⁷ και στην εκλεκτικότητα που δείχνει ένας ανταγωνιστής, η ναλοξοναζίνη για τον μι, υποδοχέα με τον οποίον έχει μεγαλύτερη συγγένεια²⁸. Για τον μι υποδοχέα εκλεκτικός αγωνιστής θεωρήθηκε ότι είναι η μεπταζινόλη. Η μορφίνη έχει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα με τον μ₂ μικρής συγγένειας υποδοχέα.

ενώ τα οπιοειδή πεπτίδια και η μορφίνη έχουν ίδια συγγένεια με την μι περιοχή²⁹ (πίνακας 3). Υπάρχουν διαφορές εργασίες από τις οποίες, άλλες δέχονται την ύπαρξη υποομάδων και άλλες όχι και επομένως δεν τις αναφέρουν.

Με τους μι υποδοχείς έχει σχέση η αναλγησία πάνω από τον Ν.Μ, ενώ οι μ₂ υποδοχείς έχουν σχέση με τη νωτιαία αναλγησία.

Ακόμη προτείνεται ότι οι μι υποδοχείς έχουν σχέση με τις επιθυμητές δράσεις των οπιοειδών και οι μ₂ με τις ανεπιθυμητές³⁰.

δ υποδοχείς

Και αυτός ο υποδοχέας υποδιαιρείται σε 2 υποομάδες. Έχουν περιγραφεί 2 αγωνιστές μεγάλης εκλεκτικότητας, το συνθετικό πεπτίδιο (D-Pen², D-Pen⁵) εγκεφαλίνη και η (D-Ala²) δελτορφίνη ΙΙ που απομονώθηκαν από το δέρμα βατράχου³¹, δεσμεύονται με μεγάλη συγγένεια με τον δ υποδοχέα και σε πειραματόζωα έχουν αναλγητική δράση³². Αυτή την αναλγητική δράση την ανταγωνίζεται ο εκλεκτικός δ ανταγωνιστής ICI 174.864 (πίνακας 3), αλλά όχι ο εκλεκτικός μ ανταγωνιστής β-φουναλτρεξαμίνη.

Δεν υπάρχει διασταυρούμενη ανοχή στην αναλγητική δράση αυτών των πεπτιδίων στον ελίμυ, πράγμα που σημαίνει ότι δεν αντιδρούν με τους ίδιους υποδοχείς. Επί πλέον το κάθε ένα από αυτά αποκλείεται εκλεκτικά από τον ένα εκ των 2 ανταγωνιστών των δ υποδοχέων³⁴ (πίνακας 3). Οι μι και δ υποδοχείς μπορεί να υπάρχουν σε 2 τύπους, είτε συνδεδεμένοι μεταξύ τους, είτε όχι³⁵. Ο λει-

Υποδοχέας	Αγωνιστής	Ανταγωνιστής	Προσδιορισμός in vitro
μ	μορφίνη, μορφισεπτίνη sufentanil, alfentanil fentanyl, μεπεριδίνη buprenorphine, μεθαδόνη, διλανδίνη	ναλοξόνη β-FNA	έντερο χοίρου Γουινέας
μι	μεπταζινόλη μορφίνη	ναλοξόνη ναλοξαζίνη	
δ	DPDPE, DADL, DSLET	ναλοξόνη ICI-174, 816	σπερματικός πόρος ποντικού
κ	σπιραδολίνη, U50488H βουτορφανόλη, ναλμπουφίνη βρεμαζοκίνη	ναλοξόνη ριναλτορφιμίνη	σπερματικός πόρος κουνελιού
ε	β-ενδορφίνη	ναλοξόνη	σπερματικός πόρος ποντικού
σ	SKF 10047, PCP	—	—

Πίνακας 2 : Πιθανή υποδιαίρεση των οπιοειδών υποδοχέων και οι αντίστοιχοι ανταγωνιστές.

Συντμήσεις: β-FNA=β-φουναλντρεξαμίνη, DACO= D-ala²μεφε-γλυο-εγκεφαλίνη, DSET= D-σερ¹-λευ⁵-εγκεφαλίνη-T⁶, SKF-10047=N=αλλυλνορκυκλαζοκίνη, DPDPE= D-πεν²-D-πεν⁵-εγκεφαλίνη, ICI-174,816=N, N, διαλλυλ-τυρ-αιβ-αιβ-φε-λευ-OH, PCP= φενκυκλιδίνη (Yaksh, 1988).

Υποδοχέας	Υποομάδα	Αγωνιστής	Ανταγωνιστής
μ	μ ₁	μептаζινόλη	ναλοξοναζίνη
	μ ₂	μορφίνη = οπιοειδή πεπτίδια μορφίνη > οπιοειδή πεπτίδια	β-φουναλτρεξαμίνη + κυπριδιμίη +
δ	δ ₁	[D-Pen ² D-Pen ³] εγκεφαλίνη	[D-Ala ² Leu ⁵ (ys ⁶) εγκεφαλίνη (DALCE)
	δ ₂	[O-Ala ²] δελτορπίν II	ναλτρινδόλη-5' -ισοθειοκυανικό (5 NTII) ναλτρινδόλη + ICI 174.864 + νορ-βιναλτρορφιμίνη
κ	κ ₁	κ 69.563	
	κ ₂ (ε;)		
	κ ₃	NalBzoH	
σ	PCP	Φαινκυκλιδίνη > βενζομορφάνες	
	σ ₁	(+) Πενταζοκίνη βενζομορφάνες + > φαίνκυκλιδίνη + αλλοπεριδόλη ≠	
	σ ₂	(-) πενταζοκίνη +	

Πίνακας 3. Ουσίες που δρουν εκλεκτικά στους υποδοχείς οπιοειδών. Μη εκλεκτικότητα στις υποομάδες. Σχέση αγωνιστή ανταγωνιστή είναι αμφισβητήσιμη. ICI 174.864 = N1N-διαλλυλ-τρν-αμινοισοβουτυρικό οξύ-α-αμινοϊσοβουτυρικό οξύ-φαι-λεν-OH.

τουργικά συνδεδεμένος μ-δ υποδοχέας είναι ευαίσθητος στην β-φουναλτρεξαμίνη, αλλά όχι στην ναλοξάζίνη που είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής για του μ υποδοχείς.

Οι δ αγωνιστές προκαλούν αναλγησία χωρίς να επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου, όπως κάνουν οι μ αγωνιστές. Δεν έχουν διασταυρούμενη ανοχή με την μορφίνη. Οι ανταγωνιστές των δ υποδοχέων δεν ανταγωνίζονται την αναλγησία της μορφίνης.

κ-υποδοχείς

Ονομάστηκε κ από την κετακυκλαζοκίνη. Άλλοι αγωνιστές γι' αυτόν είναι η βρεμαζοκίνη, η ναλμπουφίνη, η βουτορφανόλη (πίνακας 2).

Φαίνεται ότι υπάρχουν 3 υποομάδες των κ υποδοχέων.

Οι κ₁ και κ₃ υποδοχείς φαίνεται ότι έχουν εκλεκτικούς αγωνιστές, την (5α, 7α, 8b) - (-) - N- methyl-N-[7- (i-pyrrolidinyl)-i-oxaspiro (4,5)-de-8-yl] βενζενακεταμίδη 69.593 για τους κ₁ υποδοχείς³⁶ και την ναλοξόνη βενζοιλυδραζόνη (NalBzoH) για τους κ₃ υποδοχείς³⁷. Ο ανταγωνιστής νορ-βιναλτρορφιμίνη που έχει μεγάλη εκλεκτικότητα στους κ υποδοχείς³⁸ έχει μικρή συγγένεια με τους κ₃ υποδοχείς. Η ναλορφίνη, το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για να ανταγωνισθεί την αναπνευστική καταστολή της μορφίνης, ασκεί την ενδογενή αναλγητική της δράση διά των κ₃ υποδοχέων³⁹. Η κ₂ περιοχή χαρακτηρίζεται από

το τι δεν δεσμεύεται σ' αυτήν παρά από το τι δεσμεύεται (π.χ. δεν επιδρά το U69.593 και το NalBzoH).

Στα 1990 περιγράφει μια περιοχή όπου δεσμεύεται ο κ αγωνιστής εθυλκετοκυκλαζοκίνη, η οποία περιοχή όμως δεν είναι ευαίσθητη στους αγωνιστές U69.593 και NalBzoH⁴⁰.

Συμπεραίνεται ότι ίσως αυτή η περιοχή να είναι ο ειδικός υποδοχέας για την β-ενδορφίνη, ο ε υποδοχέας. Ίσως, δηλαδή ο κ₂ και ε υποδοχέας να είναι ο ίδιος υποδοχέας. Δεν υπάρχει εντούτοις ακόμη εκλεκτικός αγωνιστής γι' αυτή την περιοχή δέσμευσης, γιατί η β-ενδορφίνη δεσμεύεται και στους μ, δ, κ₃ και κ₂/ε περιοχές³⁷.

σ. υποδοχείς

Προτείνουν ότι υπάρχουν 2 υποομάδες η σ₁, και σ₂⁴¹. Ουσίες για τους σ υποδοχείς όπως είναι η (+)- πενταζοκίνη, η δεξτρομορφάνη και το SKF 10.097, έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για τον σ₁, παρά για τον σ₂ υποδοχέα. Η(-) πενταζοκίνη και πολλά αντιψυχωτικά φάρμακα (πίνακας 3) δεν είναι εκλεκτικές ουσίες για τους σ υποδοχείς και η ναλοξόνη είναι ανενεργή⁴². Γι' αυτό θεωρείται πλέον ότι ο σ υποδοχέας δεν ανήκει στους οπιοειδείς υποδοχείς.

ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Μέχρι στιγμής υπάρχουν έμμεσα σημεία που δείχνουν τη μορφή και τη φύση των οπιοειδών υποδοχέων. Φαίνεται ότι οι περισσότεροι από τους υποδοχείς των οπιοειδών είναι μέλη της μεγάλης οικογένειας των υποδοχέων που συνδέονται με την πρωτεΐνη G (πρωτεΐνη που δεσμεύει το νουκλεοτίδιο της γουανίνης) γιατί έχουν τα χαρακτηριστικά σημεία των υποδοχέων που συνδέονται με την πρωτεΐνη G.

α) Τα νουκλεοτίδια της γουανίνης, ιδίως το γουανοσινωτριφωσφορικό (GTP), ελαττώνουν την δέσμευση των αγωνιστών στους μ , δ , κ οπιοειδείς υποδοχείς και οι οπιοειδείς αγωνιστές διεγείρουν την δραστηριότητα της G Τάσης²⁶.

β) Παρουσία ιόντων Na, τα νουκλεοτίδια της γουανίνης ξεχωρίζουν την δέσμευση των αγωνιστών και ανταγωνιστών και ελαττώνουν την δέσμευση των αγωνιστών.

Η πρωτεΐνη G διακρίνεται στην πρωτεΐνη G_s είναι αυτή που διεγείρει την αδενυλοκυκλάση (stimulate) και στην G_i (inhibit) που αδρανοποιεί την αδενυλοκυκλάση. Οι G πρωτεΐνες είναι ετεροτριμερή, αποτελούνται από 3 υποομάδες α , β , γ (κατά σειρά μοριακού βάρους). Ακόμη εμπλέκονται 2 τοξίνες. Η τοξίνη της χολέρας και η τοξίνη του κοκκύτη. Η τοξίνη της χολέρας έχει εκλεκτικότητα στην α υποομάδα της G_s και ενεργοποιεί την αδενυλοκυκλάση⁴³. Η τοξίνη του κοκκύτη έχει εκλεκτικότητα στην G_i πρωτεΐνη όχι στην G_s. Αυτή αναστέλλει την δράση της G_i πρωτεΐνης με αποτέλεσμα (αναστολή της αναστολής) ενεργοποίηση και πάλι της αδενυλοκυκλάσης. Μερικοί οπιοειδείς αγωνιστές κυρίως οι μ και οι δ παρά οι κ , αδρανοποιούν την αδενυλοκυκλάση μέσω της πρωτεΐνης G_i⁴⁴. Η τοξίνη του κοκκύτη ελαττώνει την αναλγησία που προκαλεί η μορφίνη, όταν χορηγείται μέσα στις κοιλίες⁴⁵ ή υπαρχονοειδώς⁴⁶, συνεπώς εμπλέκεται η G_i. Επίσης και η τοξίνη της χολέρας εμποδίζει την αναλγησία της μορφίνης⁴⁷. Δηλαδή στην δράση των οπιοειδών εμπλέκονται οι πρωτεΐνες G, οι οποίες αντιδρούν άμεσα με τους διαύλους ιόντων Ca⁺⁺ και K και με άλλα συστήματα δεύτερων αγγελιοφόρων όπως η γουανυλική κυκλάση, φωσφολιπάση A2.

Το ενδοκυττάριο Ca⁺⁺ διευκολύνει ενδοκυττάρια διεργασίες όπως είναι η απελευθέρωση νευροδιαβαστών ή η παραγωγή δυναμικού ενέργειας. Οι αγωνιστές των κ υποδοχέων δεσμεύονται στους διαύλους Ca⁺⁺ και ελαττώνουν την είσοδο του Ca⁺⁺. Οι αγωνιστές των μ και δ υποδοχέων, αυξάνουν την αγωγιμότητα του K⁺. Αυτό γίνεται με την μεσολαβητική δράση της πρωτεΐνης G.

Το τελικό αποτέλεσμα της αύξησης της αγωγιμότητας του K⁺ ή της ελάττωσης του ρεύματος του Ca⁺⁺ είναι η ελάττωση της αδενυλοκυκλάσης, ελάττωση του cAMP που είναι ενδοκυττάριος δεύτερος αγγελιοφόρος και έτσι εμποδίζεται η εκπόλωση της μεμβράνης.

Οι αναστολές των διαύλων του Ca⁺⁺ αυξάνουν την αναλγητική δράση των οπιοειδών που προκαλείται είτε από φάρμακα είτε από stress⁴⁹ και καταστέλλουν το σύνδρομο στέρεσης της μορφίνης.

Η γλιβενκλαμίδα, ένας αποκλειστής των διαύλων του K⁺ που είναι ευαίσθητοι στο ATP, ανταγωνίζεται την αναλγησία που προκαλεί η μορφίνη, ενώ το τετρααιθυλαμμώνιο και η κινίνη που αποκλείουν άλλου είδους διαύλους του K⁺ δεν έχει επίδραση στην αναλγησία⁵⁰. Το pinacidie που ανοίγει τους διαύλους του K⁺, ενισχύει την αναλγησία από μορφίνη σε βατράχους⁵¹.

Η γλιβενκλαμίδα ανταγωνίζεται την αναλγησία που γίνεται μέσω των δι υποδοχέων ενώ το τετρααιθυλαμμώνιο ανταγωνίζεται την αναλγησία που γίνεται μέσω των δι υποδοχέων⁵². Όσον αφορά τους διαύλους του Ca⁺⁺, υπάρχουν 4 τύποι οι L, N, T, P. Οι N δίαυλοι αναστέλλονται από τον εκλεκτικό κ αγωνιστή την δυνορφίνη A⁵³. Μόνο ένα μέρος των διαύλων είναι ευαίσθητοι στους κ αγωνιστές.

Στην αναλγησία εμπλέκεται και το νιτρικό οξείδιο (NO). Αυτό ενεργοποιεί την γουανυλική κυκλάση. Ο ρόλος του είναι άγνωστος αλλά αν προστεθεί L-αργινίνη, που είναι πρόδρομος ουσία του NO, ενισχύει την αναλγησία της β-ενδορφίνης, ενώ ο αναστολέας παραγωγής NO, ο Nω-νίτρο-L-αργινίνη, εμποδίζει την αναλγησία από την β-ενδορφίνη⁵⁴.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ

Τα οπιοειδή όπως συμβαίνει με όλους τους παράγοντες που δρουν σε υποδοχείς, **δρουν σύμφωνα με τον νόμο των μαζών**¹⁷, δηλαδή η δράση τους είναι ανάλογη με τον λογάριθμο της πυκνότητας του φαρμάκου.

Ακόμη η δράση των οπιοειδών εξαρτάται και από την **χημική συγγένεια** με τον υποδοχέα. Παράγοντες που δρουν στον ίδιο υποδοχέα, μπορεί να διαφέρουν ως προς τη συγγένεια με τον υποδοχέα αυτόν. Υπάρχει σχέση συγγένειας και ισχύος. Φάρμακα που έχουν μεγάλη συγγένεια, έχουν και μεγάλη ισχύ π.χ. λοφεντανίλ.

Η συγγένεια εξαρτάται από την στεροειδικότητα του φαρμάκου -μεγάλη συγγένεια έχουν τα αριστερόστροφα- αλλά και από την IC₅₀ του φαρμάκου (εκείνη η πυκνότητα του φαρμάκου που ελαττώνει τη δέσμευση της ναλοξόνης στους υποδοχείς κατά 50%). Μικρή IC₅₀ σημαίνει μεγάλη συγγένεια και μεγάλη ισχύ.

Η συγγένεια των οπιοειδών με τους υποδοχείς εξαρτάται από τα ιόντα Na⁺.

Σε πειραματικά μοντέλα, η συγγένεια με τον υποδοχέα ήταν ίδια για τους αγωνιστές και ανταγωνιστές ενώ είναι γνωστό ότι στους ζώντες οργανισμούς οι ανταγωνιστές έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με τους υποδοχείς.

Αυτό συνέβαινε γιατί οι συνθήκες που γινόταν τα πειράματα ήταν διαφορετικές από τις συνθήκες μέσα στον οργανισμό, όπου υπάρχουν συνεχώς ιόντα ιδίως Na^+ . Η προσθήκη Na^+ έδειξε την διαφορετική συμπεριφορά των αγωνιστών και ανταγωνιστών. Οι πυκνότητες του Na^+ που βρίσκονται φυσιολογικά στον οργανισμό **αυξάνουν την δέσμευση των οπιοειδών ανταγωνιστών και ελαττώνουν την δέσμευση των αγωνιστών**. Σε μικρότερο βαθμό αυτό συμβαίνει με το λίθιο, που έχει την ίδια ατομική ακτίνα, αλλά όχι και με τα άλλα, θετικά φορτισμένα ιόντα όπως το Κάλιο, ρουβίδιο, καίσιο.

Για να εκτιμηθεί το μεγάλο εύρος των οπιοειδών, μετρήθηκε σε ποιο βαθμό το Na^+ , μπορεί να μεταβάλει την ικανότητα ενός φαρμάκου να αναστέλλει την σύνδεση της ναλοξόνης με τους υποδοχείς των οπιοειδών. Έτσι ορίστηκε ο δείκτης Na^+ που αντιπροσωπεύει την σχέση της πυκνότητας του φαρμάκου που απαιτείται για να ανασταλεί η δέσμευση της ναλοξόνης με τους υποδοχείς κατά 50% παρουσία ιόντων Na^+ , προς την πυκνότητα που απαιτείται απουσία Na^+ . Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός, τόσο το Na^+ ελαττώνει την ικανότητα του φαρμάκου να αναστέλλει την σύνδεση της ναλοξόνης με τους υποδοχείς. Με άλλα λόγια, ένας δείκτης Na^+ 2 σημαίνει ότι, παρουσία ιόντων Na^+ , η ικανότητα του φαρμάκου να δεσμεύεται με τον υποδοχέα των οπιοειδών, ελαττώνεται στο μισό.

Ο δείκτης Na^+ προσδιορίζει με ακρίβεια σε ποια έκταση ένα φάρμακο είναι αγωνιστής ή ανταγωνιστής. Οι αμιγείς αγωνιστές των οπιοειδών, όπως η ναλοξόνη και η ναλτρεξόνη, έχουν ένα δείκτη Na^+ 1 ή λιγότερο, που σημαίνει ότι το Na^+ δεν ελαττώνει την ικανότητά τους να δεσμεύονται στον οπιοειδή υποδοχέα και στην πραγματικότητα την αυξάνει.

Οι οπιοειδείς ανταγωνιστές που έχουν και αγωνιστική δράση -π.χ. η ναλορφίνη- έχουν ένα δείκτη Na^+ 2,5 περίπου, που σημαίνει, ότι, παρουσία ιόντων Na^+ , η δέσμευση με τον υποδοχέα είναι ασθενέστερη 2-3 φορές.

Οι αμιγείς αγωνιστές γίνονται 12-60 φορές ασθενέστεροι παρουσία ιόντων Na^+ .

Άλλο χαρακτηριστικό της δέσμευσης των οπιοειδών με τον υποδοχέα είναι η **ενδογενής δραστηριότητα** (intrinsic activity). Δεν αρκεί να προσαρμοσθεί το φάρμακο στον υποδοχέα, πρέπει να υπάρχει αντίδραση.

Ενδογενής δραστηριότητα είναι η ικανότητα του φαρμάκου να ενεργοποιεί τον υποδοχέα και να προκαλεί μία μέγιστη δράση¹⁷. Τα διάφορα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν την μέγιστη δράση τους, καταλαμβάνοντας διαφορετικό αριθμό από τους διαθέσιμους υποδοχείς. Τα φάρμακα που προκαλούν ένα μέγιστο αποτέλεσμα αφού καταλάβουν μικρό αριθμό υποδοχέων, έχουν μεγάλες εφεδρείες υποδοχέων και τα φάρμακα αυτά είναι πλήρεις και αποκλειστικοί αγωνιστές (full agonist) π.χ. μορφίνη, εγκεφαλίνη. Τα φάρμακα που δεν μπορούν να προκαλέσουν

ένα μέγιστο αποτέλεσμα, παρ' όλο που έχουν καταλάβει όλους τους υποδοχείς, θα είναι μερικώς αγωνιστές (partial agonist) -όπως είναι η μπουπρενορφίνη, η πενταζοκίνη, η ναλορφίνη.

Παράγοντες που δεν έχουν καμμία δράση, ακόμη και όταν έχουν καταληφθεί όλοι οι υποδοχείς, αυτοί είναι ανταγωνιστές, όπως είναι η ναλοξόνη.

Μεικτοί αγωνιστές ανταγωνιστές είναι φάρμακα που είναι συγχρόνως αγωνιστές για έναν υποδοχέα και ανταγωνιστές για άλλον π.χ. η ναλμπουφίνη αναστρέφει την αναπνευστική καταστολή του Fentanyl αποκλείοντας του μ υποδοχείς ενώ διατηρεί την αναλγησία ενεργοποιώντας τους κ υποδοχείς.

Όταν ο υποδοχέας εκτίθεται συνεχώς σε ένα οπιοειδές, ελαττώνεται η αναλγητική δράση του οπιοειδούς. Αναπτύσσεται **ανοχή** ως προς το οπιοειδές⁵⁵. Η ανοχή έχει μερικά χαρακτηριστικά.

1. Περιορίζεται στον υποδοχέα πάνω στον οποίο δρα το φάρμακο. Έτσι ακόμη και αν στην ίδια μεμβράνη μπορεί να βρίσκονται διαφοροί υποδοχείς που ενώνονται όλοι δια της πρωτεΐνης G με τους διαύλους K^+ (οι μ, σ, α₂) φαίνεται ότι δεν υπάρχει διασταυρούμενη ανοχή¹⁷. Η ελαττωμένη δράση -τουλάχιστον στα αρχικά στάδια αντιμετωπίζεται δίνοντας μεγαλύτερες δόσεις του ίδιου παράγοντα.

2. Η ανοχή είναι πιο έντονη για παράγοντες που έχουν μικρή ενδογενή δραστηριότητα και μικρή εφεδρεία υποδοχέων, παρά μετά από χορήγηση φαρμάκων με μεγάλη ενδογενή δραστηριότητα όταν δίνονται σε ίσες δόσεις.

Η ελαττωμένη δράση μπορεί να σημαίνει, είτε ελαττωμένη συγγένεια με τον υποδοχέα, είτε ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων⁵⁶, είτε ότι ο υποδοχέας που έχει καταληφθεί είναι ανίκανος να ενωθεί με την πρωτεΐνη G¹⁷. Στην εικόνα 10 φαίνεται η σχηματική απεικόνιση των διεργασιών ανάπτυξης αναλγησίας και στέρωσης.

ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

Τα οπιοειδή προκαλούν αναλγησία δρώντας:

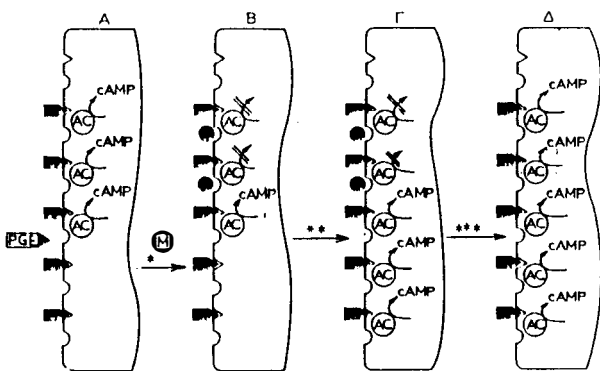
A. Πάνω από τον N.M.

B. Στον N. M. και που αναστέλλουν την μετάδοση του επώδυνου ερεθίσματος και

Γ. Στην περιφέρεια, αν ο πόνος προκαλείται από φλεγμονή.

A. Η αναλγησία που γίνεται από δράση πάνω από τον N.M. οφείλεται κυρίως σε ενεργοποίηση των μ υποδοχέων⁴⁸ αν και μπορεί να συμβεί και από δράση στους δ υποδοχείς⁵⁷. Όσον αφορά τους κ υποδοχείς άλλοι δέχονται ότι εμπλέκονται και άλλοι όχι^{48,58}.

Γενικά η αναλγησία πάνω από τον N.M. γίνεται μέσω των μ υποδοχέων, χωρίς να είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός δράσης.



Εικόνα 10: Σχηματική παράσταση βιοχημικού προτύπου στις διεργασίες ανάπτυξης αναλγησίας και στέρωσης.
 Α. Κανονική συγκέντρωση cAMP, φυσιολογική κατάσταση.
 Β. Αναστολή σύνθεσης cAMP, η οποία διεγείρεται από τις προσταγλανδίνες μέσω της AC: αναλγησία.
 Γ. Προσαρμοστική αύξηση της δραστηριότητας της αδενυλοκυκλάσης, αυξημένη σύνθεση cAMP ώστε να φθάσει τα φυσιολογικά επίπεδα. Ανάπτυξη ανοχής.
 Δ. Απομάκρυνση αγωνιστών ή προσθήκη ανταγωνιστών εξαφανίζει την αναστολή σύνθεσης του cAMP, το οποίο συντίθεται και σε μεγαλύτερο βαθμό λόγω της προσαρμοστικής ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης: Στέρωση.
 PGE= προσταγλανδίνη, AL= αδενυλοκυκλάση.

των μ αγωνιστών στον N.M, αν και ανταγωνίζεται την αναλγησία που γίνεται μέσω των μ υποδοχέων, πάνω από τον N.M. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι η αναλγησία που επιτυγχάνεται μέσω των υποδοχέων του N.M, οφείλεται στους μ υποδοχείς, ενώ η αναλγησία που επιτυγχάνεται μέσω των υποδοχέων του εγκεφάλου οφείλεται στους μ υποδοχείς⁶⁴.

Οι μ και δ αγωνιστές δρουν συνεργικά στην περιοχή του N.M.⁶¹. Έτσι με την χρήση φαρμάκων που δρουν στους μ και δ υποδοχείς επιτυγχάνεται καλύτερη αναλγησία με μικρότερες δόσεις.

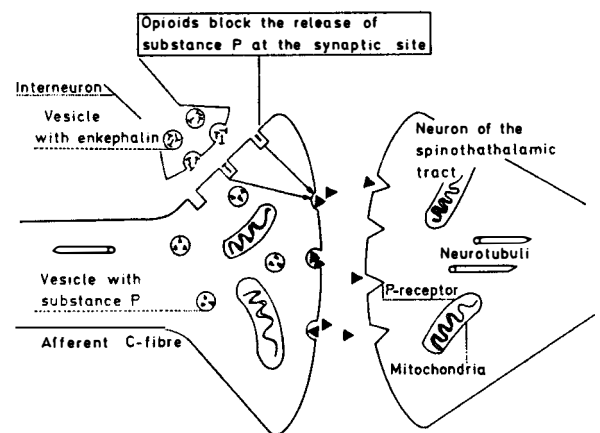
Ο ρόλος των κ υποδοχέων στην αναλγησία σε επίπεδο NM είναι και εδώ αμφισβητήσιμος γιατί:

- α) Μερικοί αγωνιστές των κ υποδοχέων π.χ. το U50488H προκαλούν αναλγησία από δράση σε μη οπιοειδής υποδοχείς⁶².
- β) Η Α δυνορφίνη, που είναι η ενδογενής ουσία για τους κ υποδοχείς σε μερικές εργασίες φαίνεται ότι έχει αντιαναλγητική δράση⁶³.

Γ. Περιφερική δράση των οπιοειδών. Σε φλεγμονώδη πόνο, τα οπιοειδή έχουν ισχυρή αναλγητική δράση αν χρησιμοποιηθούν περιφερικά. Η περιφερική αυτή αναλγησία είναι στερεοειδική και αναστρέφεται με ναλοξόνη, πράγμα που σημαίνει ότι εκεί υπάρχουν υποδοχείς οπιοειδών. Οι υποδοχείς αυτοί έχουν τα χαρακτηριστικά των μ, δ, κ υποδοχέων⁶⁴.

Ουσίες οι οποίες μεσολαβούν στην φλεγμονή, όπως η προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂) ενεργοποιούν μέσω της πρωτεΐνης G_s την αδενυλοκυκλάση και προκαλούν την αίσθηση του πόνου. Χορήγηση οπιοειδών αγωνιστών που δρουν στους μ υποδοχείς, σταματά αυτή την δράση μέσω της πρωτεΐνης G_i και έτσι εμποδίζει την αίσθηση του πόνου⁶⁵. Η υπεραλγησία που προκαλείται από την PGE₂ δεν εμποδίζεται από τους δ και κ αγωνιστές, αλλά αυτοί εμποδίζουν την υπεραλγησία της βραδυκινίνης. Η βραδυκινίνη απελευθερώνει από τα μεταγαγγλιονικά συμπαθητικά νεύρα ουσίες που προκαλούν πόνο. Έτσι θεωρείται ότι οι δ και κ υποδοχείς που επεμβαίνουν στην περιφερική αναλγησία, βρίσκονται στα συμπαθητικά νεύρα και οι αγωνιστές γι αυτούς εμποδίζουν την απελευθέρωση επώδυνων ουσιών⁶⁶. Από τους διαφορους αγωνιστές ισχυρότερη δράση στην περιφέρεια έχουν οι μ αγωνιστές ενώ οι δ έχουν ασθενέστερη⁶⁵, αν και η ισχύς εξαρτάται από την φύση του ερεθίσματος και από το είδος της βλάβης. Οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούνται και από ενδογενείς ουσίες^{67,68} οι οποίες είτε απελευθερώνονται σε κατάσταση stress, δρουν τοπικά (αν υπάρχει στην περιοχή φλεγμονή) και προκαλούν εντοπισμένη αναλγησία, είτε απελευθερώνονται από περιφερικές πηγές (ανοσοκύτταρα) στην περιοχή της φλεγμονής.

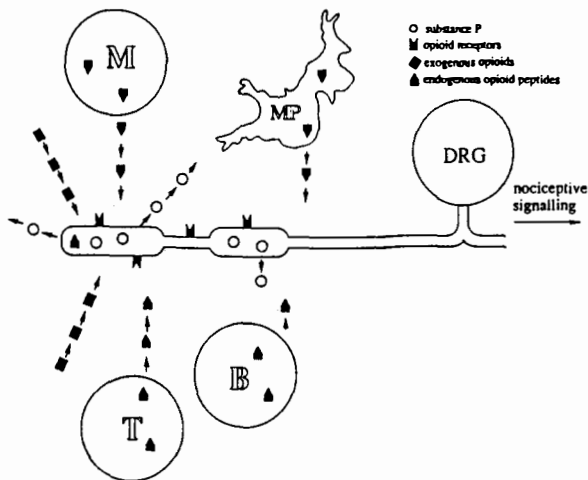
Εναντίον της περιφερικής απελευθέρωσης είναι η παρατήρηση ότι η iv χορήγηση β ενδορφίνης, δεν προκαλεί



Εικόνα 11: Μεταφορά επώδυνων ερεθισμάτων στα οπίσθια κέρατα του N.M. Τα οπιοειδή εμποδίζουν την απελευθέρωση της ουσίας P.

Β. Η αναλγησία των οπιοειδών από δράση στον N.M. γίνεται κυρίως μέσω των μ υποδοχέων, οι οποίοι αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος των υποδοχέων στον N.M. Αυτοί οι υποδοχείς βρίσκονται κοντά στις απολήξεις των C ινών στην ηχητωματώδη ουσία. Όταν τα οπιοειδή δεσμεύονται στους υποδοχείς στον NM, εμποδίζουν την απελευθέρωση της ουσίας P, που είναι ένα νευροπεπτίδιο που εμπλέκεται στην μεταφορά των επώδυνων ερεθισμάτων στην συναπτική σχισμή⁵⁹ (εικόνα 11).

Η ναλοξαζίνη, δεν ανταγωνίζεται την αναλγητική δράση



Εικόνα 12: Σχηματική απεικόνιση οπιοειδών σε περιφερικά νεύρα
DRG = γάγγλια οπισθίων ριζών

M = μονοκύτταρα

MP = μακροφάγα

T = T-κύτταρα

B = B-κύτταρα

τοπική αναλγησία σε πειραματόζωα⁶⁷.

Μεγάλες ποσότητες β-ενδορφίνης και μετ-εγκεφαλίνης ανιχνεύονται στα T και B λεμφοκύτταρα, στα μονοκύτταρα και στα μακροφάγα που ανευρίσκονται σε φλεγμονώδεις ιστούς⁶⁸. Ακόμη διαπιστώθηκε η παρουσία προοπιωμελανοκορτίνης και προεγκεφαλίνης στις ίδιες περιοχές, πράγμα που δείχνει ότι τα οπιοειδή πεπτίδια συντίθενται μέσα σ' αυτά τα κύτταρα⁶⁹.

Στην εικόνα 12 φαίνεται η σχηματική απεικόνιση περιφερικού ιστού με το άκρο ενός πρωτοπαθούς αισθητικού νεύρων, ανοσοκύτταρα οπιοειδείς υποδοχείς.

Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην επιτυχή χορήγηση οπιοειδών περιφερικά, όπως μορφίνης ενδοαρθρικά για ανακούφιση από τον πόνο μετά από αρθροσκόπηση γόνατος⁷⁰ και για πόνο στον ώμο⁷¹.

ΣΧΕΣΗ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΜΕ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΩΝ

Αμινοξέα

Τα διεγερτικά αμινοξέα, γλουταμινικό (glutamate) και ασπαρτικό (aspartate) συνδέονται με πέντε υποομάδες υποδοχέων, τον N-methyl-D-aspartate (NMDA), τον α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-ισοξαζόλη-προπιονικό (AMPA), τον mainate, τον L-2-αμινο-4-φωσφοροβουτυρικό (L-AP4) και τον metabotropic²⁶.

Το γλουταμινικό προκαλεί αναλγησία όταν χορηγείται στην φαιά ουσία περί τον υδραγωγό, δράση που δεν είναι ευαίσθητη στην ναλοξόνη. Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, ανταγωνίζονται τις δράσεις της μορφίνης⁷², ενώ σε άλλες εργασίες δεν αναστέλλουν την αναλγησία⁷³. Τα ανασταλτικά αμινοξέα επίσης έχουν επίδραση στην αναλγησία με οπιοειδή, όπως η ενδοραχιαία χορήγηση μιδαζολάμης αυξάνει την αναλγησία από μορφίνη⁷⁴.

Μονοαμίνες

Οι α₂ αγωνιστές έχουν αναλγητική δράση. Υπάρχει συνέργεια με την αναλγησία από οπιοειδή και α₂ αγωνιστές. Ίσως υπάρχει στενή σχέση ανάμεσα στα δύο συστήματα κυρίως στον Ν.Μ.

Οι κ οπιοειδείς αγωνιστές και όχι η μορφίνη, ενεργοποιούν νοραδρενεργικές και σεροτονινεργικές οδούς στον επίμυ⁷⁶.

Οι Η₂ ανταγωνιστές, όταν χορηγούνται στον εγκέφαλο, αδρανοποιούν τις δράσεις της μορφίνης⁷⁷.

Χολοκυστοκινίνη

Τα πεπτίδια της ομάδας της χολοκυστοκινίνης (Cck) βρίσκονται στον εγκέφαλο και στην περιφέρεια. Έχει 2 υποδοχείς, τον Cck-A και τον Cck-B. Ο Α τύπος βρίσκεται κυρίως στην περιφέρεια.

Η χολοκυστοκινίνη ανταγωνίζεται τα ενδογενή οπιοειδή, ειδικά για τους μ και κ υποδοχείς⁷⁸. Ανταγωνιστές της χολοκυστοκινίνης και αντισώματα χολοκυστοκινίνης αυξάνουν την αναλγησία της μορφίνης, αλλά αυτό καταργείται σε χρόνια χρήση⁷⁹.

ΟΠΙΟΕΙΔΕΙΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Αναπνευστική καταστολή: Αυτή γίνεται μέσω των μ και δ υποδοχέων⁸⁰, ενώ δεν έχουν σχέση οι κ υποδοχείς.

Γαστρεντερική κινητικότητα: Οι μ και δ αγωνιστές αναστέλλουν την κινητικότητα του εντέρου⁸¹, ενώ δεν έχουν επίδραση οι κ αγωνιστές.

Διουρητική και αντιδιουρητική δράση. Οι μ αγωνιστές έχουν αντιδιουρητική δράση, από αυξημένη έκκριση βασοπρεσσίνης, ενώ οι κ αγωνιστές προκαλούν διούρηση⁸².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ταξινόμηση των υποδοχέων των οπιοειδών θα αλλάξει μέχρι να περιγραφούν αυτοί ακριβώς.

Η κατανομή τους διαφέρει στα διάφορα θηλαστικά. Ο εγκέφαλος του ανθρώπου περιέχει 29% μ υποδοχείς, 34% δ και 37% κ υποδοχείς. Ο εγκέφαλος ποντικών περιέχει 41% μ, 50% δ και μόνο 9% κ²¹.

Ενδιαφέρουσα είναι η ανάπτυξη των υποδοχέων, για την αναλγησία νεογνών και βρεφών. Οι μ και κ υποδοχείς υπάρχουν στο έμβryo από την αρχή της ανάπτυξης του ΚΝΣ, ενώ οι δ εμφανίζονται αργότερα⁸⁴.

Ακόμη από διάφορες εργασίες φαίνεται ότι μικρές δόσεις ναλοξόνης προκαλούν αναλγησία σε πειραματόζωα ενώ μεγαλύτερες δόσεις προκαλούν υπεραλγησία. Αυτό εξηγείται ως εξής: ίσως προσυναπτικά υπάρχουν υποδοχείς των οπιοειδών που ελεγχουν την απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών και ο ανταγωνισμός αυτών των υποδοχέων

ων αυξάνει τα επίπεδα των ενδογενών οπιοειδών και έτσι προκαλείται αναλγησία⁸⁴.

Όσον αφορά την περιφερική δράση των οπιοειδών οι εργασίες είναι λίγες και όπως αναφέρεται αρκετές από αυτές έγιναν με κακή μεθοδολογία⁶⁹. Από αυτές φαίνεται ότι η άμεση τοπική εφαρμογή μικρών δόσεων οπιοειδών (που είναι ανενεργής όταν χορηγούνται συστηματικά) σε καταστάσεις φλεγμονής, έχει επίδραση στον πόνο. Ακόμη ίσως είναι πιθανόν, λιπόφιλοι παράγοντες που δεν μπορούν να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, να χρησιμοποιηθούν τοπικά και ίσως να αντιπροσωπεύουν μια νέα γενιά αναλγητικών χωρίς ανεπιθύμητες επιδράσεις από το ΚΝΣ.

Η ύπαρξη πολλών υποδοχέων των οπιοειδών, δίδει την

δυνατότητα σε περίπτωση ανάπτυξης ανοχής σε έναν παράγοντα, να μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλοι αγωνιστές.

Η αναλγησία εξαρτάται από την επίδραση των οπιοειδών στους διάφορους υποδοχείς καθώς και από διάφορους νευροδιαβαστές που δρουν μέσω οπιοειδών και μη οπιοειδών συστημάτων.

Καθώς κατανοούμε όλο και περισσότερο τους μηχανισμούς του πόνου και της αναλγησίας, πρέπει να είμαστε ευχαριστημένοι που ο άνθρωπος πρώτα βρήκε το όπιο και το χρησιμοποίησε σαν αναλγητικό, προτού προσπαθήσει να ανακαλύψει τους μηχανισμούς του πόνου και της αναλγησίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Benedetti C. Intraspinal analgesia: an historical overview. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1987; 31. Suppl. 85: 17-24.
- Beckett A.H., Casy A.F. Synthetic analgesics: Stereochemical considerations *J. Pharm Pharmacol* 1954 6: 986-999,.
- Goldstein A, Lowney L I, Pal PK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Pra Natl Acad Sci USA* 1971; 68 1742-1747.
- Portoghese P.S. A new concept on the mode of interaction of narcotic analgesics with receptors *J. Med Chem* 1965; 8: 609.
- Martin WR. Opioid antagonists. *Pharmacol Rev* 1967; 19: 463-521.
- Pert C, Snyder S. Opiate receptor: demonstration in nerve tissue. *Science* 1973; 179: 1010-1014.
- Kuhar MH, Pert CB, Snyder S H. Regional distribution opiate receptor binding in monkey and human brain *Nature* 1973 245: 447-450.
- Lamotte C, Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor binding primate spinal: distribution and changes after dorsal root section. *Brain Res* 1976; 11: 407-412.
- Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976; 192 1357-1358.
- Martin WR, Eades CG, Thompson SA et al. The effects of morphine and nalorphine like drugs in the nondependent and morphine dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol Exp. Ther* 1976; 197: 517.
- Hughes J, Smith TW, Kösterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258: 577-579.
- Akil H, Watsorr SJ, Young E, Lewis ME, Khachaturin H, Walker JM. Endogenous opioids: Biology and function. *Ann Rev Neurosci* 1984; 7: 223-255.
- Carr DB Opioids. *International anesthesiology clinics.* Vol 26 No 4 273-287 1988.
- Κουρουνάκης Π. Οργανική Φαρμακευτική χημεία Τόμος Α. University Studio Press 1987.
- Carmody JJ. Opiate receptors: An Introduction. *Anaesth intens Care* 15, 27-37 1987.
- Freye E. Opioid Agonists Antagonists and mixed Narcotic Analgesics 1987.
- Yaksh T. Opioid receptor. Annual Refresher Course Lectures 163 1-7. 1988.
- Yaksh T. Opioid receptors and endorphins. Annual Refresher Course lectures. 134 1-7 1989.
- Snyder SH. Opiate receptors in the brain. *N. Engl. J. Med* 1977; 196: 5: 266-271.
- Pert CB, Kuhar MJ, Snyder SH. Opiate receptor autoradiographic localization in rat brain. *Nat. Acad Scien.* 73: 3729-3733 1976.
- Kitahata IM, Kosaka Y, Taub A et al: Lamina specific suppression of dorsal horn activity by morphine sulphate. *Anesthesiology* 41: 39-48 1974.
- Gregory MA, Brock-Utne J.G., Gathiram P, Bux S, Brouckaert C.J. Perspective graphics as a means of portraying the distribution of radiolabelled ligands in the spinal cord. A pilot study using intrathecally administered ³H morphine. *Anaesth. Intens Care* 14 426-430.
- Lord JAH, Waterfield AA, Hughes J, Kösterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature (London)* 1977; 267 495-499.
- Wuster M, Schulz R, Herz A. Specificity of opioids towards the μ , δ , and σ opiate receptors. *Neuroscience letters* 1989; 15: 193-198.
- Miller L, Shaw JS, Whiting EM. THE contribution of intrinsic activity to the action of opioids in vitro. *British Journal of Pharmacology* 1986.

26. Pleuvry B.J. Opioid receptors and their relevance to anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 71: 119-126.
27. Pasternak GW. High and low affinity opioid binding sites: relationship to mu and delta sites. *Life Sciences* 1982; 31: 1301-1306.
28. Hahn EF, Carroll-Buatti M, Pasternak GW. Irreversible opiate agonists and antagonists: the 14 hydroxy-dihydromorphinone azines. *Journal of Neurosciences* 1982 5: 572-576.
29. Hzhak Y. Multiple opioid binding sites. In Pasternak G.W. ed. *The opiate receptors*. Clifton, New Jersey: The Humana press, 1988 95-142.
30. Pasternak G.W. Zhang AZ. Tecott L. Developmental differences between high and low affinity opiate binding sites: their relationship to analgesia and respiratory depression. *Life Sci* 27: 1185-1190 1980.
31. Kreil G, Barra D, Simmaco M, Erspamer V, et al. Deltorphin, a novel amphibian skin peptide with high selectivity and affinity for δ opioid receptors. *European Journal of Pharmacology* 1989; 162: 123-128.
32. Jiang Q, Mosberg HJ, Porreca F. Antinociceptive effects of [D-Ala²] deltorphin II, a highly selective δ agonist in vivo. *Life Sciences* 1990; 47: PL 43-PL 47.
33. Mattia A, Vanderah T, Mosberg HT, Porreca F. Lack of antinociceptive cross-tolerance between [D-Pen², D-Pen⁵] enkephalin and [D-Ala²] deltorphin II in mice: evidence for delta receptor subtypes. *Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics* 1991[258: 583-587.
34. Jiang Q, Takemori AE, Sultana M, Portoghese PS, Bowen WD, Mosberg HI., Porreca F. Different antagonism of opioid delta antinociception by [D-Ala², Leu⁵-Cys⁶] enkephalin (DALCE) and naltrindole 5-isothiocyanate (NTII). Evidence for delta receptor subtypes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1991; 257: 1069-1075.
35. Heyman JS, Jiang Q, Rothman RB, Mosberg HJ, Porreca F. Modulation of μ mediated antinociception by δ agonists: characterization with antagonists. *European Journal of Pharmacology* 1989; 169: 43-52.
36. Zukin RS, Eghbali M, Olive D, Unterwald EM, Tempel A. Characterization and visualization of rat and guinea pig brain κ opioid receptors: Evidence for κ_1 and κ_2 opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1988; 85: 4061-4065.
37. Cheng J, Roques BP, Gasel GA, Huang E, Pasternak GW. κ_3 Opiate receptor binding in the mouse and rat. *European Journal of Pharmacology* 1992; 226: 15-20.
38. Takemori AE, Ho By, Naveseth JS, Portoghese PS. Norbinaltorphimine a highly selective kappa opioid antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1988; 246: 255-258.
39. Paul D, Pick CG, Tive LA, Pasternak GW. Pharmacological characterization of nalorphine, a kappa 3 analgesic. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1991; 257: 1-7.
40. Nock B. Giordano AL, Cicero TJ, O'Conner LH. Affinity of drugs and peptides for U-69, 593 sensitive and insensitive kappa opiate binding sites: the U-69, 593- insensitive site appears to be the beta-endorphin specific epsilon receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1990 254: 412-419.
44. Quiron R, Bowen WD, Itzhak Y, Junien JL, Musacchio JM, Rothman RB, Su T-P, Tam W, Taylor DP. A proposal for the classification of sigma binding sites. *Trends in Pharmacological Sciences* 1992; 13: 85-86.
42. Walker JM, Bowen WD, Walker FO, Matsumoto RR, De Costa B, Rice KC. Sigma receptors. Biology and function. *Pharmacological Reviews* 1990; 42: 355-402.
43. Gilman AG. G Proteins and regulation of adenyl cyclase. *Journal of the American Medical Association* 1989; 262: 1819-1825.
44. Childers SR. Opioid receptor-coupled second messenger systems. *Life Sciences* 1991; 48: 1991-2003.
45. Parenti M, Tirone F, Giagnoni G, Pecora N, Parolaro D. Pertussis toxin inhibits the antinociceptive action of morphine in the rat. *European Journal of Pharmacology* 1986; 124: 357-359.
46. Hoehn K, Reid A, Sawynok J. Pertussis toxin inhibits antinociception produced by intrathecal injection of morphine, noradrenaline and baclofen. *European Journal of Pharmacology* 1988; 146: 65-72.
47. Bodnar RJ, Paul D, Rosenblum M, Lin L, Pasternak GW. Blockade of morphine analgesia by both pertussis and cholera toxins in the periaqueductal gray and locus coeruleus. *Brain Research* 1990; 529: 324-328.
48. Dickenson AH. Mechanism of the analgesic actions of opiates and opioids. *British Medical Bulletin* 1991; 47: 690-702.
49. Kavaliers M: Stimulatory influences of calcium channel antagonists on stress-induced opioid analgesia and locomotor activity. *Brain Res* 1987 408: 403-407.
50. Ocana M, Del Roza E, Barrios M, Robles LI, Boveyans JM. An ATP-dependent potassium channel blocker antagonizes morphine analgesia. *European Journal of Pharmacology* 1990; 186: 377-378.
51. Vergoni AV, Scarano A, Bertolini A. Pinacidil potentiates morphine analgesia. *Life Sciences* 1992; 50: 135-138.
52. Wild KD, Vanderah T, Mosberg HJ, Porreca F. Opioid δ receptor subtypes are associated with different potassium channels. *European Journal of Pharmacology* 1991; 193: 135-136.

53. Gross RA, Macdonald RL. Dynorphin A selectively reduces a large transient (N-type) calcium current of mouse dorsal root ganglion neurons in cell culture. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA* 1987; 84: 5469-5473.
54. Tseng LF, Yu JY, Pieper G. Increase of nitric oxide production by L-arginine potentiates i.c.v. administered b-endorphin induced antinociception in the mouse. *European Journal of Pharmacology* 1992; 212: 301-303.
55. Yaksh TL, Onofrio BM: Retrospective consideration of the doses of morphine given intrathecally by chronic infusion in 163 patients by 19 physicians. *Pain* 31: 211-223 1987.
56. Zukin SR, Tempel A. A neurochemical correlates of opiate receptor regulation. *Biochem Pharmacol* 1986 35: 1623-1627.
57. Heyman JS, Vaught JL, Raffa RB, Porreca F. Can supraspinal δ -opioid receptors mediate antinociception? *Trends in Pharmacological Sciences* 1988; 9: 134-138.
58. Millen MJ. K. Opioid receptors and analgesia. *Trends in Pharmacological Sciences* 1990; 11: 70-76.
59. Jessell T, Iversen LL. Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature* 1977; 268: 549-551.
60. Paul D, Bodnar RJ, Gistrak MA, Pasternak G.W. Different μ receptor subtypes mediate spinal and supraspinal analgesia in mice. *European Journal of Pharmacology* 1989; 168: 307-314.
61. Miaskowski G, Sutters KA, Taiwo YO, Levine JD. Antinociceptive and motor effects of delta/ μ and kappa/ μ combinations of intrathecal opioid agonists. *Pain* 1992; 99: 137-144.
62. Hayes AG, Birch PJ, Cavicehini E. Evidence that the kappa agonist U50488H has non-opioid actions. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1988; 40: 718-720.
63. Fujimoto JM, Arts KS, Rady JJ, Tseng LF. Spinal dynorphin A (1-17): Possible mediator of antianalgesic action. *Neuropharmacology* 1990, 29: 609-617.
64. Stein C, Millan M, Shippenberg T.S., Peter K, Herr A. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Evidence for involvement of μ , delta and kappa receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1989; 248: 1269-1275.
65. Levine JD, Taiwo YO, Involvement of the μ -opiate receptor in peripheral analgesia. *Neuroscience* 1989; 32: 571-575.
66. Taiwo YO, Levine JD, κ - and δ opioids block sympathetically dependent hyperalgesia. *Journal of Neuro-Science* 1991 11: 928-932.
67. Parsons C.G., Czlonkowski A, Stein C, Herz A. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Activation by endogenous opioids and role of the pituitary adrenal axis. *Pain* 1990: 81-93.
68. Stein C, Gramsch C, Herz A. Intrinsic mechanism of antinociception in inflammation. Local opioid receptors and b-endorphin. *J. Neurosci* 1990; 10: 1292-8.
69. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid Analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182-91.
70. Stein C, Comisel K, Haimer E, Yassouridis A, Lehrberger K, Herz A, Peter K. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *New England Journal of Medicine* 1990; 325: 1123-1126.
71. Joshi GP, Mccarrol SM, Intra-articular morphine for the management of frozen shoulder. *Anaesthesia* 1992; 47: 627.
72. Lipa SM, Kavaliers M. Sex differences in the inhibitory effects of the NMDA antagonist, MK 801, on morphine and stress-induced analgesia. *Brain Research Bulletin* 1990; 24: 627-630.
73. Van Praag H, Frenk H. The role of glutamate in opiate descending inhibition of nociceptive spinal reflexes. *Brain Research* 1990; 524: 108-105.
74. Vanez A, Sabre MB, Stevens CW, Yaksh TL. Interactions of midazolam and morphine in the spinal cord of the rat. *Neuropharmacology* 1990; 29: 359-364.
75. Sullivan AF, Kalso E.A, McQuay HJ, Dickenson AH. The antinociceptive actions of dexmedetomidine on dorsal horn neuronal response in the anaesthetised rat. *European Journal of Pharmacology* 1992; 215, 127-137.
76. Kunihara M, Ohyama M, Nakano M, Central mono-nergic mechanisms in mice and analgesic activity of spiadoline mesylate, a selective κ -opioid receptor agonist. *European journal of Pharmacology* 1992; 214: 111-118
77. Hough LB, Nalwalk JW. Inhibition of morphine antinociception by centrally administered histamine H_2 receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology* 1992; 215: 69-74.
78. Wang X-Z, Wang X-H, Han J-S. Cholecystokinin octapeptide antagonized opioid analgesia mediated by μ and κ but not δ receptors in the spinal cord of the rat. *Brain Research* 1990; 523: 5-10.
79. Kellstein DE, Mayer DJ. Chronic administration of cholecystokinin antagonists reverses the enhancement of spinal morphine analgesia induced by acute pretreatment. *Brain Research* 1990; 516: 263-270.
80. Pazos A, Florez J. A comparative study in rats of the respiratory depression and analgesia induced by μ and δ -opioid agonists. *European Journal of Pharmacology*

- 99: 15-21 1984.
81. Porreca F, Burks T.F. The spinal cord as a site of opioid effects on gastrointestinal transit in the mouse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1983 227: 22-27.
82. Leander J.D. A kappa opioid effect increased urination in the rat. *European Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1983 224: 89-94.
83. Shaw JS, Carroll JA, Alcock P, Main B.C.. I.V.I 204448. A. Kappa-opioid agonist with limited access to the CNS. *Br. J. Pharmacol* 1989; 986-92.
84. Dickenson A.H. Opioid receptors. *Anaesthesia Review* 1992 65-79.
-