

Ryszard Przewłocki

Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk w Krakowie

# Mechanizmy uzależnienia od analgetyków opioidowych

## Mechanisms of opioid analgesics addiction

### Streszczenie

Uzależnienie opioidowe (zaburzenie używania opioidów) jest przewlekłą i nawracającą chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Opioidy wywołują w mózgu utrzymujące się zmiany na poziomie komórkowym i molekularnym, co prowadzi do zaburzenia równowagi i strukturalnego przebudowania układu nagrody. Możliwości leczenia uzależnienia opioidowego są ograniczone i wymagają kompleksowej terapii zarówno farmakologicznej, jak i psychoterapeutycznej. Poznanie neurobiologicznych mechanizmów leżących u podstaw uzależnienia opioidowego ma zasadnicze znaczenie dla lepszego zrozumienia i leczenia tej choroby.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 2: 55–60*

**Słowa kluczowe:** uzależnienie, opioidy, układ nagrody

### Abstract

Opioid addiction (opioid use disorder) is a chronic, relapsing disease of brain. Opioids induced persisting changes at the cellular and molecular levels resulted in dysregulation and remodeling of the reward system. These changes depend on genetic and environmental factors. Therapy of opioid addiction is limited and require both pharmacological therapy and psychotherapy. Understanding the neurobiological mechanisms of opioid addiction is essential for a better treatment of this disease.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 2: 55–60*

**Key words:** addiction, opioids, reward system

### Wstęp

Najnowsza klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego z 2013 roku DSM-5 łączy używane w poprzedniej klasyfikacji pojęcia „uzależnienie od substancji” oraz „ich nadużywanie” w nową kategorię diagnostyczną, a mianowicie „zaburzenie wywołane ich używaniem”. Mając na myśli uzależnienie od opioidów, stosowane jest obecnie pojęcie „zaburzenie wywołane używaniem opioidów”. Klasyfikacja DSM-5 nie zmienia natomiast pojęć opisujących

takie objawy, jak tolerancja, zespół odstawienia czy głód opioidu. W tym opracowaniu dla uproszczenia używane jest pojęcie: „uzależnienie od opioidów”, zamiast „zaburzenie używania opioidów” (*opioid use disorder*) (tab. 1).

Podsumowując, uzależnienia opioidowe charakteryzuje konieczność czasowego lub stałego pobierania opioidu, z zaniedbywaniem innych aktywności (na rzecz przyjmowania opioidu), bez względu na wynikające z tego konsekwencje mające wpływ na zdrowie i poziom życia.

**Adres do korespondencji:** Ryszard Przewłocki

Instytut Farmakologii PAN  
ul. Smętna 12  
31–343 Kraków



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 2, 55–60  
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

**Tabela 1. Kliniczne objawy uzależnienia od opioidów**

Pobieranie substancji w większych ilościach lub dłużej niż to było konieczne i zamierzone
Podejmowane próby ograniczenia lub zaprzestania pobierania substancji są nieskuteczne
Poświęcanie dużej ilości czasu na pozyskiwanie, pobieranie, używanie, a także na powrót do „normy” po zastosowaniu opioidu
Kompulsywne poszukiwanie i przymus sięgania po substancję
Problemy z wykonywaniem czynności w pracy, szkole lub w domu z powodu przyjmowania opioidu
Ciągłe przyjmowanie substancji, mimo świadomości, że to powoduje problemy w relacjach społecznych
Porzucenie ważnych działań społecznych, zawodowych lub rekreacyjnych z powodu przyjmowania substancji
Ciągłe przyjmowanie substancji, nawet jeśli jest to niebezpieczne
Ciągłe przyjmowanie opioidu, mimo problemów psychologicznych i fizjologicznych, które mogły być spowodowane lub pogłębione przez substancję
Potrzeba pobierania większej ilości substancji, aby uzyskać pożądany efekt (tolerancja)
Występowanie objawów odstawienia, które mogą być łagodzone przez pobieranie większej ilości substancji

Częstość występowania poszczególnych objawów charakteryzuje stopień uzależnienia. Zaburzenie określa się jako łagodne przy występowaniu 2–3 objawów, umiarkowane — 4–5 objawów, ciężkie — 6 lub więcej objawów.

### Mechanizmy uzależnienia od analgetyków opioidowych

Uzależnienie opioidowe cechuje rozregulowanie układów odpowiedzialnych w mózgu za procesy motywacyjne i mechanizmy nagrody [1]. Towarzyszy temu nasilenie poziomu stresu oraz zaburzenie funkcji kognitywnych. Stopniowo rozwija się tolerancja na działanie opioidu, powtarzanie epizodów zatrucia organizmu oraz stanów odstawienia i częste nawroty do stosowania substancji uzależniającej, nawet po długim okresie abstynencji. Następnie powstaje przyzwyczajenie, rozwija się nawyk nadużywania, pożądanie i mechanizmy poszukiwania substancji, nieopanowane pragnienie zażycia i niepokój związany z brakiem opioidu („głód” [*craving*]).

Uzależnienie od opioidów jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nie w pełni poznany mechanizm. Pod wpływem opioidów układ nerwowy ulega zmianom zarówno morfologicznym, jak i biochemicznym. Interesujące jest, że zmiany transmisji synaptycznej wskazujące na jej czasowe nasilenie utrzymują się przez okres kilku dni, które można obserwować w badaniach przedklinicznych, zachodzą już po jednorazowym podaniu [2]. W efekcie

przewlekłego podawania opioidu dochodzi do reakcji adaptacyjnych w układzie nerwowym w zakresie zmian neuroplastycznych synaps, a także do modyfikacji sieci neuronalnych, zmian neuroplastycznych i w zakresie struktury sieci neuronalnych. Rozwój uzależnienia prowadzi do zaburzeń w systemach neurochemicznych i w stanach równowagi pomiędzy różnymi układami neuroprzebieżnikowymi w mózgu. Wytwarzają się nowe połączenia, co prowadzi do modyfikacji i reorganizacji sieci nerwowych. Zmianie ulega więc struktura mózgu i pojawiają się dramatyczne zmiany w jego funkcjonowaniu.

Różne substancje uzależniające, mimo że działają poprzez odmienne mechanizmy receptorowe i molekularne, wpływają na podobne struktury mózgu, tak zwane układ nagrody. Opioidy aktywują układ nagrody, co powoduje uczucie przyjemności lub euforii, często w języku angielskim określane jako „high”, kluczowe dla rozwoju uzależnienia.

Układ nagrody składa się z neuronów znajdujących się w polu brzusznej nakrywki (VTA, *ventral tegmental area*) i miejsc docelowych ich projekcji, czyli jądra półleżącego (NAS, *nucleus accumbens*), brzuszno-przedniej części jądra ogoniastego, jądra migdałowatego czy kory przedczołowej. Istotną rolę odgrywają struktury zlokalizowane w części brzusznej przodomózgowia, zespół podobnych morfologicznie i neurochemicznie neuronów, który nazwano rozszerzonym ciałem migdałowatym (*extended amygdala*). Do tego zespołu struktur należy zewnętrzna część (*shell*) NAS. Pozostałe główne składowe, czyli centralno-środkowa część jądra migdałowatego i jądro prążka krańcowego to struktury układu limbicznego, zaangażowane w istotny sposób w zachowania emocjonalne.

Obok układu nagrody w mechanizm uzależnienia opioidowego zaangażowane są także inne struktury mózgu, takie jak wzgórze, przez które przechodzą informacje sensoryczne i w którym jest bardzo dużo receptorów opioidowych, w szczególności receptora opioidowego typu  $\mu$  kora przedczołowa, kora zakrętu obręczy, wyspy i inne. Kora przedczołowa zaangażowana jest w pamięć operacyjną — kontroluje „głód” opioidu. Kora zakrętu obręczy kontroluje „głód” narkotyku oraz lęk i nastroj. Istotną rolę odgrywa też zespół jąder migdałowatych i hipokamp, struktury odpowiedzialne za zachowania emocjonalne i pamięć. W uzależnieniu nasila się aktywność struktur odpowiedzialnych za poziom lęku i agresję, jak na przykład zespół jąder migdałowatych.

Wyniki badań przeprowadzonych u ludzi potwierdzają wyniki badań przedklinicznych i wskazują, że istotnie opioidy działają na struktury układu nagrody i wywołują zmiany w ich funkcjonowaniu [3]. Me-

tody „obrazowania” z użyciem metod pozytonowej tomografii komputerowej (PET, *positron emission tomography*) i funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) wykazały, że podanie opioidów prowadzi do nasilenia uwalniania dopaminy w mózgu, co koreluje z uczuciem przyjemności i euforią. W „uzależnionym” od opioidów mózgu, w wyniku procesów adaptacyjnych osłabieniu ulega aktywność struktur nagrody, w strukturach przodomózgowia wydziela się mniej dopaminy i spada liczba receptorów dopaminowych D2. Zmianom tym towarzyszy rozwój tolerancji — osłabienie wrażliwości na opioidy, ale także osłabienie wrażliwości na nagrody naturalne (seks, pobieranie pokarmu). W „głodzie” narkotykowym obserwuje się spadek aktywności kory czołowej i kory zakrętu obręczy, chociaż kontekst lub sygnały związane z pobieraniem opioidów aktywują te obszary. Kora przedczołowa i okołoooczodołowa sprawuje kontrolę nad tymi strukturami podkorowymi przodomózgowia, a osłabienie tego hamowania prowadzi do nasilenia zachowań kompulsywnych i uzależnieniowych.

Głównym neuronalnym systemem układu nagrody, mediującym działanie zarówno naturalnych bodźców nagradzających, jak i opioidów są neurony dopaminergiczne (DA-ergiczne). Neurony tego układu kontrolują mechanizmy motywacji i uzyskiwania nagród, przyjemności i euforii oraz zachowania motoryczne. Struktury dopaminergiczne mózgu wydają się być zaangażowane zarówno w działanie nagradzających bodźców „naturalnych”, jak i w działanie substancji uzależniających. Nagrody „naturalne” (np. seks, pokarm) także powodują wydzielanie dopaminy w układzie nagrody, podobnie do substancji uzależniających, ale wydzielanie to jest znacznie słabsze i wolniejsze w czasie.

Podstawowym warunkiem działania nagradzającego jest pobudzenie ciał komórkowych neuronów dopaminowych w polu brzusznej nakrywki (VTA, *area tegmentalis ventralis*) i wzrost wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym przegrody (NAS, *nucleus accumbens*). Opioidy działają na układ dopaminowy zarówno w VTA, gdzie blokują hamujące interneurony, jak i bezpośrednio w NAS. Systemowe lub dokomorowe podanie opioidów typu  $\mu_1$  podobnie jak lokalne iniekcje do VTA, stymulują wydzielanie i nasilają metabolizm dopaminy i działają nagradzająco. W VTA opioidy działają poprzez receptory  $\mu$ , których ekspresja zachodzi w interneuronach GABA, ale nie w komórkach neuronów DA. Interneurony GABA-ergiczne tonicznie hamują zlokalizowane w VTA neurony DA-ergiczne, a więc na skutek stymulacji receptorów  $\mu$ , dochodzi do ich zahamowania i w konsekwencji odhamowania neuronów DA, nasilenia ich aktywności i w rezultacie nasilenia uwalniania DA w NAS.

Wiele badań wskazuje, że endogenne systemy opioidowe odgrywają kluczową rolę w regulacji nastroju, mechanizmów nagrody [4, 5]. Biorą również udział w regulacji układu nagrody i rozwoju uzależnienia. Peptydy opioidowe pochodzą z trzech propeptydów kodowanych przez 3 niezależne geny: proopiomelanokortyny (POMC, *proopiomelanocortin*), proenkefaliny (PENK, *proenkephalin*) i prodynorfiny (PDYN, *prodynorphin*), z których generowanych jest wiele aktywnych peptydów opioidowych o różnym znaczeniu i działaniu. Z POMC powstaje  $\beta$ -endorfina, PENK jest prekursorem Leu- i Met-enkefaliny i kilku innych dłuższych peptydów, z PDYN powstaje dynorfina. Badania prowadzone u osób uzależnionych wskazują na udział endogennych opioidów w rozwoju i utrzymywaniu się uzależnień. Stwierdzono osłabienie wydzielania endogennych peptydów opioidowych działających na receptory  $\mu$  w strukturach układu nagrody, co może wskazywać, że w wyniku uzależnienia dochodzi do dysfunkcji tych układów.

Przyjmuje się, że peptydy powstające z PENK i POMC, poprzez aktywację receptorów opioidowych w VTA, nasilają uwalnianie dopaminy, a działając w NAS nasilają działanie euforyzujące. Z drugiej strony, peptydy pochodzące z PDYN, działając poprzez receptory  $\kappa$  zlokalizowane presynaptycznie na neuronach dopaminowych, hamują wydzielanie dopaminy w NAS i pośredniczą w zachowaniach awersyjnych. Systemowe lub lokalne podanie do specyficznych struktur mózgu agonistów receptora  $\mu$  w mniejszym stopniu agonistów receptora  $\delta$  wywołuje działanie nagradzające, podczas gdy agonści receptora  $\kappa$  hamują wzmocnienie pozytywne i wywołują zachowania awersyjne. Pozbawienie zwierząt receptorów opioidowych  $\mu$  lub ich zablokowanie przez podanie specyficznych antagonistów hamuje działanie nagradzające i rozwój uzależnienia od opioidów. Z drugiej strony, aktywacja receptora opioidowego  $\kappa$  hamuje wydzielanie dopaminy po podaniu zarówno dokomorowym, jak i systemowym i wywołuje dysfориę i awersję.

Uszkodzenie szlaków dopaminergicznych za pomocą selektywnych neurotoksyn lub blokada receptorów dopaminowych lokalnie w NAS, osłabia zarówno efekt agonistów receptora  $\mu$ , jak i receptora  $\kappa$ , co uzasadnia pogląd, że dopaminowe neurony z VTA do NAS są miejscem dwóch przeciwstawnych efektów aktywacji receptorów  $\mu$  i  $\kappa$  — działania nagradzającego i awersyjnego. Badania przedkliniczne wskazują, że w wyniku długotrwałego pobierania opioidów system receptora  $\kappa$  bierze udział w awersyjnych i dysforycznych efektach odstawienia i nawrotu. Blokada receptora  $\kappa$  hamuje pobieranie narkotyku i wywołany stresem nawrót, a aktywacja tego receptora przywraca głód narkotyków i ich pobieranie

po okresie abstynencji. Te obserwacje przyczyniają się do poszukiwań antagonistów receptora  $\kappa$  jako potencjalnych leków różnych uzależnień, w tym również uzależnienia opioidowego. Należy podkreślić, że buprenorfina, lek stosowany w leczeniu uzależnień, oprócz działania jako częściowy agonista receptora  $\mu$  działa silnie antagonistycznie na receptor  $\kappa$ .

Uzależnienia angażują także inne układy neuroprzekaźnikowe, takie jak układ noradrenaliny (szczególnie istotny dla zespołu odstawienia) i układ serotoninowy, odpowiedzialny za nastrój, sen, pamięć i procesy poznawcze. Zaangażowane są również układy neuronów hamujących i pobudzających aminokwasów, receptorów GABA-ergicznym i glutaminianergicznym kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) i kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA,  *$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*), które mają znaczenie zarówno w rozwoju uzależnienia, jak i w nawrocie. W uzależnieniu dochodzi na przykład do rozregulowania neuronów glutaminianergicznym kory przedczołowej i kory wyspy oraz ich połączeń ze zwojami podstawy i strukturami tak zwanego rozszerzonego jądra migdałowatego.

Badania przedkliniczne wskazują, że długotrwałemu pobieraniu opioidów towarzyszy osłabienie mechanizmów nagrody, a z drugiej strony wzmożona aktywność układów zaangażowanych w reakcje stresowe. Ważną rolę wydaje się w tych stanach odgrywać oś podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz struktury limbiczne mózgu. W szczególności istotną rolę odgrywają czynniki, takie jak czynnik uwalniający kortykotropinę (CRF, *corticotropin releasing factor*) i receptory CRFR1 i CRFR2 oraz glikokortykoidy, neurosteroidy i inne neuroprzekaźniki oraz neuropeptydy (noradrenalina, dynorfina, oreksyna, substancja P) zaangażowane w ośrodkowe mechanizmy stresu i negatywne zmiany emocjonalne, zaburzenia nastroju: dysfориę czy anhedonię, wzrost poziomu lęku i depresję.

Wiele współczesnych badań przedklinicznych wskazuje również, że w powstawanie i utrzymywanie się uzależnienia opioidowego mogą być również włączone komórki glejowe, które wydają się brać udział w wywołanych opioidami zmianach plastycznych i adaptacyjnych. Komórki te są ważnymi miejscami działania substancji uzależniających, ponieważ posiadają receptory opioidowe. Opioidy działają na komórki zarówno mikrogleju, jak i astrogleju, powodują zmiany syntezy, powstawanie i wydzielanie niektórych cytokin i chemokin, które wpływają na procesy plastyczne i przekształcania sieci neuronalnych, a tym samym na rozwój i utrwalanie ośrodkowych mechanizmów uzależnienia.

Jednym z ważnych celów badań nad uzależnieniem opioidowym jest poznanie komórkowych i molekularnych mechanizmów ośrodkowych działania opioidów. Na poziomie wewnątrzkomórkowym aktywacja receptorów opioidowych hamuje szlak cAMP, hamuje szlak kinaz PKA, a z drugiej strony, aktywuje kanały  $K^+$ , co prowadzi do hiperpolaryzacji i hamowania aktywności neuronów. Ponadto aktywacja receptorów opioidowych wpływa na kanały wapniowe, hamując przepływ jonów  $Ca^{2+}$ , co wpływa na uwalnianie neuroprzekaźników. Długotrwałe stosowanie opioidów prowadzi do wielu procesów adaptacyjnych wewnątrzkomórkowych szlaków molekularnych i do zmian czynników transkrypcyjnych oraz ekspresji genów, determinujących zmiany strukturalne i funkcjonalne komórek nerwowych w strukturach mózgu. Zmiany w ekspresji genów i powstających z ich udziałem białek oraz zmiany neuroplastyczne w tych strukturach leżą u podstaw utrzymujących się stanów zależności, a w konsekwencji uzależnień opioidowych. Poznanie tych mechanizmów stwarza nadzieję na rozwój nowoczesnej i racjonalnej farmakoterapii uzależnień.

Wiele badań wskazuje, że czynniki genetyczne mają istotne znaczenie w rozwoju uzależnienia [6]. Mutacje genów, w tym genów kodujących receptory opioidowe, mogą w istotny sposób wpływać na rozwój uzależnienia. Znane są już pewne miejsca w DNA, w których występują modyfikacje odpowiedzialne prawdopodobnie za te predyspozycje. Badania prowadzone w tym kierunku sugerują znaczenie w uzależnieniu opioidowym niektórych genów zaangażowanych w metabolizm opioidów i otwierają nowe możliwości poznania etiologii tej choroby i charakterystyki indywidualnej zmienności i ryzyka uzależnienia. Wskazuje się na znaczenie polimorfizmów i mutacji w genach receptorów opioidowych  $\mu$  i  $\delta$ . Gen receptora opioidowego  $\mu$  jest bardzo polimorficzny. Opisano około 100 wariantów pojedynczych nukleotydów tego receptora. Najbardziej znany i badany jest wariant receptora OPRM1, A118G. W badaniach na myszach wariant ten kojarzony jest z osłabionym nagradzającym i przeciwbólowym działaniem morfiny, a także zmniejszeniem awersyjnego działania naloksonu, nieselektywnego antagonisty receptorów opioidowych. U ludzi wariant OPRM1 jest odpowiednim biomarkerem, a jego występowanie u niektórych osób uzależnionych od opioidów pozwala na indywidualne dawkowanie metadonu.

W procesie składania eksonów powstają alternatywne transkrypty, które mogą kodować różne białka receptorowe. Poznano kilka wariantów splicingowych receptorów opioidowych, w tym w szczególności



receptora  $\mu$  [7]. Główne z nich, to warianty MOR1, MOR1A i MOR1B, które mogą kodować różne białka receptorowe. Białkowe warianty tego receptora mogą z kolei być różnie aktywowane przez różne opioidy, co w konsekwencji może tłumaczyć obserwowane w klinice różnice w ich efektach. Poza tym opioidy, działając na komórki neuronalne, wydają się również modyfikować ekspresję genów i powstających białek i tą drogą wpływać na ich funkcjonowanie.

Niezależnie od genetycznej podatności na uzależnienie, czynniki środowiskowe zdają się mieć bardzo istotne znaczenie. Receptory opioidowe podlegają regulacji epigenetycznej. Geny tych receptorów są bogate w miejsca (tzw. wyspy CpG), ulegające łatwo metylacji, co z kolei może wpływać na ich ekspresję i modyfikować na przykład ekspresję receptora  $\mu$ . Opisano również epigenetyczne regulacje genów kodujących receptory  $\delta$  i  $\kappa$  oraz prohormonów endogennych peptydów opioidowych. Ponadto, ekspresja genów kodujących receptory opioidowe, a także inne geny zaangażowane w proces regulacji związanych z uzależnieniem zmian neuroplastycznych mogą być regulowane przez małe niekodujące cząsteczki mikro-RNA (miRNA) [8].

### Leczenie uzależnień opioidowych

Opioidy są bardzo skuteczne w leczeniu bólu i dlatego stały się lekami pożądanymi i często używanymi. W ostatnich kilku latach, głównie w Stanach Zjednoczonych rozwinęła się epidemia uzależnień od opioidów przepisywanych na receptę, w szczególności oksykodonu i hydroksykodonu. W ciągu roku w Stanach Zjednoczonych przepisuje się około 250 milionów recept na opioidy. Ponad 2 miliony ludzi jest uzależnionych od opioidów przepisywanych na receptę, a ponad 12 milionów nadużywa te leki. W ciągu roku przybywa około 2,5 miliona osób uzależnionych. Uzależnienie od leków opioidowych przyczynia się do powrotu i gwałtownego wzrostu zażywania heroiny. Około 80% chorych uzależnionych od heroiny, to właśnie pacjenci uprzednio leczeni opioidami. Ta sytuacja jest niepokojąca i wymaga szybkiego, skutecznego działania oraz poszukiwania nowych skutecznych terapii.

Skuteczne leki i terapie zapobiegania rozwojowi uzależnień opioidowych oraz nawrotom choroby są ograniczone. Leczenie pozwala na skuteczną detoksykację i osłabienie objawów będących skutkiem pobierania leków uzależniających. Jednakże nie oznacza to wyleczenia, gdyż uzależnienie prowadzi do utrwalonych zmian morfologicznych i neurochemicznych w mózgu i towarzyszących im zaburzeń zachowania, intensywnym pragnieniem przyjmowania substancji (*craving* — „głód opioidowy”) i dramatycznym nawro-

tom choroby. W uzależnieniu opioidowym dochodzi do nawrotów u około 90% chorych.

Mimo wielu lat badań nie udało się opracować zadowalającej terapii tego schorzenia i nie są jeszcze dostępne skuteczne leki i metody zapobiegania rozwojowi uzależnień od opioidów. Współczesne postępowanie pozwala na „odtrucie”, to jest usunięcie z organizmu chorego substancji uzależniającej i uwolnienia od objawów będących skutkiem jej pobierania (lub ostawienia). Jednak nie oznacza to wyleczenia i często dramatycznych nawrotów choroby. Głównym celem poszukiwań i badań prowadzonych przez wiele światowych zespołów naukowych jest nowoczesna, racjonalna farmakoterapia wpływająca na neuronalne i molekularne mechanizmy uzależnienia. Obecnie stosowane terapie uzależnienia od opioidów polegają na leczeniu substytucyjnym, a więc podawaniu innych opioidów, głównie metadonu i buprenorfiny. Substancje te działają na te same receptory opioidowe, co morfina i heroina, ale wpływ ten ma inny charakter. Metadon to opioid, który cechuje znacznie dłuższy czas półtrwania w surowicy krwi, w porównaniu z morfiną, czy w szczególności, heroiną. Podawany jest drogą doustną, co powoduje znacznie słabsze działanie euforyzujące i skutecznie hamuje stany odstawienia. Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora  $\mu$ , i silnym antagonistą receptora  $\kappa$  i wykazuje mniejszy potencjał uzależniający, ponadto znacznie wolniej dysocjuje z receptora. Podawana drogą doustną osłabia głód narkotyku, stosowana jest również podjęzykowo z naloksonem. Do terapii uzależnień wprowadzane są długodziałające implanty z buprenorfiną i długodziałające leki z grupy antagonistów receptorów opioidowych, takie jak naltrekson. Stosuje się również lofeksydynę w celu hamowania zespołu odstawienia albo razem z naltreksonem dla wywołania szybkiej detoksykacji.

Badania na zwierzęcych modelach uzależnień wskazują na fakt, że niektóre kanabinoidy, na przykład kanabidiol, pozbawione działania nagradzającego, zmniejszają działanie nagradzające opioidów i zespół odstawienia. Prowadzone są takie badania u chorych uzależnionych od heroiny, u których stwierdza się po ich zastosowaniu osłabienie głodu i poszukiwania heroiny.

### Poszukiwania i perspektywy nowych terapii uzależnienia od opioidów

W leczeniu uzależnień niezwykle istotne jest kompleksowe podejście terapeutyczne, które oprócz terapii farmakologicznej powinno angażować metody psychoterapii i działań środowiskowych. Oczywiście stosowana jest również kognitywna terapia behawioralna mająca na celu zmiany procesów poznawczych

w celu osłabienia dotychczasowych zachowań uzależnieniowych i nasilenia reakcji na nagrody naturalne. Podejmowane są próby mające na celu osłabienie reakcji stresowych, także przy użyciu substancji farmakologicznych. Ostatnio podejmowane są też próby stosowania przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS, *transcranial magnetic stimulation*) oraz głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*).

Ze względu na epidemię uzależnień opioidowych wywołanych lekami przepisywanymi pacjentom w celu uśmierzenia bólu poszukuje się ostatnio opioidów pozbawionych działania uzależniającego. Czy możemy oddzielić przeciwbólowe działanie opioidów od działania nagradzającego? Wydaje się, że badania prowadzone w ostatnim okresie dają na nie odpowiedź twierdzącą. Poznanie struktury krystalicznej receptorów opioidowych i nowe technologie modelowania komputerowego pozwoliły na identyfikację i syntezę nowych substancji, takich jak TRV130 [9], NFEPP [10] czy PZM21 [11]. Badania nad tymi substancjami wydają się dawać nadzieje, że może powstać grupa leków przeciwbólowych, nowych opioidów działających przeciwbólowo i jednocześnie pozbawionych działania uzależniającego.

### Podziękowania

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr HYPERLINK "<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452216301932>" \ "gp005" 2013/08/A/NZ3/00848 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

### Acknowledgement

This work was supported by research grant 2013/08/A/NZ3/00848 MAESTRO from National Science Foundation (NCN, Poland).

### Piśmiennictwo

1. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 24(2): 97–129, doi: [10.1016/S0893-133X\(00\)00195-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00195-0), indexed in Pubmed: [11120394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11120394/).
2. Lüscher C, Malenka RC. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. *Neuron*. 2011; 69(4): 650–663, doi: [10.1016/j.neuron.2011.01.017](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.017), indexed in Pubmed: [21338877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21338877/).
3. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med*. 2016; 374(4): 363–371, doi: [10.1056/NEJMra1511480](https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480), indexed in Pubmed: [26816013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816013/).
4. Kieffer BL, Gavériaux-Ruff C. Exploring the opioid system by gene knockout. *Prog Neurobiol*. 2002; 66(5): 285–306, doi: [10.1016/s0301-0082\(02\)00008-4](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00008-4), indexed in Pubmed: [12015197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12015197/).
5. Przewlocki R. Opioid peptides. in D.W. Pfaff, N.D. Volkow (eds.), *Neuroscience in the 21st Century*. Springer Science+Business Media New York, 2016.
6. Kreek MJ, Levran O, Reed B, et al. Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. *J Clin Invest*. 2012; 122(10): 3387–3393, doi: [10.1172/JCI60390](https://doi.org/10.1172/JCI60390), indexed in Pubmed: [23023708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023708/).
7. Pasternak GW. Opioids and their receptors: Are we there yet? *Neuropharmacology*. 2014; 76 Pt B: 198–203, doi: [10.1016/j.neuropharm.2013.03.039](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.039), indexed in Pubmed: [23624289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23624289/).
8. Kenny PJ. Epigenetics, microRNA, and addiction. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014; 16(3): 335–344, indexed in Pubmed: [25364284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25364284/).
9. DeWire SM, Yamashita DS, Rominger DH, et al. A G protein-biased ligand at the  $\mu$ -opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013; 344(3): 708–717, doi: [10.1124/jpet.112.201616](https://doi.org/10.1124/jpet.112.201616), indexed in Pubmed: [23300227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23300227/).
10. Spahn V, Del Vecchio G, Labuz D, et al. A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations. *Science*. 2017; 355(6328): 966–969, doi: [10.1126/science.aai8636](https://doi.org/10.1126/science.aai8636), indexed in Pubmed: [28254944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254944/).
11. Manglik A, Lin H, Aryal DK, et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature*. 2016; 537(7619): 185–190, doi: [10.1038/nature19112](https://doi.org/10.1038/nature19112), indexed in Pubmed: [27533032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533032/).