

Az ópiátok és függőség okozó hatásaik vizsgálata

Molekuláris biológia aktuális kérdései

Házidolgozat

Készítette:

Vereczkei Andrea

SZIE-ÁOTK zoológia IV.

2008. május 4.

„A lét esszenciája olyan drága portéka, amelyből egész nemzedékek évszázadok alatt kapnak - egy órát. Aki ebbe belenyugszik, az belenyugodott abba, hogy meghaljon, mielőtt megszületett. Aki azonban valójában emberré tud lenni, és számot vetett magával, mint méltóságához illik, az raboljon magának mindennap tizennégy órát. Ez a tizennégy óra egyenlő négyszáz generációnak nyolcezer éves életével. De számítsunk csak ötezeret. Egy nap alatt tehát ötezer esztendőőt élek. Egy esztendő alatt ez körülbelül kétmillió évet jelent. Föltéve, hogy az ópiumszívást mint kifejlett, erős férfi kezded, és nagy gondot fordítasz testi épséged fönntartására, amelyet legjobb ügyes orvosra bízni, tíz esztendeig élélhetsz. És ekkor húszmillió éves korodban nyugodtan hajthatod fejedet az örök megsemmisülés jeges párnájára.”

Csáth Géza: Ópium – részletek

Az ópiátok, mint pl. a morfium, a legerősebb, orvosi gyakorlatban is használt fájdalomcsillapító szerek, amelyeket akut és krónikus fájdalmak enyhítésére használnak. Az elmúlt pár évben a *methadont*, mint μ -opioid antagonistát egyre növekvő számban alkalmazták rákbetegek és idegrendszeri problémákkal küzdők kezelésére. Másrészt viszont az ópiátok erős függőség-okozó hatással bírnak. A heroin az egyik legelterjedtebb függőséget okozó ópiát.

Az ópiát-származékok a legtöbb embernél kitűnő fájdalomcsillapító szerek, habár az általuk kiváltott reakciók rendkívül eltérőek lehetnek még a μ -ópiátok között is. Ennek a változatosságnak a megértése nagyban hozzájárulhatna a megfelelő, személyre szabott kezelés kiválasztásához.

Már korábban kimutatták a μ -ópiát receptorok több altípusát. Receptor kötődés vizsgálatokat végeztek patkányagyban. Két ópiát kötő helyet azonosítottak, egy erősebb és egy gyengébb affinitásút. Később számos μ -ópiát receptor klónt is sikerült leírni. Az első klónt 1993-ban állították elő. Ez volt a *MOR-1*, amely 4 exonból áll. Egy G-proteinnel kapcsolt receptorcsalád tagjaként 7 transzmembrán domainje van, amelyet az első 3 exon kódol, a 4. exon pedig a receptor C-terminálisának utolsó 12 aminosavát határozza meg. Ezek a variánsok hasonló módon kötik a μ -ópiátokat, de különböznek az ópiátok hatására bekövetkező aktivációs mechanizmusukat, illetve a sejtekben és az agy különböző régióiban történő lokalizációjukat tekintve. Ezek az ópiát receptor variánsok talán segíthetnek megmagyarázni az ópiát származékokra adott különféle válaszokat, melyek sokféleségét már régen leírták a gyógyászatban. Eltérés főleg az egyéni érzékenységben van. Egyeseknek nagyobb, vagy éppen kisebb dózis is elég az optimális hatás eléréséhez, de az is előfordulhat, hogy az adott szer semmiféle hatást nem fejt ki. A nemek közt is eltérő jutalmazó hatásbeli

különbségeket már korábban leírták. Továbbá tudjuk, hogy a morfin (amely a heroin és a morfium bomlásterméke, mely az ópiát receptorokhoz kötődik) hatását illetően is különbségek vannak a nemek közt, mivel a mozgási aktivitásra, a szív- és érrendszerre, a testhőmérsékletre és a testi függőségre eltérő mértékben hat. Korábbi vizsgálatok (*Karami-Zarrindast, 2007*) kimutatták, hogy a nőstény patkányok kísérletekben több energiát fordítottak a morfium vagy heroin megszerzésére.

Az ópiátokat az általuk célzott receptorok alapján osztályozzák. Az első leírt ópiát receptorokat 30 éve fedezték fel a *naloxon* és a *dihydroporphirin* használata során. Ezek a drogok nagyon szelektíven kötődnek receptoraikhoz, amelyeket ezután μ -ópiát receptoroknak neveztek. A klinikai gyakorlatban használt ópiátok elsősorban μ -receptorokhoz, esetleg κ -receptorokhoz kötődnek. Az általuk mutatott nagyfokú szelektivitás segítette a drogok hatásmechanizmusának megértésében. Vizsgálatukat elősegítette a μ -receptor antagonisták kifejlesztése és használata, mint pl. a *β -funaltrexamin* és a *naloxonazin*.

Ahogy megnőtt a felhasználható antagonisták száma, amelyek szelektíven blokkolták a nagyobb affinitású μ_1 receptort, érdekessé vált a kötőhelyek szerepének vizsgálata. Az első drogot, a *naloxont*, a még hatásosabb *naloxonazin* követte. Mindkettő in vivo blokkolta a μ_1 receptort, s így az alkalmazott ópiát, pl. a morfin fájdalomcsökkentő hatását.

Az ópiátokkal szembeni genetikai érzékenység egyedi különbségei szembetűnők. Állatkísérletek során egészen szélsőséges hatásokat figyeltek meg. Több egértörzset is azonos morfiumadaggal kezeltek (5mg/kg) és a 90%-os hatásfoktól egészen a hatástalanig terjedt a megfigyelt reakció. Az egyik legtöbbször használt egértörzs ezen a területen a *CXBK* törzs. Ez a beltenyésztett törzs 0%-os érzékenységet mutatott ugyan a morfiummal szemben, azonban más μ -ópiátok, mint pl. a *fentanyl*, a *methadon*, a *morfin-6 β -glükuronid* és a heroin normális fájdalomcsillapító hatást váltott ki bennük a kontrollokhoz viszonyítva. Így a *CXBK* egerek kitűnően illusztrálják a μ -ópiátokkal szembeni érzékenységben fellelhető variációt. Az eltérő hatásokat az eltérő receptor altípusok magyarázzák.

A μ -ópiátok érdekes interakciókba léphetnek. Különböző kombinációkat vizsgáltak, elsősorban a morfiumra és a methadonra fókuszálva. Együttes alkalmazásukkor sokkal erősebb szinergista hatást figyeltek meg, mint ami egy egyszerű additív hatástól várható lett volna, habár nem minden kombinációban működtek együttesen az ópiátok. A klinikai gyakorlatban ennek nagy lehet a jelentősége, hiszen kérdéses, hogy *alkalmazható-e ezeknek a μ -ópiátoknak a kombinációja pl. olyan betegeknél, akik az eddigi kezelésekre nem reagáltak megfelelően, illetve ha alkalmazható, akkor milyen kombináció lenne hatásos?*

A függőket hosszú távon antagonistákkal (pl. methadon) kezelik. Számos vizsgálat azonban azt mutatta, hogy a hosszú távú ópiátos kezelés a kognitív képesség hanyatlását idézi elő, habár ebben sok minden más is közrejátszhat. Ilyen a fájdalom, a pszichiátriai problémák vagy pl. többféle kábítószer együttes használata. Az állatkísérletekben közel az összes vizsgálat a morfin kognitív képességekre gyakorolt hatására összpontosít, hiszen az ópiátok a leggyakrabban használt fájdalomcsillapítók az orvosi gyakorlatban. A hosszú távú morfin-kezelés hatását már leírták rágcsálóknál: csökkenti a tanulási képességet. Csak néhány vizsgálat említi, hogy az akut vagy krónikus methadon-, illetve a krónikus heroin-kezelés csökkenti a térbeli tájékozódó-képességet (Morris water maze, Y-maze choice escape). Sok vizsgálat történt az akut morfin-kezelés hatásának leírására is többféle kísérleti elrendezésben, amelyeknél ellentmondó eredmények születtek. Néhány kutatás szerint a morfin csökkenti a passzív elkerülési tanulás hatékonyságát rágcsálóknál. Kimutatták, hogy az alacsony morfindózis növeli a hatékonyságát, míg a nagy dózisnak már negatív hatása van. Ha a morfint a tanulási folyamat előtt alkalmazták, az emlékezés sérült, míg ha utána, akkor megkönnyítette a passzív elkerülési feladat megoldását. Ellentétes eredményeket kaptak más egértörzseknél morfin hatására, amely a genetikai meghatározottság szerepét hangsúlyozza. A kísérletekben használt elektrosokk intenzitása, illetve az egyes egyedek érzékenysége a sokkhatásra szintén olyan tényezők, amelyek befolyásolják a morfin hatását. A morfinnal szemben más ópiátok kognitív képességekre kifejtett hatását alig vagy egyáltalán nem vizsgálták. Egy spanyol vizsgálatban (*Tramullas-Martínez-Cué, 2007*) a heroin és a methadon hosszabb távú alkalmazásának hatásait kutatták. A cél a passzív elkerülési tanulás kimutatása ópiátok hiányában, illetve a droggal kezelt egereknél a tolerancia növekedésének és/vagy az érzékelési küszöb változásának kimutatása. 8 hetes hím egerekkel dolgoztak és 39 napon át folyt a kezelés. Az érzékelési tesztben hő- és elektrosokk kísérletet végeztek. A hőhatás vizsgálata egy forró vízzel körülvett edényben zajlott és az ugrálás latenciájából következtettek a fájdalomérzékelésre. A tesztet methadon és heroin injekció előtt és után is elvégezték. 30 perccel (hatás kiváltódásához szükséges idő) az injekció után a droggal kezelt egerek nem mutattak menekülési viselkedést a kísérletileg megszabott 150 sec alatt a fájdalomcsillapító hatásnak köszönhetően. Az elektrosokk tesztben egy elektromos padló használatával skálázták a hatásra adott választ. A cél a tanulási képesség, illetve a rövid- és hosszú távú memória tesztelése volt. 24 órával (rövidtáv) és 7 nappal (hosszútáv) később megismételték a kísérletet. A kezelt állatok eredményei alulmaradtak a sóoldattal „kezelt” kontrollokhoz képest. Ennek oka lehet, hogy a passzív elkerülési tanulás során az

emocionális memória is használódik, melynek működésében az amygdala vállal nagy szerepet. A térbeli memóriáért pedig a hippocampust tartják felelősnek. Az tudvalevő, hogy az ópiátok hatnak a kognitív képességekre, de úgy tűnik, hogy ezen hatások a használt kísérleti beállítástól is függenek. Az eredmények azt támasztják alá, hogy a hosszú távú ópiátos kezelés növeli az amygdala központú memória teljesítményét, míg negatív hatással van a hippocampus irányította térbeli tájékozódásra (lsd. Morris water maze).

A hosszú távú ópiát-antagonistával való kezelés vizsgálatára 2007-ben végeztek el egy kísérletsorozatot (*Gruber et al., 2007*). A vizsgálat orvosi szempontból is fontos kérdést vet fel: *milyen hosszú és milyen intenzitású legyen a methadonos kezelés ahhoz, hogy hatásos legyen?* Az ópiát függőknek csak egy töredéke részesül methadonos kezelésben, a limitált források miatt, így fontos lenne meghatározni a hatását adott kezelési időtartam és intenzitás mellett. 111 ópiát-függő, 21 napos methadon méregtelenítő programon résztvevő beteget vettek be a programba, akiket véletlenszerűen osztottak el 3 kísérleti elrendezés szerint: 1) az egyik csoport folytatja a 21 napos methadon detoxifikációt, 2) egy másik 6 hónapos methadonos kezelést kap minimális szaktanácsadás mellett, 3) a 3. csoport pedig ugyanezt átlagos tanácsadással (2 alkalom/hónap) és ha szükséges, akkor pszichiátriai kezelésbe vagy szociális munkába vonható. A 6 hónapos kezeléseket egy másfél hónapos detoxifikáció követi. Az első 6 hónapban és a 8 és feledik hónap végén vizeletmintákat vettek tőlük. Több vizsgálat is kimutatta, hogy a hosszú távú methadonos kezelés eredményeként kevesebb pozitív vizelet tesztet kaptak, mint a rövidebb methadon detoxifikáció során.

Methadon detoxifikáció

Ezt a módszert széles körben használják, mivel sokkal több embert tudnak bevenni egy ilyen eljárásba, mint egy hosszú távúba. Habár a detoxifikáció hatásosan csökkenti az ópiát elvonási tüneteket, de hatástalan a függőség kezelésében. Mivel széles körben elterjedt, de nem hatásos, ezért egy ezzel kezelt csoport jó kontroll lehet egy methadonos kísérletben.

Tanácsadással kiegészített 6 hónapos kezelés

Hogy növeljék az eredményeket, a methadonos kezelést tanácsadással egészítették ki. A korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy sokkal hatásosabb, mint a nem kezelt vagy methadon detoxifikációs kezelés, hiszen sokkal kevesebb pozitív vizelettesztet kaptak a kezelés végén.

A hosszú távú methadon-kezelés hatásos minimális tanácsadás mellett is. 1 hónap alatt csökkenést mutattak ki a heroin-használatban alkalmankénti tanácsadás mellett a kontroll csoporthoz képest.

Rövid távú methadon-kezelés

Ez egy néhány hónapos stabil methadon-mennyiséggel való kezelés, melyet 6-8 hétnyi methadonról való leszoktatás kísér. A módszerrel sok ember volt kezelhető, ráadásul adott volt a kezelés időtartama is. Egy vizsgálatban egy 4 hónapos methadonos, 2 hónapos methadon detoxifikációs kezelés hasonlítottak össze egy hosszú távú methadonos kezeléssel. Az első 4 hónapban nem volt látható eltérés, mivel mindkét csoport stabil methadon-dózsist kapott. Ezután azonban a heroin szint továbbra is alacsony maradt a hosszú távon kezelteknél, szemben a leszoktatási szakaszban lévő detoxifikáltaknál.

Habár a rövid távú methadon-kezelés nem volt hatással a kezelést követő időszakra, úgy tűnt, hogy a kezelés alatt megóvta a betegeket a heroin hatásaitól. Ez a kezeléstípus főleg ott hasznos, ahol a kezeltek előnyben részesítik a korlátozott időtartamú kezelést, illetve ahol a kezelésre várók száma jóval meghaladja a kezelésbe bevonható limitet.

A vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsa a 6 hónapos kezelés előnyeit. Azt feltételezték, hogy csökkeni fog a droghasználat, csökkennek a családi/szociális problémák és a pszichiátriai tünetek is enyhülnek, szemben a 21 napos detoxifikációval. Foglalkoztatottsági és egészségügyi téren azonban nem vártak komolyabb változást, hisz ezek megjelenéséhez várhatóan több időnek kellene eltelnie.

A vizsgált heroin-függőknek mindössze harmada akart teljesen leszokni a kábítószerrel, többségük azt remélte, hogy ezután majd kevesebbre lesz szüksége. Az eredmények a hosszú távú kezelés hatásosságát támasztották alá. Szignifikánsan csökkent a pozitív vizelettesztek száma a 21 napos kezeléshez képest, de nem volt különbség a minimális és standard beállítások között.

A függőséget befolyásoló környezeti hatások

Drogok, mint a heroin, a kokain, az amfetamin több mint 100 éve elérhetőek szinte az egész világon. A földrajzi elterjedésük sosem volt homogén, néhány kifejezetten adott

területen volt megszokott. A használatuk is változott, ahogy az idő, a „népszerűségük” és ahogy az életmód is változott.

A környezet 3 főbb úton képes megváltoztatni a drogok kiváltotta választ. Egyrésztől egy rosszabb élettapasztalatokkal rendelkező egyén sokkal könnyebben válik a drog rabjává vagy esik vissza a függőségbe (viszont más élettapasztalatok pont ellenkezőleg hatnak). Másrészt a semleges környezet is hozzájárulhat a drog utáni vágy kialakulásában még hosszú drogmentes időszak után is. A harmadik út, hogy a közvetlen környezet önmagában is befolyásolhatja az adott drog általi magatartásbeli, személyes és önjutalmazó hatást, ezáltal pedig a drog újbóli használatára sarkall.

Már több mint három évtizede kutatják a drogok célozta specifikus kötőhelyeket az agyban, illetve az általuk kiváltott molekuláris mechanizmust. Minden függőséget okozó kábítószer megváltoztatja a mesotelencephalicus dopaminerg rendszer aktivitását, kiváltképp a *nucleus accumbens* szintjén, amelyet az „örömszerzés centruma”-ként is emlegetnek. A drogfüggőség egy olyan „betegség”, amelyben genetikai és környezeti változók együttesen hatnak így változtatva meg az egyes egyének drogok iránti fogékonyságát.

Figyelemreméltó irodalom áll rendelkezésre, mely a drogfüggőség és a rossz élettapasztalatok közötti kapcsolatot vizsgálja. Események, mint pl. nemi-, fizikai erőszak, zaklatás, munkahelyi stressz, családi problémák és fizikai traumák egyaránt közrejátszhatnak abban, hogy valaki pszichostimulánsok, alkohol vagy akár ópiátok használatába meneküljön. Sok bizonyítékot találtak arra, hogy a gyerekkorban szerzett rossz tapasztalatok jelentős szerepet játszanak a droghasználat kialakulásában. Számos állati modellt is kifejlesztettek az elmúlt évtizedekben a rossz életkörülmények hatásának tesztelésére.

Anyától való elválasztás

Azt feltételezték, hogy a korai szeparáció növeli a függőség kialakulásának esélyét felnőttkorban, azonban a tanulmányok, melyek ezt a modellt alkalmazták, ellentmondó eredményeket mutattak. Rhesus majmokon végzett kísérletben az egyedül nevelkedetteknél nagyobb arányú volt az alkoholfogyasztás, mint az anya mellett nevelkedőknél. Ezzel szemben viszont más kutatók a korai szeparáció és a kokain, illetve alkoholfogyasztás között nem, vagy nagyon minimális összefüggést találtak.

Szegény vs. gazdag környezet

Patkányokon végeztek el egy kísérletet, mely során 2 csoportot alakítottak ki. A patkányok egy részét magányosan, másokat 2-es, 3-as csoportokban tartottak. Végül minden állatot külön helyeztek el és vizsgálták a droghoz való viszonyukat (mennyi energiát fordított a szer megszerzésére vagy fordított-e egyáltalán). A csoportban élő állatok élettere ezen felül egy nagyobb, játékokkal gazdagon ellátott ketrec volt. Sajnos azonban az ezt a modellt használó kísérletek eredményei is igen ellentmondásosak voltak (hol a gazdag környezetbeli, hol az egyedül lakó állatoknál találtak nagyobb fogékonyságot a kokain iránt, hol egyáltalán nem is volt szignifikáns különbség köztük), talán a kísérleti elrendezésben, a drog típusában és dózisában lévő különbségek miatt.

Szociális stressz

Több vizsgálat is kimutatta, hogy azok a patkányok, akik agressziókat kaptak kitéve fajtársaik által (hímek vagy pl. szoptató nőstények), nagyobb fogékonyságot mutatnak a kokain iránt. Ezzel ellentmondásban viszont úgy tűnik, hogy a társadalmi kudarc csökkentette az alkoholfogyasztás mértékét. Hierarchikus közösségben élő alárendelt szerepű cynomolgus majmoknál azt figyelték meg, hogy több kokaint fogyasztanak, mint a domináns hím, ami a striatális komplex csökkent D2 receptor-sűrűségének következménye.

Fizikai stressz

Az irodalomban rengeteg példa van rá, hogy fizikai stresszorok hatására nő a droghasználat mértéke, azonban számos tanulmány ellentmond ennek. A legtöbb vizsgálat az elektrosokkal foglalkozik, amely növeli a kokain, morfium és az alkohol használatát. Más fizikai stresszorok, mint pl. a fark levágása az amfetamin iránti fogékonyságot, míg a mozgásképtelenség az alkohol bevitelt növeli.

Élelem-korlátozás

Számos tanulmány foglalkozott az élelem megvonásának a drog, főként a kokain, az amfetamin, a *ketamin* és a *fenciklidin* („angyalpor”) használatára kifejtett hatásával. Patkányokban és majmokban vizsgálták az élelem megvonásának hatását. Azt találták, hogy a legtöbb drog használata erősödött, azonban az még nem világos, hogy milyen mechanizmus felelős ezért a jelenségért.

Az 1960-as évek óta, habár elszórtan, de több kutató is hangsúlyozta, hogy fontos szerepet játszik a környezet, amelyben a drogot kipróbálja valaki. Egy drámai példa erre a *3,4-metiléndioxiamfetamin (MDMA)*, amelyet főleg klubokban és partikon használnak. Vagy a *cannabis*, ami igen elterjedt, főleg a fiatalok körében.

Mostanáig kevés információnk volt róla, hogy a környezet hogyan képes megváltoztatni a kábítószer iránti fogékonyságot. A környezet fizikai tulajdonságainak változása (pl. a ketrec alakja/mérete, az alom típusa) úgy látszik erős hatással van a drognak a viselkedésre kifejtett hatására, azonban további kutatások szükségesek a függőséget befolyásoló környezeti tényezők vizsgálatára.

- [1] **Gavril W. Pasternak:** *Molecular Biology of Opioid Analgesia, Journal of Pain and Symptom Management, Vol. 29.(2007) No. 5S*

- [2] **Mónica Tramullas, Carmen Martinez-Cué, Maria A. Hurlé:** *Facilitation of avoidance behaviour in mice chronically treated with heroin or methadone, Behavioural Brain Research 189 (2007) 332-340.*

- [3] **Valerie A. Gruber, Kevin L. Delucchi, Anousheh Kielstein, Steven L. Batki:** **A randomized trial of 6-month methadone maintenance with standard or minimal counseling versus 21-day methadone detoxification** *Drug and Alcohol Dependence 94 (2008) 199–206.*

- [4] **Manizheh Karami, Mohammad Reza Zarrindast:** *Morphine sex-dependently induced place conditioning in adult Wistar rats* *European Journal of Pharmacology 582 (2008) 78–87.*

- [5] **Daniele Caprioli, Michele Celentano, Giovanna Paolone, Aldo Badiani:** *Modeling the role of environment in addiction* *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 31 (2007) 1639–1653.*