



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Τοξικότητα οπιοειδών»

Αιμιλιανός Καλογέρης

Ιατρός

ΑΘΗΝΑ

Μάρτιος, 2017

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Αιμιλιανού Καλογέρη

Εξεταστική Επιτροπή

- ☐ Καθηγήτρια Ευαγγελία Κουσκούνη, Επιβλέπουσα
- ☐ Καθηγήτρια Αργύρα Εριφύλη
- ☐ Ομότιμη Καθηγήτρια Λίλα Παπαδημητρίου

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε απο την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Συνεδρίαση της 26/11/2014 για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κου Αιμιλιανού Καλογέρη, συνεδρίασε σήμερα 17/03/2017.

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία του κου Αιμιλιανού Καλογέρη με τίτλο «*Τοξικότητα Οπιοειδών*», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους τρεις (3) προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία, ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους τρεις (3), για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «ΑΡΙΣΤΑ».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- ☐ Καθηγήτρια Ευαγγελία Κουσκούνη, Επιβλέπουσα
- ☐ Καθηγήτρια Αργύρα Εριφύλη
- ☐ Ομότιμη Καθηγήτρια Λίλα Παπαδημητρίου

(Υπογραφή) 
(Υπογραφή) 
(Υπογραφή) 

Αφιέρωση

«Στους αναγνώστες του»

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Τοξικότητα οπιοειδών» αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση».

Επιβλέπουσα της παρούσας εργασίας ήταν η καθηγήτρια Μικροβιολογίας κα Ευαγγελία Κουσκούνη, την οποία θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά για την επιστημονική καθοδήγηση, τη συνεχή υποστήριξή της, τον ενθουσιασμό της και τις αστείρευτες ιδέες της.

Ειδικότερα θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Την ομότιμη καθηγήτρια του ΕΚΠΑ κα Λίλα Παπαδημητρίου και την καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κα Εριφύλη Αργύρα για το ειλικρινές ενδιαφέρον τους και για την τιμή που μου έκαναν με το να συμμετάσχουν στην τριμελή επιτροπή της διατριβής μου. Η αμέριστη συμπαράστασή τους και οι σημαντικές τους υποδείξεις βοήθησαν ώστε να περατωθεί όσο το δυνατό αρτιότερα το παρόν πόνημα.

Τον επιστημονικό υπεύθυνο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, καθηγητή κο Θεόδωρο Ξάνθο τόσο για το διδακτικό του έργο όσο και για την ανεξάντλητη προσπάθεια του να προάγει τη γνώση. Η συνεισφορά του καθ'όλη τη διάρκεια της συγγραφής της εργασίας υπήρξε ουσιώδης.

Τα μέλη της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης για την υψηλού επιπέδου εκπαίδευση που παρέχουν τόσο στους επαγγελματίες υγείας όσο και στο κοινό και στην οποία βιωματικά έγινα αποδέκτης. Η αμεσότητα, η μεθοδικότητα και η επιστημονική τους κατάρτιση δημιουργούν πολίτες που μπορούν να προσφέρουν υψηλής ποιότητας πρώτες βοήθειες σε θύματα καρδιοαναπνευστικής ανακοπής.

Την ιατρό Μαριάνθη Ηλιοπούλου και τη βιολόγο Ιωάννα Γιοπάνου που με χαρά στάθηκαν δίπλα μου και μου προσέφεραν γνώσεις και έμπνευση για εργασία.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συμφοιτητές μου για την αλληλεπίδραση που δημιουργήθηκε κατά τη διάρκεια των μαθημάτων η οποία συνετέλεσε στην ανάπτυξη άμιλλας και στην ανταλλαγή κεκτημένων αξιών και γνώσεων.

Περιεχόμενα

	ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ	2
	Ευχαριστίες	5
1	Εισαγωγή	9
1.1	Ιστορικά και επιδημιολογικά στοιχεία	9
2	Οπιοειδή	14
2.1	Στοιχεία βιοχημείας και ταξινόμηση οπιοειδών ουσιών	14
2.1.1	Εξωγενή φυσικά οπιοειδή	14
2.1.2	Συνθετικά-ημισυνθετικά οπιοειδή	14
2.1.3	Ενδογενή οπιοειδή	16
2.2	Υποδοχείς οπιοειδών	17
2.2.1	Η κύρια οικογένεια υποδοχέων οπιοειδών	18
2.2.2	Υπότυποι υποδοχέων οπιοειδών	19
2.3	Ταξινόμηση οπιοειδών με βάση τη δράση τους.	20
2.3.1	Οπιοειδείς αγωνιστές	20
2.3.2	Μερικοί αγωνιστές	20
2.3.3	Αγωνιστές/ανταγωνιστές	20
2.3.4	Ανταγωνιστές οπιοειδών	20
2.4	Μοριακές δράσεις οπιοειδών	21
2.5	Κατανομή υποδοχέων οπιοειδών	26
3	Φαρμακοκινητική οπιοειδών	27
3.1	Φαρμακολογικές επιδράσεις των οπιοειδών. Τοξική δράση και ανεπιθύμητες ενέργειες	28
3.1.1	Ανοχή	28
3.1.2	Ανοσοκαταστολή	30
3.1.3	Ορμονικές μεταβολές	31
3.1.4	Υπεραλγησία	32
4	Άλλες ανεπιθύμητες τοξικές δράσεις	34
4.1	Αναλγησία	35
4.2	Ευφορία	35
4.3	Καταστολή	36
4.4	Αναπνευστική Καταστολή	36
4.5	Καταστολή του βήχα	38
4.6	Μύση	38

4.7	Υποθερμία	39
4.8	Δυσκαμψία των μυών του θώρακα	39
4.9	Ναυτία και έμετος	40
4.10	Ενέργειες στο καρδιαγγειακό σύστημα	40
4.11	Ενέργειες στο γαστρεντερικό σύστημα	41
4.12	Ενέργειες στη χοληφόρο οδό	42
4.13	Ενέργειες στο ουροποιητικό σύστημα	42
4.14	Ενέργειες στη μήτρα	43
4.15	Κνησμός	43
	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	45
	ABSTRACT	46
	BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	47

1. Εισαγωγή

1.1 Ιστορικά και επιδημιολογικά στοιχεία

Αναμφίβολα ο πόνος συνιστά ένα περίπλοκο και υποκειμενικό φαινόμενο το οποίο δύσκολα μπορεί να οριστεί. Στην κλινική πράξη χαρακτηρίζεται ως σύμπτωμα και αποτελεί το συνηθέστερο λόγο για τον οποίο οι άνθρωποι αναζητούν ιατρική συμβουλή ή επισκέπτονται τα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) των υγειονομικών μονάδων (1). Η αντιμετώπισή του πόνου απασχολεί τους ανθρώπους για χιλιάδες χρόνια και η σύγχρονη ιατρική και φαρμακευτική επιστήμη μπορεί να παρέχει διάφορα εργαλεία για τη διαχείρισή του, με τις οπιοειδείς αναλγητικές ουσίες να αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση του οξέος ή χρόνιου άλγους που κυμαίνεται από μέτριας έως σοβαρής έντασης, τόσο στους ενήλικους όσο και στους παιδιατρικούς πληθυσμούς (2).



Εικόνα 1: Το φυτό «μήκων η υπνοφόρος»

Ο όρος ναρκωτικά αναφέρεται σε κάθε ουσία που προκαλεί ύπνωση, αναισθησία ή λήθαργο. Στην φαρμακολογία ο όρος χρησιμοποιείται για χημικές ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται ως βοηθητικά μέσα στη διάγνωση και τη θεραπεία μια πάθησης. Συνήθως κατηγοριοποιούνται σε ομάδες ανάλογα με τις ομοιότητες στην χημική τους δομή ή τον μηχανισμό δράσης τους. Επομένως στην κλινική πράξη ο όρος ναρκωτικά παραπέμπει στα οπιοειδή ή στα παράγωγά τους (3).

Ο όρος όπιο προέρχεται από την ελληνική λέξη οπός που σημαίνει γαλακτώδης χυμός των φυτών. Το καθαρό όπιο αποτελούνταν από ένα μείγμα αλκαλοειδών που παράγονταν από τον οπό (αποξηραμένος χυμός) που λαμβάνεται από τη σχάση των άωρων κωδίων του φυτού *Papaver Somniferum* (Μήκων η υπνοφόρος, ή κοινώς παπαρούνα). Το φυτό «Μήκων η υπνοφόρος», ήταν γνωστό στους λαούς της Μεσοποταμίας για τις αναλγητικές του ιδιότητες από το 3400 π.Χ. Αν και υπάρχουν ασάφειες σε αρχαία κείμενα και αρχαιολογικά ευρήματα, οι πρώτες αδιαμφισβήτητες αναφορές στο όπιο βρίσκονται στα γραπτά του Θεόφραστου τον 3ο π.Χ. αιώνα (4). Σύμφωνα με αναφορές οι Σουμέριοι οι οποίοι κατοικούσαν στην Μεσοποταμία, καλλιεργούσαν παπαρούνες, το

«φυτό της ευφορίας» όπως το ονόμαζαν, από τον σπόρο των οποίων απομόνωναν το όπιο. Από εκεί η καλλιέργεια του επεκτάθηκε στους λαούς του ονομαζόμενου αρχαίου κόσμου. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε από ιερείς σε θρησκευτικές τελετές προκειμένου να ηρεμήσουν τους αρρώστους ή να τους οδηγήσουν σε ήρεμο και ανώδυνο θάνατο. Με το πέρασμα όμως του χρόνου άρχισε να εμφανίζει και ιατρική εφαρμογή (5). Στις αρχές του 8^{ου} αιώνα μ.Χ. Άραβες έμποροι διέδωσαν το όπιο στην Ινδία και την Κίνα και από εκεί μεταξύ 10^{ου} και 13^{ου} αιώνα μ.Χ. εξαπλώθηκε η χρήση του στην Ευρώπη (6, 7, 8). Υπάρχουν στοιχεία ότι αρχαίοι πολιτισμοί της ασιατικής ηπείρου, ιδίως οι Κινέζοι χρησιμοποιούσαν το όπιο ως καταπραϋντικό για κεφαλαλγίες, αϋπνίες, θεραπεία της δυσεντερίας, μυοσκελετικό ή άλλου είδους πόνο καθώς και σαν μέσο επίτευξης ευφορίας. Γρήγορα όμως ακολούθησε η κατάχρηση και ο εθισμός με τους Κινέζους να αντικαθιστούν σχεδόν πλήρως την χρήση καπνού με όπιο στα μέσα του 17^{ου} αιώνα μ.Χ. Το 1806 ο Serturmer ανέφερε την απομόνωση ενός αλκαλοειδούς που το ονόμασε μορφίνη από το Μορφέα, τον αρχαίο Έλληνα θεό των ονείρων (9). Μετά την εφαρμογή της παρεντερικής χορήγησης φαρμάκων, η μορφίνη άρχισε να χρησιμοποιείται σε χειρουργικές επεμβάσεις ή κατόπιν αυτών για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού αλλά και του χρόνιου πόνου ή και ως γενικό αναισθητικό. Λόγω όμως της κατάχρησής της το 1898 η μορφίνη αντικαταστάθηκε από την ηρωίνη και αρκετά αργότερα το 1946 από την μεθαδόνη (10). Έκτοτε έχουν παρασκευασθεί και άλλα οπιοειδή με ευρεία εφαρμογή στην ιατρική πράξη. Σήμερα η Μήκων η Υπνοφόρος καλλιεργείται κυρίως στην Τουρκία, στο Ιράν, στην ινδική χερσόνησο, στην Κίνα, ενώ στην Ελλάδα έχει κυρίως καλλωπιστικό ρόλο.

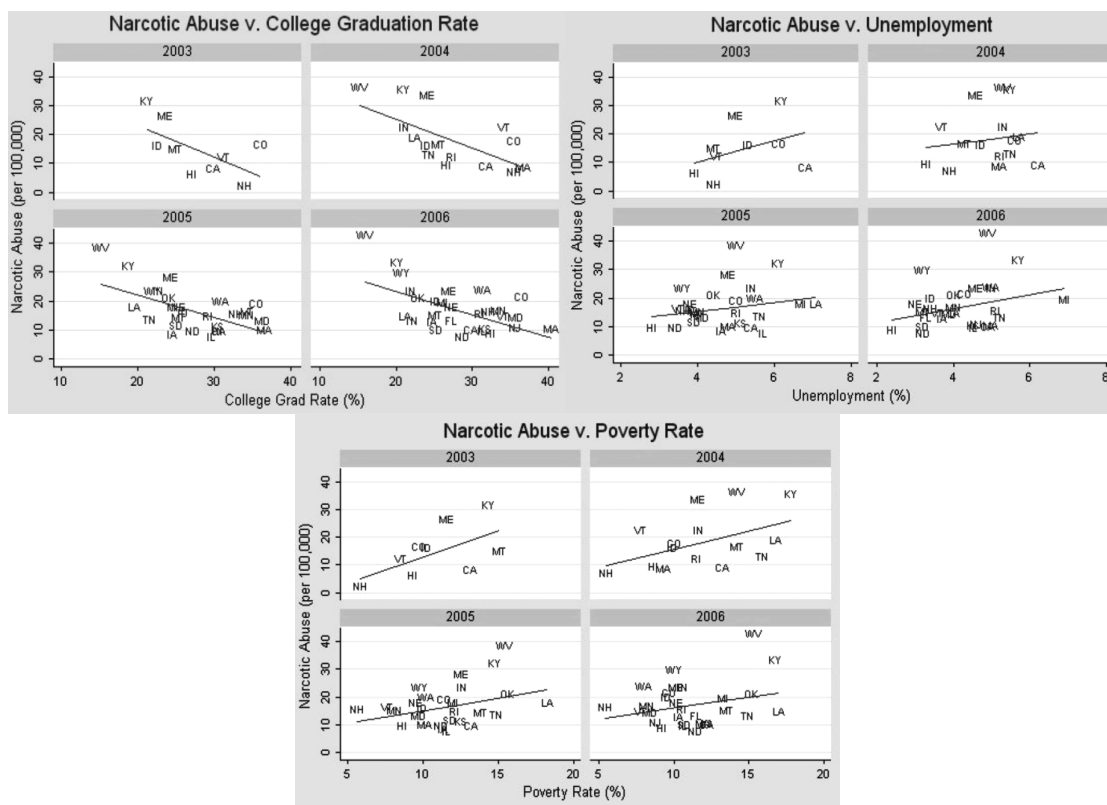
Τα οπιοειδή αναλγητικά αποτελούν για τη σύγχρονη ιατρική και θεραπευτική ένα πραγματικά πολύτιμο μέσο για την ανακούφιση του πόνου. Ωστόσο η μη ενδεδειγμένη χρήση και συνεπώς η κατάχρηση, η εξάρτηση και ο εθισμός που αυτά προκαλούν απασχολούν κατά προέχοντα τρόπο τον σύγχρονο κόσμο. Η υπερδοσολογία από τα οπιοειδή αποτελεί ένα μικρό ποσοστό των συνολικών δηλητηριάσεων που αντιμετωπίζονται στο ΤΕΠ, ωστόσο, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή εξαιτίας της δυνητικής νοσηρότητας και θανατηφόρου κατάληξης όταν η υπερδοσολογία δεν αναγνωρίζεται με αποτέλεσμα να υπάρχει υψηλή πιθανότητα το θύμα να μη λάβει ειδική αντιμετώπιση. Αξίζει να σημειωθεί ότι αναστροφή των αποτελεσμάτων της υπερδοσολογίας οπιοειδών είναι σχετικώς ευχερής.

Με δεδομένο ότι τα τελευταία χρόνια η συνταγογράφηση των οπιοειδών αναλγητικών όπως και η χρήση τους για μη ιατρικούς σκοπούς παρουσιάζουν ανοδική τάση θα πρέπει οι

επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με την κλινική ιατρική να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν αλλά και να αντιμετωπίζουν άμεσα ένα θύμα δηλητηρίασης με οπιοειδή. Η επιστημονική κοινότητα φαίνεται ότι ανταποκρίνεται θετικά σ'αυτήν την πρόκληση καθώς το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό των παρόχων υπηρεσιών υγείας εμφανίζει υψηλό δείκτη υποψίας για δηλητηρίαση με οπιοειδή όταν έρχεται αντιμέτωπο με ασθενείς που για αδιευκρίνιστο ρόλο παρουσιάζουν απώλεια συνείδησης.

Στην Αμερική η χρήση των οπιοειδών στην κλινική πράξη αυξήθηκε τη δεκαετία του '90 ενώ η κατάχρησή τους παρέμεινε σταθερή (11). Ωστόσο από το 1997 και για τα επόμενα πέντε χρόνια η ιατρική χρήση των τεσσάρων πιο κοινών οπιοειδών για τη θεραπεία του πόνου αυξήθηκε δραματικά: για τη μορφίνη καταγράφηκε αύξηση κατά 73%, για την υδρομορφόνη κατά 96%, για τη φεντανύλη κατά 226%, και για την οξυκοδόνη κατά 403%. Την ίδια περίοδο η κατάχρηση των οπιοειδών αναλγητικών αυξήθηκε από το 5.75% στο 9.85% μέχρι το 2002 (12). Από το 2002 έως το 2010 στις ΗΠΑ υπήρξε στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συνταγογράφηση, στη μη ενδεδειγμένη χρήση και κατάχρηση καθώς και στους θανάτους που σχετίζονται με τα οπιοειδή. Από το 2011 έως το 2013 φαίνεται ότι οι παράμετροι αυτοί παρουσίασαν κάμψη. Η εξάρτηση από τα οπιοειδή αποτελεί ουσιαστικό παράγοντα για την εξάπλωση του φαινομένου κατάχρησης. Υπολογίζεται ότι το 2010 καταγράφηκαν παγκοσμίως 15.5 εκατομμύρια άνθρωποι εξαρτημένοι από τα οπιοειδή. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης του φαινομένου ήταν υψηλότερος στους άντρες από ότι στις γυναίκες και κορυφώνονταν σε ηλικίες μεταξύ 25-29 έτη. Τα ποσοστά θνησιμότητας από τη χρήση οπιοειδών ήταν υψηλότερα σε χώρες της Νοτίου Αμερικής, της Ανατολικής Ευρώπης, της υποσαχάριας και Νότιας Αφρικής (13).

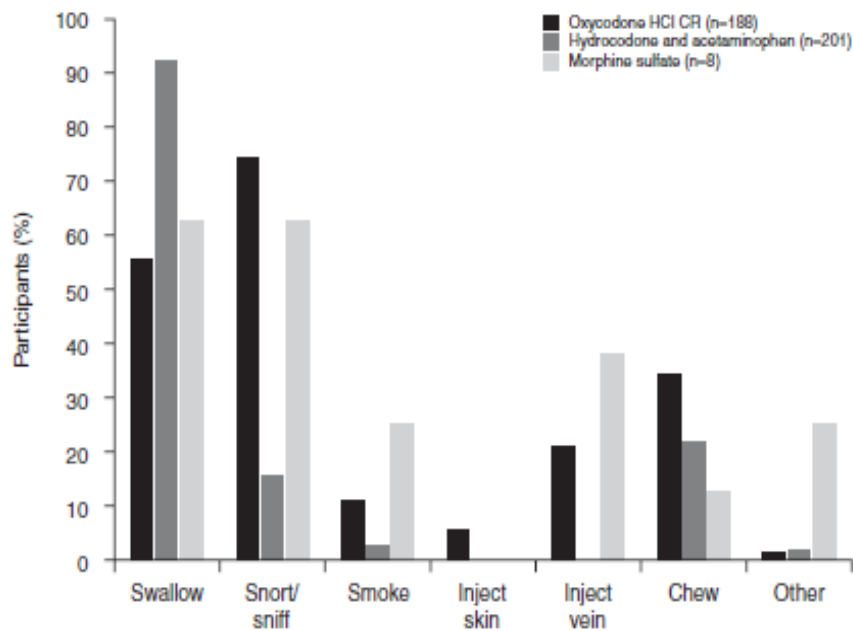
Η αυξημένη διαθεσιμότητα των ουσιών αυτών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κατάχρηση οπιοειδών. Ωστόσο η λελογισμένη και θεμιτή χρήση όταν γίνεται σύμφωνα με τις ιατρικές ενδείξεις δεν καταδεικνύεται επαρκώς ότι αποτελεί προθάλαμο της κατάχρησης. Μελέτη του 2009 έδειξε ότι υπάρχει μια τάση αύξησης της κατάχρησης ή λανθασμένης χρήσης των συνταγογραφούμενων οπιοειδών σε περιοχές αυξημένης φτώχειας και ανεργίας. Ωστόσο όσο το μορφωτικό επίπεδο αυξανόταν μειωνόταν και η τάση αυτή (14).



Εικόνα 2: Στα διαγράμματα παρουσιάζονται τα επίπεδα κατάχρησης οπιοειδών σε σχέση με τα επίπεδα φτώχειας, ανεργίας και το επίπεδο μόρφωσης (13).

Το 1995 εγκρίθηκε η κυκλοφορία της οξυκοδόνης σε μορφή ταμπλέτας για ασθενείς που χρειάζονταν συνεχή έλεγχο του χρόνιου πόνου για περίπου 12 ώρες. Κάθε ταμπλέτα περιείχε μεγαλύτερη συγκέντρωση φαρμάκου σε σχέση με τα παραδοσιακά συνταγογραφούμενα οπιοειδή φάρμακα που λαμβάνονταν ανά 4 με 6 ώρες. Η σταδιακή απελευθέρωση του ενεργού συστατικού αναμένονταν να αποτρέψει την πιθανή κατάχρηση καθώς η πιο αργή δράση και ο παρατεταμένος χρόνος που απαιτούνταν για τη μέγιστη συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα του αίματος θα περιόριζαν τις ενισχυμένες επιδράσεις της οξυκοδόνης. Ωστόσο το φάρμακο αυτό άρχισε να συνταγογραφείται και να διανέμεται σε πολύ μεγάλες ποσότητες με αποτέλεσμα να αυξηθεί η δραματικά κατάχρησή του. Παράλληλα οι «έμπειροι» χρήστες άρχισαν να χρησιμοποιούν την οξυκοδόνη και μέσω της αναπνευστικής ή της παρεντερικής οδού (15). Πολύ σύντομα το φαινόμενο αυτό εξαπλώθηκε σε όλη την Αμερική συνιστώντας ένα καίριο ιατρικό πρόβλημα. Γενικώς η από του στόματος χορήγηση εμφανίζει ανοδική τάση με τους περισσότερους χρήστες (72%) και ιδιαίτερα τους λιγότερο «έμπειρους» (97%) να την προτιμούν σε αντίθεση με τους περισσότερο εξοικειωμένους χρήστες (80%) οι οποίοι συνηθίζουν να θρυμματίζουν την ταμπλέτα και να την εισπνέουν ή να παρασκευάζουν ενέσιμο διάλυμα για παρεντερική

χορήγηση προκειμένου να πετύχουν πιο έντονα και άμεσα αποτελέσματα (16, 17). Με παρόμοιο τρόπο σε παγκόσμιο επίπεδο οι χρήστες προτιμούν τις εναλλακτικές οδούς χορήγησης και άλλων φαρμακευτικών παραγόντων όπως του συνδυασμού υδροκοδόνης/ακεταμινοφαίνης και της μορφίνης (18, 19).



Εικόνα 3: Τρόποι λήψης της οξυκοδόνης, υδροκοδόνης, ακεταμινοφένης και μορφίνης από χρήστες που αναφέρθηκαν ότι δεν ακολουθούν ιατρική συμβουλή τα τελευταία 30 χρόνια (19).

Σήμερα, οι επαγγελματίες υγείας και οι αρμόδιοι ελεγκτικοί μηχανισμοί δείχνουν αυξανόμενη επαγρύπνηση στη συνταγογράφηση των βραχείας και μακράς διάρκειας δράσης οπιοειδών παραγόντων. Επιπλέον έχουν αναπτυχθεί προγράμματα ηλεκτρονικής επίβλεψης τα οποία παρακολουθούν τη συμμόρφωση των επιστημόνων υγείας σύμφωνα με τα πρωτόκολλα που ορίζονται από τις αρμόδιες επιστημονικές εταιρείες και οργανισμούς, καθώς και διαδικτυακή φαρμακολογική βάση δεδομένων που καταχωρούνται και διασταυρώνονται στοιχεία προτού συνταγογραφηθεί κάποιο οπιοειδές αναλγητικό. Ο έλεγχος της συνταγογράφησης και η φαρμακοεπαγρύπνηση αποσκοπεί στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της υπερδοσολογίας των οπιοειδών

2. Οπιοειδή

2.1 Στοιχεία βιοχημείας και ταξινόμηση οπιοειδών ουσιών

Τα οπιοειδή αναλγητικά περιλαμβάνουν τα φυσικά οπιοειδή πεπτίδια-αλκαλοειδή και πολλά ημισυνθετικά και συνθετικά παράγωγα-φάρμακα τα οποία ανακουφίζουν τον πόνο χωρίς να προκαλούν απώλεια συνείδησης αλλά παραμένουν όμως ισχυρά εξαρτησιογόνα. Τόσο τα φυσικά πεπτίδια όσο και τα συνθετικά και ημισυνθετικά οπιοειδή φάρμακα, με κύριο εκπρόσωπο την μορφίνη, εξασκούν την δράση τους διαμέσου υποδοχέων τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα, δηλαδή στις συνάψεις του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου, όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα, όπου υποδοχείς οπιοειδών έχουν ανευρεθεί στο μυεντερικό και υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα του εντέρου και ελέγχουν τον περισταλτισμό του, αλλά και στο μυοσκελετικό σύστημα και τις αρθρώσεις όπου συμμετέχουν στην φλεγμονή.

2.1.1 Εξωγενή φυσικά οπιοειδή

Πάνω από 25 αλκαλοειδή περιέχονται στο όπιο τα οποία αποτελούν το 25% του βάρους του. Τα φυσικά αλκαλοειδή διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

α) Παράγωγα του φαινανθρενίου (μορφίνη, κωδεΐνη)

β) Παράγωγα της βενζυλισοκινολίνης (παπαβερίνη, νοσκαπίνη και θηβαΐνη), (20) .

2.1.2 Συνθετικά-ημισυνθετικά οπιοειδή

Κατά την ταυτοποίηση των μοναδικών ιδιοτήτων των οπιοειδών, ειδικότερα της δράσης τους στην αναλγησία, πολλά εξωγενή οπιοειδή έχουν συντεθεί προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στην κλινική έρευνα. Από τα ημισυνθετικά παράγωγα (τα οποία παράγονται με υποκατάσταση στο μόριο της μορφίνης στις θέσεις C-3 και C-6 με άλλες ομάδες) από τα πλέον γνωστά μόρια είναι η ηρωίνη (διακετυλομορφίνη ή διακετυλεστέρας της μορφίνης δηλαδή έχει συμβεί εστεροποίηση OCO-CH_3 των υδροξυλομάδων στις θέσεις C-3 και C-6). Η ηρωίνη δεν έχει καμία θεραπευτική χρήση ενώ είναι πιο τοξική και πολύ πιο εθιστική από τη μορφίνη. Από την ηρωίνη παράγονται οι μορφόνες (υδρομορφόνη, οξυμορφόνη) και οι κωδόνες (υδροκωδόνη, οξυκωδόνη) (21, 22). Οι ενώσεις αυτές

σχηματίζονται από την οξείδωση του αλκοολικού υδροξυλίου της C-3 θέσης σε κετονομάδα και τον κορεσμό των διπλών δεσμών μεταξύ C-7 και C-8 (23). Αξιοσημείωτο είναι ότι αν υποκατασταθεί μια αλλυλομάδα στη C-17 θέση σχηματίζεται η N-αλλυλ-νορμορφίνη (ναλορφίνη) η οποία παρουσιάζει ανταγωνιστική δράση στη μορφίνη. Με υποκατάσταση στις θέσεις C-3, C-6, C-17 στο μόριο της μορφίνης σχηματίζονται η λεβαλλορφάνη και η ναλοξόνη. Άλλα ημισυνθετικά παράγωγα του οπίου είναι η πενταζοκίνη που προέρχεται από το βενζομορφάνιο και είναι 3-4 φορές λιγότερο δραστική στην αναλγησία από τη μορφίνη, η απομορφίνη που λαμβάνεται από τη μορφίνη κατόπιν επίδρασης οξέων και η βουπρενορφίνη που είναι μόριο παρόμοιο της πενταζοκίνης (24).

Φυσικά	Ημισυνθετικά	Συνθετικά
Μορφίνη	Ηρωίνη	Πεθιδίνη
Κωδεΐνη	Διυδρομορφόνη	Φεντανύλη
Θηβαΐνη	Βουπρενορφίνη	Μεθαδόνη
Παπαβερίνη	Οξυκωδόνη	Αλφεντανύλη
		Ρεμιφεντανύλη
		Ταπενταδόλη

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των οπιοειδών με βάση την διαδικασία συνθέσής τους.

Όσον αφορά τα συνθετικά οπιοειδή αναλγητικά αυτά εμφανίζουν ανάλογη φαρμακολογική δράση με τη μορφίνη. Η ομοιότητα αυτή οφείλεται στη στερεοχημική δομή τους που προσομοιάζει με αυτή της μορφίνης με συνέπεια να διεγείρουν τους ίδιους υποδοχείς με αυτήν. Χημικώς ταξινομούνται ως παράγωγα της φαινυλοπιπεριδίνης και παράγωγα του διφαινυλοεπτανίου. Στην πρώτη κατηγορία υπάγεται η μεπεριδίνη ή πεθιδίνη που είναι και ο πιο γνωστός εκπρόσωπος της κατηγορία αυτής που χρησιμοποιείται στην ιατρική και έχει ιδιότητες ναρκωτικών. Η αντικατάσταση της N-μεθυλομάδας της πεθιδίνης στην R-2 θέση με άλλη ομάδα γεννά μια σειρά φαρμάκων με αναλγητικές ιδιότητες. Τα μόρια αυτά είναι η αλφαπροδίνη, η ανιλεριδίνη, η πιμινοδίνη και διφαινοξυλάτη (25). Από τα παράγωγα του διφαινυλοεπτανίου τα πλέον σημαντικά είναι η μεθαδόνη που έχει ευρεία χρήση στα προγράμματα απεξάρτησης τοξικομανών ηρωίνης χρησιμοποιούμενη ως αγωγή υποκατάστασης, το δεξτρομοραμίδιο, η δυτιπανόνη και η προποξυφαίνη η οποία είναι συνθετικό ανάλογο της μεθαδόνης (26).

Μέσα στην μεγάλη πληθώρα συστατικών που έχουν αναγνωριστεί στην βιβλιογραφία

κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών η μορφίνη παραμένει το πιο δημοφιλές εξωγενές οπιοειδές για την ανακούφιση του πόνου μιας και αποτελεί την πεμπτουσία των αγωνιστών και παρουσιάζει την υψηλότερη συγγένεια για τους κύριους υποδοχείς (27). Ενώ χρησιμοποιούνται πολλά εξωγενή οπιοειδή που παρουσιάζουν παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες με την μορφίνη, εμφανίζουν διαφορές που αφορούν κυρίως την δραστικότητα, την ικανότητα διέλευσης από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ή την καθαρότητά τους ως ουσίες (28, 29).

2.1.3 Ενδογενή οπιοειδή

Ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο «οπιοειδή» ήταν ο Acheson (30) ο οποίος στον όρο αυτόν συμπεριελάμβανε όλα τα συστατικά με δράση παρόμοια της μορφίνης αλλά και χημικές δομές οι οποίες ποικίλουν μεταξύ αλκαλοειδών και πεπτιδίων. Στο πέρασμα του χρόνου οι ενώσεις αυτές χρησιμοποιήθηκαν ως αναλγητικά, αναισθητικά ή σε άλλες ιατρικές και μη ιατρικές εφαρμογές. Στις αρχές του 1970 οι Pert and Yaksh (31) δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της εργασίας τους σκιαγραφώντας περιοχές του ανθρώπινου εγκεφάλου οι οποίες αποτελούν σημεία αναλγησίας που επιφέρεται από τη δράση της μορφίνης. Επιπλέον, ο Liebeskind και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι η διέγερση συγκεκριμένων δομών του εγκεφάλου προκαλούσε έκδηλη αναλγησία η οποία μπορούσε να ανασταλεί (32) από τον ανταγωνιστή των οπιοειδών την ναλοξόνη (naloxone) (33). Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν ενδογενή οπιοειδή στον εγκέφαλο. Περαιτέρω έρευνες οδήγησαν στην ταυτοποίηση και στην απομόνωση από τον εγκεφαλικό ιστό δύο πενταπεπτιδίων εγκεφαλινών, που ονομάστηκαν [Met5]εγκεφαλίνη (HTyr-Gly-GlyPhe-Met-OH) ή μεθειονινο-εγκεφαλίνη και [Leu5]εγκεφαλίνη (H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH) ή λευκινο-εγκεφαλίνη (34), και κατόπιν της β-ενδορφίνης (35, 36) και δυνορφίνης (37). Το 1995, απομονώθηκε ένας ενδογενής αγωνιστής του υποδοχέα οπιοειδών ο οποίος και ονομάστηκε ORL-1 (opioid receptor-like orphan receptor-1) από τους Mollereau et al. (38) και Meunier et al. (39), και orphanin FQ από τον Reinscheid και τους συνεργάτες του (40). Η κοινή του ονομασία είναι νοσισεπτίνη (nociceptin). Δύο χρόνια αργότερα ο Zadina (41) απομόνωσε τις ενδορφίνες-1 και -2, που φέρουν πολύ υψηλή συγγένεια και επιλεκτικότητα σε εκχυλίσματα εγκεφάλου βοοειδών και ανθρώπου (42). Μέχρι τώρα έχουν ταυτοποιηθεί στον εγκέφαλο τουλάχιστον δέκα ενδογενή οπιοειδή που ανήκουν σε διακριτές οικογένειες .

Τα ενδογενή οπιοειδή μπορεί να προέρχονται από τις ίδιες ή διαφορετικές πρόδρομες πρωτεΐνες. Όλα τα οπιοειδή πεπτιδία προέρχονται από τρεις πρόδρομες πρωτεΐνες, την προ-οπιόμελανοκορτίνη (POMC), την προεγκεφαλίνη Α και Β (PENK) και την προδυνορφίνη (PDYN), οι οποίες προέρχονται από την μετάφραση διαφορετικών γονιδίων (43). Παρόλο που η αλληλουχία της [Met5]εγκεφαλίνης εμπεριέχεται στην αλληλουχία της POMC (44), η POMC δεν αποτελεί πηγή παραγωγής του πεπτιδίου της [Met5]εγκεφαλίνης. Αντίθετα, η [Met5]εγκεφαλίνη κωδικοποιείται από το γονίδιο της προ-προεγκεφαλίνης. Επίσης, μια περιοχή 31 αμινοξέων της β-λιποτροπίνης απομονώθηκε και ονομάστηκε β-ενδορφίνη (35). Επακόλουθα απομονώθηκαν μια σειρά από πολυπεπτιδία που περιέχουν την αμινοτελική αλληλουχία της [Leu5]εγκεφαλίνης τα οποία αποτέλεσαν την ομάδα των δυνορφινών (37). Η κλωνοποίηση των πρόδρομων πεπτιδίων οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ένα πρόδρομο περιέχει και τα δύο μετάγραφα της [Met5] εγκεφαλίνης και [Leu5] εγκεφαλίνης, ένα δεύτερο αφορά τα πεπτιδία των δυνορφινών και ένα τρίτο της β-ενδορφίνης και άλλων προοπιόμελανοκορτινοπεπτιδίων (αδρενοκορτικοτροφίνη και ορμόνες που προκαλούν την ανάπτυξη μελανοκυττάρων), (45). Πολλά πεπτιδία που φέρουν την καρβοξυτελική αλληλουχία των εγκεφαλινών έχουν επίσης αναγνωριστεί και εμφανίζουν ποικίλες δραστηριότητες (46). Ωστόσο, μέχρι σήμερα τα πρόδρομα μόρια των ενδομορφινών δεν έχουν ανακαλυφθεί.

2.2 Υποδοχείς οπιοειδών

Η δράση των οπιοειδών εξαρτάται από την ενεργοποίηση συγκεκριμένων υποδοχέων. Τρεις κύριες οικογένειες υποδοχέων οι μ-, κ- και δ-υποδοχείς οπιοειδών έχουν κλωνοποιηθεί στις αρχές της δεκαετίας του '90 (47, 48, 49) ενώ ένα τέταρτο μέλος της οικογένειας ο υποδοχέας νοσισεπτίνης (nociceptin) ή ορφανίνης (orphanin FQ- NOP) ή ο υποδοχέας οπιοειδών-τύπου ορφανίνης (opioid receptor-like orphan receptor -ORL), προστέθηκε στη λίστα το 1994 (38). Το 1996 η Διεθνής Ένωση Φαρμακολογίας (IUPHAR) επαναπροσδιόρισε τις ονομασίες των κύριων υποδοχέων σε OP1 (για τον δ υποδοχέα), OP2 (για τον κ υποδοχέα) και OP3 (για τον μ υποδοχέα). Ωστόσο το 2000 η ονοματολογία τροποποιήθηκε εκ νέου σε DOR, KOR και MOR (50).

Οι υποδοχείς οπιοειδών υπάρχουν εκτός από το κεντρικό νευρικό σύστημα (51, 52, 53, 54), και σε άλλα όργανα όπως είναι η καρδιά, οι πνεύμονες, το ήπαρ το γαστρεντερικό και το αναπαραγωγικό (55, 56). Ωστόσο, η έκφραση και διασπορά τους ποικίλουν

σημαντικά από όργανο σε όργανο τόσο στο ίδιο είδος όσο και μεταξύ διαφορετικών ειδών.

2.2.1 Η κύρια οικογένεια υποδοχέων οπιοειδών

Οι υποδοχείς οπιοειδών εμφανίζουν υψηλή ομολογία στις αλληλουχίες τους και ανήκουν σε μια μεγάλη οικογένεια επτά διαμεμβρανικών υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες. Εξαιτίας της ομολογίας μεταξύ των ORL/NOP και άλλων υποδοχέων οπιοειδών, λειτουργικές μελέτες έχουν εστιάσει επίσης στην εξερεύνηση του πόνου και της αναλγησίας (57, 58, 59, 60, 61). Άλλες λειτουργίες των ORL/NOP υποδοχέων περιλαμβάνουν τη συμμετοχή τους σε ομοιοστατικούς μηχανισμούς δεδομένου ότι διασπείρονται σε όλο το σώμα (62, 63). Γενικά, τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια δεν εμφανίζονται επιλεκτικά ή εξειδικευμένα για έναν συγκεκριμένο τύπο υποδοχέων, εκτός από τις ενδομορφίνες (41). Αυτό εξαρτάται από τρεις κύριους παράγοντες: 1) όλοι οι προσδέτες πεπτιδίων περιέχουν την αμινοτελική περιοχή τυροσίνης (εκτός από την περίπτωση της νοσισεπτίνης που διαθέτει περιοχή φαινυλαλανίνης) η οποία είναι σημαντική για την αλληλεπίδραση με την περιοχή αλληλεπίδρασης του προσδέτη στους υποδοχείς οπιοειδών, 2) οι MOR, DOR και KOR έχουν πολλές ομοιότητες στην πρωτοταγή τους δομή, τη λειτουργία και τους μηχανισμούς ενδοκυττάριας σηματοδότησης και 3) ο σχηματισμός ομοδιμερών και ετεροδιμερών συμπλόκων με υποδοχείς οπιοειδών και μη οπιοειδών τροποποιούν την απόκρισή τους σε συγκεκριμένους προσδέτες οπιοειδών (47, 49, 64, 65, 66, 67, 68). Από την παρατήρηση αυτή προκύπτει ότι η έκβαση της δράσης των οπιοειδών μπορεί να εξαρτάται από την αλληλεπίδραση με διαφορετικά σύμπλοκα υποδοχέων. Από την άλλη, συνθετικά οπιοειδή πεπτίδια και αλκαλοειδή έχουν σχετικά υψηλή επιλεκτικότητα στους MOR, DOR, και KOR και χρησιμοποιούνται ευρέως προκειμένου να προσδιοριστούν οι φαρμακολογικές τους ιδιότητες και η φυσιολογική τους συμπεριφορά (69). Για παράδειγμα οι δ-αγωνιστές ενισχύουν την πιθανότητα πρόκλησης αναλγησίας όπως επίσης και την αποτελεσματικότητα των μ-αγωνιστών ενώ οι δ-ανταγωνιστές προτρέπουν ή μειώνουν την ανάπτυξη ανοχής και φυσικής εξάρτησης από τους μ-αγωνιστές (66). Ένα άλλο παράδειγμα είναι ο LY255582, ένας ανταγωνιστής οπιοειδών ο οποίος επηρεάζει την διατροφή και αύξηση βάρους κατόπιν ετεροδιμερισμού με τους MOR, DOR ή/και KOR (70). Επομένως, νέοι προσδέτες που σχηματίζουν σύμπλοκα μ- αγωνιστών /δ- αγωνιστών, μ- ανταγωνιστών/δ- ανταγωνιστών ή και μ-αγωνιστών/δ- ανταγωνιστών και αντίστροφα μπορούν να αποτελέσουν στόχους μελέτης για την ανάπτυξη αναλγητικών φαρμάκων (71, 72).

2.2.2 Υπότυποι υποδοχέων οπιοειδών

Μέχρι σήμερα έχουν εντοπιστεί τρεις φαρμακολογικές υποομάδες των MOR, DOR και KOR υποδοχέων παρόλο που η μοριακή βάση τους δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί (73, 74, 75, 76) και μόνο ένα γονίδιο μ-οπιοειδούς υποδοχέα (Oprm) έχει απομονωθεί. Από τις τρεις οικογένειες υποδοχέων η υποομάδα του MOR έχει μελετηθεί εκτεταμένα εξαιτίας του ρόλου της κατά την δράση της μορφίνης και άλλων αναλγητικών. Γενετικές και φυσιολογικές αλλαγές επηρεάζουν την ευαισθησία των MOR σε διαφορετικούς μ οπιοειδείς προσδέτες και την δραστηρότητά τους στα διαφορετικά είδη και στελέχη ζώων, γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι υποδοχείς αυτοί κατηγοριοποιούνται σε τρεις υποομάδες οι οποίες ονομάστηκαν MOR1, MOR2, και MOR3. Παρόμοια, η πολυπλοκότητα των KOR αποτελεί ένα πεδίο επιστημονικής αντιπαράθεσης. Ο Clark και οι συνεργάτες του (77) έχουν δείξει την ύπαρξη τεσσάρων KOR υποομάδων, KOR1a, KOR1b, KOR2 και KOR3 σε παρεγκεφαλίδα από ινδικό χοιρίδιο, βασιζόμενοι σε φαρμακολογικές μελέτες (78, 79). Επίσης, οι DOR υποδοχείς έχει αποδειχθεί ότι χωρίζονται σε δύο υποομάδες, DOR1 και DOR2, σύμφωνα με την φαρμακολογική τους συμπεριφορά (74, 76, 80, 81, 82). Παρόλο που πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί ως προς τις υποομάδες των οπιοειδών, ένα βασικό ερώτημα δεν έχει ακόμα απαντηθεί αφορά στην έλλειψη ενός ειδικού cDNA που να ανταποκρίνεται σε ένα υπότυπο υποδοχέα. Για παράδειγμα ένα μόνο γονίδιο υποδοχέα έχει απομονωθεί για κάθε οπιοειδή υποδοχέα παρά την ύπαρξη πολλαπλών υποτύπων (83, 84, 85). Ο DOR έχει κλωνοποιηθεί από πολλά είδη θηλαστικών όπως ποντικούς (86, 87), αρουραίους (88, 89) και από τον άνθρωπο (90), ωστόσο δεν έχει βρεθεί κανένα cDNA που να ανταποκρίνεται στους DOR1 και DOR2.

Επίσης, οι υποομάδες των υποδοχέων οπιοειδών θεωρούνται ότι προέρχονται από το εναλλακτικό μάτισμα των ίδιων γονιδίων, μιας και έχουν εντοπισθεί και χαρακτηριστεί έξι νέα παράγωγα εναλλακτικού ματίσματος (splicing) από το ανθρώπινο γονίδιο μ-οπιοειδούς υποδοχέα τα οποία διαφέρουν ως προς την δραστηρότητα και την αποτελεσματικότητά τους (91). Ωστόσο όλα τα παράγωγα είναι εξίσου επιλεκτικά για τους μ-οπιοειδείς προσδέτες, επιβεβαιώνοντας έτσι την ταξινομησή τους ως υποδοχείς οπιοειδών (92).

2.3 Ταξινόμηση οπιοειδών με βάση τη δράση τους.

Τα οπιοειδή κατηγοριοποιούνται περαιτέρω βάσει της δράσης τους σε αγωνιστές, μερικούς αγωνιστές ή αγωνιστές/ανταγωνιστές και ανταγωνιστές. Η συνάφεια πρόσδεσης στους υποδοχείς διαφέρει και αποτελεί μέτρο της ισχυρότητας αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα αλλά και της δράσης στον υποδοχέα αυτό. Ένας αγωνιστής έχει και συγγένεια και δραστηριότητα, ένας ανταγωνιστής παρουσιάζει συγγένεια αλλά όχι δραστηριότητα ενώ ένας μερικός αγωνιστής παρουσιάζει συγγένεια αλλά μόνο μερική δραστηριότητα.

2.3.1 Οπιοειδείς αγωνιστές

Τα περισσότερα κοινά οπιοειδή είναι αγωνιστές. Οι διαφορές στην ενεργότητα και δραστηριότητά τους αφορούν το σχετικό ερεθισμό των υποδοχέων καθώς επίσης και την ευαισθησία των υποδοχέων στους οποίους προσδένονται.

2.3.2 Μερικοί αγωνιστές

Η βουπρενορφίνη αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα μερικού αγωνιστή. Έχει υψηλή συγγένεια αλλά μικρή δραστηριότητα στους μ υποδοχείς. Ωστόσο συμπεριφέρεται και ως ανταγωνιστής για τον κ υποδοχέα γεγονός που την καθιστά όχι μόνο αναλγητικό αλλά και ανασταλτικό παράγοντα για την κατάχρηση.

2.3.3 Αγωνιστές/ανταγωνιστές

Τα οπιοειδή που ανήκουν στην κατηγορία αυτή έχουν χαμηλή συγγένεια για τον μ υποδοχέα και μπορεί να δράσουν ως ανταγωνιστές του ενώ εμφανίζουν και ιδιότητες κ αγωνιστών. Η πενταζοκίνη, η ναλβουφίνη και η βουτορφανόλη ενώ έχουν υψηλή συγγένεια για τον μ υποδοχέα η δραστηριότητα τους είναι πολύ μικρή ενώ επίσης έχουν μερική δραστηριότητα για τον κ υποδοχέα. Αυτές οι ουσίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αναλγητικά αλλά εμφανίζουν περιορισμένη δραστηριότητα.

2.3.4 Ανταγωνιστές οπιοειδών

Η ναλοξόνη και η ναλτρεξόνη δρουν ανταγωνιστικά για τους μ , κ και δ υποδοχείς, έχουν υψηλή συγγένεια για τον μ υποδοχέα αλλά καθόλου δραστηριότητα. Δρούν κεντρικά και περιφερικά αλλά διαθέτουν διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες και για το λόγο

αυτό χρησιμοποιούνται θεραπευτικά με διαφορετικό τρόπο.

2.4 Μοριακές δράσεις οπιοειδών

Η δομή των οπιοειδών φαρμάκων, η στερεοχημική τους μορφή, η δραστηριότητα τους και η ύπαρξη αγωνιστών και ανταγωνιστών συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι οι ουσίες αυτές δρουν συνδεδεμένες με ειδικούς υποδοχείς οπιοειδών που βρίσκονται επάνω στις μεμβράνες ορισμένων κυττάρων του ΚΝΣ, σε νευρικές απολήξεις στην περιφέρεια και σε κύτταρα του πεπτικού συστήματος (93, 94).

Οπιοειδές	Υπότυπος υποδοχέα		
	μ	κ	δ
Μεθαδόνη	Αγωνιστής	Αγωνιστής	-
Μορφίνη	Αγωνιστής	Αγωνιστής	-
Μεπεριδίνη	Αγωνιστής	Αγωνιστής	-
Φεντανύλη	Αγωνιστής	Αγωνιστής	-
Κωδεΐνη	Αγωνιστής	Αγωνιστής	-
Ναλοξόνη	Ανταγωνιστής	Ανταγωνιστής	Ανταγωνιστής
Πενταζοσίνη	Ανταγωνιστής	Αγωνιστής*	-
Βουτορφανόλη	Ανταγωνιστής	Αγωνιστής*	-
Ναλβουφίνη	Ανταγωνιστής	Μερικός αγωνιστής*	-
Βουπρενορφίνη	Μερικός αγωνιστής	Ανταγωνιστής	-
Σουφεντανύλη	Αγωνιστής	Αγωνιστής	Αγωνιστής
*Μικτοί αγωνιστές-ανταγωνιστές			

Πίνακας 2 : Η δράση των οπιοειδών στους υποδοχείς τους (95).

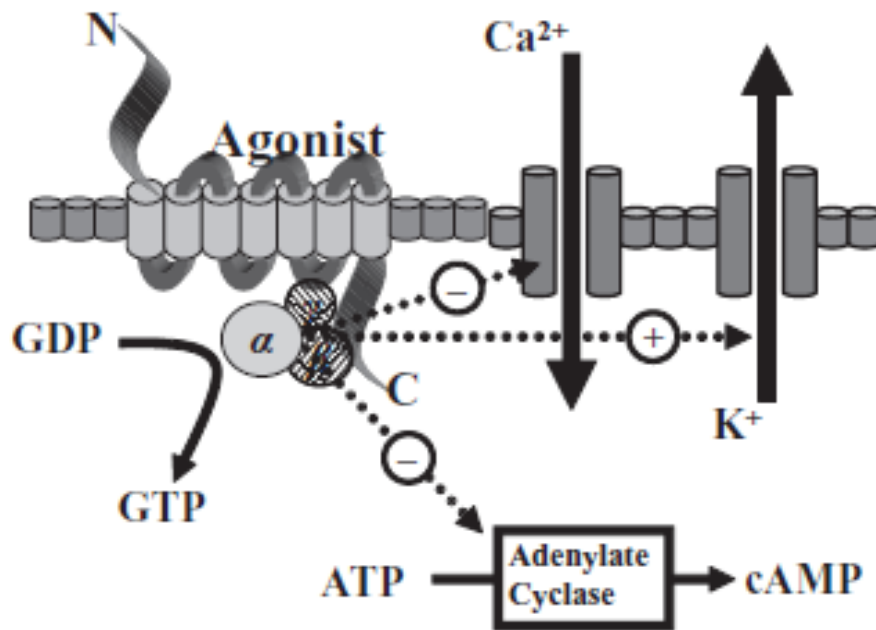
Η ισχύς της πρόσδεσης των οπιοειδών στους υποδοχείς καθορίζει και το αναλγητικό τους αποτέλεσμα. Η αναλγητική τους δράση διαμεσολαβείται κυρίως με τους μ υποδοχείς, αλλά φαίνεται ότι και οι κ υποδοχείς του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού συμβάλλουν σε μικρότερο βαθμό. Η διέγερση των μ υποδοχέων επιφέρει αναλγησία, ευφορία, αναπνευστική καταστολή, μύση. Η διέγερση των κ υποδοχέων προκαλεί αναλγησία, αναπνευστική καταστολή, μύση, νάρκωση ενώ των σ υποδοχέων οδηγεί σε παραισθήσεις ή ψευδαισθήσεις, ψύχωση, δυσφορία. Οι υποδοχείς δ σχετίζονται

περισσότερο με αναλγησία, ευφορία, επιληπτικές κρίσεις, και αποτελούν τη συνηθέστερη θέση πρόσδεσης των εγκεφαλικών (96).

	Υποδοχείς οπιοειδών
Κατηγορία Υποδοχέα	Δράσεις
μ	Ευφορία, υπερνωτιαία αναλγησία, σύγχυση, ζάλη, ναυτία, χαμηλό δυναμικό εθισμού, καταστολή αναπνευστικού, καρδιαγγειακή και γαστρεντερική επίδραση, μύση, διούρηση, ορμονικές μεταβολές, βραδυκαρδία, υποθερμία
δ	Νωτιαία αναλγησία, καρδιαγγειακή και αναπνευστική καταστολή, μειωμένη απαίτηση σε οξυγόνο από τον εγκέφαλο και το μυοκάρδιο
κ	Νωτιαία αναλγησία, δυσφορία, ψυχοσωματικές επιδράσεις, αναστολή του συστήματος δράσης των ενδορφινών, καρδιαγγειακή καταστολή

Πίνακας 3: Οι υποδοχείς οπιοειδών και η επίδραση της ενεργοποίησής τους (97).

Σε μοριακό επίπεδο όλοι οι υποδοχείς των οπιοειδών ανήκουν σε μια οικογένεια διαμεμβρανικών πρωτεϊνών οι οποίες συνδέονται με ανασταλτικές G-πρωτεΐνες. Με τον τρόπο αυτό είναι ικανοί να επηρεάσουν την μεταφορά ιόντων, να ρυθμίσουν τη συγκέντρωση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} και να τροποποιήσουν την πρωτεϊνική φωσφορυλίωση. Η διέγερση των υποδοχέων αναστέλλει μέσω των G-πρωτεϊνών την αδενυλική κυκλάση μειώνοντας με αυτό τον τρόπο τη συγκέντρωση της ενδοκυττάριας cAMP. Η παρατηρούμενη αυτή αναστολή του cAMP είχε θεωρηθεί στο παρελθόν ως αποκλειστικά υπεύθυνη για την αναλγησία που προκαλούν οι οπιοειδείς ουσίες.



Εικόνα 3: Στην εικόνα παρουσιάζεται η αναστολή του cAMP που προκύπτει από τη σύνδεση του αγωνιστή στον υποδοχέα (91).

Μεταγενέστερες μελέτες ανέδειξαν ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών προκαλεί κι άλλα κυτταρικά φαινόμενα τα οποία επηρεάζουν την αλγαισθητική οδό. Έχει βρεθεί ότι οι εν λόγω υποδοχείς προκαλούν τη διάνοιξη των διαύλων K^+ στον μετασυναπτικό νευρώνα και τον αποκλεισμό των δυναμικο-ευαίσθητων διαύλων Ca^{2+} στον προσυναπτικό νευρώνα. Αυτές οι δράσεις στην κυτταρική μεμβράνη των νευρώνων μειώνουν τη διεγερσιμότητα αλλά και την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από τις προσαγωγές απολήξεις. Πιο συγκεκριμένα ο αποκλεισμός των διαύλων Ca^{2+} στις προσυναπτικές απολήξεις επιφέρει αναστολή του γλουταμινικού που θεωρείται ο κύριος νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται, καθώς επίσης και της ακετυλοχολίνης, νοραδρεναλίνης, της σεροτονίνης και της ουσίας P. Στον μετασυναπτικό νευρώνα η αύξηση της αγωγιμότητας του K^+ προκαλεί υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης (98, 99).

Δράση στην προσυναπτική απολήξη φαίνεται ότι έχουν και οι 3 βασικές οικογένειες των οπιοειδών υποδοχέων (μ , κ , δ) ενώ στην μετασυναπτική απόληξη κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζει ο μ υποδοχέας. Τελικό αποτέλεσμα όλων των παραπάνω είναι ο έντονος αποκλεισμός των αλγαισθητικών ερεθισμάτων.

Οι θέσεις πρόσδεσης των οπιοειδών υποδοχέων εντοπίστηκαν αυτοραδιογραφικά με τη χρήση ραδιοσημασμένων προσδεμάτων υψηλής συγγένειας με αντισώματα, έναντι πεπτιδικών αλληλουχιών στόχων για κάθε υπότυπο υποδοχέα. Έχει αποδειχθεί ότι και οι τρεις κύριοι τύποι υποδοχέων είναι παρόντες σε υψηλές συγκεντρώσεις στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Οι νευρώνες διαβίβασης του άλγους στο νωτιαίο μυελό όσο και οι κύριοι προσαγωγοί νευρώνες που μεταφέρουν τα επώδυνα ερεθίσματα είναι πλούσιοι σε υποδοχείς οπιοειδών. Οι διεγέρτες των υποδοχέων αυτών αποκλείουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών της αλγαισθητικής οδού με τον τρόπο που προαναφέρθηκε εμποδίζοντας έτσι τη νευρωνική διαβίβαση του άλγους στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Γίνεται σαφές ότι εκδηλώνεται μια ισχυρή αναλγητική ενέργεια στο νωτιαίο μυελό. Η δράση αυτή έχει μεγάλη κλινική χρησιμότητα στην επίτευξη περιοχικής αναλγησίας, μια διαδικασία στην οποία χορηγούνται οπιοειδή στο νωτιαίο μυελό, ελαχιστοποιώντας παράλληλα την αναπνευστική καταστολή, τον έμετο, τη ναυτία και την γενικότερη κατασταλτική δράση που μπορεί να εμφανιστούν από τις υπερνωτιαίες δράσεις των συστηματικώς χορηγούμενων οπιοειδών (100, 101).

Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα οπιοειδή χορηγούνται συστηματικά με αποτέλεσμα να δρουν ταυτόχρονα σε νωτιαία και υπερνωτιαία κέντρα και η αλληλεπίδραση που εμφανίζεται από την διέγερση των κέντρων αυτών αυξάνει το συνολικό αναλγητικό όφελος. Διάφοροι συνδυασμοί υποδοχέων απαντώνται σε υπερνωτιαίες θέσεις και ευθύνονται για τη διαβίβαση και τον έλεγχο του άλγους. Ιδιαίτερη σημασία έχουν οι θέσεις σύνδεσης οπιοειδών στις κατιούσες οδούς ελέγχου του άλγους και συγκεκριμένα σε περιοχές του κοιλιακού προμήκους, του υπομέλανα τόπου και της πέριξ του υδραγωγού φαιάς ουσίας του μεσεγκεφάλου. Σε αυτές τις θέσεις καταγράφεται άμεση αναστολή στους νευρώνες. Επιπροσθέτως τα οπιοειδή δρουν και σε νευρώνες που προβάλλουν στο νωτιαίο μυελό και αναστέλλουν τη διαβίβαση του άλγους. Όταν τα αναλγητικά οπιοειδή φάρμακα χορηγούνται συστηματικά, δρουν κατά κύριο λόγο στα νευρωνικά κυκλώματα του εγκεφάλου που περιέχουν τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια. Ένα μέρος της αναλγητικής δράσης των εξωγενών οπιοειδών σχετίζεται με την απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων. Η δράση ενός οπιοειδούς αγωνιστή στον υποδοχέα μ δύναται να προκαλέσει την απελευθέρωση των ενδογενών οπιοειδών, οι οποίοι συγχρόνως διεγείρουν τους δ και κ υποδοχείς. Έτσι ακόμα κι ένας εκλεκτικός αγωνιστής μπορεί να ξεκινήσει μια σύνθετη αλληλουχία διαδικασιών που αφορούν πολλαπλές συνάψεις, διαβιβαστές και τύπους υποδοχέα (102).

Πειραματικά και κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι τόσο τα ενδογενή όσο και τα εξωγενή οπιοειδή μπορούν να προκαλέσουν αναλγησία σε θέσεις εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το άλγος που προκαλείται από τις φλεγμονώδεις διεργασίες φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σε αυτές τις περιφερικές δράσεις των οπιοειδών, υπόθεση που ενισχύεται με την ανακάλυψη των μ υποδοχέων στις περιφερικές απολήξεις των αισθητικών νευρώνων. Η διέγερση αυτών των υποδοχέων θα οδηγήσει σε μειωμένη δραστηριότητα των εν λόγω νευρώνων και της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών. Κλινικά αυτό σημαίνει ότι η χορήγηση οπιοειδών στη θέση του χειρουργικού πεδίου μιας επέμβασης θα επιφέρει όφελος στην αντιμετώπιση του πόνου όπως π.χ στα γόνατα ασθενών που υποβάλλονται σε αρθροσκόπηση. Ακόμα και το πιο σοβαρό οξύ άλγος που διαρκεί ώρες έως ημέρες μπορεί συνήθως να ελεγχθεί-με σημαντικές αλλά ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες-με τα διαθέσιμα αναλγητικά και ιδιαίτερα τα οπιοειδή. Το χρόνια άλγος που διαρκεί εβδομάδες έως μήνες δεν αντιμετωπίζεται παρόλυντα ικανοποιητικά με τα οπιοειδή. Είναι γνωστό ότι στο χρόνια άλγος ο προσυναπτικοί υποδοχείς στις αισθητικές νευρικές απολήξεις στην περιφέρεια συμβάλλουν στην αυξημένη διεγερσιμότητα των αισθητικών νευρικών απολήξεων (περιφερική ευαισθητοποίηση). Ο υπερδιεγερσιμος αισθητικός νευρώνας μεταβιβάζει συνεχώς ερεθίσματα στο νωτιαίο μυελό οδηγώντας σε αυξημένη διεγερσιμότητα και σε συναπτικές τροποποιήσεις στο ραχιαίο κέρας (κεντρική ευαισθητοποίηση). Αυτού του είδους οι μεταβολές φαίνεται ότι είναι σημαντικές στη χρόνια φλεγμονή και στο νευροπαθητικό πόνο (103).

Η περιοχή του εγκεφάλου η οποία έχει διερευνηθεί διεξοδικά και έχει συσχετισθεί με τη φαρμακολογία των οπιοειδών είναι ο υπομέλανας τόπος ο οποίος περιγράφηκε για πρώτη φορά από το Γερμανό νευροανατόμο Reil το 1809. Ο υπομέλανας τόπος εντοπίζεται στο άνω άκρο της μεθόριας αύλακας-ανώτερο τμήμα της γέφυρας και εμφανίζεται ως κυανόφαιη μικρή εστία η οποία μικροσκοπικά δείχνει εναποθέσεις μελανίνης και ιστοχημικά εμφανίζει νοραδρενεργική δραστηριότητα. Ο υπομέλανας τόπος ενεργοποιείται από διάφορα ερεθίσματα όπως είναι το άλγος, η απώλεια αίματος και η καταπληξία, είναι όμως χαρακτηριστικό ότι συνήθως δεν παρουσιάζει δραστηριότητα σε μη απειλητικά για τη ζωή του ατόμου ερεθίσματα. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο υπομέλανας τόπος παρουσιάζει μια βιοχημική ιδιαιτερότητα η οποία αφορά τη σχετική απουσία της αερόβιας γλυκόλυσης. Έχει κατά κύριο λόγο αναερόβια μεταβολική δραστηριότητα η οποία και εξηγεί πιθανώς την πυροδότηση του σε συνθήκες κινδύνου ζωής (104).

Τα οπιοειδή αναστέλλουν τις νευρωνικές πυροδοτήσεις στον υπομέλανα τόπο τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* μέσω των μ υποδοχέων και δεύτερου διαβιβαστή, μέσω G πρωτεΐνης. Παράλληλα έχει αποδειχθεί ότι η λειτουργία του υπομέλανα τόπου ελέγχεται και από ανεξάρτητο σύστημα G-πρωτεΐνης μέσω α_2 αδρενεργικού υποδοχέα. Σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε εκσεσημασμένη αύξηση των νευρωνικών εκφορτίσεων στον υπομέλανα τόπο μετά από απότομη διακοπή επαναλαμβανόμενης χορήγησης οπιοειδών. Ο υπομέλανας τόπος παρέχει διάχυτες νευρωνικές προβολές και συνδέσεις σε όλο το διάμεσο εγκέφαλο. Είναι επίσης καταγεγραμμένο ότι η ηλεκτρική διέγερση της περιοχής αυτής σε πειραματόζωα οδηγεί σε συμπεριφερικές ισοδύναμες του στερητικού συνδρόμου των οπιοειδών. Ακόμα η μεγάλη ευαισθησία των υποδοχέων των οπιοειδών στο νωτιαίο μυελό και ειδικά στην οπίσθια πηκτωματώδη ουσία η οποία νευρώνεται κατά κύριο λόγο από περιφερικές ίνες τύπου C αντανάκλα τη νωτιαία αναλγησία που προκαλούν πολλά οπιοειδή (105).

2.5 Κατανομή υποδοχέων οπιοειδών

Συγκεντρωτικά, μεγάλη πυκνότητα υποδοχέων των οπιοειδών αναγνωρίζονται σε πέντε γενικές περιοχές του ΚΝΣ οι οποίες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την ολοκλήρωση των πληροφοριών για τον πόνο καθώς, όπως προαναφέρθηκε, και στην περιφέρεια.

1.Στέλεχος του εγκεφάλου: Οι υποδοχείς οπιοειδών διαμεσολαβούν την αναπνοή, το βήχα, τη ναυτία και τον έμετο, τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης, τη διάμετρο της κόρης του οφθαλμού και τον έλεγχο των γαστρικών εκκρίσεων.

2.Εσω θάλαμος: Η περιοχή διαμεσολαβεί τον εν τω βάθει πόνο που έχει ασαφή εντόπιση και επηρεάζεται από συναισθήματα.

3.Νωτιαίος μυελός: Οι υποδοχείς στην πηκτωματώδη ουσία σχετίζονται με την υποδοχή και την ολοκλήρωση των εισερχόμενων αισθητηρίων πληροφοριών, προκαλώντας εξασθένηση των επώδυνων κεντρομόλων ερεθισμάτων.

4.Υποθάλαμος: Οι υποδοχείς εδώ επηρεάζουν την νευροενδοκρινική έκκριση.

5.Μεταχμιακό σύστημα: Η μεγαλύτερη συγκέντρωση υποδοχέων των οπιοειδών βρίσκεται στην αμυγδαλή. Αυτοί οι υποδοχείς δεν εμφανίζουν αναλγητική δράση αλλά επηρεάζουν τη συγκινησιακή συμπεριφορά

6.Περιφέρεια: Τα οπιοειδή προσδένονται στις περιφερικές αισθητικές νευρικές ίνες και τις απολήξεις τους και αυτό όπως προαναφέρθηκε συμβάλλει στην αντιφλεγμονώδη δράση τους.

7.Ανοσοκύτταρα: Έχουν ανευρεθεί θέσεις πρόσδεσης των οπιοειδών και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος με πιθανή επίδραση στην αντίληψη του πόνου (101).

3. Φαρμακοκινητική οπιοειδών

Η φαρμακοκινητική μελετά τη σχέση ανάμεσα στη δόση του φαρμάκου και στη συγκέντρωσή του στο αίμα και στα υπόλοιπα διαμερίσματα του σώματος (εξηγείται και ως το «τι κάνει το σώμα στο φάρμακο»). Καθορίζεται από την απορρόφηση, την κατανομή, τη βιομετατροπή και την απέκκριση. Τα οπιοειδή είναι ασθενείς βάσεις οι οποίες απορροφώνται αρκετά καλά από το γαστρεντερικό σωλήνα. Σε αντίθεση με το όξινο περιβάλλον του στομάχου, όπου τα περισσότερα οπιοειδή είναι ιονισμένα και γιαυτό δεν απορροφώνται, στο σχετικά αλκαλικό λεπτό έντερο επικρατούν οι μη ιονισμένες μορφές των φαρμάκων γεγονός που αυξάνει την απορρόφησή τους. Στη συνέχεια, όμως, τα περισσότερα οπιοειδή υφίστανται σημαντικό μεταβολισμό κατά την πρώτη δίοδο από το ήπαρ, οδηγώντας σε χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και για το λόγο αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλες οδοί χορήγησης προκειμένου να ενισχυθεί η βιοδιαθεσιμότητα. Η ενδομυϊκή χορήγηση μορφίνης και πεθιδίνης προκαλεί ταχεία και πλήρη απορρόφηση σε 20-60 λεπτά. Η φεντανύλη απορροφάται ικανοποιητικά διαδερμικά και υποβλεννογόνια. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση η κατανομή τους εξαρτάται από: α) τη λιποδιαλυτότητα, β) το βαθμό ιονισμού, γ) τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (106).

Η λιποδιαλυτότητα είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την έναρξη δράσης, γιατί ελέγχει το ρυθμό με τον οποίο εισέρχεται το οπιοειδές στο ΚΝΣ μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η φεντανύλη είναι περισσότερο λιπόφιλη και έχει ταχύτερη έναρξη και μικρότερη διάρκεια δράσης, σε σχέση με τη λιγότερο λιπόφιλη μορφίνη η οποία έχει βραδύτερη έναρξη και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Όλα τα οπιοειδή συνδέονται σε κάποιο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ωστόσο η ποσότητα που δεν έχει ιονιστεί και δεν έχει συνδεθεί με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αποτελεί το ενεργό κλάσμα του οπιοειδούς. Ο τερματισμός δράσης των μικρών δόσεων των οπιοειδών εξαρτάται από την ανακατανομή, ενώ στις μεγαλύτερες δόσεις η δράση τους τερματίζεται με τη βιομετατροπή τους κυρίως από το ήπαρ. Οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται μέσω της χολής και των

ούρων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το 5-10% της μορφίνης απεκκρίνεται αμετάβλητη από τα ούρα και γι' αυτό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η διάρκεια δράσης της παρατείνεται, καθώς επίσης και οι ενεργοί μεταβολίτες της (3-γλυκουρονίδιο και 6-γλυκουρονίδιο της μορφίνης) έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση αναπνευστικής καταστολής ακόμη και αρκετές μέρες μετά. Επίσης, η άθροιση της νορπεθιδίνης, ενός μεταβολίτη της πεθιδίνης με χρόνο ημισείας ζωής πέντε φορές μεγαλύτερο από το αρχικό φάρμακο, προκαλεί διέγερση και σπασμούς. Η ρεμφεντανύλη υδρολύεται ταχύτατα από μια μη ειδική εστεράση στο πλάσμα και στους ιστούς και αποτελεί το φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία που ακόμη και μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις ή συνεχή στάγδην χορήγηση έχει απόλυτα προβλέψιμη συμπεριφορά (107).

3.1 Φαρμακολογικές επιδράσεις των οπιοειδών. Τοξική δράση και ανεπιθύμητες ενέργειες

Αν και τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη προκειμένου να επιτευχθεί αναλγησία, μείωση της σιελόρροιας κ.λ.π., μακροχρόνια μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Μεταξύ αυτών η ανοχή, η ανοσοκαταστολή, ορμονικά προβλήματα και υπεραλγησία:

3.1.1 Ανοχή

Η ανοχή, δηλαδή η απώλεια της αναλγητικής δραστηριότητας, είναι μια από τις πιο κοινές επιπλοκές της χρήσης οπιοειδών και οδηγεί σε αύξηση στην δοσολογία αλλά και μείωση της επίδρασης με το πέρασμα του χρόνου. Η ανοχή στη χορήγηση οπιοειδών αρχίζει από την πρώτη δόση ενός οπιοειδούς, ωστόσο δεν εκδηλώνεται κλινικά μέχρι να παρέλθουν 2-3 εβδομάδες συχνής έκθεσης σε συνήθεις θεραπευτικές δόσεις. Η εμφάνιση ανοχής προκύπτει όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις με μικρά μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων. Ο βαθμός ανοχής μπορεί να ανέλθει ακόμα και κατά 35 φορές αναλόγως της ουσίας και της μετρούμενης ενέργειας. Μεγάλου βαθμού ανοχή αναπτύσσεται προς τις αναλγητικές και κατασταλτικές ιδιότητες και έχει παρατηρηθεί ότι ενώ σε ένα άτομο χωρίς ανοχή, η χορήγηση μιας δόσης μορφίνης 60 mg μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή του αναπνευστικού, στους εθισμένους που έχουν περιέλθει σε μέγιστη ανοχή ακόμα και τα 2 gr μορφίνης λαμβανόμενα εντός ενός χρονικού διαστήματος διάρκειας 2-3 ωρών μπορεί να μην επηρεάσει σημαντικά το αναπνευστικό σύστημα. Οι ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούν

οπιοειδή σε χρόνια βάση συχνά εμφανίζουν ανοχή στις αναλγητικές δράσεις των φαρμάκων και χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις για να επιτευχθεί η μετεγχειρητική αναλγησία. Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς εμφανίζεται μειωμένη ανοχή στις ανεπιθύμητες δράσεις στο αναπνευστικό. Επομένως αναμένεται κίνδυνος εμφάνισης αναπνευστικής καταστολής. Προκειμένου να αποτραπεί κάτι τέτοιο οι ασθενείς αυτοί χρήζουν στενής μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Η παροχή οξυγόνου για παράδειγμα, μπορεί να αποτρέψει την υποξία (108).

Η ανοχή αναπτύσσεται επίσης και στις αντιδιουρητικές, εμετικές, και υποτασικές δράσεις αλλά όχι στη μύση, στους σπασμούς και στη δυσκοιλιότητα. Ειδικά η μη ανάπτυξη ανοχής στη μύση αποτελεί σημαντική παράμετρο στην αναγνώριση και τη διαφορική διάγνωση της υπερδοσολογίας των οπιοειδών από την τοξικότητα που επάγεται από άλλες ουσίες.

Υπάρχουν δύο είδη ανοχής: η συγγενής, η οποία προσδιορίζεται γενετικά και είναι παρούσα από την πρώτη δόση οπιοειδούς και η επίκτητη, που προκύπτει από την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του οπιοειδούς (109). Η φαρμακοκινητική ανοχή προκύπτει από αλλαγές στον μεταβολισμό του φαρμάκου μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση (όπως η αύξηση ενός ενζύμου). Η φαρμακοδυναμική ανοχή χαρακτηρίζεται από την μειωμένη δραστηριότητα ενός οπιοειδούς παράγοντα προϊόντος του χρόνου και σχετίζεται με την αύξηση της συγκέντρωσης των υποδοχέων των οπιοειδών (110). Τόσο η εφάπαξ όσο και η μακροχρόνια χορήγηση οπιοειδών μπορούν να προκαλέσουν ανοχή, όπως αποδεικνύεται από τα μειωμένα αναλγητικά αποτελέσματα που προκαλεί η χορήγηση της ίδιας δόσης με το πέρασμα του χρόνου. Με το δεδομένο ότι η ανοχή αποτελεί τον κύριο λόγο που οδηγεί τους τοξικομανείς σε κατάχρηση, θεωρήθηκε ότι το ίδιο θα συνέβαινε και σε ασθενείς οι οποίοι υφίστανται μακροχρόνια έκθεση οπιοειδών για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Για το λόγο αυτό οι επαγγελματίες υγείας προσπαθούσαν να συνταγογραφούν τα οπιοειδή επιδεικνύοντας μια σχετική φειδώ στη χορηγούμενη δοσολογία. Όμως μελέτες έδειξαν ότι η ανοχή αναπτύσσεται με διαφορετικό τρόπο ο οποίος φαίνεται να παρουσιάζει συσχέτιση με το κάθε οπιοειδές που χορηγείται (111). Επιπλέον η ανοχή στη χρήση ενός οπιοειδούς δεν συνεπάγεται αυτόματα και ανοχή σε ένα άλλο. Η παράμετρος αυτή είναι σημαντική και πρέπει να καταστεί σαφής στους θεράποντες ιατρούς διότι η χορήγηση ενός νέου οπιοειδούς είναι δυνατό να οδηγήσει στην εμφάνιση τοξικότητας από υπερδοσολογία. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η αυξημένη δράση

αισθητικών νευροπεπτιδίων, όπως είναι το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP, calcitonin gene-related peptide) και η ουσία P καθώς επίσης και τα καθοδικά σηματοδοτικά μηνύματα που προκύπτουν από το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος όπως οι προσταγλαδίνες, η λιποξυγενάση και τα ενδοκαναβοειδή παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο (112).

Ανοχή αναπτύσσεται επίσης και με τα αναλγητικά με μικτές ενέργειες αγωνιστή/ανταγωνιστή, αλλά σε μικρότερο βαθμό από ότι με τους αγωνιστές. Δράσεις όπως οι ψευδαισθήσεις, η ηρεμία, η υποθερμία και η αναπνευστική καταστολή μειώνονται μετά από επανειλημμένη χορήγηση των φαρμάκων με μικτή δράση διέγερσης και αποκλεισμού των υποδοχέων. Ωστόσο, η ανοχή προς τα τελευταία φάρμακα, δεν περιλαμβάνει γενικά τη διασταυρούμενη ανοχή προς τους οπιοειδείς αγωνιστές. Είναι επίσης σημαντικό να επισημανθεί, ότι η ανοχή δεν αναπτύσσεται στις ανταγωνιστικές δράσεις των μικτών παραγόντων, ούτε και σε εκείνες των πραγματικών ανταγωνιστών.

Η διασταυρούμενη ανοχή είναι ένα εξαιρετικά σημαντικό χαρακτηριστικό των οπιοειδών, για παράδειγμα οι ασθενείς με ανοχή προς τη μορφίνη, έχουν επίσης μειωμένη αναλγητική ανταπόκριση και προς τους άλλους οπιοειδείς αγωνιστές. Αυτό αφορά ιδιαίτερα τα φάρμακα με κυρίαρχη δράση στους μ υποδοχείς. Η μορφίνη, η πεθιδίνη, η μεθαδόνη και τα συγγενή μόριά της, εκδηλώνουν διασταυρούμενη ανοχή όχι μόνο αναφορικά με τις αναλγητικές τους ιδιότητες, αλλά και στις ευφορικές, κατασταλτικές, και αναπνευστικές τους δράσεις. Ωστόσο η διασταυρούμενη ανοχή που υφίσταται μεταξύ των αγωνιστών του μ υποδοχέα, μπορεί να είναι συχνά μερική, ή ατελής. Μελέτες σε ποντικούς έχουν δείξει ότι ο ανταγωνιστής του υποδοχέα NMDA παρεμποδίζει την ανάπτυξη ανοχής στη μορφίνη αλλά όχι στην φεντανύλη. Επιπλέον, είναι εντυπωσιακό πως ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή όπως η μεθαδόνη μακροχρονίως, εμφανίζουν δραματικά μειωμένη ανοχή στον πειραματικό πόνο (όπως στο τεστ πίεσης) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν λαμβάνουν οπιοειδή (113).

3.1.2 Ανοσοκαταστολή

Οι ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις των οπιοειδών αναφέρθηκαν πρώτη φορά το 1890 όταν ερευνητές απέδειξαν την ανοσοκαταστολή και τη μειωμένη αντίσταση στη βακτηριακή μόλυνση ινδικών χοιριδίων που είχαν λάβει μορφίνη. Τα οπιοειδή εμπλέκονται σε αυξημένα περιστατικά μολύνσεων χρηστών ηρωίνης και αποτελούν συμπαράγοντα για την εκδήλωση και την εξέλιξη της λοίμωξης από τον ιό HIV. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα εξωγενή

οπιοειδή προκαλούν ανοσοκαταστολή ενώ τα ενδογενή (όπως οι ενδορφίνες) ενισχύουν την ανοσοαπόκριση. Τόσο η βραχείας διάρκειας όσο και μακρόχρονη χορήγηση οπιοειδών δύναται να επιφέρει ανασταλτικά αποτελέσματα στη δράση των αντισωμάτων και τις κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις, τη δράση των κυττάρων φυσικών φονέων, την έκφραση κυτοκινών και την φαγοκυτταρική δραστηριότητα (114). Οι ανοσολογικές επιδράσεις των οπιοειδών διαμεσολαβούνται από κεντρικούς και περιφερικούς μηχανισμούς. Ο πιθανότερος μηχανισμός με τον οποίο οι κεντρικοί υποδοχείς οπιοειδών διαμεσολαβούν στην περιφερική ανοσοκαταστολή περιλαμβάνει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και το αυτόνομο νευρικό σύστημα (115). Τα περιφερικά ανοσοκύτταρα υπό τη δράση των κυτοκινών απελευθερώνουν ενδογενή οπιοειδή ρυθμίζοντας την αναλγησία και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Επιπλέον, τα ίδια κύτταρα μπορούν να εκφράσουν υποδοχείς οπιοειδών δημιουργώντας ένα αμφίδρομο σύστημα όπου τα οπιοειδή, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και οι κυτοκίνες αλληλεπιδρούν (116).

Ο ρόλος των διαφορετικών υποδοχέων οπιοειδών στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης ποικίλει. Η ενεργοποίηση των KOR και DOR υποδοχέων μπορεί να ενεργοποιήσει την κυτταρική ανοσοαπόκριση ενώ η ενεργοποίηση των MOR υποδοχέων σχετίζεται περισσότερο με την δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων, την έκκριση κυτοκινών και την φαγοκυττάρωση από μακροφάγα (117, 118). Στην κλινική πράξη τα οπιοειδή δεν έχουν όλα την ίδια δράση στο ανοσοποιητικό σύστημα. Ιδιαίτερα πρέπει να αναφερθεί ότι η τραμαδόλη ενισχύει την δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων, τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων και την έκκριση ιντερλευκίνης-2 σε αντίθεση με την μορφίνη, ενώ η βουπρενορφίνη που αποτελεί αγωνιστή των μ υποδοχέων και ανταγωνιστή των κ υποδοχέων δεν επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι το άλγος αποτελεί παράγοντα που επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα και παρόλο που συγκεκριμένα οπιοειδή αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης από λοιμώδεις παράγοντες, η κλινική σημασία της σχέσης μεταξύ αναλγησίας, πόνου και ανοσοκαταστολής από τα οπιοειδή δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί πλήρως.

3.1.3 Ορμονικές μεταβολές

Η δράση των οπιοειδών στη λειτουργία των ορμονών χαρακτηρίζεται ως οπιοειδής ενδοκρινολογία ή στην περίπτωση των ανδρογόνων, ανεπάρκεια των ενισχυμένων από οπιοειδή ανδρογόνων (119, 120). Η χρήση οπιοειδών επηρεάζει τόσο τους άνδρες όσο και

τις γυναίκες και έχουν καταγραφεί περιστατικά τόσο κατόπιν χορήγησης οπιοειδών δια του στόματος (121, 122, 123), διαδερμικά (124), ενδοφλέβια (125, 126, 127) και ενδοτραχειακά (128, 129). Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει το ρόλο των οπιοειδών σε ποικιλία ορμονών όπως η τεστοστερόνη (119), τα οιστρογόνα (120), η γοναδοτροπίνη (130), η αδενοκορτικοτροπίνη (131), η κορτιζόλη (124) κ.α. Πολλοί άνδρες οι οποίοι λαμβάνουν οπιοειδή υποφέρουν από σεξουαλική ανικανότητα, κατάθλιψη και έλλειψη γενετήσιας ορμής. Αυτές οι παρενέργειες σχετίζονται με τον υπογοναδισμό και πιθανώς με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό (132, 133). Τα επίπεδα της τεστοστερόνης μειώνονται 1-4 ώρες κατόπιν χορήγησης οπιοειδών και επανέρχονται σε φυσιολογικές τιμές μέσα σε 24 ώρες από τη στιγμή που παύει η χορήγηση (134).

Εκτός από την κυκλοφορούσα τεστοστερόνη τα ανδρογόνα των επινεφριδίων επίσης μειώνονται σε άνδρες που χορηγούνται οπιοειδή. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι τα οπιοειδή επηρεάζουν τόσο τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων αλλά και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Στις γυναίκες οι παρενέργειες των οπιοειδών περιλαμβάνουν την κατάθλιψη, την δυσμηνόρροια, την σεξουαλική δυσλειτουργία και πιθανώς μειωμένη οστική πυκνότητα (135, 136).

3.1.4 Υπεραλγησία

Η υπεραλγησία (γνωστή και ως υπεραλγία) αποτελεί μια σχετικά πρόσφατα αναγνωρισμένη παρενέργεια της χορήγησης οπιοειδών. Χαρακτηρίζεται ως αυξημένη ευαισθητοποίηση στον πόνο (137). Η ευαισθητοποίηση αυτή εμφανίζεται ως αύξηση του πόνου παρά την αυξημένη χορήγηση δόσεων οπιοειδών (138). Η μακροχρόνια χρήση και οι υψηλές δόσεις οπιοειδών σχετίζονται με την εμφάνιση υπεραλγησίας, που πιθανώς να οφείλεται σε μεταβολίτες οπιοειδών όπως η 3-γλυκερονίδη μορφίνη. Η ενισχυμένη κυτταρική απόπτωση που προκαλείται από τη δράση των οπιοειδών μπορεί να συσχετίζεται με την υπεραλγησία (139). Ο αγωνιστής υποδοχέα NMDA επίσης παίζει σημαντικό ρόλο στην υπεραλγησία, όπως και η γλυκίνη ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής που διαμεσολαβεί στην προσυναπτική αναστολή των νευρώνων της σπονδυλικής στήλης, και η απελευθέρωση δυνορφίνης και του νευροπεπτιδίου FF (140). Οι μελέτες στους ανθρώπινους πληθυσμούς περιλαμβάνουν εθελοντές που λαμβάνουν μικρής διάρκειας εγχύσεις οπιοειδών, ασθενείς οι οποίοι λαβάνουν θεραπεία μεθαδόνης και ασθενείς με χρόνιο πόνο που εκτίθενται προεγχειρητικά σε οπιοειδή.

Το 2000 ο Guignard και οι συνεργάτες του χορήγησαν σε δύο ομάδες ασθενών, οι οποίοι εγχειρίστηκαν στο ορθό, είτε χαμηλές είτε υψηλές δόσεις ρεμιφεντανύλης κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Κατά μέσο όρο οι ασθενείς που έλαβαν την υψηλή δόση «κατανόησαν» σχεδόν διπλάσια δόση μορφίνης το πρώτο 24-ωρο από την επέμβαση σε αντίθεση με τους ασθενείς που έλαβαν χαμηλή δόση ρεμιφεντανύλης. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι οι ασθενείς αυτοί ανέπτυξαν είτε ταχυφυλαξία είτε υπεραλγησία (141). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και άλλες μελέτες χορήγησης ρεμιφεντανύλης σε παιδιά αλλά και φεντανύλης σε ενήλικες (142, 143).

Οι μηχανισμοί και οι παράγοντες οι οποίοι έχουν προσφάτως αναγνωρισθεί ότι εμπλέκονται στην υπεραλγησία είναι πολυάριθμοι και αρκετοί από αυτούς εμπλέκονται και στον χρόνιο πόνο. Σε μη παθολογικές συνθήκες ένας κύριος μηχανισμός πρόκλησης πόνου είναι τα γλουταμινεργικά σήματα που μεταδίδουν μηνύματα πόνου μικρής διάρκειας στις περιοχές άνωθεν της σπονδυλικής στήλης. Οι εξαρτώμενοι από GABA ανασταλτικοί νευρώνες και τα ενδογενή οπιοειδή ενεργοποιούνται και μειώνουν τις νευροδιεγερτικές αποκρίσεις με αποτέλεσμα να περιορίζεται ο πόνος. Επιπλέον, οι μεταφορείς γλουταμινικού στους νευρώνες ή αστροκύτταρα επανακτούν το γλουταμινικό στην συναπτική σχισμή και επομένως συνεισφέρουν στην μείωση της νευροδιέγερσης και στην απαλοιφή του πόνου (144, 145). Στην υπεραλγησία παρατηρείται διακοπή αυτών των ρυθμιστικών διαδικασιών. Η επανάκτηση του γλουταμινικού μειώνεται, αυξάνοντας τη συγκέντρωση του στην συναπτική σχισμή και κατ'επέκταση την νευροδιέγερση από την συσσώρευση Ca^{2+} λόγω της ενεργοποίησης ειδικών υποδοχέων. Από την άλλη μεριά η ενεργοποίηση του συμμεταφορέα καλίου-χλωρίου (KCC2 symporter) ανταγωνίζεται τους αναστολείς των υποδοχέων GABA συμμετέχοντας επιπλέον στην νευροδιέγερση (146). Επιπλέον, η μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση [Long term potentiation, (LTP)] που προκαλείται από την ενδοκυττάρια συσσώρευση των Ca^{2+} και των ενεργών ριζών οξυγόνου διατηρούν την υπερευαισθησία που εμφανίζουν οι νευρώνες (147). Ως αποτέλεσμα οι ενεργοποιημένοι νευρώνες παράγουν χημειοκίνες οι οποίες διεγείρουν κύτταρα της μικρογλοίας, τα οποία με τη σειρά τους απελευθερώνουν μόρια υπεύθυνα για την νευροφλεγμονή.

Επίσης, τα διάφορα μετάγραφα των MOR υποδοχέων φαίνεται να προκαλούν υπεραλγησία κατά την οξεία έκθεση σε οπιοειδή ενεργοποιώντας με διαφορετικό τα σηματοδοτικά μονοπάτια που συμμετέχουν κανονικά στην αναλγησία (148). Άλλοι υποδοχείς όπως οι GPCRs και οι TLR4 φαίνεται ότι έχουν επιπρόσθετο ρόλο στο φαινόμενο

αυτό (149). Τέλος, σημαντικοί παράγοντες φαίνεται να είναι το φύλο, η ηλικία, το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών, το ιστορικό τους στον πόνο και σε θεραπείες με οπιοειδή, γεγονός που καταδεικνύει ότι ο κάθε ασθενής αποτελεί και μια ξεχωριστή περίπτωση προσέγγισης κατά τη θεραπεία και η εξατομικευμένη αγωγή σύμφωνα με τις εκάστοτε ανάγκες πρέπει να αποτελεί τη βάση με την οποία λαμβάνονται αποφάσεις από τους θεράποντες ιατρούς (150, 151).

Δυστυχώς, δεν υπάρχουν επαρκείς τρόποι αντιμετώπισης της υπεραλγησίας αν και έχει βρεθεί από μελέτες σε αρουραίους ότι η κεταμίνη μπορεί να παρεμποδίσει την υπεραλγησία που προκαλείται από τη δράση της φαιτανύλης (152).

4. Άλλες ανεπιθύμητες τοξικές δράσεις

Εκτός από τις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν περαιτέρω προβλήματα στους ασθενείς εξαιτίας της τοξικής τους δράσης:

- Νωθρότητα και αναλγησία χωρίς απώλεια της συνείδησης.
- Περιφερική αναλγησία.
- Μύση λόγω διέγερσης των παρασυμπαθητικών ινών του οφθαλμού.
- Μείωση της θερμοκρασίας του σώματος κατόπιν επίδρασης στον μηχανισμό θερμορρύθμισης του υποθαλάμου, διαστολής των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος και μειωμένης δραστηριότητας των μυών.
- Καταστολή του αναπνευστικού. Τα οπιοειδή επιδρούν απευθείας στα κέντρα αναπνοής που εδράζονται στο εγκεφαλικό στέλεχος. Μειώνουν τον χρόνο αναπνοής, τον ρυθμό αναπνοής και τον αναπνεόμενο όγκο αέρα τροποποιώντας την ευαισθησία του κέντρου αναπνοής στις συγκεντρώσεις του CO₂.
- Ναυτία και έμετος.
- Πτώση της αρτηριακής πίεσης εξαιτίας της μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων, αγγειοδιαστολής και αναστολής του αντανεκλαστικού τασεοϋποδοχέα.
- Αρνητική ινóτροπη και χρονóτροπη δράση στο μυοκάρδιο. Τα οπιοειδή αυξάνουν την παρασυμπαθητική δραστηριότητα και μειώνουν την συμπαθητική.
- Μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα, ελαττωμένη χολική και παγκρεατική έκκριση, μειωμένες προωθητικές συσπάσεις του εντέρου και περισσότερη εντερική απορρόφηση ύδατος.

- Αναστολή του αντανακλαστικού εκκένωσης και αύξηση του τόνου των ορθοπρωκτικών σφιγκτήρων μυών .
- Αγγειοδιαστολή στα αιμοφόρα αγγεία του δέρματος (θεωρείται αποτέλεσμα της απελευθέρωσης ισταμίνης) .
- Κνησμός (153)

Οι τοξικές επιδράσεις των οπιοειδών όταν αυτά λαμβάνονται σε μεγάλες ποσότητες αφορούν την γιγάντωση των περιγεγραμμένων παρενεργειών. Διάφορες κλινικές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία ως προς την κατάχρηση οπιοειδών και τα αποτελέσματα της στους ασθενείς. Χαρακτηριστική περίπτωση αποτελεί η μελέτη των Feng και των συνεργατών του το 2015 σε ασθενή που έπασχε από το σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας [Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)] το οποίο επήλθε από υπερδοσολογία ηρωΐνης. Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής ηλικίας 32 ετών έπασχε από οξύ πνευμονικό οίδημα, αναπνευστική ανεπάρκεια, καταπληξία, σοβαρή μυοκαρδιακή δυσλειτουργία με αποτέλεσμα την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, ραβδομύλωση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, τοξική εγκεφαλοπάθεια καθώς επίσης και υπογλυκαιμία (154).

4.1 Αναλγησία

Το άλγος συνίσταται από αισθητικά και συναισθηματικά στοιχεία. Τα οπιοειδή αναλγητικά μπορούν να μεταβάλλουν αμφότερες τις παραμέτρους της αίσθησης του άλγους, ιδίως τη συναισθηματική.

4.2 Ευφορία

Τυπικά οι ασθενείς ή οι χρήστες, οι οποίοι λαμβάνουν μορφίνη ενδοφλεβίως, αισθάνονται ευχάριστο, ανάλαφρο αίσθημα με μείωση ανησυχίας, άγχους, λύπης. Ωστόσο μερικές φορές παρατηρείται δυσφορία, μια δυσάρεστη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπερκινητικότητα και κακουχία. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα οπιοειδή αναλγητικά προκαλούν ευφορία, ηρεμία και άλλες μεταβολές της διάθεσης δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί με την έρευνα να βρίσκεται σε εξέλιξη και να αποκαλύπτονται συνεχώς νέα στοιχεία. Ο υπομέλανας τόπος περιέχει αδρενεργικούς νευρώνες και υποδοχείς οπιοειδών και θεωρείται ότι διαδραματίζει κύριο ρόλο στα ερεθίσματα συναγερμού, πανικού, φόβου και άγχους. Η δραστηριότητα του υπομέλανα τόπου αναστέλλεται από α-αδρενεργικούς

αγωνιστές και από εξωγενώς χορηγούμενα οπιοειδή φάρμακα ή ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια.

4.3 Καταστολή

Συχνά συνυπάρχει υπνηλία, αίσθηση βραδύτητας της σκέψης, λήθαργος, απάθεια και σύγχυση. Η επίδραση στη μνήμη κυμαίνεται από ελάχιστη έως μηδαμινή. Ο ύπνος επάγεται από τα οπιοειδή, συχνότερα σε υγιή άτομα τρίτης ηλικίας παρά στα νέα. Σε περίπτωση παρουσίας πόνου η ηρεμία και η υπνηλία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ανακούφισης από τον πόνο αλλά και από την ταυτόχρονη νοητική και σωματική εξάντληση (155). Κανονικά ο ασθενής μπορεί να αφυπνιστεί εύκολα. Ωστόσο ο συνδυασμός της μορφίνης με άλλα κεντρικώς δρώντα κατασταλτικά όπως βενζοδιαζεπίνες μπορεί να οδηγήσουν σε βαθύ ύπνο. Εντονότερη καταστολή επιτυγχάνεται με τα παράγωγα του φαινανθρενίου ενώ με τα συνθετικά παράγωγα όπως η πεθιδίνη και η φεντανύλη η καταστολή είναι λιγότερο συχνή. Στις συνήθεις αναλγητικές δόσεις, η μορφίνη (φαινανθρενικό παράγωγο) διακόπτει τις φυσιολογικές φάσεις του REM και του non-REM ύπνου (156). Όσο αυξάνεται η χορηγούμενη δόση ή σε καταστάσεις υπερδοσολογίας τα κατασταλτικά αποτελέσματα γίνονται περισσότερο εμφανή και εκδηλώνονται με ζάλη και υπνηλία που μπορεί να οδηγήσει ταχέως σε απώλεια συνείδησης και βαθύ κώμα (157, 158). Η θέση της ηρεμιστικής-υπνωτικής δράσης των οπιοειδών φαρμάκων είναι ο αισθητική περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού. Η δράση αυτή αποτελεί χαρακτηριστικό όλων των οπιοειδών παραγόντων. Σε αντίθεση με τους ανθρώπους, ένας αριθμός ζώων (γάτες, ίπποι, χοίροι) μπορεί να εκδηλώσουν διέγερση, παρά καταστολή όταν λάβουν οπιοειδή. Αυτές οι παράδοξες ενέργειες είναι τουλάχιστον εν μέρει δοσοεξαρτώμενες (159, 160, 161, 162).

4.4 Αναπνευστική καταστολή

Όλα τα οπιοειδή αναλγητικά μπορούν να προκαλέσουν σημαντική αναπνευστική καταστολή, μέσω της αναστολής των αναπνευστικών μηχανισμών στο εγκεφαλικό στέλεχος. Τα αναπνευστικά κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στις οπιοειδείς ουσίες και καταστέλλονται ακόμα και από μικρές δόσεις. Οι ουσίες αυτές καταστέλλουν όλα τα στοιχεία της αναπνευστικής δραστηριότητας (ρυθμός, αναπνεόμενος όγκος, ανταλλαγή αερίων) γεγονός το οποίο μπορεί να προκαλέσει ακανόνιστη και αταξική αναπνοή, περιοδική αναπνοή έως και την εμφάνιση άπνοιας. Συγκεκριμένα, τα οπιοειδή μειώνουν την ευαισθησία των χημειοϋποδοχέων του νοτιαίου μυελού στα αυξημένα επίπεδα του CO₂ (υπερκαπνία) και επίσης καταστέλλουν την απόκριση στην υποξία. Κατά

συνέπεια χάνεται το ερέθισμα αερισμού. Θάνατος που επέρχεται από υπερβολική δόση οπιοειδών οφείλεται σχεδόν πάντα στην αναπνευστική καταστολή (163, 164) .

Το μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα (Non-Cardiogenic Pulmonary Edema–NCPE) είναι μια σπάνια κλινική οντότητα που προκύπτει από την υπερβολική δόση ηρωΐνης, η οποία δεν είναι εύκολο να επιβεβαιωθεί παρά μόνο μετά από νεκρωσία/νεκροτομή (165, 166, 167). Ανευρίσκεται σχεδόν πάντα σε άτομα που απεβίωσαν μετά από υπερβολική δόση (168, 169). Το μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα ορίζεται ως το σύνδρομο στο οποίο ο ασθενής εμφανίζει υποξυγοναιμία, χαμηλή αναπνευστική συχνότητα και εικόνα πνευμονικού οιδήματος. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται μέσα σε 24 ώρες από την χορήγηση της υπερβολικής δόσης. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός ωστόσο κάποιοι θεωρούν ότι εμφανίζεται κατόπιν χορήγησης ναλοξόνης. Πιθανότατα το πνευμονικό οίδημα εμφανίζεται μόλις αντιστρέφεται η κατάσταση κώματος στην οποία υποπίπτει ο ασθενής που έχει πάρει υπερβολική δόση ηρωΐνης ή κατόπιν μαζικής εκροής νευροδιαβιβαστών από το συμπαθητικό σύστημα η οποία επηρεάζει την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου καθώς ο ασθενής ανακτά τις αισθήσεις του (170, 171).

Επιπρόσθετα, άλλες αναφορές υποστηρίζουν ότι λόγω της δράσης των οπιοειδών απελευθερώνεται μεγάλη ποσότητα ισταμίνης η οποία αυξάνει την διαπερατότητα των πνευμονικών τριχοειδών με αποτέλεσμα την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος (172, 173).

Ο μηχανισμός της ακανόνιστης και περιοδικής αναπνοής θεωρείται ότι σχετίζεται με την καταστολή κέντρων της γέφυρας και του προμήκους μυελού που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της αναπνευστικής λειτουργίας. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι η αναπνευστική καταστολή λαμβάνει χώρα μέσω της ενεργοποίησης των μ υποδοχέων των οπιοειδών σε συγκεκριμένες περιοχές του ΚΝΣ όπως το σύμπλεγμα pre-Bötzinger που βρίσκεται στο εγκεφαλικό στέλεχος και ελέγχει τον αναπνευστικό ρυθμό. Αγωνιστές των υποδοχέων των οπιοειδών όπως η μορφίνη και η φεντανύλη επηρεάζουν την αναπνοή μέσω της μεταφοράς τους στις θέσεις των υποδοχέων, ενώ οι μερικώς αγωνιστές όπως η βουπρενορφίνη δρουν αφενός μέσω της μεταφοράς στις θέσεις υποδοχέων, αφετέρου μέσω της ισχύος της πρόσδεσης τους στον υποδοχέα. Η αναπνευστική καταστολή μπορεί να αντιστραφεί κατόπιν χορήγησης του ανταγωνιστή των οπιοειδών ναλοξόνη, η οποία έχει μικρό χρόνο ημιζωής (30 λεπτά) και προάγει την αποσύνδεση του αγωνιστή από τον υποδοχέα. Αγωνιστές όπως η βουπρενορφίνη που έχουν χαμηλή κινητική αποσύνδεσης απαιτούν συνεχή χορήγηση ναλοξόνης, ενώ αγωνιστές όπως η φεντανύλη που έχουν υψηλή

κινητική αποσύνδεσης εμφανίζουν πλήρη αποσύνδεση από τον υποδοχέα μετά από μόνο μία δόση ναλοξόνης (174).

Πρόσφατη μελέτη σε τρωκτικά ανέδειξε το ρόλο των καναλιών καλίου GIRK στην αναπνευστική καταστολή. Τα κανάλια GIRK ενεργοποιούνται μεταξύ άλλων και από διάφορα φάρμακα, όπως η φλουπιρτίνη και η ενεργοποίηση τους οδηγεί σε μείωση του αναπνευστικού ρυθμού. Τα GIRK κανάλια αποτελούνται από υπομονάδες. Οι GIRK2 υπομονάδες εκφράζονται και στο σύμπλεγμα pre-Bötzinger και η αδρανοποίησή τους είτε με γενετικούς είτε με φαρμακολογικούς χειρισμούς οδηγεί σε αναστολή του φαινομένου της αναπνευστικής καταστολής (175). Επιπλέον, η τροποποίηση του μονοπατιού αδενυλικής κυκλάσης-κυκλικού AMP-πρωτεϊνικής κινάσης A αυξάνει τον αναπνευστικό ρυθμό και αντιστρέφει την καταστολή που επάγεται από την ενεργοποίηση των MOR υποδοχέων. Συγκεκριμένα, σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται καθοδικά των υποδοχέων 5-HT4(a), (υποδοχέας σεροτονίνης) και των MOR αλληλεπιδρούν με ανταγωνιστικό τρόπο. Ο υποδοχέας των οπιοειδών δρα μειώνοντας το κυκλικό AMP ενώ ο 5-HT4(a) το αυξάνει ενεργοποιώντας τις Gs πρωτεΐνες και εξουδετερώνοντας τελικά τη δράση των MOR (176).

4.5 Καταστολή του βήχα

Η καταστολή του αντανακλαστικού του βήχα είναι μια επιβεβαιωμένη ιδιότητα των οπιοειδών. Συγκεκριμένα η κωδεΐνη έχει χρησιμοποιηθεί για το πλεονέκτημά της αυτό σε άτομα που υποφέρουν από παθολογικό βήχα και στους ασθενείς στους οποίους είναι απαραίτητη η διατήρηση του αερισμού μέσω ενδοτραχειακού σωλήνα (177, 178). Ωστόσο η καταστολή του βήχα μπορεί να επιφέρει τη συσσώρευση των εκκρίσεων και έτσι να οδηγήσει σε απόφραξη των αεραγωγών και ατελεκτατικά φαινόμενα (179, 180).

4.6 Μύση

Η συστολή στις κόρες παρατηρείται σχεδόν με όλους τους οπιοειδείς αγωνιστές. Είναι το αποτέλεσμα διέγερσης των μ και κ υποδοχέων. Η μύση είναι μια φαρμακολογική δράση προς την οποία αναπτύσσεται ελάχιστη ή καμία ανοχή και κατά συνέπεια η ύπαρξή της είναι σημαντική για τη διάγνωση της υπερδοσολογίας των οπιοειδών (181). Ακόμα και στα άτομα με ισχυρό εθισμό και ανοχή παρατηρείται μύση καθώς όλοι οι χρήστες έχουν κόρη «δίκην κεφαλής καρφίδας» (182).

Διαγνωστικά αυτό είναι σημαντικό, διότι οι περισσότερες αιτίες κώματος και αναπνευστικής καταστολής προκαλούν διαστολή της κόρης. Σε περίπτωση ασφυκτικών καταστάσεων όπως υποξυγοναιμίας ή υπερκαπνίας συχνά εμφανίζεται μυδρίαση, γεγονός το οποίο μειώνει την πιθανότητα δηλητηρίασης με οπιοειδή. Η παρουσία μύσης σε άτομο με αγνώστου αιτίας κώμα ή/και άπνοια πρέπει να τοποθετεί τη δηλητηρίαση με οπιοειδή μέσα στα πρωτεύοντα διαγνωστικά ενδεχόμενα. Η μύση μπορεί να αποκλειστεί μέσω των ανταγωνιστών των οπιοειδών, διαμορφώνεται μέσω παρασυμπαθητικών οδών, οι οποίες με τη σειρά τους μπορεί να αποκλειστούν από την ατροπίνη. Ο ακριβής μηχανισμός με το οποίο προκαλείται η μύση δεν είναι πλήρως κατανοητός, φαίνεται όμως ότι οφείλεται στη διέγερση του πυρήνα Edinger –Westphal της τρίτης εγκεφαλικής συζυγίας (κοινό κινητικό νεύρο) με αποτέλεσμα την αύξηση των παρασυμπαθητικών ώσεων στον οφθαλμό (183). Η μύση δεν παρατηρείται σε περιπτώσεις υπερβολικής δόσης μεπεριδίνης και προποξυφένης.

4.7 Υποθερμία

Η υποθερμία προκαλείται από μειωμένη μυϊκή δραστηριότητα, υποδερμική αγγειοδιαστολή και επίδραση στον μηχανισμό θερμορρύθμισης του υποθαλάμου (184, 185). Πειράματα στα οποία χρησιμοποιήθηκαν εκλεκτικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές υποδοχέων οπιοειδών έδειξαν ότι η ενεργοποίηση του κ υποδοχέα οπιοειδών προάγει την υποθερμία που προκύπτει από την δράση της μορφίνης (186). Λίγα είναι γνωστά για το μηχανισμό που διέπει το φαινόμενο αυτό. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι ο ρόλος των αγωνιστών του κ υποδοχέα στην υποθερμία ρυθμίζεται από έναν αριθμό διαβιβαστών και δευτερογενών συστημάτων που περιλαμβάνουν το γλουταμινικό, το νιτρικό οξύ, διαύλους ασβεστίου και την σεροτονίνη (187, 188, 189, 190).

4.8 Δυσκαμψία των μυών του θώρακα

Αυξημένη ένταση του τόνου των μυών του θώρακα έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση ορισμένων οπιοειδών (191). Αρχικώς θεωρήθηκε ως αποτέλεσμα διέγερσης νωτιαίων κέντρων, ωστόσο οι τρέχουσες απόψεις αναφέρουν ότι το φαινόμενο αυτό είναι αποτέλεσμα διέγερσης υπερνωτιαίων κέντρων. Η δυσκαμψία μειώνει τη θωρακική προσαρμογή και κατά συνέπεια επηρεάζει τον αερισμό. Το φαινόμενο είναι εντονότερο όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως και ταχέως υψηλές δόσεις λιποδιαλυτών οπιοειδών όπως η φαιντανύλη και τα παράγωγά της (192). Η δυσκαμψία του κορμού μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χορήγηση ενός οπιοειδούς ανταγωνιστή, ο οποίος βεβαίως θα ανταγωνίζεται την

αναλγητική δράση του οπιοειδούς (193). Η πρόληψη της δυσκαμψίας με παράλληλη διαφύλαξη της αναλγησίας απαιτεί τη χρήση νευρομυικών αποκλειστών.

4.9 Ναυτία και έμετος

Τα οπιοειδή αναλγητικά μπορούν να ενεργοποιήσουν τους χημειούποδοχείς για τον έμετο των κέντρων του προμήκους και της στελεχιαίας ζώνης στο ουραίο πέταλο του μυελώδους σώματος του σκώληκος της παρεγκεφαλίδας και να προκαλέσουν ναυτία και έμετο (194). Στο φαινόμενο αυτό φαίνεται ότι συμμετέχει και ο εγκεφαλικός φλοιός. Ωστόσο ο εμετός δεν προκαλεί δυσάρεστο αίσθημα. Θεωρείται ότι στην εμφάνιση ναυτίας και εμέτου υπάρχει και μια αιθουσαία συμμετοχή λόγω του γεγονότος ότι η βάδιση αυξάνει την επίπτωση τους (195).

4.10 Ενέργειες στο καρδιαγγειακό σύστημα

Τα περισσότερα οπιοειδή σε θεραπευτικές δόσεις δεν έχουν σημαντικές άμεσες ενέργειες στην καρδιά και ουσιαστικά η δράση τους στον καρδιακό ρυθμό περιορίζεται στην εμφάνιση βραδυκαρδίας. Η πεθιδίνη αποτελεί εξαίρεση του κανόνα επειδή εκδηλώνει αντιμουσκαρινική δράση που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Η επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού είναι αποτέλεσμα της διέγερσης των παρασυμπαθητικών νεύρων ή μιας εκλεκτικής αναστολής υπερνωτιαίων κέντρων τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε καταστολή των αυτόνομων ανατανακλαστικών. Αρκετά οπιοειδή οδηγούν σε βραδυκαρδία μέσω διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου. Ορισμένα οπιοειδή όπως η μορφίνη, η υδρομορφίνη, η υδροκωδόνη και η μεπεριδίνη μπορούν να προκαλέσουν την απελευθέρωση της ισταμίνης με αποτέλεσμα μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορούν να προκαλέσουν έκτοπη δραστηριότητα του ερεθισματοπαγώγου συστήματος της καρδιάς και σημαντικές κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες (196). Τα οπιοειδή σπάνια χορηγούνται ως μεμονωμένοι αναισθητικοί παράγοντες και όταν συνδυάζονται με άλλα φάρμακα μπορεί να υπάρξουν σημαντικές επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Σε περιπτώσεις οξείας δηλητηρίασης έχουν αναφερθεί καρδιακές αρρυθμίες και υπόταση. Ωστόσο οι ενέργειες αυτές μπορούν να θεωρηθούν ως δευτεροπαθείς με δεδομένο ότι στις περισσότερες περιπτώσεις καταγράφονται ως αποτελέσματα της υποξίας που προκαλείται από την αναπνευστική καταστολή παρά της άμεσης επίδρασης των οπιοειδών στο καρδιαγγειακό σύστημα. Σε βαριές δηλητηριάσεις με οπιοειδή αναλγητικά η άμεση τοξική δράση στην

καρδιά μπορεί να προκαλέσει αυξημένη ευαισθησία του μυοκαρδίου στα ιόντα καλίου και καταστολή της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας σε τέτοιο βαθμό με αποτέλεσμα να προκληθεί κυκλοφορική κατέρρευση και καρδιακή ανακοπή με σχεδόν μηδαμινές πιθανότητες επιβίωσης του θύματος (197, 198).

Η αρτηριακή πίεση διατηρείται σταθερή στα άτομα που λαμβάνουν οπιοειδή εκτός εάν το καρδιαγγειακό σύστημα έχει πληγεί, οπότε είναι δυνατόν να εμφανιστεί υπόταση. Αυτή η υποτασική ενέργεια οφείλεται στην άθροιση του αίματος στην περιφέρεια λόγω αρτηριακής και φλεβικής διαστολής στην οποία διαδραματίζουν ρόλο διάφοροι μηχανισμοί όπως η κεντρική καταστολή αγγειοκινητικών μηχανισμών σταθεροποίησης και η απελευθέρωση ισταμίνης. Σε θεραπευτικές δόσεις οπιοειδών δεν υπάρχει καμιά σταθερή επίδραση στην καρδιακή παροχή και στο ηλεκτροκαρδιογράφημα του ατόμου δεν εμφανίζονται σημαντικές μεταβολές. Ωστόσο πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με μειωμένο όγκο αίματος δεδομένου ότι τα φαινόμενα που περιγράφηκαν μπορούν να κάνουν τα άτομα αυτά πιο ευάλωτα στην υπόταση (199).

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να περιγράφουν τον βιοχημικό τρόπο τοξικής δράσης των οπιοειδών στην καρδιακή λειτουργία. Παρόλα αυτά υπάρχουν αδρές περιγραφές των προβλημάτων που προκαλούν. Η βουπρενορφίνη, η φαιντανύλη, η υδροκωδόνη, η υδρομορφόνη, μεπεριδίνη, η μεθαδόνη, η μορφίνη, η οξυκωδόνη και η τραμαδόλη εμπλέκονται σε παρενέργειες όπως υπόταση, καρδιακή ανακοπή, παρατεταμένο QT διάστημα (η συνολική διάρκεια της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης), μείωση του αντλούμενου όγκου αίματος από την καρδιά, κ.λ.π. (200, 201, 202). Η προποξυφίνη και τα παράγωγά της αναστέλλουν τους διαύλους Na^+ στο μυοκάρδιο. Η υπερδοσολογία της προκαλεί σταθεροποίηση του μεμβρανικού δυναμικού των καρδιακών μυϊκών κυττάρων με αποτέλεσμα τη μη εκπόλωση της μεμβράνης και την επιμήκυνση του QRS (203).

4.11 Ενέργειες στο γαστρεντερικό σύστημα

Η δυσκοιλιότητα έχει από μακρού αναγνωριστεί ως μια ενέργεια των οπιοειδών. Αποτελεί ένα συχνά εμφανιζόμενο πρόβλημα που συμβαίνει στο 40% έως 95% των ασθενών στους οποίους χορηγούνται οπιοειδή και μπορεί να προκληθεί ακόμα και μετά από μία δόση μορφίνης (204). Παρόλο που αποτελεί σύνηθες σύμπτωμα, οι μακροχρόνιες συνέπειες του μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικά κακή ποιότητα ζωής αλλά και θνησιμότητα. Συχνά οι ασθενείς αναγκάζονται να μειώσουν τη δόση των οπιοειδών με

αποτέλεσμα να μειώνεται η αναλγησία.

Υποδοχείς οπιοειδών υπάρχουν σε υψηλή συγκέντρωση στο γαστρεντερικό σωλήνα και η δυσκοιλιότητα από οπιοειδή προκαλείται μέσω δράσης στο τοπικό εντερικό νευρικό σύστημα καθώς επίσης και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (157, 205, 206) . Η χρήση οπιοειδών ουσιών επάγει τη μείωση της κινητικότητας του εντέρου και την αύξηση του τόνου του τοιχώματος του στομάχου ιδίως στο κεντρικό τμήμα του, επιβραδύνοντας με τον τρόπο αυτό τη δίοδο του γαστρικού περιεχομένου από το δωδεκαδάκτυλο. Στο στόμαχο η κινητικότητα (ρυθμική σύσπαση και χάλαση), μειώνεται ενώ και η γαστρική οξύτητα ελαττώνεται. Τα οπιοειδή αυξάνουν το τόνο ηρεμίας των λείων μυικών ινών του λεπτού και του παχέος εντέρου και ελαττώνουν σημαντικά τις προωθητικές περισταλτικές κινήσεις δρώντας στο εντερικό νευρικό σύστημα (207). Στο παχύ έντερο η δράση αυτή καθυστερεί τη διέλευση των κοπράνων και επιτρέπει την ενισχυμένη απορρόφηση του ύδατος με προφανές αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικής δυσκοιλιότητας. Οι προαναφερθείσες δράσεις στο παχύ έντερο αποτελούν τη βάση για την χρήση των οπιοειδών στη αντιμετώπιση της διάρροιας. Η ανοχή στα οπιοειδή αναπτύσσεται συχνά κατόπιν της αλληλεπίδρασης με τους μ υποδοχείς. Επιπλέον, θεωρείται ότι η ανάπτυξη ανοχής απαιτεί την ανοδική ρύθμιση της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η μορφίνη ενισχύει την ρύθμιση της P-γλυκοπρωτεΐνης στον εγκέφαλο ωστόσο δεν ρυθμίζει την ανοδικά την P-γλυκοπρωτεΐνη του εντέρου (100).

4.12 Ενέργειες στη χοληφόρο οδό

Τα οπιοειδή προκαλούν σύσπαση των λείων μυικών ινών στα χοληφόρα γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε κολικό των χοληφόρων (208). Ο σφιγκτήρας του Oddi συσπάται οδηγώντας σε παλινδρόμηση των εκκρίσεων των χοληφόρων και του παγκρέατος και σε αυξημένα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης πλάσματος (209).

4.13 Ενέργειες στο ουροποιητικό σύστημα

Η νεφρική λειτουργία καταστέλλεται από τα οπιοειδή. Η δράση αυτή θεωρείται αποτέλεσμα της μειωμένης νεφρικής αιματικής ροής του πλάσματος. Τα οπιοειδή μπορούν να μειώσουν την αρτηριακή πίεση και τον ρυθμό της σπειραματικής διήθησης (210). Η ολιγουρία που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια μιας οξείας δηλητηρίασης μπορεί να απεικονίζει μια άμεση τοξική επίδραση στους νεφρούς ή να επέρχεται μέσω αιμοδυναμικής

επιβάρυνσης. Επιπλέον στους ανθρώπους, οι αγωνιστές των μ υποδοχέων διαθέτουν αντιδιουρητική δράση (211). Πιθανολογείται ότι τα φαινόμενα αυτά είναι απότοκα δράσεων μηχανισμών τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στη περιφέρεια, χωρίς όμως να έχει διευκρινιστεί σχετική συμμετοχή. Τα οπιοειδή ενισχύουν επίσης τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου (212). Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα οπιοειδή επάγουν μεταβολές στην απελευθέρωση αντιδιουρητικής ορμόνης και συγκεκριμένα προκαλούν αύξηση στη συγκέντρωσή της μέσω του υποθαλάμου γεγονός που οδηγεί στην ελαττωμένη απέκκριση ούρων, χωρίς όμως η άποψη αυτή να υιοθετείται από όλους τους ερευνητές (213). Οι θεραπευτικές δόσεις οπιοειδών αναλγητικών προκαλούν αύξηση του τόνου των ουρητήρων και της ουροδόχου κύστης (214). Ο αυξημένος τόνος του σφιγκτήρα της ουροδόχου κύστης ενδέχεται να οδηγήσει σε κατακράτηση ούρων ιδιαίτερα σε μετεγχειρητικούς ασθενείς (215, 216). Περιστασιακά, ο κωλικός του ουρητήρα από μια νεφρολιθίαση, για τον οποίο χορηγείται οπιοειδές φάρμακο για την επίτευξη αναλγησίας, μπορεί να επιδεινωθεί από την προκαλούμενη από το οπιοειδή αύξηση του τόνου του ουρητήρων.

4.14 Ενέργειες στη μήτρα

Έχει παρατηρηθεί ότι τα οπιοειδή αναλγητικά μπορούν να προκαλέσουν παράταση του τοκετού. Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται το φαινόμενο αυτό αποτελεί αντικείμενο έρευνας, φαίνεται όμως ότι συνεισφέρουν σημαντικά στη εμφάνισή του τόσο οι κεντρικές όσο και οι περιφερικές δράσεις των οπιοειδών με την αλληλεπίδρασή τους με τους μ και δ υποδοχείς (217) και την προκαλούμενη από αυτές ελάττωση του τόνου της μήτρας (218, 219).

4.15 Κνησμός

Οι θεραπευτικές δόσεις των οπιοειδών μπορούν να προκαλέσουν ερυθρότητα του προσώπου και θερμότητα του δέρματος που μερικές φορές συνοδεύονται από εφίδρωση και κνησμό. Βασικό στοιχείο για την παθοφυσιολογία αυτού του φαινομένου είναι οι κεντρικές δράσεις των οπιοειδών και η επαγόμενη από αυτά απελευθέρωση ισταμίνης ενώ φαίνεται να συμμετέχουν και οι ανταγωνιστές 5-HT₃ (220). Ο κνησμός που προκαλείται από τα οπιοειδή και περιστασιακά η εμφάνιση κνίδωσης φαίνεται ότι συμβαίνουν συχνότερα, όταν χορηγούνται παρεντερικά (221). Επιπλέον όταν οπιοειδείς ουσίες όπως είναι η μορφίνη χορηγούνται μέσω της νωτιαίας ή της επισκληρίδιας οδού, η χρησιμότητά τους μπορεί να

περιορίζεται από τον έντονο κνησμό στα χείλη και στον κορμό του σώματος (222, 223).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο πόνος αποτελεί ένα από τα πιο δύσκολα στην περιγραφή, την κατανόηση και αντιμετώπιση φαινόμενα. Πρόκειται για ένα σύμπτωμα το οποίο δυσχεραίνει την καθημερινότητα και την ποιότητα της ζωής των ανθρώπων, οι οποίοι για να το αντιμετωπίσουν καταφεύγουν στην ιατρική συμβουλή. Για τη θεραπεία μιας ασθένειας ή πάθησης χρησιμοποιούνται καθημερινά διάφορες δραστικές ουσίες. Οι ουσίες αυτές χαρακτηρίζονται ως φάρμακα. Το όπιο συνιστά μια μεγάλη δεξαμενή τέτοιων παραγόντων. Από το 3ο αιώνα π.Χ. το όπιο χρησιμοποιούνταν ως αναισθητικό αλλά και ως θεραπευτικό μέσο σε πολλές καταστάσεις. Η χρήση του έχει γιγαντωθεί και επικρατεί ακόμα και σήμερα. Μελέτες ετών ταξινομούν τα οπιοειδή αναλγητικά σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με την βιοχημεία που τα διακρίνει αλλά και την προέλευσή τους. Κάποια παράγονται από τον ίδιο τον οργανισμό και κάποια άλλα έχουν εξωγενή προέλευση προάγοντας το αποτέλεσμα τους συνδεόμενα με ειδικούς υποδοχείς. Οι υποδοχείς αυτοί κατανέμονται σε πέντε γενικές περιοχές του ΚΝΣ οι οποίες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την ολοκλήρωση των πληροφοριών για τον πόνο καθώς επίσης και στην περιφέρεια ελέγχοντας τα διάφορα οργανικά συστήματα. Οι υποδοχείς οπιοειδών διακρίνονται επιπλέον σε διάφορους τύπους αλλά και υπότυπους ανάλογα με την θέση τους και την αλληλεπίδρασή τους με τα οπιοειδή. Με βάση αυτή την αλληλεπίδραση τα οπιοειδή συμπεριφέρονται ευοδωτικά ή ανασταλτικά στους υποδοχείς επάγοντας ή αποσβένοντας μια περαιτέρω σηματοδότηση. Εξαιτίας αυτών των χαρακτηριστικών τους τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη προκειμένου να επιτευχθεί αναλγησία ωστόσο όμως μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Σε μια πιο γενική βάση τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν ανοχή, ανοσοκαταστολή, ορμονικά προβλήματα και υπεραλγησία. Όταν αυτά λαμβάνονται σε μεγάλες ποσότητες προκαλούν αναλγησία, ευφορία, καταστολή, δυσλειτουργία στο αναπνευστικό, το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα, μύση, υποθερμία κ.λ.π. Σε κάθε περίπτωση πίσω από μια προκύπτουσα ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τον πόνο βρίσκεται η συσσώρευση ενός οπιοειδούς παράγοντα. Τα αποτελέσματα της συσσώρευσης επιδεινώνονται με τον δυσχερή μεταβολισμό και απέκκρισή του οπιοειδούς επιφέροντας αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του ατόμου.

ABSTRACT

Pain is one of the most complicated and difficult phenomenon to define. It is characterized as a symptom that decreases the quality of life and patients that suffer frequently reach for medical care in order to cope with it. Several compounds are used to cure a medical condition or a disease. These substances are characterized as medicines. Opium has been used for centuries as a mean of sedation and as a cure agent in several circumstances. Both opium and its derivatives are widely used in the clinical practice until today. Based on the origin of opioids and their biochemical behavior they are categorized in different groups. Some opioids are produced by the human body while others are chemically synthesized. Their action takes place via binding to specific receptors. Opioid receptors are distributed throughout the CNS and peripherally where they regulate pain of several organ systems. They are also categorised in groups and subgroups based on their localization and interaction with opioids. Depending on this interaction opioids can induce or inhibit the receptor activation and downstream signaling. According to these characteristics opioids are used in clinical practise as analgesics but in some cases they can cause side effects. In general opioids can cause tolerance, immunosuppression, hormonal deregulation and hyperalgesia. If there is opioid abuse they can induce analgesia, euphoria, respiratory depression, cardiovascular dysfunction, miosis, hypothermia etc. The underline condition for every side effect related to pain is the opioid accumulation, it's metabolism and finally its behavior as a toxic substance for human body.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):247-8.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333.
3. Mahoney A, Evans J. Comparing drug classification systems. *AMIA Annu Symp Proc*. 2008:1039.
4. Koch-Weser J, Schechter PJ. Schmiedeberg in Strassburg 1872-1918: the making of modern pharmacology. *Life Sci*. 1978 Apr 3-17;22(13-15):1361-71.
5. Kritikos, R.G & Papadaki, S.P. (1967) *Bull. Narc* 19 (4),5-10
6. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Jun 15;90(12):5391-3.
7. Fort, J.(1965) *Bull. Narc* 17 (3), 1-11
8. Dwarakanath, S.C. (1965) *Bull Narc* 17 (1), 15-19
9. Seturner, F.W.A (1817) *Gilberts Ann. d. Physik*. 25, 56-89
10. Scott CC, Chen KK. The action of 1,1-diphenyl-1 (dimethylaminoisopropyl) butanone-2, a potent analgesic agent. *J Pharmacol Exp Ther*. 1946 May;87:63-71.
11. Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM. Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. *JAMA* 2000;283:1710-4.
12. Gilson AM, Ryan KM, Joranson DE, Dahl JL. A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control: 1997-2002. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:176-88.
13. Degenhardt L, Charlson F, Mathers B, Hall WD, Flaxman AD, Johns N, et al. The global epidemiology and burden of opioid dependence: results from the global burden of disease 2010 study. *Addiction*. 2014 Aug;109(8):1320-33.
14. Spiller H, Lorenz DJ, Bailey EJ, Dart RC. Epidemiological trends in abuse and misuse of prescription opioids. *J Addict Dis*. 2009;28(2):130-6.
15. Hays LR. A profile of OxyContin addiction. *J Addict Dis*. 2004;23(4):1-9.
16. Carise D, Dugosh KL, McLellan AT, Camilleri A, Woody GE, Lynch KG. Prescription OxyContin abuse among patients entering addiction treatment. *Am J Psychiatry*. 2007 Nov;164(11):1750-6.
17. McCabe SE, Cranford JA, Boyd CJ, Teter CJ. Motives, diversion and routes of administration associated with nonmedical use of prescription opioids. *Addict Behav*. 2007 Mar;32(3):562-75.
18. Butler SF, Black RA, Serrano JM, Wood ME, Budman SH. Characteristics of prescription opioid abusers in treatment: prescription opioid use history, age, use patterns, and functional severity. *J Opioid Manag*. 2010 Jul-Aug;6(4):239-41, 46-52.
19. Katz N, Fernandez K, Chang A, Benoit C, Butler SF. Internet-based survey of nonmedical prescription opioid use in the United States. *Clin J Pain*. 2008 Jul-Aug;24(6):528-35.
20. Charlton JE, editor. (ed.) *Opioids: core curriculum for professional education in pain*. Seattle: IASP Press, 2005.
21. Vadivelu N, Maria M, Jolly S, Rosenbloom J, Prasad A, Kaye AD. Clinical applications of oxymorphone. *J Opioid Manag*. 2013 Nov-Dec;9(6):439-52.
22. Olkkola KT, Kontinen VK, Saari TI, Kalso EA. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trends Pharmacol Sci*. 2013 Apr;34(4):206-14.
23. Kimishima A, Umihara H, Mizoguchi A, Yokoshima S, Fukuyama T. Synthesis of (-)-oxycodone. *Org Lett*. 2014 Dec 5;16(23):6244-7.

24. Blakemore PR, White JD. Morphine, the Proteus of organic molecules. *Chem Commun (Camb)*. 2002 Jun 7(11):1159-68.
25. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *Am J Ther*. 2002 Jan-Feb;9(1):53-68.
26. . 2016 Sep 02 Review of Comparative Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines.
27. Martin WR. Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev*. 1983 Dec;35(4):283-323.
28. Zollner C, Schafer M. [Opioids in anesthesia]. *Anaesthesist*. 2008 Jul;57(7):729-40; quiz 41-2.
29. Zollner C, Stein C. Opioids. *Handb Exp Pharmacol*. 2007(177):31-63.
30. Martin WR. Opioid antagonists. *Pharmacol Rev*. 1967 Dec;19(4):463-521.
31. Pert A, Yaksh T. Sites of morphine induced analgesia in the primate brain: relation to pain pathways. *Brain Res*. 1974 Nov 8;80(1):135-40.
32. Mayer DJ, Liebeskind JC. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. *Brain Res*. 1974 Mar 15;68(1):73-93.
33. Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science*. 1976 Mar 5;191(4230):961-2.
34. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*. 1975 Dec 18;258(5536):577-80.
35. Li CH, Chung D, Doneen BA. Isolation, characterization and opiate activity of beta-endorphin from human pituitary glands. *Biochem Biophys Res Commun*. 1976 Oct 18;72(4):1542-7.
36. Doneen BA, Chung D, Yamashiro D, Law PY, Loh HH, Li CH. beta-Endorphin: structure-activity relationships in the guinea pig ileum and opiate receptor binding assays. *Biochem Biophys Res Commun*. 1977 Jan 24;74(2):656-62.
37. Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979 Dec;76(12):6666-70.
38. Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett*. 1994 Mar 14;341(1):33-8.
39. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature*. 1995 Oct 12;377(6549):532-5.
40. Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, et al. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science*. 1995 Nov 3;270(5237):792-4.
41. Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature*. 1997 Apr 3;386(6624):499-502.
42. Hackler L, Zadina JE, Ge LJ, Kastin AJ. Isolation of relatively large amounts of endomorphin-1 and endomorphin-2 from human brain cortex. *Peptides*. 1997;18(10):1635-9.
43. Hollt V. Precursors of opioid peptides and their gene regulation. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15 Suppl 1 Pt A:50A-1A.
44. Li CH, Chung D. Primary structure of human beta-lipotropin. *Nature*. 1976 Apr 15;260(5552):622-4.
45. Comb M, Seeburg PH, Adelman J, Eiden L, Herbert E. Primary structure of the human Met- and Leu-enkephalin precursor and its mRNA. *Nature*. 1982 Feb 25;295(5851):663-6.
46. Barr JM, Van Stipdonk MJ. Multi-stage tandem mass spectrometry of metal cationized leucine enkephalin and leucine enkephalin amide. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2002;16(6):566-78.

47. Law PY, Loh HH. Regulation of opioid receptor activities. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 May;289(2):607-24.
48. Wiesenfeld-Hallin Z, de Araujo Lucas G, Alster P, Xu XJ, Hokfelt T. Cholecystokinin/opioid interactions. *Brain Res*. 1999 Nov 27;848(1-2):78-89.
49. Pasternak GW. Multiple opiate receptors: deja vu all over again. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:312-23.
50. Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghesi PS, et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev*. 1996 Dec;48(4):567-92.
51. Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci*. 1995 Jan;18(1):22-9.
52. Vogt BA, Wiley RG, Jensen EL. Localization of Mu and delta opioid receptors to anterior cingulate afferents and projection neurons and input/output model of Mu regulation. *Exp Neurol*. 1995 Oct;135(2):83-92.
53. Xia Y, Haddad GG. Ontogeny and distribution of opioid receptors in the rat brainstem. *Brain Res*. 1991 May 24;549(2):181-93.
54. Xia Y, Haddad GG. Major difference in the expression of delta- and mu-opioid receptors between turtle and rat brain. *J Comp Neurol*. 2001 Jul 23;436(2):202-10.
55. Wittert G, Hope P, Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 Jan 26;218(3):877-81.
56. Villemagne PS, Dannals RF, Ravert HT, Frost JJ. PET imaging of human cardiac opioid receptors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Oct;29(10):1385-8.
57. Darland T, Heinricher MM, Grandy DK. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. *Trends Neurosci*. 1998 May;21(5):215-21.
58. Meis S. Nociceptin/orphanin FQ: actions within the brain. *Neuroscientist*. 2003 Apr;9(2):158-68.
59. Heinricher MM. Nociceptin/orphanin FQ: pain, stress and neural circuits. *Life Sci*. 2005 Nov 4;77(25):3127-32.
60. Scoto GM, Arico G, Ronsisvalle S, Parenti C. Blockade of the nociceptin/orphanin FQ/NOP receptor system in the rat ventrolateral periaqueductal gray potentiates DAMGO analgesia. *Peptides*. 2007 Jul;28(7):1441-6.
61. Chen Y, Sommer C. Activation of the nociceptin opioid system in rat sensory neurons produces antinociceptive effects in inflammatory pain: involvement of inflammatory mediators. *J Neurosci Res*. 2007 May 15;85(7):1478-88.
62. Stevens CW, Brasel CM, Mohan S. Cloning and bioinformatics of amphibian mu, delta, kappa, and nociceptin opioid receptors expressed in brain tissue: evidence for opioid receptor divergence in mammals. *Neurosci Lett*. 2007 Jun 4;419(3):189-94.
63. Doggrel SA. Cardiovascular and renal effects of nociceptin/orphanin FQ: a new mediator to target? *Curr Opin Investig Drugs*. 2007 Sep;8(9):742-9.
64. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:953-90.
65. Barry U, Zuo Z. Opioids: old drugs for potential new applications. *Curr Pharm Des*. 2005;11(10):1343-50.
66. Ananthan S. Opioid ligands with mixed mu/delta opioid receptor interactions: an emerging approach to novel analgesics. *AAPS J*. 2006;8(1):E118-25.
67. Lambert DG. The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Aug;7(8):694-710.
68. Zhang S, Yekkirala A, Tang Y, Portoghesi PS. A bivalent ligand (KMN-21) antagonist for mu/kappa heterodimeric opioid receptors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009 Dec 15;19(24):6978-80.

69. Garzon J, Jen MF, Sanchez-Blazquez P, Lee NM. Dynorphin(1-13), a long-lasting inhibitor of opiate receptor binding in vitro. *Life Sci.* 1982 Oct 18-25;31(16-17):1789-92.
70. Gackenheim SL, Suter TM, Pintar JE, Quimby SJ, Wheeler WJ, Mitch CH, et al. Localization of opioid receptor antagonist [3H]-LY255582 binding sites in mouse brain: comparison with the distribution of mu, delta and kappa binding sites. *Neuropeptides.* 2005 Dec;39(6):559-67.
71. Fujita Y, Tsuda Y, Li T, Motoyama T, Takahashi M, Shimizu Y, et al. Development of potent bifunctional endomorphin-2 analogues with mixed mu-/delta-opioid agonist and delta-opioid antagonist properties. *J Med Chem.* 2004 Jul 1;47(14):3591-9.
72. Balboni G, Onnis V, Congiu C, Zotti M, Sasaki Y, Ambo A, et al. Effect of lysine at C-terminus of the Dmt-Tic opioid pharmacophore. *J Med Chem.* 2006 Sep 7;49(18):5610-7.
73. Traynor J. Subtypes of the kappa-opioid receptor: fact or fiction? *Trends Pharmacol Sci.* 1989 Feb;10(2):52-3.
74. Traynor JR, Elliott J. delta-Opioid receptor subtypes and cross-talk with mu-receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 1993 Mar;14(3):84-6.
75. Borsodi A, Toth G. Characterization of opioid receptor types and subtypes with new ligands. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 May 10;757:339-52.
76. Zaki PA, Bilskey EJ, Vanderah TW, Lai J, Evans CJ, Porreca F. Opioid receptor types and subtypes: the delta receptor as a model. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996;36:379-401.
77. Clark JA, Liu L, Price M, Hersh B, Edelson M, Pasternak GW. Kappa opiate receptor multiplicity: evidence for two U50,488-sensitive kappa 1 subtypes and a novel kappa 3 subtype. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989 Nov;251(2):461-8.
78. Butelman ER, Ko MC, Sobczyk-Kojiro K, Mosberg HI, Van Bommel B, Zernig G, et al. kappa-Opioid receptor binding populations in rhesus monkey brain: relationship to an assay of thermal antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 May;285(2):595-601.
79. Caudle RM, Finegold AA, Mannes AJ, Tobias MD, Kenshalo DR, Jr., Iadarola MJ. Spinal kappa1 and kappa2 opioid binding sites in rats, guinea pigs, monkeys and humans. *Neuroreport.* 1998 Aug 3;9(11):2523-5.
80. Jiang Q, Takemori AE, Sultana M, Portoghese PS, Bowen WD, Mosberg HI, et al. Differential antagonism of opioid delta antinociception by [D-Ala2,Leu5,Cys6]enkephalin and naltrindole 5'-isothiocyanate: evidence for delta receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991 Jun;257(3):1069-75.
81. Sofuoglu M, Portoghese PS, Takemori AE. Differential antagonism of delta opioid agonists by naltrindole and its benzofuran analog (NTB) in mice: evidence for delta opioid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991 May;257(2):676-80.
82. Mattia A, Vanderah T, Mosberg HI, 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. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991 Aug;258(2):583-7.
83. Giros B, Pohl M, Rochelle JM, Seldin MF. Chromosomal localization of opioid peptide and receptor genes in the mouse. *Life Sci.* 1995;56(18):PL369-75.
84. Liang Y, Mestek A, Yu L, Carr LG. Cloning and characterization of the promoter region of the mouse mu opioid receptor gene. *Brain Res.* 1995 May 8;679(1):82-8.
85. Jordan BA, Cvejic S, Devi LA. Opioids and their complicated receptor complexes. *Neuropsychopharmacology.* 2000 Oct;23(4 Suppl):S5-S18.
86. Evans CJ, Keith DE, Jr., Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science.* 1992 Dec 18;258(5090):1952-5.
87. Augustin LB, Felsheim RF, Min BH, Fuchs SM, Fuchs JA, Loh HH. Genomic structure of the mouse delta opioid receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995 Feb 6;207(1):111-9.
88. Abood ME, Noel MA, Farnsworth JS, Tao Q. Molecular cloning and expression of a

- delta-opioid receptor from rat brain. *J Neurosci Res*. 1994 Apr 15;37(6):714-9.
89. Chen Y, Mestek A, Liu J, Yu L. Molecular cloning of a rat kappa opioid receptor reveals sequence similarities to the mu and delta opioid receptors. *Biochem J*. 1993 Nov 1;295 (Pt 3):625-8.
 90. Simonin F, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Matthes H, Nappey V, Lannes B, et al. The human delta-opioid receptor: genomic organization, cDNA cloning, functional expression, and distribution in human brain. *Mol Pharmacol*. 1994 Dec;46(6):1015-21.
 91. Pan L, Xu J, Yu R, Xu MM, Pan YX, Pasternak GW. Identification and characterization of six new alternatively spliced variants of the human mu opioid receptor gene, Oprm. *Neuroscience*. 2005;133(1):209-20.
 92. Pasternak GW. Molecular biology of opioid analgesia. *J Pain Symptom Manage*. 2005 May;29(5 Suppl):S2-9.
 93. Stein C, Schafer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med*. 2003 Aug;9(8):1003-8.
 94. Stein C, Lang LJ. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Feb;9(1):3-8.
 95. Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. *Drugs*. 1991 Mar;41(3):326-44.
 96. Sullivan LC, Chavera TA, Jamshidi RJ, Berg KA, Clarke WP. Constitutive desensitization of opioid receptors in peripheral sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016 Sep 22.
 97. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2 Suppl):S105-20.
 98. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2012 Feb;6(1):11-6.
 99. Traynor J. mu-Opioid receptors and regulators of G protein signaling (RGS) proteins: from a symposium on new concepts in mu-opioid pharmacology. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Mar 1;121(3):173-80.
 100. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*. 2011 Dec;115(6):1363-81.
 101. Pasternak GW, Abbadie C. Opioid Receptor Localization. In: Gebhart GF, Schmidt RF, editors. *Encyclopedia of Pain*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 2436-41.
 102. McDonald J, Lambert D. Opioid receptors. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2005 February 1, 2005;5(1):22-5.
 103. Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2008 Oct;16(5):405-16.
 104. Travagli RA, Dunwiddie TV, Williams JT. Opioid inhibition in locus coeruleus. *J Neurophysiol*. 1995 Aug;74(2):518-28.
 105. Van Bockstaele EJ, Reyes BA, Valentino RJ. The locus coeruleus: A key nucleus where stress and opioids intersect to mediate vulnerability to opiate abuse. *Brain Res*. 2010 Feb 16;1314:162-74.
 106. Lewis K.E: Analgesic drugs. In *Fundamentals of Anaesthesia*, 2nd Edition, Greenwich medical Media Ltd, 2003, pp621-628.
 107. Fucuda K.: Intravenous Opioid Anesthetics. In *Miller's Anesthesia*, 6th Edition, Churchill Livingstone 2005, pp379-437.
 108. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. *Anesthesiology*. 2016 Feb;124(2):483-8.
 109. Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth*. 1998 Jul;81(1):58-

68.

110. Cepeda-Benito A, Davis KW, Reynoso JT, Harraid JH. Associative and behavioral tolerance to the analgesic effects of nicotine in rats: tail-flick and paw-lick assays. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Jul;180(2):224-33.
111. Ballantyne JC. Opioids for chronic pain: taking stock. *Pain*. 2006 Nov;125(1-2):3-4.
112. Trang T, Quirion R, Jhamandas K. The spinal basis of opioid tolerance and physical dependence: Involvement of calcitonin gene-related peptide, substance P, and arachidonic acid-derived metabolites. *Peptides*. 2005 Aug;26(8):1346-55.
113. Athanasos P, Smith CS, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ling W. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of very high plasma morphine concentrations. *Pain*. 2006 Feb;120(3):267-75.
114. Stephanou A, Fitzharris P, Knight RA, Lightman SL. Characteristics and kinetics of proopiomelanocortin mRNA expression by human leucocytes. *Brain Behav Immun*. 1991 Dec;5(4):319-27.
115. Chuang TK, Killam KF, Jr., Chuang LF, Kung HF, Sheng WS, Chao CC, et al. Mu opioid receptor gene expression in immune cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Nov 22;216(3):922-30.
116. Peterson PK, Molitor TW, Chao CC. The opioid-cytokine connection. *J Neuroimmunol*. 1998 Mar 15;83(1-2):63-9.
117. Radulovic J, Jankovic BD. Opposing activities of brain opioid receptors in the regulation of humoral and cell-mediated immune responses in the rat. *Brain Res*. 1994 Oct 24;661(1-2):189-95.
118. Dimitrijevic M, Stanojevic S, Kovacevic-Jovanovic V, Miletic T, Vujic-Redzic V, Radulovic J. Modulation of humoral immune responses in the rat by centrally applied Met-Enk and opioid receptor antagonists: functional interactions of brain OP1, OP2 and OP3 receptors. *Immunopharmacology*. 2000 Sep;49(3):255-62.
119. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain*. 2002 Oct;3(5):377-84.
120. Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain*. 2008 Jan;9(1):28-36.
121. Daniell HW, Lentz R, Mazer NA. Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *J Pain*. 2006 Mar;7(3):200-10.
122. Facchinetti F, Comitini G, Petraglia F, Volpe A, Genazzani AR. Reduced estriol and dehydroepiandrosterone sulphate plasma levels in methadone-addicted pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1986 Oct;23(1-2):67-73.
123. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Hypogonadism and sexual dysfunction in male cancer survivors receiving chronic opioid therapy. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Nov;26(5):1055-61.
124. Oltmanns KM, Fehm HL, Peters A. Chronic fentanyl application induces adrenocortical insufficiency. *J Intern Med*. 2005 May;257(5):478-80.
125. Facchinetti F, Volpe A, Farci G, Petraglia F, Porro CA, Barbieri G, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis of heroin addicts. *Drug Alcohol Depend*. 1985 Aug;15(4):361-6.
126. Hemmings R, Fox G, Tolis G. Effect of morphine on the hypothalamic-pituitary axis in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1982 Mar;37(3):389-91.
127. Petraglia F, Porro C, Facchinetti F, Cicoli C, Bertellini E, Volpe A, et al. Opioid control of LH secretion in humans: menstrual cycle, menopause and aging reduce effect of naloxone but not of morphine. *Life Sci*. 1986 Jun 9;38(23):2103-10.
128. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol*

Metab. 2000 Jun;85(6):2215-22.

129. Paice JA, Penn RD, Ryan WG. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. *J Pain Symptom Manage*. 1994 Feb;9(2):126-31.

130. Delitala G, Grossman A, Besser GM. The participation of hypothalamic dopamine in morphine-induced prolactin release in man. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983 Oct;19(4):437-44.

131. Hall GM, Lacoumenta S, Hart GR, Burrin JM. Site of action of fentanyl in inhibiting the pituitary-adrenal response to surgery in man. *Br J Anaesth*. 1990 Aug;65(2):251-3.

132. Brown RT, Zuelsdorff M, Fleming M. Adverse effects and cognitive function among primary care patients taking opioids for chronic nonmalignant pain. *J Opioid Manag*. 2006 May-Jun;2(3):137-46.

133. Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy. *Pain Physician*. 2007 Mar;10(2):357-66.

134. Woody G, McLellan AT, O'Brien C, Persky H, Stevens G, Arndt I, et al. Hormone secretion in methadone-dependent and abstinent patients. *NIDA Res Monogr*. 1988;81:216-23.

135. Daniell HW. Opioid osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004 Feb 9;164(3):338; author reply

136. Kim TW, Alford DP, Malabanan A, Holick MF, Samet JH. Low bone density in patients receiving methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Dec 1;85(3):258-62.

137. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Apr;25(4):302-5.

138. Mercadante S, Arcuri E. Hyperalgesia and opioid switching. *Am J Hosp Palliat Care*. 2005 Jul-Aug;22(4):291-4.

139. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: evidence for an opioid-induced neurotoxic mechanism. *J Neurosci*. 2002 Sep 1;22(17):7650-61.

140. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Arcuri E. Hyperalgesia: an emerging iatrogenic syndrome. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Aug;26(2):769-75.

141. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):409-17.

142. Kim SH, Lee MH, Seo H, Lee IG, Hong JY, Hwang JH. Intraoperative infusion of 0.6-0.9 microg.kg(-1).min(-1) remifentanyl induces acute tolerance in young children after laparoscopic ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*. 2013 Feb;118(2):337-43.

143. Collard V, Mistraletti G, Taqi A, Asenjo JF, Feldman LS, Fried GM, et al. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 2007 Nov;105(5):1255-62, table of contents.

144. Ramasubbu C, Gupta A. Pharmacological treatment of opioid-induced hyperalgesia: a review of the evidence. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011;25(3):219-30.

145. Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol Rev*. 2011 Sep;63(3):772-810.

146. Grace PM, Maier SF, Watkins LR. Opioid-induced central immune signaling: implications for opioid analgesia. *Headache*. 2015 Apr;55(4):475-89.

147. Klein T, Magerl W, Nickel U, Hopf HC, Sandkuhler J, Treede RD. Effects of the NMDA-receptor antagonist ketamine on perceptual correlates of long-term potentiation within the nociceptive system. *Neuropharmacology*. 2007 Feb;52(2):655-61.

148. Oladosu FA, Conrad MS, O'Buckley SC, Rashid NU, Slade GD, Nackley AG. Mu Opioid Splice Variant MOR-1K Contributes to the Development of Opioid-Induced Hyperalgesia. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135711.
149. Skolnick P, Davis H, Arnette D, Deaver D. Translational potential of naloxone and naltrexone as TLR4 antagonists. *Trends Pharmacol Sci*. 2014 Sep;35(9):431-2.
150. Hampton SB, Cavalier J, Langford R. The Influence of Race and Gender on Pain Management: A Systematic Literature Review. *Pain Manag Nurs*. 2015 Dec;16(6):968-77.
151. Donaldson R, Sun Y, Liang DY, Zheng M, Sahbaie P, Dill DL, et al. The multiple PDZ domain protein Mpdz/MUPP1 regulates opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia. *BMC Genomics*. 2016 Apr 29;17:313.
152. Van Elstraete AC, Sitbon P, Trabold F, Mazoit JX, Benhamou D. A single dose of intrathecal morphine in rats induces long-lasting hyperalgesia: the protective effect of prior administration of ketamine. *Anesth Analg*. 2005 Dec;101(6):1750-6.
153. Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. Hardman Jg, Limbird LE, Gilman AG, eds. New York; McGraw-Hill: 2002:569-620
154. Feng G, Luo Q, Guo E, Yao Y, Yang F, Zhang B, et al. Multiple organ dysfunction syndrome, an unusual complication of heroin intoxication: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11826-30.
155. Moore P, Dimsdale JE. Opioids, sleep, and cancer-related fatigue. *Med Hypotheses*. 2002 Jan;58(1):77-82.
156. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet*. 2006 Aug 19;368(9536):704.
157. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs*. 2003;63(7):649-71.
158. Pickworth WB, Neidert GL, Kay DC. Morphinelike arousal by methadone during sleep. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Dec;30(6):796-804.
159. Shaw IR, Lavigne G, Mayer P, Choiniere M. Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: a preliminary study. *Sleep*. 2005 Jun;28(6):677-82.
160. Dimsdale JE, Norman D, DeJardin D, Wallace MS. The effect of opioids on sleep architecture. *J Clin Sleep Med*. 2007 Feb 15;3(1):33-6.
161. Vella-Brincat J, Macleod AD. Adverse effects of opioids on the central nervous systems of palliative care patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007;21(1):15-25.
162. Slatkin N, Rhiner M. Treatment of opioid-induced delirium with acetylcholinesterase inhibitors: a case report. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Mar;27(3):268-73.
163. Opioids in Goldfrank's Toxicologic Emergencies,
164. Darke S, Zador D. Fatal heroin 'overdose': a review. *Addiction*. 1996 Dec;91(12):1765-72.
165. Helsen M, Rho YM. Deaths from narcotism in New York City. Incidence, circumstances, and postmortem findings. *N Y State J Med*. 1966 Sep 15;66(18):2391-408.
166. Hine CH, Wright JA, Allison DJ, Stephens BG, Pasi A. Analysis of fatalities from acute narcotism in a major urban area. *J Forensic Sci*. 1982 Apr;27(2):372-84.
167. Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction*. 2001 Aug;96(8):1113-25.
168. Levine SB, Grimes ET. Pulmonary edema and heroin overdose in Vietnam. *Arch Pathol*. 1973 May;95(5):330-2.
169. Karch SB. Narcotics in The pathology of drug abuse. 2nd ed. Boca Raton; FL; CRC Press. 1997:281-407.

170. Sporer KA, Dorn E. Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema : a case series. *Chest*. 2001 Nov;120(5):1628-32.
171. Nelson LS. Opioids in Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th ed, Goldfrank LR, Flomenbaum, NE, Lewin NA, et al, eds. New York; McGraw-Hill. 2002: 901-923
172. Karliner JS. Noncardiogenic forms of pulmonary edema. *Circulation*. 1972 Aug;46(2):212-5.
173. Katz S, Aberman A, Frand UI, Stein IM, Fulop M. Heroin pulmonary edema. Evidence for increased pulmonary capillary permeability. *Am Rev Respir Dis*. 1972 Sep;106(3):472-4.
174. Boom M, Niesters M, Sarton E, Aarts L, Smith TW, Dahan A. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des*. 2012;18(37):5994-6004.
175. Montandon G, Ren J, Victoria NC, Liu H, Wickman K, Greer JJ, et al. G-protein-gated Inwardly Rectifying Potassium Channels Modulate Respiratory Depression by Opioids. *Anesthesiology*. 2016 Mar;124(3):641-50.
176. Manzke T, Guenther U, Ponimaskin EG, Haller M, Dutschmann M, Schwarzacher S, et al. 5-HT₄(a) receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia. *Science*. 2003 Jul 11;301(5630):226-9.
177. Bolser DC, Davenport PW. Codeine and cough: an ineffective gold standard. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb;7(1):32-6.
178. Goldman RD. Codeine for acute cough in children. *Can Fam Physician*. 2010 Dec;56(12):1293-4.
179. Polizzi A, Incorpora G, Ruggieri M. Dystonia as acute adverse reaction to cough suppressant in a 3-year-old girl. *Eur J Paediatr Neurol*. 2001;5(4):167-8.
180. Bolser DC. Pharmacologic management of cough. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Feb;43(1):147-55, xi.
181. Nelson LS. Opioids in Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th ed, Goldfrank LR, Flomenbaum, NE, Lewin NA, et al, eds. New York; McGraw-Hill. 2002: 901-923
182. Nelson LS. Opioids in Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th ed, Goldfrank LR, Flomenbaum, NE, Lewin NA, et al, eds. New York; McGraw-Hill. 2002: 901-923
183. Rollins MD, Feiner JR, Lee JM, Shah S, Larson M. Pupillary effects of high-dose opioid quantified with infrared pupillometry. *Anesthesiology*. 2014 Nov;121(5):1037-44.
184. Mulpur AK, Mirsadraee S, Hassan TB, McKeague H, Kaul P. Refractory ventricular fibrillation in accidental hypothermia: salvage with cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2004;19(5):311-4.
185. Holaday JW, Faden AI. Naloxone acts at central opiate receptors to reverse hypotension, hypothermia and hypoventilation in spinal shock. *Brain Res*. 1980 May 5;189(1):295-300.
186. Chen XH, Geller EB, DeRiel JK, Liu-Chen LY, Adler MW. Antisense confirmation of mu- and kappa-opioid receptor mediation of morphine's effects on body temperature in rats. *Drug Alcohol Depend*. 1996 Dec 11;43(3):119-24.
187. Roth J, Storr B, Voigt K, Zeisberger E. Inhibition of nitric oxide synthase results in a suppression of interleukin-1beta-induced fever in rats. *Life Sci*. 1998;62(22):PL 345-50.
188. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*. 2005 Jan 6;433(7021):73-7.
189. Costa AC, Stasko MR, Stoffel M, Scott-McKean JJ. G-protein-gated potassium (GIRK) channels containing the GIRK2 subunit are control hubs for pharmacologically induced hypothermic responses. *J Neurosci*. 2005 Aug 24;25(34):7801-4.
190. Rawls SM, Baron DA, Kim J. beta-Lactam antibiotic inhibits development of morphine physical dependence in rats. *Behav Pharmacol*. 2010 Mar;21(2):161-4.

191. Campbell C, Weinger MB, Quinn M. Alterations in diaphragm EMG activity during opiate-induced respiratory depression. *Respir Physiol.* 1995 May;100(2):107-17.
192. Coruh B, Tonelli MR, Park DR. Fentanyl-induced chest wall rigidity. *Chest.* 2013 Apr;143(4):1145-6.
193. Neidhart P, Burgener MC, Schwieger I, Suter PM. Chest wall rigidity during fentanyl- and midazolam-fentanyl induction: ventilatory and haemodynamic effects. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989 Jan;33(1):1-5.
194. Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications, and management options. *Pain Med.* 2009 May-Jun;10(4):654-62.
195. Coluzzi F, Rocco A, Mandatori I, Mattia C. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced nausea and vomiting: mechanisms and strategies for their limitation. *Curr Pharm Des.* 2012;18(37):6043-52.
196. Walker PW, Klein D, Kasza L. High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases. *Pain.* 2003 Jun;103(3):321-4.
197. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell.* 1995 Apr 21;81(2):299-307.
198. Sticherling C, Schaer BA, Ammann P, Maeder M, Osswald S. Methadone-induced Torsade de pointes tachycardias. *Swiss Med Wkly.* 2005 May 14;135(19-20):282-5.
199. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition. Mc-Graw-Hill, New York: 2006.
200. Chen A, Ashburn MA. Cardiac Effects of Opioid Therapy. *Pain Med.* 2015 Oct;16 Suppl 1:S27-31.
201. Krantz MJ, Mehler PS. Synthetic opioids and QT prolongation. *Arch Intern Med.* 2003 Jul 14;163(13):1615; author reply
202. Shah RR. Drug-induced prolongation of the QT interval: regulatory dilemmas and implications for approval and labelling of a new chemical entity. *Fundam Clin Pharmacol.* 2002 Apr;16(2):147-56.
203. Nelson LS. Opioids in Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th ed, Goldfrank LR, Flomenbaum, NE, Lewin NA, et al, eds. New York; McGraw-Hill. 2002: 901-923
204. Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician.* 2006 Oct 15;74(8):1347-54.
205. Herndon CM, Jackson KC, 2nd, Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy.* 2002 Feb;22(2):240-50.
206. Koulousakis A, Kuchta J, Bayarassou A, Sturm V. Intrathecal opioids for intractable pain syndromes. *Acta Neurochir Suppl.* 2007;97(Pt 1):43-8.
207. Sternini C. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. III. Mu-opioid receptors in the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001 Jul;281(1):G8-15.
208. Joehl RJ, Koch KL, Nahrwold DL. Opioid drugs cause bile duct obstruction during hepatobiliary scans. *Am J Surg.* 1984 Jan;147(1):134-8.
209. Leopold SJ, Grady BP, Lindenburg CE, Prins M, Beuers U, Weegink CJ. Common bile duct dilatation in drug users with chronic hepatitis C is associated with current methadone use. *J Addict Med.* 2014 Jan-Feb;8(1):53-8.
210. Kapusta DR. Opioid mechanisms controlling renal function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995 Dec;22(12):891-902.
211. Kapusta DR, Dzialowski EM. Central mu opioids mediate differential control of urine

- flow rate and urinary sodium excretion in conscious rats. *Life Sci.* 1995;56(14):PL243-8.
212. Walker LA, Murphy JC. Antinatriuretic effect of acute morphine administration in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984 May;229(2):404-8.
213. Gottlieb HB, Fleming TM, Ji L, Cunningham JT. Identification of central nervous system sites involved in the water diuresis response elicited by central microinjection of nociceptin/ Orphanin FQ in conscious rats via c-Fos and inducible cAMP early repressor immunocytochemistry. *J Neuroendocrinol.* 2007 Jul;19(7):531-42.
214. Rawal N, Mollefors K, Axelsson K, Lingardh G, Widman B. An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth Analg.* 1983 Jul;62(7):641-7.
215. Tammela T, Kontturi M, Lukkarinen O. Postoperative urinary retention. I. Incidence and predisposing factors. *Scand J Urol Nephrol.* 1986;20(3):197-201.
216. O'Riordan JA, Hopkins PM, Ravenscroft A, Stevens JD. Patient-controlled analgesia and urinary retention following lower limb joint replacement: prospective audit and logistic regression analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2000 Jul;17(7):431-5.
217. Fanning RA, McMorro JP, Campion DP, Carey MF, O'Connor JJ. Opioid mediated activity and expression of mu and delta opioid receptors in isolated human term non-labouring myometrium. *Eur J Pharmacol.* 2013 Jan 5;698(1-3):170-7.
218. Yoo KY, Lee J, Kim HS, Jeong SW. The effects of opioids on isolated human pregnant uterine muscles. *Anesth Analg.* 2001 Apr;92(4):1006-9.
219. Kayacan N, Ertugrul F, Arici G, Karsli B, Akar M, Erman M. In vitro effects of opioids on pregnant uterine muscle. *Adv Ther.* 2007 Mar-Apr;24(2):368-75.
220. Kyriakides K, Hussain SK, Hobbs GJ. Management of opioid-induced pruritus: a role for 5-HT₃ antagonists? *Br J Anaesth.* 1999 Mar;82(3):439-41.
221. Reich A, Stander S, Szepietowski JC. Drug-induced pruritus: a review. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):236-44.
222. Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and management of opioid-induced pruritus. *Drugs.* 2007;67(16):2323-33.
223. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *J Clin Anesth.* 2003 May;15(3):234-9.