



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Γενετική προδιάθεση στην εξάρτηση στα
οπιοειδή»**

ΧΑΡΙΖΙ ΒΟΣΙΑΒΑ

Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΔΗΜΑΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ (Επιβλέπων)

ΑΣΠΑΣΙΑ ΤΣΕΖΟΥ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ (Μέλος Τριμελούς Επιτροπής)

ΒΑΡΒΑΡΑ ΤΡΑΧΑΝΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΚΥΤΤ. ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ (Μέλος Τριμελούς Επιτροπής)

ΛΑΡΙΣΑ, 2019

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»

THESIS

«Opioid dependence and genetic predisposition»

HARIZI VOSJAVA

Medical Laboratory Scientist

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

KONSTANTINOS DIMAS, PHARMACOLOGY ASSOCIATE PROFESSOR (Επιβλέπων)

ASPASIA TSEZOU, PROFESSOR OF MEDICAL GENETICS (Μέλος Τριμελούς Επιτροπής)

VARVARA TRACHANA, CELLULAR BIOLOGY ASSISTANT PROFESSOR (Μέλος Τριμελούς Επιτροπής)

LARISA, 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα οπιοειδή που χρησιμοποιούνται ιατρικώς για την ανακούφιση του πόνου, έχουν αναλγητική και κατασταλτική του δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) καθώς και τη δυνατότητα να προκαλούν ευφορία. Η διαταραχή χρήσης οπιοειδών (ΔΧΟ, Opioid Use Disorder-OUD) μπορεί να περιλαμβάνει την κατάχρηση οπιοειδών συνταγογραφούμενων φαρμάκων, τη χρήση διαφοροποιημένων οπιοειδών φαρμάκων ή τη χρήση παρανόμως αποκτηθείσας ηρωίνης και κοκαΐνης. Σε ασθενείς με διαταραχή χρήσης οπιοειδών που έχουν αποτοξινωθεί μέσω ιατρικής επιβλεπόμενης αποχής ή μέσω άλλων τρόπων, η θεραπεία συντήρησης στοχεύει στην πρόληψη της υποτροπής. Οι επιλογές για τη μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης περιλαμβάνει έναν αγωνιστή οπιοειδών (πχ. μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη), έναν ανταγωνιστή οπιοειδών (ναλτρεξόνη) ή θεραπεία άνευ φαρμάκων βασισμένη στην αποχή. Για να μπορέσει να γίνει η διάγνωση της διαταραχής χρήσης οπιοειδών, έχουν κοινώς αποφασιστεί κάποια διαγνωστικά κριτήρια που πρέπει να πληρούνται και σύμφωνα με την American Psychiatric Association, αυτά μπορούν ανάλογα με τον αριθμό τους να δηλώσουν α) μια ήπιου βαθμού διαταραχή της χρήσης οπιοειδών (πληρούνται δυο έως τρία διαγνωστικά κριτήρια) β) μια μετρίου βαθμού διαταραχή της χρήσης οπιοειδών (πληρούνται τέσσερα έως πέντε διαγνωστικά κριτήρια) και γ) μια σοβαρού βαθμού διαταραχή της χρήσης οπιοειδών (πληρούνται έξι ή περισσότερα διαγνωστικά κριτήρια). Η διαταραχή της εξάρτησης στα οπιοειδή είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα ασθένεια του εγκεφάλου που προκαλείται από νευροπροσαρμογές τόσο σε επίπεδο επιγενετικό, νευροπεπτιδικό, νευροδιαδραστικό όσο και σε επίπεδο mRNA και πρωτεϊνών. Αυτές οι νευροπροσαρμογές είναι δυνατόν να μεταβάλλονται λόγω διάφορων εξωτερικών παραγόντων, απόκρισης στο στρες και γενετικούς παράγοντες. Συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές, συμπεριλαμβανομένων φαρμακευτικών πρωτεϊνικών στόχων ή γονιδιακών νευροπροσαρμογών, επίσης, μεταβάλλουν την ευπάθεια και την ευαλωτότητα των σταδίων της εκδήλωσης της εξάρτησης. Η μεγαλύτερη κατανόηση αυτών των αλληλεπιδραστικών παραγόντων μέσω εργαστηριακών μελετών έχει τη δυνατότητα να βελτιστοποιήσει τις παρεμβάσεις για τη θεραπεία χρόνιων διαταραχών της χρήσης οπιοειδών και να μειώσει το βάρος της υποτροπής.

ABSTRACT

Opioids are medically used to treat pain and they act in the central nervous system (CNS) both as analgesics and depressants causing euphoria. The opioid use disorder (OUD) may include opioid illicit drug abuse, differentiated opioid drugs use or the use of illegally acquired heroin or cocaine. In patients with opioid use disorder who have undergone treatment for their abuse under medically supervised withdrawal or other scheme, the maintenance treatment targets the prevention of relapse. The options for long-lasting maintenance treatment include an opioid agonist (ex. Methadone or buprenorphine), an opioid antagonist (naltrexone) or treatment without the use of drugs based on withdrawal. For the establishment of opioid use disorder diagnosis, there are specific diagnostic criteria that should be met according to the American Psychiatric Association. These criteria depending on their number they can indicate a) a mild opioid use disorder (two to three criteria are met), b) a modest opioid use disorder (four to five criteria are met) and c) severe opioid use disorder (six or more criteria are met). The disorder of opioid use dependence is a chronic relapsing brain disorder caused by neuroadaptations in epigenetic, neuropeptide and neurotransmitter level as well as mRNA and protein level. These neuroadaptations could possibly be modified due to several external factors, stress response and genetic factors. Specific genetic variants, pharmaceutical protein targets or gene neuroadaptations included, modify the vulnerability of each part of the dependence manifestations. The better understanding of these bilaterally interacting factors via laboratory studies provides the potential to ameliorate the interventions in treatment of chronic opioid use disorders and diminish the relapse.

Μεθοδολογία

Για το θέμα της γενετικής προδιάθεσης στα οπιοειδή έχει γίνει αναζήτηση σε αγγλόφωνη βιβλιογραφία. Οι έρευνες και η ανασκοπήσεις που έχουν βρεθεί είναι από το Pub med από το 1955 έως σήμερα με λέξεις κλειδιά pain, opiooids, gene, genes, genetics με όλους τους δυνατούς συνδυασμούς αυτών.

Από τις δημοσιεύσεις αυτές επιλέχθηκαν η ανασκοπήσεις αλλά και η έρευνες οι οποίες είχαν άμεση σχέση με το θέμα το οποίο εξετάζουμε. Ακολούθως έγινε ανάγνωση των τίτλων αλλά και των περιλήψεων όλων των σχετικών δημοσιεύσεων για να ελεγχτεί η συνάφεια με το θέμα το οποίο εξετάζουμε και τελικά δημιουργήθηκε κατάλογος με 169 δημοσιεύσεις. Από αυτές οι 140 αφορούσαν ανασκοπήσεις, οι υπόλοιπες 29 κλινικές και εργαστηριακές μελέτες.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Εισαγωγικά Χαρακτηριστικά

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ορισμός.....	1-2
1.2 Επιδημιολογία.....	2-3
1.3 Υποδοχείς οπιοειδών.....	4-6
1.4 Ισχυροί αγωνιστές	
1.4.1 Μορφίνη	
1.4.1.1 Μηχανισμός δράσης.....	6-7
1.4.1.2 Κλινικές εκδηλώσεις.....	7-10
1.4.1.3 Φαρμακοκινητική.....	10-11
1.4.1.4 Θεραπευτικές χρήσεις.....	11-11
1.4.1.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	11-12
1.4.1.6 Αντοχή στη σωματική εξάρτηση.....	12-12
1.4.1.7 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα.....	12-12
1.4.2 Μεπεριδίνη	
1.4.2.1 Μηχανισμός δράσης.....	12-12
1.4.2.2 Φαρμακοκινητική.....	12-13
1.4.2.3 Θεραπευτικές χρήσεις.....	13-13
1.4.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	14-14
1.4.3 Μεθαδόνη	
1.4.3.1 Μηχανισμός δράσης.....	14-15
1.4.3.2 Φαρμακοκινητική.....	15-15
1.4.3.3 Θεραπευτικές χρήσεις.....	15-15
1.4.3.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	15-15
1.4.4 Φαιντανύλη.....	16-16
1.4.5 Ηρωίνη.....	16-16
1.5 Ασθενείς αγωνιστές	
1.5.1 Προποξυφαίνη.....	17-17

1.5.2	Κωδεΐνη.....	18-18
1.6	Μικτοί αγωνιστές - ανταγωνιστές	
1.6.1	Πενταζοκίνη.....	18-19
1.6.2	Βουπρενορφίνη.....	19-20
1.7	Ανταγωνιστές	
1.7.1	Ναλοξόνη.....	20-21
1.7.2	Ναλτρεξόνη.....	21-22
1.8	Κλινικές εκδηλώσεις.....	22-23
1.9	Διάγνωση κατάχρησης οπιοειδών.....	23-25

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Εξάρτηση από τα οπιοειδή και Γενετική προδιάθεση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΤΑ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

2.1	Νευροβιολογία της εξάρτησης	
2.1.1	Ηρωίνη.....	28-29
2.1.2	Συνταγογραφούμενα οπιοειδή.....	29-30
2.2	Γενετική της εξάρτησης σε ουσίες	
2.2.1	OPRM1 Γονίδιο.....	31-34
2.2.2	Κυτόχρωμα P450 (CYP).....	35-36
2.2.3	UDP-γλυκουρονιδιοτρανφεράσες (UGTs).....	37-43
2.3	2.2 Θεραπεία συντήρησης και χρόνιου πόνου	

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....49-51

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....52-74

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγικά Χαρακτηριστικά

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα οπιοειδή που χρησιμοποιούνται ιατρικώς για την ανακούφιση του πόνου, έχουν αναλγητική και κατασταλτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) καθώς και τη δυνατότητα να προκαλούν ευφορία. Η διαταραχή χρήσης οπιοειδών (ΔΧΟ, Opioid Use Disorder-OUD) μπορεί να περιλαμβάνει την κατάχρηση οπιοειδών συνταγογραφούμενων φαρμάκων, τη χρήση διαφοροποιημένων οπιοειδών φαρμάκων ή τη χρήση παρανόμως αποκτηθείσας ηρωίνης. Αυτή η διαταραχή είναι συνήθως μία χρόνια, υποτροπιάζουσα νόσος που σχετίζεται με σημαντικά αυξημένα ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας.

Σε ασθενείς με διαταραχή χρήσης οπιοειδών που έχουν αποτοξινωθεί μέσω ιατρικής επιβλεπόμενης αποχής ή μέσω άλλων τρόπων, η θεραπεία συντήρησης στοχεύει στην πρόληψη της υποτροπής. Οι επιλογές για τη μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης περιλαμβάνει έναν αγωνιστή οπιοειδών (πχ. μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη), έναν ανταγωνιστή οπιοειδών (ναλτρεξόνη) ή θεραπεία άνευ φαρμάκων βασισμένη στην αποχή.

Οι ψυχιατρικές διαγνώσεις του συστήματος DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) για την κατάχρηση οπιοειδών και την εξάρτηση από τα οπιοειδή αντικαταστάθηκαν από μία διάγνωση, τη διαταραχή χρήσης οπιοειδών στο σύστημα DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) (*American Psychiatric Association, 2013*).

1.1 Ορισμός

Ο όρος οπιοειδή αναφέρεται στις φυσικές και συνθετικές ουσίες που δρουν συνδεδεμένες με ειδικούς υποδοχείς οπιοειδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και προκαλούν αποτελέσματα που μιμούνται τη δράση των ενδογενών πεπτιδικών

νευροδιαβιβαστών. Οι πεπτιδικοί νευροδιαβιβαστές είναι οπιοπεπτίδια όπως για παράδειγμα οι ενδορφίνες και οι εγκεφαλίνες. Τα οπιοειδή έχουν αναλγητική και κατασταλτική δράση στο ΚΝΣ καθώς και τη δυνατότητα να προκαλούν ευφορία.

Παρόλο που τα οπιοειδή έχουν ευρύ φάσμα δράσεων, η κύρια χρήση τους είναι η ανακούφιση του έντονου πόνου και του άγχους που τον συνοδεύει, ανεξάρτητα αν αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε χειρουργική επέμβαση, τραυματισμό ή νόσο όπως ο καρκίνος. Ωστόσο, η ευρεία διάδοσή τους οδήγησε σε κατάχρηση των οπιοειδών που έχουν όπως προαναφέρθηκε και ευφορικές ιδιότητες. Οι ανταγωνιστές των οπιοειδών που μπορούν να καταστείλουν τις δράσεις των οπιοειδών έχουν εξίσου μεγάλη κλινική σημασία σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Η χορήγηση οπιοειδών μπορεί να πραγματοποιηθεί ενδορινικά, ενδοφλεβίως, υποδόρια και ενδομυϊκά. (*American Psychiatric Association, 2013*).

1.2 Επιδημιολογία

Από το 1990, η αυξημένη επίπτωση της διαταραχής της χρήσης των οπιοειδών και οι θάνατοι από υπερβολική δόση οπιοειδών έφτασαν σε ποσοστά επιδημίας (*Rudd et al., 2016*). Η αυξημένη χρήση τόσο παράνομων όσο και συνταγογραφημένων οπιοειδών οδήγησε στα εξής επιδημιολογικά στοιχεία:

- Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, 5.1 εκατομμύρια άνθρωποι υπολογίζεται ότι το 2015 έκαναν χρήση ηρωίνης κάποια στιγμή στη ζωή τους, ενώ 329.000 ανέφεραν χρήση τον τελευταίο μήνα (*National Survey on Drug Use and Health, 2016*). Η χρήση ηρωίνης στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής έχει αυξηθεί από το 2000 (πχ. ο αριθμός των χρηστών από το 2007 στο 2017 αυξήθηκε κατά σχεδόν 500.000 ανθρώπους). Επίσης, έχει παρατηρηθεί μία αύξηση στους θανάτους που σχετίζονται με υπερβολική δόση ηρωίνης καθώς σχεδόν 13.000 καταγράφηκαν μέσα στο 2015 (*Rudd et al., 2016*).

- 3.800.000 άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, ηλικίας άνω των 12 ετών ανέφεραν ότι τον τελευταίο μήνα έκαναν κακή χρήση των συνταγογραφημένων φαρμάκων για τον πόνο μέσα στο 2015 (*National Survey on Drug Use and Health, 2016*). Από αυτούς, 2.000.000 είχαν διαταραχή χρήσης οπιοειδών, σύμφωνα με το σύστημα DSM-IV κατά τον τελευταίο χρόνο (*National Survey on Drug Use and Health, 2016*). Τα συνταγογραφημένα οπιοειδή αποκτώνται συνηθέστερα από έναν συγγενή ή φίλο παρά

κατευθείαν από τον ιατρό. Ωστόσο, οι χρήστες συνταγογραφημένων οπιοειδών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για υπερβολική δόση είναι πιθανότερο να πάρουν τα φάρμακα από έναν ιατρό παρά από έναν συγγενή ή φίλο (*Jones et al., 2014*).

- Έχει αναφερθεί ότι περίπου το 66% των ανθρώπων που κάνουν χρήση κυρίως ηρωίνης κάνουν επιπλέον χρήση συνταγογραφημένων οπιοειδών (*Rosenblum et al., 2007*). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η πρώτη κατάχρηση οπιοειδών είναι συνήθως ένα συνταγογραφημένο οπιοειδές παρά η ηρωίνη, καθώς αυτό ήταν το επικρατέστερο σενάριο μεταξύ των δεκαετιών του 1960 και του 1980 (*Cicero et al., 2014*). Η χρήση ηρωίνης αυξάνεται σε άτομα που ξεκινούν τη μη-ιατρική χρήση οπιοειδών αναλγητικών (*Jones, 2013*).

- Η παράνομη χρήση της φεντανύλης, ενός πολύ ικανού συνθετικού οπιοειδούς που συχνά χρησιμοποιείται για την παύση της ηρωίνης, έχει αυξηθεί ιδιαίτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, συμβάλλοντας στην αύξηση των υπερβολικών δόσεων (*Rudd et al., 2016*). Η παράνομη χρήση της τραμαντόλης, ενός χαμηλής δυναμικότητας συνθετικού οπιοειδούς που δεν είναι στη λίστα των ελεγχόμενων από τους φορείς ουσιών, έχει αναφερθεί ότι είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στην Αφρική (*Salm-Reifferscheidt, 2018*).

- Όσον αφορά τις εγκύους, η εθνική επίπτωση της διαταραχής χρήσης οπιοειδών στις ΗΠΑ κατά τον τοκετό φαίνεται να έχει τετραπλασιαστεί μεταξύ των ετών 1999 και 2014 (*Haight et al., 2018*). Για κάθε 1000 τοκετούς η επίπτωση έχει αυξηθεί από 1.5 σε 6.5. Τα ποσοστά φαίνεται να είναι ιδιαίτερα συμβατά με τα αυξανόμενα ποσοστά των συνδρόμων απεξάρτησης στα νεογνά και της διαταραχής χρήσης οπιοειδών στο γενικό πληθυσμό.

- Μεταξύ των ασθενών που τους έχουν συνταγογραφηθεί οπιοειδή αναλγητικά, οι παράγοντες κινδύνου για κακή χρήση αυτών των φαρμάκων περιλαμβάνουν:

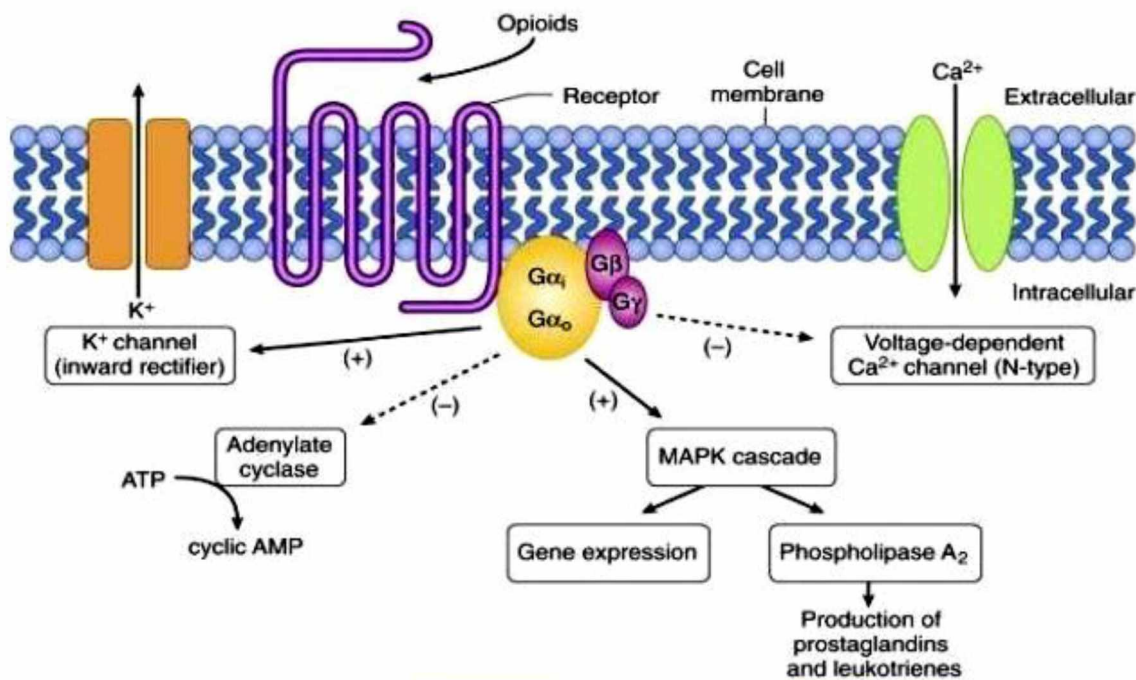
- 1) την ύπαρξη ιστορικού διαταραχής χρήσης
- 2) συγκεκριμένα δημογραφικά στοιχεία (όπως πχ. η μικρότερη ηλικία)
- 3) περισσότερο σοβαρό άλγος και συνυπάρχουσα ψυχική διαταραχή (*Kaye et al., 2017*)

Παρόλο που οι συσχετίσεις είναι λιγότερο ισχυρές, πιστεύεται ότι οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου ισχύουν και για τη διαταραχή χρήσης οπιοειδών.

1.3 Υποδοχείς οπιοειδών

Τα οπιοειδή παρουσιάζουν εκλεκτικότητα ως προς την στερεοϊσομερείά τους κατά την αλληλεπίδρασή τους με πρωτεϊνικούς υποδοχείς που βρίσκονται στις μεμβράνες ορισμένων κυττάρων του ΚΝΣ, σε νευρικές απολήξεις στην περιφέρεια και σε κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα. (Waldhoer et al., 2004)

Οι κύριες ενέργειες των οπιοειδών διαμεσολαβούνται από 3 οικογένειες υποδοχέων οι οποίες χαρακτηρίζονται με τα ελληνικά γράμματα μ, κ, και δ. Η καθεμία από αυτές τις κατηγορίες υποδοχέων εμφανίζει διαφορετική ειδικότητα για τα φάρμακα που προσδένει. Γενικά, η ισχύς της πρόσδεσης παρουσιάζει συσχέτιση με την αναλγησία. Οι αναλγητικές ιδιότητες των οπιοειδών εκδηλώνονται κυρίως με την διαμεσολάβηση των υποδοχέων μ. Όμως, συμβάλουν και οι υποδοχείς κ του οπίσθιου κέρατος (νωτιαίου μυελού). Οι εγκεφαλίνες αλληλεπιδρούν περισσότερο εκλεκτικά με τους υποδοχείς δ στην περιφέρεια. (Waldhoer et al., 2004)



Εικόνα 1 Δράσεις των υποδοχέων οπιοειδών

Όλοι οι υποδοχείς οπιοειδών είναι συνδεδεμένοι με ανασταλτικές G πρωτεΐνες και αναστέλλουν μέσω κυτταρικής σηματοδότησης την αδενυλική κυκλάση (*Camí and Farré, 2003*). Μπορεί επίσης, οι υποδοχείς οπιοειδών να συνδέονται και με διαύλους ιόντων επιφέροντας αύξηση της εκροής K^+ ή μείωση της εισροής Ca^{++} εμποδίζοντας έτσι την πυροδότηση νευρώνων και την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών.

Μεγάλη πυκνότητα υποδοχέων οπιοειδών υπάρχει σε 5 γενικές περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος του εγκεφάλου (ΚΝΣ) οι οποίες είναι γνωστό ότι έχουν σχέση με την ολοκλήρωση των πληροφοριών για τον πόνο. Αυτές οι οδοί κατέρχονται από την πέριξ του υδραγωγού φαιά ουσία, διαμέσου του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού. Υποδοχείς οπιοειδών έχουν εντοπιστεί, επομένως σε 5 περιοχές του ΚΝΣ καθώς και στην περιφέρεια και στα ανοσοκύτταρα (*Waldhoer et al., 2004*):

- 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 των οφθαλμών και τον έλεγχο των γαστρικών εκκρίσεων.

- Έσω θάλαμος

Η περιοχή αυτή διαμεσολαβεί τον εν τω βάθει πόνο που έχει ασαφή εντόπιση και επηρεάζεται από τα συναισθήματα.

- Νωτιαίος μυελός

Οι υποδοχείς στην πηκτωματώδη ουσία σχετίζονται με την υποδοχή και την ολοκλήρωση των εισερχόμενων αισθητήριων πληροφοριών προκαλώντας εξασθένηση των επώδυνων κεντρομόλων ερεθισμάτων.

- Υποθάλαμος

Οι υποδοχείς σε αυτή τη συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου επηρεάζουν την νευροενδοκρινική έκκριση και λειτουργία του οργανισμού.

- Μεταχιακό σύστημα

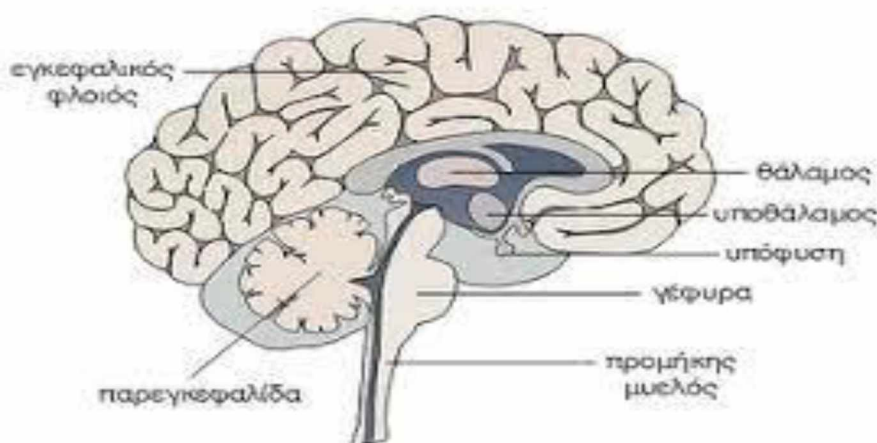
Η μεγαλύτερη συγκέντρωση υποδοχέων οπιοειδών στο μεταιχμιακό σύστημα βρίσκεται την αμυγδαλή. Αυτοί οι υποδοχείς πιθανώς δεν έχουν αναλγητική δράση αλλά μπορεί να επηρεάζουν τη συγκινησιακή συμπεριφορά.

- Περιφέρεια

Τα οπιοειδή προσδένονται επίσης σε περιφερικές αισθητικές νευρικές ίνες και τις απολήξεις τους. Όπως και στο ΚΝΣ έτσι και στην περιφέρεια, αναστέλλουν την εξαρτώμενη από Ca^{++} απελευθέρωση από αυτές τις νευρικές απολήξεις, διεγερτικών ουσιών που προηγούνται της φλεγμονής. Έχει διατυπωθεί η άποψη πως αυτό μπορεί να συμβάλει στις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των οπιοειδών.

- Ανοσοκύτταρα

Θέσεις πρόσδεσης των οπιοειδών έχουν ακόμα βρεθεί και στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων. Ο ρόλος των υποδοχέων αυτών στην αντίληψη του πόνου (απάντηση ή ευαισθησία στα επώδυνα ερεθίσματα) δεν έχει καθοριστεί.



Εικόνα 2. Το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου (www.mednet.gr)

1.4 Ισχυροί αγωνιστές

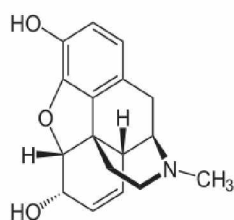
Τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν μεγάλη και ισχυρή συγγένεια προς τους υποδοχείς μ , ποικίλου βαθμού συγγένεια προς τους υποδοχείς δ και κ . Σε αυτή την κατηγορία υποδοχέων η πιο σημαντική ουσία είναι η μορφίνη αλλά ακολουθούν η μεπεριδίνη, η μεθαδόνη, η φαιντανύλη και η ηρωίνη. Η μορφίνη είναι το κυριότερο αναλγητικό

φάρμακο που περιέχεται στο ακατέργαστο όπιο και είναι το πρότυπο φάρμακο των αγωνιστών των οπιοειδών.

1.4.1 Μορφίνη

1.4.1.1 Μηχανισμός δράσης

Τα οπιοειδή ασκούν τις κυριότερες δράσεις τους αλληλεπιδρώντας με τους υποδοχείς τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και στο γαστρεντερικό σωλήνα. Τα οπιοειδή προκαλούν υπερπόλωση των νευρικών κυττάρων, αναστολή της πυροδότησης των νευρώνων και προσυναπτική αναστολή της απελευθέρωσης των διαβιβαστών.



Εικόνα 2 Χημική δομή της μορφίνης

[Πηγή:

https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9C%CE%BF%CF%81%CF%86%CE%AF%CE%B D%CE%B7#/media/%CE%91%CF%81%CF%87%CE%B5%CE%AF%CE%BF:Morphi n_-_Morphine.svg]

Η μορφίνη δρα στους υποδοχείς μ στα πέταλα I και II της πηκτωματώδους ουσίας του νωτιαίου μυελού και μειώνει την απελευθέρωση της ουσίας P, η οποία ρυθμίζει την αντίληψη του πόνου στο νωτιαίο μυελό. Η μορφίνη φαίνεται επίσης να αναστέλλει την απελευθέρωση πολλών διεγερτικών νευροδιαβιβαστών από τις απολήξεις των νευρών που μεταφέρουν αλγογόνα ερεθίσματα (Rathmell et al., 2005).

1.4.1.2 Κλινικές δράσεις

I. Αναλγησία

Η μορφίνη προκαλεί ανακούφιση από το άλγος χωρίς την ταυτόχρονη απώλεια συνείδησης. Τα οπιοειδή γενικά ανακουφίζουν από τον πόνο, αφενός αυξάνοντας την ουδό του πόνου στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού και αφετέρου, κυρίως, μεταβάλλοντας την αντίληψη του πόνου από τον εγκέφαλο. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με μορφίνη εξακολουθούν να αντιλαμβάνονται την ύπαρξη του πόνου, αλλά η αίσθηση αυτή δεν είναι δυσάρεστη (*American Pain Society, 2016*).

II. Ευφορία

Η μορφίνη προκαλεί ένα ισχυρό αίσθημα ευχαρίστησης και ευεξίας. Η ευφορία μπορεί να προκαλείται από διέγερση της κοιλιακής περιοχής της μεσεγκεφαλικής καλύπτρας (*American Pain Society, 2016*).

III. Αναπνοή

Η μορφίνη προκαλεί αναπνευστική καταστολή μειώνοντας την ευαισθησία των νευρώνων του αναπνευστικού κέντρου στο διοξείδιο του άνθρακα. Αυτό λαμβάνει χώρα σε κανονικές δόσεις μορφίνης και επιτείνεται όσο η δόση αυξάνει ώσπου, τελικώς, να σταματήσει η αναπνοή. Η καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου σε περίπτωση οξείας λήψης υπερβολικής δόσης οπιοειδών (*Sultan et al., 2011*).

IV. Καταστολή αντανακλαστικού βήχα

Τόσο η μορφίνη όσο και η κωδεΐνη έχουν αντιβηχικές ιδιότητες. Σε αδρές γραμμές, η ικανότητα καταστολής του βήχα δεν σχετίζεται στενά με τις αναλγητικές

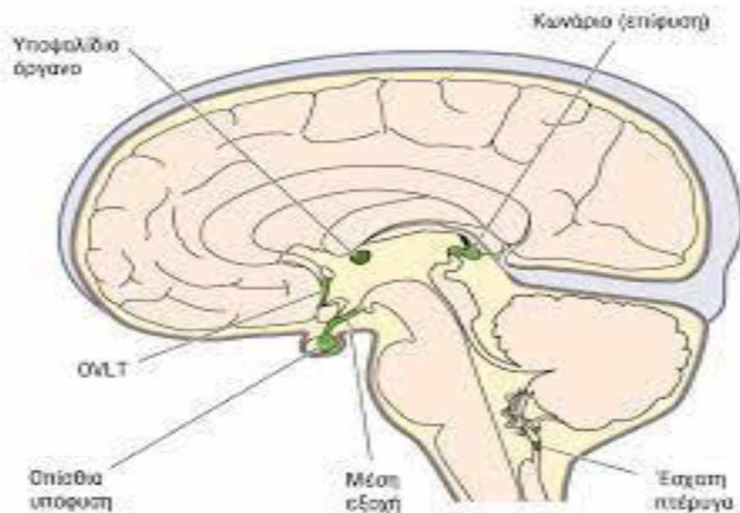
ιδιότητες και της ιδιότητες καταστολής του αναπνευστικού συστήματος που κατέχουν τα οπιοειδή φάρμακα. Οι υποδοχείς που σχετίζονται με την αναπνευστική λειτουργία φαίνεται να είναι διαφορετικοί από αυτούς που σχετίζονται με τις αντιβηχικές ιδιότητες (Sultan et al., 2011).

V. Μύση

Το αποτέλεσμα της διέγερσης των υποδοχέων μ και κ από την χορήγηση μορφίνης είναι η εμφάνιση της «κόρης σας μύτη καρφίτσας». Η μορφίνη διεγείρει τον πυρήνα Edinger-Westphal του κοινού κινητικού νεύρου με αποτέλεσμα την αύξηση των παρασυμπαθητικών ώσεων στον οφθαλμό. Υπάρχει μικρή μόνο αντοχή σε αυτό το φαινόμενο και όλοι οι χρήστες έχουν αυτό το χαρακτηριστικό «κόρη σαν μύτη καρφίτσας». Διαγνωστικά αυτό είναι σημαντικό, διότι οι περισσότερες από τις αιτίες κώματος και αναπνευστικής καταστολής προκαλούν διαστολή της κόρης.

VI. Έμετος

Η μορφίνη διεγείρει άμεσα τη χημειο-αισθητική ζώνη στην έσχατη πτέρυγα με αποτέλεσμα την πρόκληση εμέτου. Η έσχατη πτέρυγα είναι μια αγγειοβριδής, μικρή περιοχή που βρίσκεται στην φαιά πτέρυγα και στο κορυνοειδές φύμα. Σε αυτήν την τριγωνική περιοχή ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ασθενής. Ωστόσο, ο έμετος δεν προκαλεί δυσάρεστο αίσθημα στην συγκεκριμένη περίπτωση πρόκλησής του.



Εικόνα 3: Μεταβολισμός εγκεφάλου (*physiology.med.uoa.gr*)

VII. Γαστρεντερικός σωλήνας

Η μορφίνη ανακουφίζει από τη διάρροια και τη δυσεντερία. Μειώνει, επίσης, την κινητικότητα των λείων μυϊκών ινών και αυξάνει τον μυϊκό τόνο. Αυξάνει, επιπλέον, την πίεση στη χοληφόρο οδό καθώς και τον τόνο του σφιγκτήρα του πρωκτού. Τέλος, η μορφίνη γενικά προκαλεί δυσκοιλιότητα, με μικρή ανάπτυξη ανοχής.

VIII. Καρδιαγγειακό σύστημα

Η μορφίνη δεν έχει σημαντικές επιδράσεις στην πίεση του αίματος και στην καρδιακή συχνότητα, εκτός αν χορηγηθούν υψηλές δόσεις, οπότε και να εκδηλωθεί υπόταση και βραδυκαρδία. Εξαιτίας της καταστολής του αναπνευστικού συστήματος και της κατακράτησης διοξειδίου του άνθρακα, τα εγκεφαλικά αγγεία διαστέλλονται και αυξάνουν την πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ). Επομένως η μορφίνη συνήθως αντενδείκνυται σε άτομα με σοβαρή εγκεφαλική κάκωση (*Meine et al., 2005*).

IX. Απελευθέρωση ισταμίνης

Η μορφίνη προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης από τα σιτευτικά κύτταρα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κνίδωσης, εφίδρωσης και αγγειοδιαστολής. Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθματικούς, επειδή υπάρχει περίπτωση να προκαλέσει βρογχόσπασμο.

X. Ορμονικές δράσεις

Η μορφίνη αναστέλλει την απελευθέρωση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών και της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης και μειώνει την συγκέντρωση της ωχρινοτρόπου ορμόνης, της θυλακιοτρόπου ορμόνης, της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης και της β-ενδορφίνης. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης και της κορτιζόλης μειώνονται. Η μορφίνη αυξάνει, επίσης, την απελευθέρωση της προλακτίνης και της αυξητικής ορμόνης, επειδή μειώνει την ντοπαμινεργική αναστολή. Επίσης, αυξάνει την αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) και έτσι προκαλεί κατακράτηση ούρων (*Brennan, 2013*).

1.4.1.3 Φαρμακοκινητική

I. Χορήγηση

Η απορρόφηση της μορφίνης από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι αργή και ακανόνιστη. Η μορφίνη συνήθως δεν χορηγείται από το στόμα. Αντίθετα, η κωδεΐνη απορροφάται ικανοποιητικά όταν χορηγείται από το στόμα. Σημαντικός μεταβολισμός πρώτης διόδου της μορφίνης πραγματοποιείται στο ήπαρ γι' αυτό και η πιο αξιόπιστη ανταπόκριση επιτυγχάνεται με ενδομυϊκές, υποδόριες και ενδοφλέβιες ενέσεις. Τα αλκαλοειδή του οπίου έχουν χρησιμοποιηθεί και σε μεγάλη έκταση για μη ιατρικούς σκοπούς, με την εισπνοή του καπνού που παράγεται από την καύση του ακατέργαστου οπίου. Ο τρόπος αυτός προσφέρει γρήγορη έναρξη της δράσης του φαρμάκου (*Glare and Walsh, 1991*).

II. Κατανομή

Η μορφίνη διεισδύει γρήγορα σε όλους τους ιστούς του σώματος, συμπεριλαμβανομένων και των εμβρύων στις κυοφορούσες γυναίκες και για το λόγο αυτό δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για αναλγησία κατά τη διάρκεια του τοκετού. Τα νεογνά που γεννιούνται από τοξικομανείς μητέρες παρουσιάζουν σωματική εξάρτηση από τα αλκαλοειδή του οπίου και εμφανίζουν συμπτώματα στέρησης αν δεν τους χορηγηθούν οπιοειδή. Μόνο ένα μικρό ποσοστό της μορφίνης διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, αφού η μορφίνη είναι η λιγότερο λιπόφιλη από τα συνήθη οπιοειδή. Στο σημείο αυτό διαφέρει από τα περισσότερο λιποδιαλυτά οπιοειδή, όπως η

φαιντανύλη και η ηρωίνη που διεισδύουν αμέσως στον εγκέφαλο και προκαλούν γρήγορα μια έντονη «αιχμή» ευφορίας (*Lugo and Kern, 2002*).

III. Μεταβολισμός/Απέκκριση

Η μορφίνη μεταβολίζεται γρήγορα στο ήπαρ σε γλυκουρονίδια. Το 6-γλυκουρονίδιο της μορφίνης είναι πολύ ισχυρό αναλγητικό ενώ η σύζευξη στη θέση 3 παράγει μια ανενεργό ουσία. Τα συζευγμένα παράγωγα (γλυκουρονίδια) απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα, ενώ μικρές ποσότητες εμφανίζονται και στη χολή. Η διάρκεια δράσης της μορφίνης είναι 4 έως 6 ώρες σε άτομα που δεν έχουν εθιστεί σε αυτήν. Λόγω της περιορισμένης ικανότητας σύζευξης που παρατηρείται στα νεογέννητα, δε θα πρέπει να χορηγείται σε αυτά μορφίνη (*Lugo and Kern, 2002*).

1.4.1.4 Θεραπευτικές χρήσεις

I. Αναλγησία

Παρά τις εντατικές έρευνες, λίγα φάρμακα έχουν παρασκευαστεί που να είναι τόσο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση και ανακούφιση του άλγους όσο είναι η μορφίνη. Τα οπιοειδή προκαλούν ύπνο και σε κλινικές καταστάσεις όπου υπάρχει πόνος και ο ύπνος είναι απαραίτητος, τα αλκαλοειδή του οπίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συμπληρώσουν τις υπνωτικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών όπως της φλουραζεπάμης. Σημειώνεται σε αυτό το σημείο ότι τα κατασταλτικά-υπνωτικά φάρμακα συνήθως δεν είναι αναλγητικά και μπορεί αν έχουν ελαττωμένη κατασταλτική δράση αν συνυπάρχει άλγος (*Dowell at al., 2016*).

II. Θεραπεία διάρροιας

Η μορφίνη είναι μια δραστική ουσία που, όπως έχει προαναφερθεί, μειώνει την κινητικότητα των λείων μυϊκών ινών του γαστρεντερικού συστήματος και αυξάνει τον τόνο τους. (*Dowell at al., 2016*).

III. Ανακούφιση από βήχα

Η μορφίνη καταστέλλει, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το αντανακλαστικό του βήχα, αλλά η κωδεΐνη και η δεξτρομεθορφάνη χρησιμοποιούνται σε ευρύτερη κλίμακα. Η κωδεΐνη έχει ισχυρότερη αντιβηχική δράση από τη μορφίνη.

1.4.1.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρατηρείται σοβαρή καταστολή της αναπνοής. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο έμετος, η δυσφορία και η υπόταση που επιτείνεται από αλλεργικά φαινόμενα. Η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, ιδιαίτερα όταν υπάρχει τραυματισμός της κεφαλής, μπορεί να είναι σοβαρή. Η μορφίνη επιτείνει την εγκεφαλική και νωτιαία ισχαιμία. Σε υπερτροφία του προστάτη η μορφίνη μπορεί να προκαλέσει οξεία επίσχεση ούρων. Μια σοβαρή παρενέργεια είναι η διακοπή της αναπνευστικής ανταλλαγής αερίων σε ασθενείς με εμφύσημα ή πνευμονική καρδιά. Αν χορηγείται σε τέτοια άτομα, πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η αναπνευστική λειτουργία. Ασθενείς με επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή μυξοίδημα, τέλος, υπάρχει πιθανότητα να εμφανίσουν εκτεταμένες και έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα οπιοειδή (*Tietze and Fuchs, 2019*).

1.4.1.6 Αντοχή στη σωματική εξάρτηση

Επαναλαμβανόμενη χρήση της μορφίνης προκαλεί αντοχή στην καταστολή της αναπνοής και στις αναλγητικές, ευφορικές καθώς και κατασταλτικές δράσεις της. Ωστόσο, δε δημιουργείται συνήθως αντοχή στη μύση και τη δυσκοιλιότητα που προκαλεί το φάρμακο. Σωματική και ψυχική εξάρτηση αναπτύσσεται εύκολα με τη μορφίνη και με μερικούς από τους άλλους αγωνιστές. Το σύνδρομο στέρησης προκαλεί μια σειρά αντιδράσεων από το αυτόνομο νευρικό σύστημα καθώς και κινητικών και ψυχολογικών αντιδράσεων που αχρηστεύουν το άτομο και προκαλούν σοβαρά, σχεδόν ανυπόφορα συμπτώματα. Ωστόσο, πολύ σπάνια τα συμπτώματα αυτά είναι τόσο έντονα ώστε να προκαλέσουν το θάνατο (*June et al., 1995*).

1.4.1.7 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

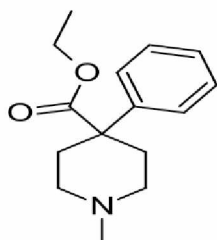
Οι κατασταλτικές δράσεις της μορφίνης ενισχύονται από τις φαινοθειαζίνες, τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Χαμηλές δόσεις αμφεταμίνης κατά παράξενο τρόπο ενισχύουν την αναλγητική δράση της μορφίνης και τέλος, η υδροξυζίνη επίσης ενισχύει την αναλγησία.

1.4.2 Μεπεριδίνη

Η μεπεριδίνη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές του οποίου η μορφή και η δομή δεν έχει σχέση με της μορφίνης. Χρησιμοποιείται στην ιατρική για την αντιμετώπιση του οξέος άλγους.

1.4.2.1 Μηχανισμός δράσης

Η μεπεριδίνη προσδένεται ισχυρά στους υποδοχείς των οπιοειδών και ειδικά στους υποδοχείς κ. Σε γενικές γραμμές, η μεπεριδίνη προκαλεί καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας παρόμοιας ισχύος με τη μορφίνη, αλλά δεν έχει σημαντική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα όταν χορηγείται από το στόμα. Σε περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης, η μεπεριδίνη προκαλεί μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και αύξηση της περιφερικής αιματικής ροής και γι' αυτό το λόγο μπορεί να προκαλέσει αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Η μεπεριδίνη, όπως και η μορφίνη, διαστέλλει τα εγκεφαλικά αγγεία, αυξάνει την πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών. Η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών προκαλείται σε μικρότερη ισχύ σε σχέση με τη μορφίνη. Όσον αφορά το γαστρεντερικό σωλήνα, η μεπεριδίνη μειώνει την κινητικότητα και σε χρόνια χρήση μπορεί να προκαλέσει δυσκοιλιότητα. Η μεπεριδίνη δεν προκαλεί το φαινόμενο της «κόρης σαν κεφάλι καρφίτσας», αντιθέτως, προκαλεί διαστολή της κόρης εξαιτίας κάποιας ατροπικής δράσης που διαθέτει (*American Pain Society, 2008*).



Εικόνα 3 Χημική δομή της μεπεριδίνης

[Πηγή:

<https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A0%CE%B5%CE%B8%CE%B9%CE%B4%CE%AF%CE%BD%CE%B7>]

1.4.2.2 Φαρμακοκινητική

Αντίθετα με τη μορφίνη, η μεπεριδίνη απορροφάται ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα και είναι χρήσιμη όταν χρειάζεται ισχυρό αναλγητικό το οποίο να χρησιμοποιείται από του στόματος. Ωστόσο, η μεπεριδίνη χορηγείται ως επί το πλείστον ενδομυϊκά. Η δραστική αυτή ουσία έχει διάρκεια δράσης 2-4 ώρες, δηλαδή μικρότερη από αυτή της μορφίνης. Η μεπεριδίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε N-απομεθυλιωμένα παράγωγα και απεκκρίνεται μέσω των ούρων (*Latta et al., 2002*). Τέλος, λόγω της βραχύτερης διάρκειας δράσης αλλά και της διαφορετικής οδού μεταβολισμού της, η μεπεριδίνη προτιμάται για την πρόκληση αναλγησίας κατά τη διάρκεια του τοκετού.

1.4.2.3 Θεραπευτικές χρήσεις

Η μεπεριδίνη παρέχει αναλγησία σε κάθε τύπο ισχυρού επίμονου άλγους (*American Pain Society, 2016*). Αντίθετα με τη μορφίνη, η μεπεριδίνη δεν είναι κλινικά χρήσιμη για τη θεραπεία της διάρροιας ή του βήχα. Η μεπεριδίνη προκαλεί κατακράτηση ούρων σε μικρότερο βαθμό από ό,τι η μορφίνη.

1.4.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μεγάλες δόσεις μεπεριδίνης μπορεί να προκαλέσουν τρόμο, μυϊκές συσπάσεις και σπάνια γενικευμένους σπασμούς. Το φάρμακο αυτό διαφέρει από τα υπόλοιπα οπιοειδή της κατηγορίας διότι σε μεγάλες δόσεις διαστέλλει την κόρη και προκαλεί αύξηση της ισχύος των αντανεκλαστικών. Όταν η δραστική αυτή ουσία χορηγηθεί μετεγχειρητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρής μορφής υπόταση (*Clark et al., 1995*). Όταν συγχρηγείται με ισχυρά νευροληπτικά, η καταστολή του οργανισμού αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό. Η μεπεριδίνη, επιπλέον, όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα υπάρχει περίπτωση να προκαλέσει βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία, έκτακτες συστολές, καρδιακή ανακοπή και καρδιακή συγκοπή.

Η χορήγηση της μεπεριδίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως γενικευμένους σπασμούς και υπερθερμία. Η μεπεριδίνη, τέλος, προκαλεί σύνδρομο

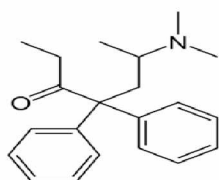
εξάρτησης και μπορεί να αποτελέσει για τους τοξικομανείς υποκατάστατο της χρήσης της μορφίνης ή της ηρωίνης (Clark et al., 1995). Παρατηρείται σε ορισμένες περιπτώσεις και διασταυρούμενη αντοχή με τα άλλα οπιοειδή.

1.4.3 Μεθαδόνη

Η μεθαδόνη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές το οποίο είναι δραστικό όταν χορηγείται από το στόμα και το οποίο έχει την ίδια περίπου ισχύ με τη μορφίνη με τη διαφορά ότι προκαλεί μικρότερου βαθμού ευφορία και έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης.

1.4.3.1 Μηχανισμός δράσης

Η μέγιστη και πιο ισχυρή δράση της μεθαδόνης ασκείται στους υποδοχείς μ . Η αναλγητική δράση της μεθαδόνης είναι ισοδύναμη με αυτή της μορφίνης. Η μεθαδόνη εμφανίζει ισχυρή αναλγητική δράση όταν χορηγείται από το στόμα. Στο σημείο αυτό διαφέρει από τη μορφίνη, η οποία απορροφάται μερικώς από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η δράση της μεθαδόνης ως προς τη μύση και την καταστολή της αναπνοής έχει μέσο όρο ημίσειας ζωής 24 ώρες. Η μεθαδόνη, τέλος, αυξάνει την πίεση στα χοληφόρα όπως και η μορφίνη και προκαλεί δυσκοιλιότητα (Ferrari et al., 2004).



Εικόνα 4 Χημική δομή της μεθαδόνης

[Πηγή:

<https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9C%CE%B5%CE%B8%CE%B1%CE%B4%CF%8C%CE%BD%CE%B7>]

1.4.3.2 Φαρμακοκινητική

Η μεθαδόνη απορροφάται ικανοποιητικά όταν χορηγείται από το στόμα και έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από τη μορφίνη. Συσσωρεύεται δεν στους ιστούς και παραμένει εκεί συνδεδεμένη με πρωτεΐνες από τις οποίες αποδεσμεύεται με πολύ βραδύ

ρυθμό. Το φάρμακο αυτό βιομετατρέπεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως με τη μορφή αδρανών μεταβολιτών (*Ferrari et al., 2004*).

1.4.3.3 Θεραπευτικές χρήσεις

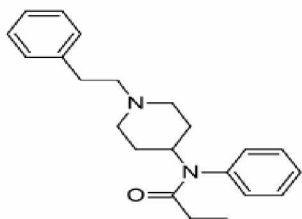
Η μεθαδόνη έχει χρησιμοποιηθεί για την ελεγχόμενη απεξάρτηση τοξικομανών από ηρωίνη ή μορφίνη. Με τη χορήγηση από το στόμα, η μεθαδόνη υποκαθιστά τα ενέσιμα οπιοειδή. Στη συνέχεια, μειώνεται με βραδύ ρυθμό η δόση μεθαδόνης που λαμβάνει ο ασθενής. Η μεθαδόνη προκαλεί πιο ήπιο σύνδρομο στέρησης, του οποίου η πορεία είναι βραδύτερη σε σύγκριση με το σύνδρομο που παρατηρείται κατά τη διακοπή της μορφίνης στα πλαίσια της απεξάρτησης. (*Ferrari et al., 2004*).

1.4.3.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η μεθαδόνη μπορεί να προκαλέσει εξάρτηση, όπως και η μορφίνη. Το σύνδρομο στέρησης είναι πολύ πιο ήπιο, όπως προαναφέρθηκε αλλά η διάρκειά του είναι μεγαλύτερη (μέρες έως εβδομάδες) σε σύγκριση με αυτό των αλκαλοειδών του οπίου. (*Ferrari et al., 2004*).

1.4.4 Φαιντανύλη

Η φαιντανύλη είναι μια ουσία χημικά συγγενής με τη μεπεριδίνη και έχει 80 φορές μεγαλύτερη αναλγητική δράση από την μορφίνη. Χρησιμοποιείται κατά κόρον στην αναισθησία και έχει ταχεία έναρξη και βραδεία διάρκεια δράσης, περίπου 15-30 λεπτά. Όταν συνδυάζεται με τη δροπεριδόλη προκαλεί διαχωριστική αναισθησία. Η σουφαιντανύλη, μια συγγενής ουσία της φαιντανύλης, είναι ακόμα πιο ισχυρή από αυτήν (*Peng and Sandler, 1999*).



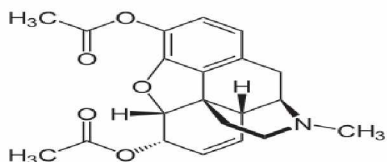
Εικόνα 5 Χημική δομή της φαϊντανύλης

[Πηγή:

<https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A6%CE%B1%CE%B9%CE%BD%CF%84%CE%B1%CE%BD%CF%8D%CE%BB%CE%B7>]

1.4.5 Ηρωίνη

Η ηρωίνη δεν αποτελεί φυσικό προϊόν αλλά παράγεται από την ακετυλίωση της μορφίνης, η οποία προκαλεί τον τριπλασιασμό της ισχύος της. Επειδή είναι πολύ περισσότερο λιποδιαλυτή, έχει την ικανότητα να περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό πιο γρήγορα και πιο αποτελεσματικά από τη μορφίνη προκαλώντας ένα έντονο αίσθημα ευφορίας όταν το φάρμακο χορηγείται ενέσιμο. Η ηρωίνη μετατρέπεται σε μορφίνη μέσα στον οργανισμό αλλά η διάρκεια δράσης της είναι περίπου η μισή της μορφίνης. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής δεν επιτρέπεται η χρήση της για ιατρικούς σκοπούς πλέον (Görgens, 2017).



Εικόνα 6 Χημική δομή της ηρωίνης

[Πηγή:

<https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%97%CF%81%CF%89%CE%AF%CE%BD%CE%B7>]

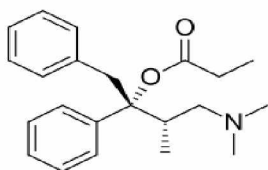
1.5 Ασθενείς αγωνιστές

1.5.1 Προποξυφαίνη

Η προποξυφαίνη είναι παράγωγο της μεθαδόνης. Το δεξιόστροφο ισομερές (δεξτροπροποξυφαίνη) χρησιμοποιείται ως αναλγητικό για το ήπιο έως και μέτριο άλγος.

Το αριστερόστροφο ισομερές (λεβοπροποξυφαίνη) δεν αποτελεί αναλγητικό αλλά έχει αντιβηχικές δράσεις. Η προποξυφαίνη είναι ασθενέστερο αναλγητικό από την κωδεΐνη και απαιτείται περίπου διπλάσια δόση από την δραστική αυτή ουσία για να επιτευχθεί αναλγητική δράση ισοδύναμη με αυτή της κωδεΐνης. Η προποξυφαίνη συχνά χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ασπιρίνη ή την ακεταμινοφαίνη για να προκληθεί μεγαλύτερου βαθμού αναλγησία από ό,τι με το κάθε φάρμακο χωριστά (*Drugs and Lactation Database, 2006*).

Η προποξυφαίνη απορροφάται ικανοποιητικά όταν χορηγείται από το στόμα δεδομένου ότι η συγκέντρωση στο πλάσμα φτάνει τα μέγιστα επίπεδα σε μια ώρα. Μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η προποξυφαίνη μπορεί να προκαλέσει ναυτία, ανορεξία και δυσκοιλιότητα. Σε τοξικές δόσεις μπορεί να προκαλέσει καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας, σπασμούς, ψευδαισθήσεις και σύγχυση. Όταν χρησιμοποιηθούν τοξικές δόσεις, μπορεί σε ορισμένους ασθενείς να προκύψει πολύ σοβαρό επεισόδιο καρδιοτοξικότητας και πνευμονικού οιδήματος. Όταν συγχρησιμοποιείται με αλκοόλ και κατασταλτικά ή υπνωτικά, προκαλεί έντονη καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), γεγονός που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το θάνατο από την καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας και την καρδιοτοξικότητα. Τέλος, η ναλοξόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντίδοτο για την αντιμετώπιση της καταστολής του αναπνευστικού συστήματος και της γενικής καταστολής αλλά δεν μπορεί να αντιμετωπίσει την τοξικότητα που προκαλείται στο μυοκάρδιο (*Drugs and Lactation Database, 2006*).



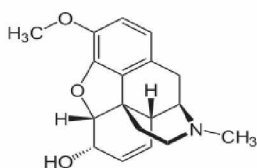
Εικόνα 8 Χημική δομή της λεβοπροποξυφαΐνης

[Πηγή: <https://en.wikipedia.org/wiki/Levopropoxyphene>]

1.5.2 Κωδεΐνη

Η κωδεΐνη είναι ένα αναλγητικό πολύ λιγότερο δραστικό και ισχυρό από τη μορφίνη, αλλά έχει σχετικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν χορηγείται από το στόμα. Η κωδεΐνη παρουσιάζει ικανοποιητική αντιβηχική δράση σε δόσεις που δεν προκαλούν αναλγησία. Το φάρμακο προσφέρει μικρότερη δυνατότητα κατάχρησης από

τη μορφίνη και σπάνια δημιουργεί εξάρτηση. Η κωδεΐνη προκαλεί μικρότερου βαθμού ευφορία από τη μορφίνη και χρησιμοποιείται πολύ συχνά σε συνδυασμό με την ασπιρίνη και την ακεταμινοφαΐνη. Στα περισσότερα σκευάσματα που δίνονται για το βήχα χωρίς συνταγή, η κωδεΐνη έχει αντικατασταθεί από νεότερα φάρμακα, όπως η δεξτρομεθορφάνη, ένα συνθετικό κατασταλτικό του βήχα που δεν έχει αναλγητική δράση και παρουσιάζει μικρό μόνο ενδεχόμενο κατάχρησης (*Drugs and Lactation Database, 2006*).



Εικόνα 8 Χημική δομή της κωδεΐνης

Πηγή: <https://en.wikipedia.org/wiki/Codeine/>

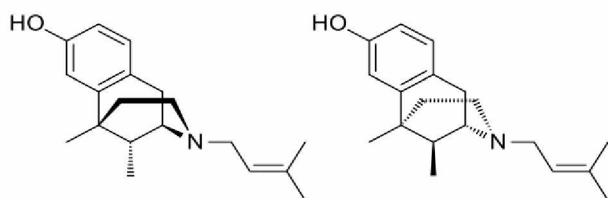
1.6 Μικτοί αγωνιστές - ανταγωνιστές

1.6.1 Πενταζοκίνη

Η πενταζοκίνη δρα ως αγωνιστής στους υποδοχείς κ και ασθενέστερα στους υποδοχείς μ, δ και σ. Η ουσία αυτή προκαλεί αναλγησία ενεργοποιώντας υποδοχείς στο νωτιαίο μυελό και χρησιμοποιείται για ανακούφιση άλγους μέτριας έντασης. Μπορεί να χορηγηθεί είτε από στόματος είτε παρεντερικός (*Goldstein, 1985*).

Η πενταζοκίνη προκαλεί λιγότερη ευφορία από τη μορφίνη. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να προκαλέσουν καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας, μείωση της δραστηριότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και πρόκληση ψευδαισθήσεων, εφιαλτών, ταχυκαρδίας και ιλίγγου. Επίσης, το φάρμακο αυτό μειώνει τη νεφρική ροή πλάσματος ενώ έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2-4 ημέρες. Παρά την ανταγωνιστική της δράση, η πενταζοκίνη δεν ανταγωνίζεται την καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας που προκαλεί η μορφίνη, αλλά μπορεί να προκαλέσει εκδήλωση συνδρόμου στέρησης σε ένα χρήστη μορφίνης. Η πενταζοκίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με αγωνιστές οπιοειδών όπως η μορφίνη διότι η ανταγωνιστική της δράση μπορεί να αναστείλει τα αναλγητικά αποτελέσματα που προκαλεί η μορφίνη. Οι

κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν ψυχωσεομιμητικές δράσεις (δυσφορία), ερεθισμό στο σημείο της ένεσης και επίσπευση του συνδρόμου αποστέρησης της μορφίνης ενώ σε επαναλαμβανόμενη χρήση αναπτύσσεται ανοχή και εξάρτηση (Goldstein, 1985).

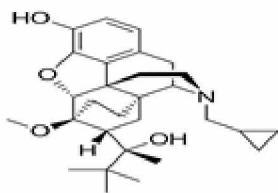


Εικόνα 9 Χημική δομή της πενταζοκίνης, δεξιόστροφο και αριστερόστροφο ισομερές.

[Πηγή: <https://en.wikipedia.org/wiki/Pentazocine/>]

1.6.2 Βουπρενορφίνη

Η βουπρενορφίνη είναι μια ουσία που κατατάσσεται στους μερικούς αγωνιστές των οπιοειδών που δρουν στους υποδοχείς μ . Παρά το γεγονός αυτό, ενεργεί όπως η μορφίνη σε ασθενείς που έχουν εθιστεί σε αυτήν και μπορεί να δράσει και ανταγωνιστικά της δράσης της μορφίνης. Η βουπρενορφίνη χορηγείται παρεντερικός, ενδοφλεβίως ή υπογλωσσίως και έχει μακρά διάρκεια δράσης με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 12 ώρες. Έχει αργή έναρξη και είναι ανενεργή όταν χορηγηθεί από του στόματος λόγω μεταβολισμού πρώτης διόδου. Χρησιμοποιείται συνήθως στο χρόνιο άλγος και σαν θεραπεία συντήρησης στους τοξικομανείς. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στη χολή και στα ούρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της βουπρενορφίνης περιλαμβάνουν καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας που δεν ανατάσσεται από τη ναλοξόνη, άρα και ακατάλληλη για χορήγηση σε κυοφορούσες ή θηλάζουσες, ελάττωση (ή σπάνια αύξηση) στις αρτηριακής πίεσης, ναυτία, ίλιγγο καθώς και επίσπευση του συνδρόμου αποστέρησης του οπιοειδούς (μερικός αγωνιστής) (Fishman and Kim, 2018).



Εικόνα 10 Χημική δομή της βουπρενορφίνης

[Πηγή: <https://en.wikipedia.org/wiki/Buprenorphine/>]

1.7 Ανταγωνιστές

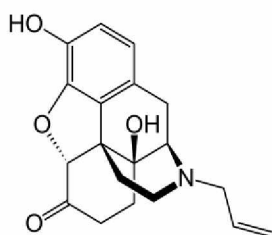
Οι ανταγωνιστές των οπιοειδών προσδένονται με υψηλή συγγένεια στους υποδοχείς των οπιοειδών αλλά δεν ενεργοποιούν την αντίδραση που προκαλείται από την πρόσδεση των αγωνιστών στον υποδοχέα. Οι ανταγωνιστές των οπιοειδών όταν χορηγούνται σε φυσιολογικά άτομα, δεν προκαλούν σημαντικά αποτελέσματα. Ωστόσο, σε ασθενείς που είναι εθισμένοι στα οπιοειδή, οι ανταγωνιστές γρήγορα αναστέλλουν τις δράσεις των αγωνιστών, όπως η ηρωίνη, και προκαλούν την εκδήλωση του συνδρόμου στέρησης λόγω των οπιοειδών. (Chu et al., 2008)

1.7.1 Ναλοξόνη

Η ναλοξόνη είναι ο πρώτος αμιγής ανταγωνιστής των οπιοειδών με συγγένεια και για τους τρεις κλασικούς οπιοειδείς υποδοχείς ($\mu > \kappa > \delta$). Η ναλοξόνη αποκλείει τις δράσεις των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων, όπως και εκείνες των οπιοειδών φαρμάκων, ενώ έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς ως πειραματικό εργαλείο για τον καθορισμό του φυσιολογικού ρόλου των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων (εγκεφαλίνες), ειδικά στη μεταβίβαση του άλγους. Όταν χορηγείται μόνη της, η ναλοξόνη έχει ελάχιστες φαρμακολογικές δράσεις σε φυσιολογικά άτομα, αλλά αναστρέφει ταχέως τις δράσεις της μορφίνης και των άλλων οπιοειδών. Η ουσία αυτή έχει μικρή επίδραση στον ουδό του πόνου υπό φυσιολογικές συνθήκες, αλλά προκαλεί υπεραλγησία (Chu et al., 2008) υπό συνθήκες καταπόνησης και φλεγμονής, διότι αναστέλλει την δράση των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων, όπως έχει αναφερθεί παραπάνω. Αυτό συμβαίνει, παραδείγματος χάριν, σε ασθενείς κατά τη διάρκεια οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης. Η ναλοξόνη, επίσης, αναστέλλει την αναλγησία στη βελονουξία, η οποία είναι γνωστό ότι

σχετίζεται με την απελευθέρωση οπιοειδών ενδογενών πεπτιδίων ενώ μια ακόμα δράση της είναι η αναστολή και της αναλγησίας που προκαλείται από διέγερση της περιδραγωγικής φαιάς ουσίας.

Η κύρια κλινική εφαρμογή της ναλοξόνης αφορά στην αντιμετώπιση της έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας που προκαλεί η υπερδοσολογία των οπιοειδών και κάποιες φορές στην αναστροφή του αναλγητικού αποτελέσματος των οπιοειδών κατά τη διάρκεια του τοκετού, στο αναπνευστικό σύστημα των νεογέννητων (*van Dorp et al., 2007*). Η ναλοξόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ, η δράση της διαρκεί μόνο 2-4 ώρες, διάστημα πολύ μικρότερο σε σχέση με τη δράση της μορφίνης και μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως (άμεση δράση). Συνεπώς θα πρέπει να χορηγείται επανειλημμένως όταν απαιτείται η αντιμετώπιση της αναπνευστικής καταστολής σε περίπτωση οξείας δηλητηρίασης από οπιοειδή. Η ναλοξόνη, ως επί το πλείστον, δεν έχει ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά προκαλεί στερητικό σύνδρομο αν χορηγηθεί σε χρήστες οπιοειδών. Μπορεί, τέλος, να χρησιμοποιηθεί και για τη διάγνωση εθισμού στα οπιοειδή.



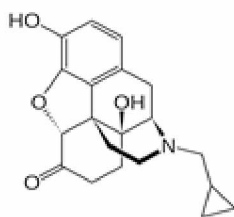
Εικόνα 11 Χημική δομή της ναλοξόνης

[Πηγή: <https://en.wikipedia.org/wiki/Naloxone>]

1.7.2 Ναλτρεξόνη

Η ναλτρεξόνη είναι παρόμοια φαρμακευτική ουσία με την ναλοξόνη, αλλά έχει το πλεονέκτημα της μεγαλύτερης διάρκειας δράσης σε σχέση με την ναλοξόνη αφού έχει χρόνο ημίσειας ζωής 10 ώρες συγκριτικά με την ναλοξόνη που έχει 2-4 ώρες. Μπορεί, επίσης, να είναι χρήσιμη σε εξαρτημένους ασθενείς οι οποίοι έχουν αποτοξινωθεί, αφού εκμηδενίζει την επίδραση μια δόσης οπιοειδούς, σε περίπτωση που καμφθεί η ειλημμένη για απεξάρτηση απόφαση τους ασθενούς (υποτροπή). Για το λόγο αυτό, είναι διαθέσιμη σε μορφές ελεγχόμενης απελευθέρωσης από το δέρμα. Χρησιμοποιείται, ακόμα, και στην αποτοξίνωση από το αλκοόλ, εμποδίζοντας τη δράση των ενδογενών οπιοειδών

πεπτιδίων (*Sudakin, 2016*). Η χρήση της σε άλλα πεδία, όπως η σηπτική καταπληξία, ακόμα ερευνάται. Τέλος, φαίνεται ότι η ναλοξόνη είναι αποτελεσματική στην καταπολέμηση του κνησμού. Η ικανότητα της ναλοξόνης να καταπραΰνει το χρόνιο κνησμό αποτελεί ένδειξη ότι οι ενδογενείς οπιοειδείς υποδοχείς εμπλέκονται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που διέπουν την κατάσταση του κνησμού (*Lee and Elston, 2019*).



Εικόνα 12 Χημική δομή της ναλτρεξόνης

[Πηγή: <https://en.wikipedia.org/wiki/Naltrexone>]

1.8 Κλινικές εκδηλώσεις

Οι ασθενείς που έχουν διαταραχή χρήσης των οπιοειδών μπορεί να είναι υπό έντονη επίρεια, να εμφανίζουν απώλεια συνείδησης ή ενδέχεται να μην εμφανίζουν συμπτώματα που να σχετίζονται με την κατάχρηση οπιοειδών. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτωματολογία οξείας τοξικότητας, μπορεί να έχουν ακατάληπτο λόγο, να παρουσιάζονται ναρκωμένοι ή σε καταστολή και να έχουν κόρες δίκην κεφαλής καρφίτσας (μύση). Η διάρκεια της οξείας συμπτωματολογίας εξαρτάται από τον χρόνο ημιζωής της ουσίας που λήφθηκε και από την ανοχή του ασθενούς στα οπιοειδή.

Οι ασθενείς που έχουν αναπτύξει ανοχή στα οπιοειδή, μπορεί να μην εμφανίσουν οξέα συμπτώματα μετά από την χρήση σε τυπική δόση. Σημεία παύσης της χρήσης οπιοειδών μπορεί να μην εμφανιστούν κατά την θεραπεία της εξάρτησης στα οπιοειδή αλλά και κατά την διάρκεια της νοσηλείας για διαφορετικούς λόγους. Οι ασθενείς με

διαταραχή της χρήσης οπιοειδών τυπικά εμφανίζουν κοινωνικές δυσλειτουργίες, οι οποίες μπορούν να ποικίλουν ευρέως ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της νόσου. Οι ασθενείς με ελαφριά διαταραχή μπορούν να διατηρήσουν την εργασία τους αλλά και τις κοινωνικές τους σχέσεις όμως μια λεπτομερής συνέντευξη μπορεί συχνά να αποκαλύψει προβλήματα σχετικά με την λήψη ουσιών (*Schwartz et al., 2008*).

Οι ασθενείς με σοβαρή διαταραχή, μπορεί να παρουσιαστούν σε κατάσταση φτώχειας και εμπλεκόμενοι σε παραβατική συμπεριφορά, όπως παραδείγματος χάριν, κλοπές, ληστείες, πορνεία, ώστε να αποκτήσουν τα απαραίτητα χρήματα για την αγορά ηρωίνης ή άλλων οπιοειδών. Η χρήση ηρωίνης, ή άλλων μη συνταγογραφούμενων οπιοειδών, μπορεί να αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα στη ζωή μερικών ασθενών και η ημέρα τους να περιστρέφεται είτε γύρω από την απόκτηση χρημάτων για την αγορά ουσιών είτε γύρω από την ίδια τη χρήση τους. Άλλες πτυχές της ζωής, όπως η εργασία και οι σχέσεις, μπορεί να θυσιαστούν στο βωμό της χρήσης ουσιών. Ενώ αυτός ο τρόπος ζωής μπορεί να οδηγήσει σε νομικά προβλήματα, πολλοί χρήστες δεν είναι αντικοινωνικοί. Μόλις σταθεροποιηθούν, όπως παραδείγματος χάριν, με την έναρξη θεραπείας με μεθαδόνη, τα προβλήματα με το νόμο εξαλείφονται και οι υπόλοιπες πτυχές της ζωής επιστρέφουν στην κανονικότητα.

1.9 Διάγνωση κατάχρησης οπιοειδών

Οι όροι «κατάχρηση οπιοειδών φαρμάκων» και «εξάρτηση από τα οπιοειδή» σύμφωνα με το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) αντικαταστάθηκαν από τον όρο «διαταραχή της χρήσης οπιοειδών» σύμφωνα με το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) (*American Psychiatric Association, 2013*). Για να επιβεβαιωθεί η διαταραχή της χρήσης οπιοειδών πρέπει να ισχύουν τουλάχιστον δυο και παραπάνω από τα παρακάτω αναφερόμενα διαγνωστικά κριτήρια για μια περίοδο 12 μηνών (*American Psychiatric Association, 2013*):

1) Τα οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα λαμβάνονται συχνά και σε μεγαλύτερες ποσότητες ή για μεγαλύτερο διάστημα από το προβλεπόμενο από τις οδηγίες για την ορθή τους χρήση

2) Υπάρχει επίμονη επιθυμία για χρήση ή ανεπιτυχείς προσπάθειες περιορισμού ή ελέγχου της χρήσης οπιοειδών

3) Καταναλώνεται πολύς χρόνος σε δραστηριότητες απαραίτητες για την απόκτηση και τη χρήση του οπιοειδούς ή την ανάκτηση από τα αποτελέσματα της χρήσης του.

4) Υπάρχει πόθος, έντονη σκέψη και επιθυμία για την χρήση οπιοειδών

5) Επαναλαμβανόμενη χρήση οπιοειδών οδηγεί σε αδυναμία εκπλήρωσης σημαντικών υποχρεώσεων που επηρεάζουν το ρόλο του ατόμου στην εργασία, το σχολείο ή το σπίτι

6) Η χρήση των οπιοειδών συνεχίζεται παρόλο που το άτομο γνωρίζει ότι έχει αναπτύξει προβλήματα στην υγεία του και τις κοινωνικές του συναναστροφές, τα οποία μπορεί οφείλονται στην χρήση τους ή να επιδεινώνονται από αυτήν

7) Σημαντικές κοινωνικές, επαγγελματικές και ψυχαγωγικές δραστηριότητες του ατόμου υποβαθμίζονται, αποτρέπονται ή ελαττώνονται λόγω της χρήσης οπιοειδών

8) Επαναλαμβανόμενη χρήση οπιοειδών σε καταστάσεις στις οποίες η χρήση είναι επικίνδυνη

9) Η χρήση των οπιοειδών συνεχίζεται παρά την ύπαρξη επίμονου ή επαναλαμβανόμενου οργανικού ή ψυχολογικού προβλήματος που πιθανόν να έχει προκληθεί ή να έχει επιδεινωθεί από την χρήση της ουσίας

10) Αναπτύσσεται ανοχή στην οπιοειδή ουσία που λαμβάνεται

11) Αναπτύσσεται στερητικό σύνδρομο όταν απουσιάζει η χρήση της οπιοειδούς ουσίας που λαμβάνεται

Σε αυτό το σημείο αξίζει να δοθεί έμφαση στο γεγονός ότι η ανάπτυξη ανοχής και στερητικού συνδρόμου λόγω της λήψης οπιοειδών που χορηγούνται υπό την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση είναι εξαίρεση και δεν αντιστοιχούν στα παραπάνω διαγνωστικά κριτήρια για την επιβεβαίωση της ύπαρξης διαταραχής χρήσης οπιοειδών.

Κάποια διευκρινιστικά στοιχεία που αφορούν τα διαγνωστικά κριτήρια είναι τα ακόλουθα:

α) Σε πρόωμη ύφεση – Όλα τα διαγνωστικά κριτήρια για την διαταραχή χρήσης οπιοειδών έχουν προηγουμένως επιβεβαιωθεί και κανένα από τα κριτήρια για τη

διαταραχή της χρήσης οπιοειδών δεν πληρείται για τουλάχιστον 3 μήνες αλλά λιγότερο από 12 μήνες (με εξαίρεση την έντονη και επίμονη επιθυμία)

β) Σε συνεχή ύφεση – Όλα τα διαγνωστικά κριτήρια για την διαταραχή χρήσης οπιοειδών έχουν προηγουμένως επιβεβαιωθεί και κανένα από τα κριτήρια για τη διαταραχή της χρήσης οπιοειδών δεν πληρείται μέσα σε ένα χρονικό διάστημα 12 μηνών (με εξαίρεση την έντονη και επίμονη επιθυμία)

γ) Σε θεραπεία συντήρησης – Ο ασθενής λαμβάνει συνταγογραφούμενο αγωνιστή ή ανταγωνιστή οπιοειδών και κανένα από τα διαγνωστικά κριτήρια δεν πληρείται, εκτός από την ανάπτυξη ανοχής ή στερητικού συνδρόμου από αγωνιστή οπιοειδών.

δ) Σε ελεγχόμενο περιβάλλον – Ο ασθενής βρίσκεται σε περιβάλλον όπου η πρόσβαση στα οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα είναι περιορισμένη.

Οι περισσότερες κλινικές έρευνες όσον αφορά την διαταραχή της χρήσης οπιοειδών πραγματοποιήθηκαν με δείγματα ασθενών διαγνωσμένων σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-IV και νεότερων εκδόσεων. Επομένως, η εφαρμογή των αποτελεσμάτων αυτών των κλινικών ερευνών σε ασθενείς διαγνωσμένους σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-5 για την διαταραχή της χρήσης οπιοειδών δεν είναι ακριβής. Ωστόσο, η πιο αντιπροσωπευτική ομάδα ασθενών είναι αυτοί με διαγνωσμένη μετρίου ή σοβαρού βαθμού διαταραχή χρήσης οπιοειδών. Η κατάχρηση των οπιοειδών που σαν όρος χρησιμοποιούνταν στο DSM-IV αντιστοιχεί στην ήπιο βαθμού διαταραχή χρήσης οπιοειδών του ανανεωμένου DSM-5.

Η σοβαρότητα της διαταραχής της χρήσης οπιοειδών καταδεικνύεται τη στιγμή της διάγνωσης και μπορεί περιλαμβάνει υποτύπους ανάλογα με τον αριθμό των διαγνωστικών κριτηρίων που πληρούνται, οι οποίοι είναι οι εξής:

1) Ήπιου βαθμού διαταραχή της χρήσης οπιοειδών – Πληρούνται δυο έως τρία διαγνωστικά κριτήρια

2) Μετρίου βαθμού διαταραχή της χρήσης οπιοειδών – Πληρούνται τέσσερα έως πέντε διαγνωστικά κριτήρια

3) Σοβαρού βαθμού διαταραχή της χρήσης οπιοειδών – Πληρούνται έξι ή περισσότερα διαγνωστικά κριτήρια.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εξάρτηση από τα οπιοειδή και Γενετική προδιάθεση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΤΑ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Η ιστορική αναδρομή καταδεικνύει ότι στα παλαιότερα χρόνια, και μέχρι το δεύτερο μισό του 20^{ου} αιώνα, η εξάρτηση ή αλλιώς ο εθισμός, θεωρούνταν νόσος των «αδύναμων» χαρακτήρων και προσωπικοτήτων και δεν αντιμετωπιζόταν σαν μια ασθένεια με ιατρικό υπόβαθρο και κλινικά χαρακτηριστικά που χρήζουν παρακολούθησης και θεραπείας. Στις μέρες μας, οι εξαρτήσεις από ουσίες είναι πια αναγνωρισμένες από την ιατρική κοινότητα σαν ασθένειες του εγκεφάλου που προκαλούνται από την επίδραση συγκεκριμένων ουσιών στις φυσιολογικές του λειτουργίες και οι οποίες μπορεί να είναι άμεσες ή να εκδηλώνονται μετά από νευροπροσαρμογή του εγκεφάλου στην παρουσία τους. (*Way and Way, 1989*)

Η εξάρτηση εγκαθιδρύεται και διαμορφώνεται από ποικίλους παράγοντες όπως οι επιγενετικές αλλαγές, η ιδιαιτερότητα της εκάστοτε εξάρτησης, οι κοινωνικές επιρροές, το οικογενειακό περιβάλλον, η ψυχολογική πίεση και ιδιαίτερα, η ανταπόκριση των ατόμων της κοινωνίας στο στρες και τους στρεσογόνους παράγοντες. Επίσης, η παρουσία συγκεκριμένων παραλλαγών πολλών διαφορετικών γονιδίων μπορεί να αυξήσει ή να ελαττώσει την ευαλωτότητα στην ανάπτυξη εθισμών και εξάρτησης. Αυτές οι γονιδιακές παραλλαγές ενδέχεται να λειτουργήσουν συνεργικά με γενετικούς πολυμορφισμούς που εμπλέκονται σε κοινές καταστάσεις όπως το άγχος, η κατάθλιψη και η απόκριση του οργανισμού στο στρες. (*Zhou et al., 2006*)

2.1 Νευροβιολογία της εξάρτησης

Η ηρωίνη και τα συνταγογραφούμενα οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα, όπως η οξυκωδόνη και η υδροκωδόνη, δρουν σαν MOP- μ αγωνιστές με σχετικά μικρή διάρκεια δράσης. Οι αγωνιστές MOP- μ είναι φάρμακα που δρουν στους μ υποδοχείς οπιοειδών, οι οποίοι έχουν αναφερθεί στο γενικό μέρος της εργασίας. Την ίδια στιγμή, η κοκαΐνη και

άλλες διεγερτικές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) ουσίες, όπως η μεταμφεταμίνη, δρουν αυξάνοντας την ντοπαμίνη στους συναπτικούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες μέσω της αναστολής της επαναπρόσληψής της από αυτούς. Η δράση στο μεσοφλοιακό, μεσολόβιο και μελανοραβδωτό σύστημα του εγκεφάλου φαίνεται να είναι κοινό νευροβιολογικό αποτέλεσμα της έκθεσης στις ουσίες που προκαλούν εθισμό, είτε αυτές αφορούν την κοκαΐνη, είτε την ηρωΐνη και τα συνταγογραφούμενα οπιοειδή, είτε ακόμα και το αλκοόλ (Way and Way, 1989) (1994) (Pettit et al., 1984).



Εικόνα:12 (kundaliniyoganet.gr)

Μετά από αυτές τις επιδράσεις των οπιοειδών και εξαρτησιογόνων ουσιών στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, οι οποίες θεωρούνται ότι συμβαίνουν πρωταρχικά, υπάρχουν τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες συστηματικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα σε επίπεδο mRNA, πρωτεϊνών και πεπτιδίων στο νευροπεπτιδικό και νευροδιαβιβαστικό σύστημα του οργανισμού (Tsukada et al., 1996) (Spangler et al., 1996) (Volkow et al., 1990) (Zhou et al., 2008) (Zhou et al., 2006). Έχει θεωρηθεί πιθανό αυτές οι μακροπρόθεσμες συστηματικές αλλαγές, λόγω του ότι είναι δυνατό να συνεχίσουν να πραγματοποιούνται και μετά από παρατεταμένη περίοδο μη χρήσης οπιοειδών, να επιβεβαιώνουν την χρόνια υποτροπιάζουσα φύση των εξαρτητικών νόσων. Επίσης, χρόνια έκθεση σε οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα και γενικότερα ουσίες που προκαλούν εξάρτηση, συμπεριλαμβανομένων της κοκαΐνης και της ηρωΐνης, απορυθμίζουν το σύστημα ΚΟΡ- τ /δυσνορφίνης. Αυτή η απορρύθμιση είναι υπεύθυνη για την αποστροφή, την ανηδονία, τη δυσφορία και τις καταστάσεις κατάθλιψης και άγχους

που βιώνουν τα άτομα που έχουν μια εξαρτητική νόσο. Θεωρείται, τέλος, ότι υπάρχουν πιθανότητες η απορρύθμιση του συγκεκριμένου συστήματος να είναι υπεύθυνη, εν μέρει, και για την ενίσχυση των αρνητικών δράσεων της διαδικασίας της απεξάρτησης καθώς και για την επιδείνωση και υποτροπή των εξαρτητικών ασθενειών μέσα στα χρόνια. Οι περιοχές του εγκεφάλου που ασχολούνται με την απόκριση στο άγχος καθώς και ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (HPA) εμπλέκονται σε συγκεκριμένα στάδια της τροχιάς του εθισμού τόσο όσον αφορά την κοκαΐνη, όσο και όσον αφορά την ηρωίνη και τα συνταγογραφούμενα οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα. Θα αναλυθούν σε δυο ξεχωριστά υποκεφάλαια παρακάτω.

2.1.1 Κοκαΐνη

Ο νευρανατομικός εντοπισμός των άμεσων επιδράσεων της κοκαΐνης επικαλύπτεται από εκείνες των αγωνιστών MOP- γ , με τον επικλινή πυρήνα (Nucleus Accumbens - NAc) να είναι η πιο καλά μελετημένη περιοχή, καθώς θεωρείται ότι η περιοχή αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στις επιδράσεις της κοκαΐνης που σχετίζονται με την διαδικασία της ανταμοιβής. Ο επικλινής πυρήνας είναι μια περιοχή του εγκεφάλου στην οποία ελέγχονται οι πληροφορίες της ανταπόδοσης και της ανταμοιβής. Άλλες περιοχές που πιθανόν εμπλέκονται στις μακροπρόθεσμες αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στις καταστάσεις εθισμού είναι το ουραίο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα του εγκεφάλου. Η βασική άμεση δράση της κοκαΐνης είναι η αύξηση της συγκέντρωσης της ντοπαμίνης εξωκυτταρικά. Η υπερβολική δόση κοκαΐνης έχει ως αποτέλεσμα διαδοχικές «αιχμές» στην συγκέντρωση της ντοπαμίνης, όπως έχουν δείξει μελέτες σε ζωικά μοντέλα (*Maisonneuve et al., 1995*) (*Zhang et al., 2001*) (*Zhang et al., 2003*). Τα αυξημένα εξωκυτταρικά επίπεδα συγκέντρωσης της ντοπαμίνης στα ντοπαμινεργικά μεσοκορτικομεταιχμιακά και μελαινοστρωματικά πεδία του εγκεφάλου διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο τόσο όσον αφορά τις επιδράσεις της κοκαΐνης στον οργανισμό όσο και την διαδικασία της εξάρτησης από αυτήν. Το ντοπαμινεργικό κύκλωμα ρυθμίζεται αμφίδρομα από το ενδογενές σύστημα απόκρισης στα οπιοειδή (*Di Chiara and Imperato, 1988*). Η ενεργοποίηση των MOP- γ υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση της ντοπαμίνης (*Zhang et al., 2009*) (*Spanagel et al., 1990*), ενώ η ενεργοποίηση των

KOP- γ υποδοχέων είναι ανασταλτική, μειώνοντας τα επίπεδα εξωκυτταρικής ντοπαμίνης (Zhang *et al.*, 2004).

Έχει σε διάφορες μελέτες παρατηρηθεί αύξηση των υποδοχέων MOP- γ τόσο στον επικλινή όσο και στον κερκοφόρο πυρήνα του εγκεφάλου τρωκτικών μετά από χρόνια έκθεση στην κοκαΐνη (Unterwald *et al.*, 1992). Επίσης, άλλες μελέτες έχουν υπογραμμίσει την αύξηση και των KOP- γ υποδοχέων στον κερκοφόρο πυρήνα καθώς και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου (Unterwald *et al.*, 1994). Αλλαγές στα επίπεδα των υποδοχέων των οπιοειδών που ακολουθούν την χρήση της κοκαΐνης συνεχίζουν να παρατηρούνται και κατά τη διάρκεια της αποχής από αυτήν, γεγονός που υποδηλώνει την μακροχρόνια διαταραχή του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών (Bailey *et al.*, 2007). Σε άλλες μελέτες οι οποίες ασχολήθηκαν με την *in vivo* απεικόνιση PET στους εγκεφάλους των εξαρτημένων από την κοκαΐνη ασθενών δείχνουν επίσης μια αύξηση στο δυναμικό πρόσδεσης των MOP- γ υποδοχέων (Bailey *et al.*, 2005).

2.1.2 Ηρωίνη και συνταγογραφούμενα οπιοειδή

Η κατάχρηση των παράνομων οπιοειδών αναλγητικών φαρμάκων εξακολουθεί να αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με την έκθεση «Monitoring the future» το 2011, ποσοστό 1,2% των μαθητών γυμνασίου στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ανέφεραν τη χρήση ηρωίνης σε όλη τους τη ζωή (Johnston *et al.*, 2011). Περίπου το 13% των μαθητών λυκείου ανέφεραν επίσης μη ιατρική χρήση «άλλων ναρκωτικών», όπως τα συνταγογραφούμενα οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα οξυκωδόνη και υδροκωδόνη (McCabe *et al.*, 2012).

Οι κύριοι δραστικοί μεταβολίτες της ηρωίνης και των συνταγογραφούμενων οπιοειδών που προκαλούν εξάρτηση, ενεργούν κυρίως ως αγωνιστές των MOP- γ υποδοχέων. Η ηρωίνη (διακετυλομορφίνη) εισέρχεται στον εγκέφαλο γρήγορα και σε υψηλές συγκεντρώσεις. Όταν βρεθεί στον εγκέφαλο, η ηρωίνη μετατρέπεται γρήγορα στους βιολογικώς δραστικούς μεταβολίτες μορφίνη και μονοακετυλομορφίνη (Inturrisi *et al.*, 1983). Αυτά τα μόρια δεσμεύονται στους MOP- γ υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται σε περιοχές του εγκεφάλου όπως οι νευρώνες της μέλαινας ουσίας. Αυτή η δέσμευση πυροδοτεί την γκαμπαμινεργική (επαγόμενη από GABA) αναστολή των ντοπαμινεργικών νευρώνων (Johnson and North, 1992). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ντοπαμίνης (Di Chiara and Imperato, 1988) (Spanagel *et al.*, 1990) και την

αλληλεπίδρασή της με τους προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς.

Πολύ σημαντικό μέρος τόσο των επιδράσεων στις διαδικασίες της επιβράβευσης όσο και των επιδράσεων στην οδό που οδηγεί στην εξάρτηση των αγωνιστών των υποδοχέων MOP-r μπορεί να σχετίζεται με αυτή την ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών περιοχών. Σε μελέτες σε πειραματόζωα που προσομοιάζουν την ανθρώπινη έκθεση σε αγωνιστές των υποδοχέων MOP-r, εντοπίστηκαν αρκετές μεταβολές των μοριακών μηχανισμών που αφορούν στους ενδογενείς υποδοχείς οπιοειδών/νευροπεπτιδίων και στο ντοπαμινεργικό σύστημα (*Schlussman et al., 2011*) (*Turchan et al., 1999*) (*Turchan et al., 1997*) (*Beitner-Johnson and Nestler, 1991*). Αυτές οι αλλαγές μπορεί να αποτελούν μέρος των λειτουργικών αλλαγών που λαμβάνουν χώρα για να υποδηλώσουν εν μέρει τη χρόνια υποτροπιάζουσα φύση του εθισμού στην ηρωίνη και τα συνταγογραφούμενα οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα.

2.2 Γενετική της εξάρτησης σε ουσίες

Οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην ευπάθεια όσον αφορά την ανάπτυξη των εξαρτήσεων από τα οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα και την μεταβλητότητα της αποτελεσματικότητας της θεραπείας για την εξάρτηση στα οπιοειδή (*Kreek et al., 2005*). Οι πολυμορφισμοί που βρίσκονται σε αρκετά γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που κωδικοποιούν τους υποδοχείς των οπιοειδών και τους προσδέτες τους, επισημαίνονται από μελέτες για την σύνδεσή τους με την εξάρτηση στα οπιοειδή (*Kreek et al., 2005*) (*Yufarov et al., 2010*) (*Levrin et al., 2012*).

Ο μ υποδοχέας είναι ο σημαντικότερος στην κλινική πράξη κι αυτός που σχετίζεται με την αναλγησία από τα χορηγούμενα οπιοειδή (Pasternak G., Pan Y-X. 2011). Το γονίδιο που κωδικοποιεί αυτόν τον υποδοχέα έχει ταυτοποιηθεί, ονομάζεται OPRM1 γονίδιο και βρίσκεται στο έκτο χρωμόσωμα.

Αρχικά έγιναν μελέτες σε ποντίκια στα οποία είχε απενεργοποιηθεί το γονίδιο του μ υποδοχέα και παρατήρησαν ότι τα ποντίκια αυτά δεν παρουσίαζαν αναλγητικό αποτέλεσμα μετά την χορήγηση μορφίνης (Matthes HW et al. 1996, Sora I et al. 1997).

Επίσης σε ετερόζυγα ποντίκια που εμφάνιζαν την μισή ποσότητα υποδοχέων παρατηρήθηκε μειωμένη απαντητικότητα στα οπιοειδή. Αυτά απέδειξαν ότι η αναλγησία από τα οπιοειδή σχετίζεται άμεσα με την ύπαρξη και την πυκνότητα του μ υποδοχέα.(Ikeda K.et al.(2005).

2.2.1 OPRM1 ΓΟΝΙΔΙΟ

Το OPRM1 γονίδιο που κωδικοποιεί τον μ υποδοχέα των οπιοειδών αποτελείται από μια αλληλουχία που είναι περίπου 300 ζευγών βάσεων(300kb) στην μακριά άλυσσο του έκτου χρωμοσώματος(6q24-q25). Η αλληλουχία αυτή αποτελείται από 17 εξόνια, τα εξόνια είναι οι περιοχές του γονιδίου οι οποίες μεταγράφονται και μεταφράζονται σε τελικό προϊόν του γονιδίου.(*Genetic Testing Registry, NIH*).

Ο έλεγχος για την ύπαρξη γενετικών πολυμορφισμών κατέστη δυνατός με την ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος. Όταν μία παραλλαγή του ανθρώπινου γονιδιώματος εμφανίζεται σε συχνότητα μεγαλύτερη του 1% τότε αναφερόμαστε σε γενετικούς πολυμορφισμούς . Οι πιο συνηθισμένοι πολυμορφισμοί είναι οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphisms SNPs) οι οποίοι οφείλονται στην αλλαγή ενός νουκλεοτιδίου στο DNA του οργανισμού.

Στον άνθρωπο εμφανίζονται περίπου ένας SNP ανά 300-2000 ζεύγη βάσεων, στο σύνολο τους είναι περίπου 10 εκατομμύρια και είναι το βασικό αίτιο ποικιλομορφίας των ανθρώπων. Η πλειοψηφία τους εντοπίζονται σε περιοχές μεταξύ γονιδίων αλλά κάποιοι που βρίσκονται σε κωδικοποιητικές περιοχές του DNA οδηγούν σε διαφορετικότητα στην έκφραση των γονιδίων αυτών που μπορεί να οδηγήσει σε ποικιλία στις απαντήσεις σε φάρμακα και περιβαλλοντικά ερεθίσματα και στην εκδήλωση ασθενειών.(*Alwi, Z. B.2005*)

Για το OPRM1 γονίδιο έχουν βρεθεί πάνω από 4000 πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου(SNP, single nucleotide polymorphism). Πολλοί από αυτούς τους πολυμορφισμούς έχουν μελετηθεί τόσο για την αναλγησία όσο και για τον εθισμό και την εξάρτηση από οπιοειδή.(*Pasternak G., Pan Y- X.2013,Woodcock EA. et al.2015,Xu J. et al.2014,Haerian BS.et al.2013,Clarke TK et al.2013,*). Έχει μελετηθεί επίσης η συσχέτιση των πολυμορφισμών του γονιδίου OPRM1 για της εξαρτήσεις τόσο από αλκοόλ όσο και καπνό (*Kim SG et al.2004, Van den Wildenberg E.et al.2007, Chen D et al.2012,Frances F. et al.2015*), με την απάντηση στο stress(*Lovallo WR.et al.2015,Ducat E et al.2013,Pratt WM et al.2009*) καθώς και η συσχέτιση με την εμφάνιση παχυσαρκίας(*Haghighi A. et al.2014, Hardman CA. et al.2014,Xu L.et al.2009*).

Ο πολυμορφισμός rs1799971 γονιδίου υποδοχέα μ-οπιοειδών (OPRM1) είναι ο περισσότερο μελετημένος πολυμορφισμός ο οποίος συνήθως αναφέρεται ως A118G λόγω της αντικατάστασης ενός νουκλεοτιδίου αδενίνης από το νουκλεοτίδιο γουανίνη στη θέση 118 του πρώτου εξωνίου του γονιδίου. Η αντικατάσταση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή ενός αμινοξέος στην θέση 40 του αμινοτελικού άκρου της πρωτεΐνης του μ υποδοχέα από ασπαραγίνη σε ασπαρτικό οξύ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια μιας θέσεως γλυκοζυλίωσης (μία από τις πέντε θέσεις γλυκοζυλίωσης που έχει ο υποδοχέας) (*Janicki PK et al.,2006*). Η συχνότητα του πολυμορφισμού διαφέρει στους διάφορους πληθυσμούς σύμφωνα με το Har Map του NCBI στον ευρωπαϊκό πληθυσμό εμφανίζεται στο 12,5% -15,5% ενώ στον ασιατικό πληθυσμό φτάνει το 45,5%.

(*NCBI HarMap. www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1799971*)

Ο πολυμορφισμός αυτός έχει μελετηθεί εκτενώς για την επίδραση του τόσο σε κυτταρικό όσο και σε κλινικό επίπεδο με πολλά και αντικρουόμενα ορισμένες φορές αποτελέσματα. Όσον αφορά την επίδραση αυτού του πολυμορφισμού σε κυτταρικό επίπεδο ο Bond και συνεργάτες (*Bond et al.,1998*) βρήκαν ότι ο μ υποδοχέας ατόμων με τον A118G πολυμορφισμό εμφανίζει τρεις φορές μεγαλύτερη συγγένεια για την β ενδορφίνη. Επίσης ότι η β ενδορφίνη εμφανίζει τρεις φορές μεγαλύτερη ισχύ σε αυτούς τους υποδοχείς

ενεργοποιώντας τους διαύλους καλίου που συνδέονται με τους υποδοχείς. Το εύρημα αυτό αποδεικνύει την διαφορετικότητα στις απαντήσεις των μ υποδοχέων των ατόμων με τον πολυμορφισμό όταν συνδέονται με το συγκεκριμένο ενδογενές πεπτίδιο ωστόσο οι συγκεκριμένοι ερευνητές δεν διαπίστωσαν διαφορά στην συγγένεια σύνδεσης με τον υποδοχέα για κανένα άλλο ενδογενές ή εξωγενές οπιοειδές. (*Anesthesiology 2006, Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2004, Molecular Psychiatry 2004*)

Ο Zhang και οι συνεργάτες του αναλύοντας υλικό από αυτοψίες ανθρώπινων εγκεφάλων διαπίστωσαν ότι το mRNA του γονιδίου υποδοχέα μ-οπιοειδών (OPRM1) των ατόμων με το A118 ήταν 1,5-2,5 φορές περισσότερο σε σχέση με αυτούς που ήταν ομοζυγώτες για το G118. Επίσης όταν εισήγαγαν τον πολυμορφισμό σε κυτταρικές καλλιέργειες από ωοθήκες κινέζικου χάμστερ (CHO) βρήκαν ότι οι ομοζυγώτες για τον G118 πολυμορφισμό είχαν δέκα φορές χαμηλότερη ποσότητα πρωτεΐνης του υποδοχέα. Τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι ο πολυμορφισμός A118G του γονιδίου υποδοχέα μ-οπιοειδών (OPRM1) πιθανώς να επηρεάζει την μεταγραφή και μετάφραση του γονιδίου με άγνωστο μέχρι στιγμής κλινικό αποτέλεσμα. (*Y. Zhang, 2005*).

Ο Chou και οι συνεργάτες του σε δύο μελέτες του το 2006 βρίσκει ότι οι ασθενείς ομοζυγώτες με δύο GG αλληλόμορφα χρειάζονται μεγαλύτερη ποσότητα οπιοειδών (μορφίνης) σε σχέση με τους AG κι αυτοί ακόμα περισσότερη από τους AA. Βέβαια στη μελέτη με τις υστερεκτομές βρίσκει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ποσότητα χορηγούμενων οπιοειδών στις 24 ώρες, ενώ στις 48 ώρες η ποσότητα είναι μεγαλύτερη αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και ο Cajanus και οι συνεργάτες του το 2014 όπου ασθενείς με GG έχουν μεγαλύτερη ανάγκη για οπιοειδή και συγκεκριμένα οξυκωδώνη άμεσα μετεγχειρητικά ενώ η συνολική ποσότητα οπιοειδών στις 20 ώρες μετά το χειρουργείο δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών. (*Chou et al. 2006, Cajanus et al. 2014*)

Οι ομάδες του Sia το 2008 και το 2013 και του Tan το 2009 βρήκαν και αυτές μεγαλύτερη κατανάλωση οπιοειδών στα άτομα με 118GG. Μάλιστα οι Sia και Tan

πραγματοποίησαν μελέτες με μεγάλο αριθμό περιστατικών (588, 973 και 994 άτομα αντίστοιχα) και χρησιμοποίησαν και στις τρεις μορφίνη ως αναλγητικό. Ο Ginosar το 2009, ο Zhang σε τρεις μελέτες το 2010, το 2011 και το 2013 βρήκαν και αυτοί σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού με την ανάγκη για οπιοειδή όπως και οι προηγούμενοι.

Ο Zhang και οι συνεργάτες του βρήκαν μόνο σε μία από τις 4 μελέτες τους, σε αυτήν που έλεγξαν αν οι ασθενείς με ολική γαστρεκτομή χρειάζονται μεγαλύτερη ποσότητα φεντανύλης για μετεγχειρητική αναλγησία, ότι ο πολυμορφισμός A118G δεν σχετίζεται με την ανάγκη για αναλγητικά. Ο Mamie και οι συνεργάτες του το 2013 ήταν οι μόνοι που εξέτασαν την επίδραση του πολυμορφισμού σε παιδιατρικό πληθυσμό που υποβαλλόταν σε ορθοπεδικό χειρουργείο ή χειρουργείο 21 κοιλίας και βρήκαν ότι υπάρχει κλινικά σημαντική διάφορα στον μετεγχειρητικό πόνο στα παιδιά με AG σε σχέση με τα AA που εμφάνιζαν σημαντικά λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο. Ωστόσο η μελέτη αυτή ήταν μικρής έκτασης και σίγουρα απαιτείται περισσότερη έρευνα πάνω στην επίδραση των πολυμορφισμών στα παιδιά. (*Zhang et al. 2010-2011-2013, Mamie et al. 2013, Ginosar et al. 2009*)

Ο Fukuda και οι συνεργάτες του το 2009 μελέτησαν την συσχέτιση δύο πολυμορφισμών του OPRM1 γονιδίου με την μετεγχειρητική αναλγησία μετά από κοσμητικό χειρουργείο στην γνάθο και διαπίστωσαν κι αυτοί ότι οι ασθενείς με το 118GG είχαν ανάγκη από μεγαλύτερη ποσότητα οπιοειδών. Για τον άλλο πολυμορφισμό τον IVS3+A8449G που βρίσκεται στο εσώνιο 3 του γονιδίου διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με το G αλληλόμορφο χρειάζονταν σημαντικά μικρότερη ποσότητα φεντανύλης για αναλγησία στο πρώτο 24ωρο μετά το χειρουργείο.

Την επόμενη χρονιά ο Fukuda έκανε μια καινούργια μελέτη με περιστατικά που υποβάλλονταν σε γναθοχειρουργικό χειρουργείο και έλεγξε 5 πολυμορφισμούς του OPRM1 στους οποίους συμπεριέλαβε τον A118G και τον IVS3+A8449G. Στατιστική σημαντική διαφορά στην κατανάλωση οπιοειδών βρήκε και

εδώ μόνο για τον A118G. Την επίδραση των 5 αυτών πολυμορφισμών είχαν μελετήσει λίγο νωρίτερα ο Hayashida και οι συνεργάτες του σε μείζονα χειρουργεία κοιλίας όπου κι αυτοί διαπίστωσαν σημαντικά μεγαλύτερη κατανάλωση οπιοειδών από τους ασθενείς με το 118GG και καμία άλλη συσχέτιση της ανάγκης για οπιοειδή με τους υπόλοιπους πολυμορφισμούς. (*Fukuda et al. 2009-2010, Hayashida et al. 2008*)

α/α	Συγγραφέας, έτος	Άνδρες / Γυναίκες	Φυλή	Είδος χειρουργείου	SNP	Οπιοειδές
1	Coulbault et al. 2006	44/30	Καυκάσιοι	Εντερεκτομή	A118G	Mo
2	Chou et al. 2006	31/89	Ασιάτες	Ολική αρθροπλαστική γόνατος	A118G	Mo
3	Chou et al. 2006	0/80	Ασιάτες	Ολική κοιλιακή υστερεκτομή	A118G	Mo
4	Janicki et al. 2006	23/78	Καυκάσιοι	Λαπαροσκοπικό κοιλίας	A118G	Mo
5	Sia et al. 2008	0/588	Ασιάτες	Καισαρική τομή	A118G	Mo
6	Hayashida et al. 2008	79/59	Ασιάτες	Χειρουργείο κοιλίας	A118G IVS2+G69 1C IVS3+G59 53A IVS3+A84 49G TAA+A210 9G	Mo
7	Tan et al. 2009	0/994	Ασιάτες	Καισαρική τομή	A118G	Mo
8	Ginosar et al. 2009	-/- 99	Μέση Ανατολή	Λιθοτριψία	A118G	Alfent
9	Fukuda et al. 2009	97/183	Ασιάτες	Προσωπογναθικό κοσμητικό χειρ/ο	A118G IVS3+A84 49G	Fent
10	Fukuda et al. 2010	40/68	Ασιάτες	Γναθοχειρουργικό χει/ο	A118G IVS2+G69 1C IVS3+G59 53A IVS3+A84 49G TAA+A210 9G	Fent
11	Zhang et al. 2010	0/174	Ασιάτες	Ολική κοιλιακή υστερεκτομή	A118G	Fent
12	Zhang et al. 2011	0/165	Ασιάτες	Ολική κοιλιακή υστερεκτομή	A118G	Fent
13	Kolesnikov et al. 2011	45/57	Καυκάσιοι	Ολική προστατεκτομή/ υστερεκτομή	A118G	Mo
14	Zwisler et al. 2012	38/228	Καυκάσιοι	Θυροειδεκτομή, μαστεκτομή κ.α.	A118G	Oxyc
15	Henker et al. 2013	-/- 79	Καυκάσιοι	Ορθοπεδικό τραύμα	A118G C17T	Mo

16	Zhang et al. 2013	76/52	Ασιάτες	Ολική γαστρεκτομή	A18G	Fent
17	Zhang et al. 2013	0/96	Ασιάτες	Καισαρική τομή	A118G	Fent
18	Boswell et al. 2013	0/158	Καυκάσιοι	Καισαρική τομή	A118G	Hydroc.
19	Mamie et al. 2013	51/117	Καυκάσιοι	Ορθοπεδικό/κοιλιακό χειρ/ο	A118G	Mo
20	Chen et al. 2013	0/129	Ασιάτες	Ολική κοιλιακή υστερεκτομή	A118G	Mo
21	De Gregori et al. 2013	58/51	Καυκάσιοι	Χειρ/ο κοιλίας/ ουρολογικό	A118G	Mo
22	Sia et al. 2013	0/973	Ασιάτες	Ολική κοιλιακή υστερεκτομή	A118G	Mo
23	Kim et al. 2013	0/196	Ασιάτες	Ολική υστερεκτομή	A118G	Fent
24	Cajanus et al. 2014	0/1000	Καυκάσιοι	Μαστεκτομή	A118G	Oxyc
25	Bastami et al. 2014	0/40	Καυκάσιοι	Ολική υστερεκτομή	A118G	Mo
26	Xu et al. 2015	0/161	Ασιάτες	Καισαρική τομή	A118G	Sufent
27	De Gregori et al. 2016	-/- 201	Καυκάσιοι	Χειρ/ο κοιλίας	A118G rs 1319339 rs7776341 rs563649 rs4420755 72 rs540825 rs4677830	Mo

Πίνακας 1 . Συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων.

Mo= Μορφίνη, Fent= Φεντανύλη, Oxyc=Οξυκωδώνη, Sufent=Σουφεντανύλη,

Alfent=Αλφεντανύλη, Hydroc= Υδροκωδώνη

Είναι ένας πίνακας στον οποίο αναγράφεται ο συγγραφέας της μελέτης και το έτος της δημοσίευσης, ο αριθμός ανδρών – γυναικών, η φυλή (Καυκάσιοι, Ασιάτες, Έγχρωμοι, από Μέση Ανατολή και Λατινοαμερικάνοι), το είδος του χειρουργείου στο οποίο υποβλήθηκαν, ο πολυμορφισμός του OPRM1 που μελετήθηκε και το οπιοειδές που χορηγήθηκε.

Σε δοκιμές που βασίζονται σε γονίδια, ο Verweij εντόπισε τέσσερα γονίδια που σχετίζονται σημαντικά με τη χρήση κάνναβης εφ' όρου ζωής: NCAM1, CADM2, SCOC και KCNT2 (Verweij et al., 2013).

Η μελέτη των Schwantes-An et al. (2016) ήταν μια συλλογική μετα-ανάλυση 25 συνολικών δεδομένων με πάνω από 28.000 άτομα. Οι συγγραφείς ανέφεραν συσχέτιση με το γονίδιο OPRM1 και γενική εξάρτηση από ουσίες. Ωστόσο, αυτό το αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε στην εξάρτηση από την κάνναβη (Schwantes-An et al., 2016). Τα περισσότερα από τα δημοσιευμένα άρθρα επικεντρώθηκαν στην κατανόηση της διαδικασίας μεταβολισμού της μορφίνης και άλλων οπιοειδών για την κατανόηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας για τον πόνο (Vieira et al., 2019).

Μελέτες προσπάθησαν να καθορίσουν ποιοι ασθενείς, με βάση τις γενετικές τους παραλλαγές, χρειάζονται περισσότερο φάρμακο ή που παρουσιάζουν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντοπίστηκαν μόνο δύο μετα-αναλύσεις GWAS (Nelson et al., 2016; Zhou et al., 2020).

Οι Nelson et al., στις μετα-αναλύσεις τους περιλάμβαναν δεδομένα από τις μελέτες συννοσηρότητας και τραύματος, τις γενετικές μελέτες του Yale-Penn και τη μελέτη της εξάρτησης (Γενετική και Περιβάλλον), από τις οποίες βρήκαν πέντε συσχετισμούς με τα CNH3 SNP. Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με 3 δείγματα, στα οποία συμμετείχαν 82, 707 άτομα. Μια παραλλαγή στο γονίδιο OPRM1 συσχετίστηκε με διαταραχή χρήσης οπιοειδών (Zhou et al., 2020).

Εντοπίστηκαν έξι μελέτες που μελέτησαν την εξάρτηση από οπιοειδή (Πίνακας 13). Συνολικά, μελετήθηκαν τέσσερα διαφορετικά γονίδια. Η ισχυρότερη συσχέτιση αφορούσε δύο γονίδια υποδοχέα ντοπαμίνης (DRD2 και DRD4) (Πίνακας 13). Συνολικά, εντοπίστηκαν τέσσερα γονίδια στα οποία ένα SNP συνδέθηκε με τον εθισμό στην ηρωίνη: BDNF, SLC6A4, DRD2 και ZNF804A. επίσης στο γονίδιο OPRM1.

Έχει αποδειχθεί ότι μετά από αλκοόλ και καπνό, τα οπιοειδή, η κάνναβη και οι διαταραχές χρήσης κοκαΐνης έχουν τον υψηλότερο χρήση παγκοσμίως, με έναν αριθμό που υπολογίζεται σε 26.8 , 22.1 και 5.8 εκατομμύρια άτομα, αντίστοιχα (GBD Alcohol Drug Use and Collaborators, 2018). Ωστόσο, ο αριθμός των γενετικών μελετών για την εξάρτηση από οπιοειδή, κάνναβη και κοκαΐνη ήταν πολύ χαμηλότερος, όπως φαίνεται σε αυτήν την ανασκόπηση, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για περισσότερες μελέτες για αυτές τις ουσίες, οι οποίες είναι παράνομες σε πολλές χώρες (Berrettini, 2017; Mulligan, 2019; Pierce et al., 2018; Sharp and Chen, 2019)

Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης θα καθοδηγήσουν την ανάγκη για μελλοντικές γενετικές μελέτες με στόχο την κατανόηση, την πρόληψη και τη θεραπεία από την διαταραχή εξάρτησης ψυχοδραστικών ουσιών (SUD). Μια βαθύτερη γνώση της εμπλοκής αυτών των γονιδίων μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση της διαταραχής χρήσης οπιοειδών (SUD). Επιπλέον, η ταυτοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με τη διαταραχή χρήσης οπιοειδών θα μπορούσε να βοηθήσει στον εντοπισμό ατόμων με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης στην εξάρτησης ψυχοδραστικών ουσιών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από ψυχολογικά ή ιατρικά μέτρα, καθώς και για την ανάπτυξη νέων θεραπειών για την πρόληψη και θεραπεία αυτών των διαταραχών.

Gene/SNP	Outcome	Studies/Subjects	OR (95% CI)	MA (P)	Het. (% or P)	Author/Year
<i>OPRM1</i> /rs1799971	Cannabis dependence	NR/7192	0.83 (0.71-0.98)	0.279	0.746	Schwantes, 2016
<i>DRD2</i> /rs1800497	Cocaine dependence	5/2791	1.48 (0.94-2.33)	0.09	84	Deng, 2014
<i>OPRM1</i> /rs1799971	Cocaine dependence	NR/6620	0.87 (0.73-1.04)	0.132	0.809	Schwantes, 2016
<i>BDNF</i> /rs6265	Heroin dependence	4/2383	1.54 (1.21-1.95)	<0.001	0	Haerian, 2013
<i>DRD2</i> /rs1800497	Heroin dependence	12/8697	1.10 (1.03-1.17)	0.006	NS	Zhang, 2018
<i>HTR2A</i> /rs6311	Heroin dependence/abuse	7/3348	1.08 (0.97-1.20)	0.15	0.21	Cao, 2014
<i>OPRM1</i> /rs1799971	Heroin dependence	21/4327	0.98 (0.78-1.21)	0.859	NS	Glatt, 2007
<i>PDYN</i> /VNTR	Heroin dependence	4/2201	1.14 (0.95-1.36)	0.149	NS	Yuanyuan, 2018
<i>SLC6A4</i> /HTTLPR	Heroin dependence	55/16263	0.77 (0.66-0.91)	0.0024	0.53	Cao, 2013
<i>SLC6A4</i> /STin2	Heroin dependence	6/2459	1.23 (1.08-1.41)	0.002	NS	Lin, 2016
<i>SLC6A4</i> /STin2	Heroin dependence	8/2731	1.14 (0.91-1.42)	0.242	NS	
<i>ZNF804A</i> /rs1344706	Heroin	NR/10575	1.13 (1.02-1.25)	0.016	NS	Hancock, 2015
<i>ZNF804A</i> /rs7597593	abuse/dependence	NR/10575	1.16 (1.04-1.29)	0.0067	NS	
<i>BDNF</i> /rs6265	Methamphetamine dependence	7/1363	2.04 (1.25-3.33)	0.005	18	Haerian, 2013
<i>SLC6A4</i> /HTTLPR	Methamphetamine dependence	55/16263	0.75 (0.57-0.99)	0.04	0.57	Cao, 2013
<i>DRD2</i> /rs1799732	Opioid dependence	6/4608	1.27 (1.09-1.48)	Sig.	0	Chen, 2011
<i>DRD2</i> /rs1800497	Opioid dependence	14/6519	1.55 (1.28-1.87)	<0.001	21	Deng, 2014
<i>DRD2</i> /rs1801028	Opioid dependence	12/4865	1.34 (1.08-1.67)	Sig.	62.3	
<i>DRD2</i> /rs1801028	Opioid dependence	4/2987	1.48 (0.71-3.09)	NS	50	Chen, 2011
<i>DRD4</i> /VNTR	Opioid dependence	8/3937	1.50 (1.24-1.80)	Sig.	<50	
<i>DRD4</i> /VNTR	Opioid dependence	16/5169	1.37 (0.84-2.24)	0.34	40	Coller, 2009
<i>OPRM1</i> /rs1799971	Opioid dependence	NR/7307	0.84 (0.70-1.00)	0.557	0.641	Schwantes, 2016
<i>OPRM1</i> /rs1799971	Opioid dependence	13/9385	0.78 (0.63-0.97)	Sig.	NR	Haerian, 2013
<i>PDYN</i> /rs910080	Opioid dependence	6/6228	1.16 (0.94-1.41)	0.16	81	
<i>PDYN</i> /rs1997794	Opioid dependence	5/5547	1.02 (0.85-1.22)	0.87	72	Wang, 2019
<i>PDYN</i> /rs2235749	Opioid dependence	4/2558	1.04 (0.74-1.46)	0.83	83	
<i>PDYN</i> /rs1022563	Opioid dependence	6/4778	0.85 (0.62-1.17)	0.32	88	

Εικόνα:13 Μετα-αναλύσεις υπογήφριων γονιδίων για διαταραχές χρήσης κάνναβης, κοκαΐνης, ηρωΐνης και οπιοειδών.

2.2.2 Κυτόχρωμα P450 (CYP)

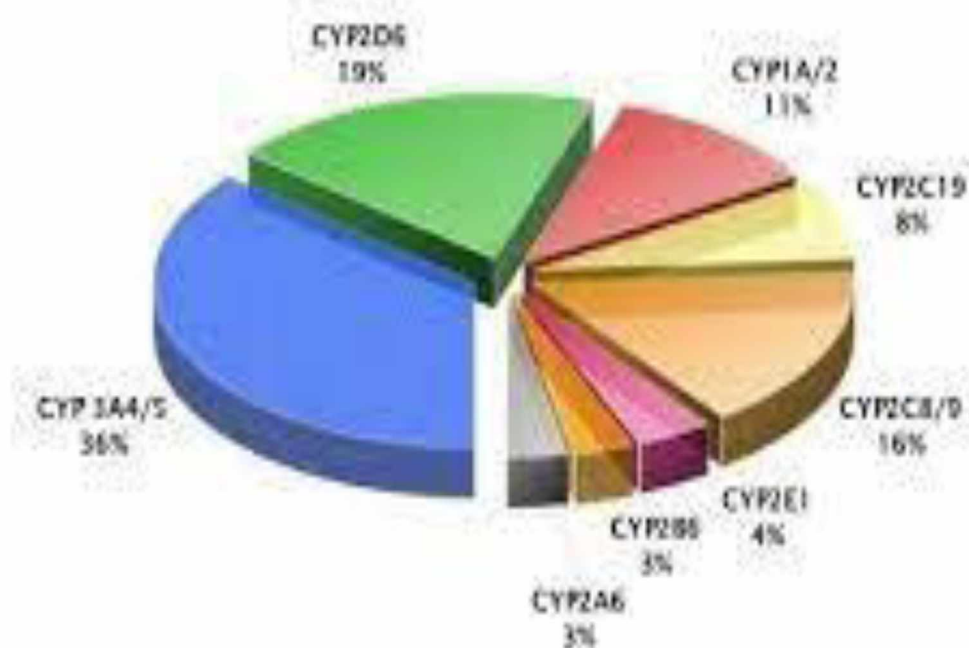
Το κυτόχρωμα P450 (CYP) και οι σχετιζόμενες με αυτό μονοοξυγενάσες αποτελεί τη βασική κατηγορία ενζύμων μεταβολισμού των φαρμάκων (εικ. 1).

Περισσότεροι από 72 τύποι CYP με διακριτή δομή έχουν αναγνωριστεί στον άνθρωπο.

Η κωδεΐνη μετατρέπεται σε νορ- κωδεΐνη από το CYP3A4 και μετατρέπεται σε μορφίνη από το CYP2D6 η οποία ευθύνεται για σχεδόν όλη την αναλγητική δράση της κωδεΐνης.

Η μορφίνη απομεθυλιώνεται από το CYP2C8 ή το CYP3A4. (*Xenobiotica* 2003;33(8):841-54.)

Proportion of Drugs Metabolized by P450 Enzymes



Εικόνα 1

Ποσοστά φαρμάκων που μεταβολίζονται από διάφορους τύπους κυτοχρωμάτων P450. (Από Wrighton και συν Crit Review Toxicology 1992;22:1-22)

Η CYP2D6 είναι κάτω από πολυμορφικό γενετικό έλεγχο η οποία οδηγεί σε μεγάλη ποικιλία μεταβολικών δραστηριοτήτων. Τα άτομα μπορούν να διακριθούν σε «κακούς» μεταβολιστές ή «καλούς» μεταβολιστές της κωδεΐνης με βάση τη δραστηριότητα του CYP2D6. (*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1996)

Στους «κακούς» μεταβολιστές η κωδεΐνη μετατρέπεται ελάχιστα σε μορφίνη και εκκρίνεται ελάχιστα στα ούρα ενώ στους «καλούς» η συγκέντρωση της μορφίνης είναι σημαντικά μεγαλύτερη και στον οργανισμό και στα ούρα. Η ουδός του πόνου αυξάνει στους «καλούς» μεταβολιστές ($p < 0,05$) ενώ μένει σχεδόν σταθερή στους «κακούς» μεταβολιστές. Περίπου το 10% του Καυκάσιου πληθυσμού της Ευρώπης και της βόρειου Αμερικής δεν διαθέτουν τη λειτουργική δράση του ενζύμου CYP2D6 λόγω μετάλλαξης και στις δύο θέσεις του αντίστοιχου γονιδίου. Το CYP2D6 καταλύει επίσης την μετατροπή της δι-υδροκωδεΐνης, της υδροκωδόνης, της οξυκωδόνης και τραμαδόλης σε δι-υδρομορφίνη, υδρομορφίνη, οξυμορφίνη και στον M1 μεταβολίτη της τραμαδόλης αντίστοιχα. (*New England Journal of Medicine* 2004;351(27):2827-31)

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η δραστηριότητα της CYP2D6 προάγει τον σχηματισμό περισσότερο δραστικών αγωνιστών και καταδεικνύεται η σαφής επίδραση του πολυμορφισμού του γονιδίου για το CYP2D6 στις ατομικές διαφορές της δράσης των οπιοειδών. Επίσης και άλλοι τύποι του CYP συμμετέχουν στον μεταβολισμό των τελευταίων. Έτσι οι γενετικές διαφορές στα κυτοχρώματα μπορούν εξηγήσουν διαφορές στη συγκέντρωση οπιοειδών στο πλάσμα. Επιπροσθέτως, άλλα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τη δραστηριότητα των κυτοχρωμάτων μπορούν να επιδράσουν στην αποτελεσματικότητα των δράσεων των οπιοειδών. (*Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2004;369(1):23-37, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1988;152(1):411-6, *Therapeutic Drug Monitoring* 1997;19(6):643-9, *Drug Metabolism and Disposition* 2004;32(4):447-54.)

2.2.3 UDP-γλυκουρονιδιοτρανφεράσες (UGTs)

Οι UDP-γλυκουρονιδιοτρανφεράσες (UGTs), καταλύουν τη γλυκουρονιδίωση. Έχει αναφερθεί ότι 60-80% μιας συγκεκριμένης δόσης μορφίνης απεκκρίνεται στα ούρα ως γλυκουρονίδια. Περίπου 28 μορφές UGT έχουν ανακαλυφθεί στον άνθρωπο. Ο τύπος UGT2B7 υπάρχει στον εγκέφαλο, το ήπαρ και τους νεφρούς και συμμετέχει στη γλυκουρονιδίωση σχεδόν όλων των οπιοειδών. (*Current Drug Metabolism 2000*)

Η μορφίνη διαλύεται από το UGT2B7 και σχηματίζεται η μορφίνη-3 γλυκουρονίδιο (M-3-G) και η μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο (M-6-G). Ο κύριος μεταβολίτης M-3-G δεν έχει καθόλου αναλγητικές ιδιότητες και εμπλέκεται σαν ανταγωνιστής των υποδοχέων οπιοειδών. Ο μεταβολίτης M-6-G είναι 50 φορές πιο δραστικός από την μορφίνη ως αναλγητικό αν και η συνεισφορά του στην αναλγητική δράση κατά την χορήγηση μορφίνης δεν είναι καθόλου σταθερή. Τα παραπάνω δείχνουν την εμπλοκή της UGT2B7 στην αναλγητική δράση της μορφίνης. Υπάρχει ένας γνωστός πολυμορφισμός της UGT2B7 που έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων M3-G και M6-G αλλά δεν μπορεί να συσχετιστεί ισχυρά με την μεταβαλλόμενη δραστηριότητα των οπιοειδών. (*Journal of Clinical Pharmacology 2002, Clinical Pharmacology and Therapeutics 2003*)

Η οικογένεια βιοχημικών μεταφορέων ABC περιλαμβάνει πρωτεΐνες που μεταφέρουν μια ευρεία ποικιλία ουσιών σε εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια μεμβράνες. Η γλυκοπρωτεΐνη P που σχηματίζεται από το γονίδιο της «ανθρώπινης αντοχής σε πολλαπλά φάρμακα» (human multidrug resistance MDR1), υπάρχει διάσπαρτη στο ενδοθήλιο του εγκεφάλου και στο επιθήλιο των νεφρών και αποτελεί σημαντικό στοιχείο του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Το MDR1 φαίνεται να επηρεάζει την ενδοκυττάρια διαπερατότητα της μορφίνης *in vitro*. (*Pharmacogenomics Journal et al., 2003*) Μελέτες σε ποντίκια με τροποποιημένο το MDR1a γονίδιο δείχνουν ότι βοηθά στη μεταφορά μορφίνης στον εγκέφαλο. Επίσης το MDR1 ρυθμίζει τα επίπεδα και της φαιντανύλης και της μεθαδόνης στον εγκέφαλο αλλά δεν μεταφέρει άλλα οπιοειδή

όπως οι μεταβολίτες μορφίνη-3 γλυκουρονίδιο (M-3-G), μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο (M-6-G) και η οξυκωδόνη. (*Journal of Clinical Investigation* 1995;96(4):1698-705)
Άλλες μορφές του MDR ευνοούν τις μεταφορές αυτών. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου MDR1 έχουν αρχίσει να διερευνώνται αλλά δεν διαφαίνονται απλοί συσχετισμοί με την αναλγητική δράση καθώς υπάρχουν πολλές άλλες ουσίες που αλληλεπιδρούν με τις γλυκοπρωτεΐνες. (*Anesthesiology at el*, 2000)

Η αναλγησία που επιτυγχάνεται με τα οπιοειδή επηρεάζεται από διάφορα βιολογικά συστήματα όπως είναι οι φυγόκεντροι ανασταλτικοί αδρενεργικοί και σεροτονινεργικοί νευρώνες. Η δράση των οπιοειδών θα μπορούσε να συσχετιστεί με τη δράση πολλών ενδογενών ουσιών όπως οι αδρενεργικοί νευροδιαβιβαστές. Τα τελευταία έτη έχουν συσσωρευτεί πολλές ενδείξεις για τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν στην εξάρτηση τα γονίδια τα οποία είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό και την απενεργοποίηση των κατεχολαμινών νευρομεταβιβαστών, περιλαμβανομένης της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης. Η κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράση (COMT) είναι ένα από τα πολλά τέτοια ένζυμα. Η κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT) μεταβολίζει κατεχολαμίνες όπως η ντοπαμίνη, αδρεναλίνη, νορ-αδρεναλίνη. (*Clinical Pharmacology and Therapeutics at el*, 2003, *Progress in Neurobiology at el*, 2002.)

Η COMT κωδικοποιείται από το γονίδιο COMT, στο οποίο είναι κοινοί δύο πολυμορφισμοί της γουανίνης και της αδενίνης στη θέση 158, που καταλήγουν στο αμινοξύ βαλίνη (Val158) και στο αμινοξύ μεθειονίνη (Met158), αντίστοιχα. Το αλληλόμορφο Val158 έχει μελετηθεί εκτεταμένα και είναι γνωστό ότι προκαλεί τετραπλασιασμό της δραστηριότητας του ενζύμου. (*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America at el*, 2001). Είναι ενδιαφέρον ότι ο προμετωπιαίος φλοιός, ο οποίος, όπως έχει αναφερθεί, σχετίζεται με τις ανασταλτικές λειτουργίες και τον έλεγχο των παρορμήσεων, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την COMT για τη ρύθμιση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας, καθώς διαθέτει λίγους μεταφορείς της ντοπαμίνης (*Pain at el*, 2005). Το αλληλόμορφο Val158 οδηγεί

σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό και σε διαταραχές της λειτουργίας του, με αποτέλεσμα μειωμένο έλεγχο της συμπεριφοράς και παρορμητικότητα (*Journal of Neuroscience at el., 2002*). Γι' αυτόν ενδεχομένως τον λόγο το αλληλόμορφο Val158 σχετίζεται με την εξάρτηση, αν και υπάρχουν υποπληθυσμοί εξαρτημένων ατόμων όπου ο κίνδυνος της εξάρτησης σχετίζεται με το αλληλόμορφο Met158,81 το οποίο συνδέεται με καλύτερη γνωσιακή λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, αλλά μειωμένη αντίσταση στο stress και αυξημένα επίπεδα άγχους.

Ένας συχνός πολυμορφισμός του γονιδίου COMT που περιλαμβάνει αντικατάσταση της βαλίνης(Val) με μεθιονίνη(Met) έχει ως αποτέλεσμα τον υποτριπλασιασμό της δράσης του ενζύμου. Ασθενείς με τον Met/Met γονότυπο έχουν μικρότερη συγκέντρωση εγκεφαλίνης(ενδογενές οπιοειδές) και εξαιτίας αυτού μπορεί να χρειάζονται περισσότερη μορφίνη. (*Pharmacogenomics Journal at el., 2006*) Αυξημένη πυκνότητα των υποδοχέων μ έχει επίσης βρεθεί σε ασθενείς με τον Met/Met γονότυπο και αυτό μπορεί να δείχνει αυξημένη ευαισθησία στη μορφίνη-ίσως στην πραγματικότητα χρειάζονται λιγότερη μορφίνη. (*Pharmacogenomics Journal at el., 2006*)

Εκτός από τα γονίδια τα οποία σχετίζονται άμεσα με τους νευροδιαβιβαστές και τον μεταβολισμό τους, η εξάρτηση φαίνεται να επηρεάζεται και από διάφορα γονίδια που κωδικοποιούν ειδικές πρωτεΐνες, οι οποίες είτε συμμετέχουν στη συνοπτική νευρομεταβίβαση και στα συστήματα των δευτερογενών νευρομεταβιβαστών είτε αποτελούν μεταγραφικούς παράγοντες του DNA που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση ή στην καταστολή της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων. Οι εν λόγω πρωτεΐνες μελετώνται κυρίως σε ζωικά μοντέλα, συχνά με την «εξουδετέρωση» (knockout) των γονιδίων τους με τεχνικές γενετικής μηχανικής και παρατήρηση της συμπεριφοράς των ζώων. Ανάμεσα σε πολλές πρωτεΐνες οι οποίες έχει βρεθεί να σχετίζονται με την εξάρτηση φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η PSD ένας ρυθμιστής της συναπτικής ισχύος, η DARPP ένας ισχυρός αναστολέας της φωσφατάσης-1 που συμμετέχει στη δευτερογενή νευροδιαβίβαση των κατεχολαμινών, καθώς και οι

μεταγραφικοί παράγοντες Creb και ΔFos B οι οποίοι ευθύνονται για τις μακροχρόνιες αλλαγές του εγκεφάλου που προκαλούν οι εξαρτησιογόνες ουσίες σε μοριακό και σε κυτταρικό επίπεδο. (*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002)

Άλλο βιολογικό σύστημα το οποίο μπορεί να μεταβάλει την δραστηριότητα των οπιοειδών αποτελεί η ενεργοποίηση των υποδοχέων μελανοκορτίνης-1 (MC1R). Η αναλγητική δράση της μορφίνης και του μεταβολίτη της M-6-G ενισχύονταν σε άτομα με μη ενεργά αλληλόμορφα του MC1R γονιδίου πιθανότατα λόγω της μειωμένης αντιοπιοειδούς δράσης. Ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι για τους κ υποδοχείς, στους οποίους κυρίως δρα η πενταζοκίνη, η επίδραση του γονιδίου MC1R παρατηρήθηκε μόνο σε γυναίκες. (*Progress in Neurobiology at el.*, 2002)

2.2 Θεραπεία συντήρησης και χρόνιου πόνου

Ένας στόχος της φαρμακευτικής όσον αφορά τις εξαρτησιογόνες ουσίες είναι η ανάπτυξη εξατομικευμένης θεραπείας σε απόκριση της μεταβλητότητας της απόκρισης του φαρμάκου από άνθρωπο σε άνθρωπο. Η μεθαδόνη είναι ένας πλήρης αγωνιστής υποδοχέων MOP-r (μ - Opioid Receptor) και ένας ασθενής ανταγωνιστής του υποδοχέα NMDA. Το να προβλεφθεί η ατομική ευαισθησία στη μεθαδόνη μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της αποτελεσματικότερης δόσης μεθαδόνης και κατά συνέπεια της

αποτελεσματικότερης θεραπείας για τον εκάστοτε ασθενή. Ο μεταβολισμός της μεθαδόνης αποδίδεται κυρίως στα ένζυμα CYP3A4, CYP2B6 και CYP2D6 του κυτοχρώματος P450. Η μεθαδόνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα της P-γλυκοπρωτεΐνης στην κασέτα δέσμευσης ATP.

Αρκετές μελέτες φαρμακογενετικής έχουν ως στόχο τον εντοπισμό γενετικών παραγόντων που ρυθμίζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη. Έχουν εντοπιστεί τρία γονίδια που μπορούν να τροποποιήσουν την ανταπόκριση στη θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη σε ένα καλά χαρακτηρισμένο δείγμα από το Ισραήλ. Ο ABCB1 SNP πολυμορφισμός 1236C>T (rs1128503) συσχετίστηκε με υψηλότερες δόσεις μεθαδόνης (>150 mg/dl) (Levrant *et al.*, 2008). Τα άτομα που είναι ομόζυγα για τα αλληλόμορφα των λειτουργικών CYP2B6 SNPs πολυμορφισμών 785A>G (rs2279343) και 516G>T (rs3745274) απαιτούν χαμηλότερες δόσεις από εκείνες των ετεροζυγίων και μη φορέων (Levrant *et al.*, 2011). Ένας ιντρονικός SNP πολυμορφισμός με άγνωστη λειτουργία (rs2239622) στον γονιδιακό νευρικό αυξητικό παράγοντα (β πολυπεπτίδιο) (NGFB) που εμπλέκεται στη νευρική πλαστικότητα, τη μνήμη και τη συμπεριφορά, φαίνεται να σχετίζεται με σχετικά χαμηλές δόσεις μεθαδόνης (Levrant *et al.*, 2012).

Η ενδορινική σουφεντανίλη ήταν συγκρίσιμη με την ενδοφλέβια μορφίνη. Η καθοδηγούμενη από CYP2D6 οπιοειδής θεραπεία βελτίωσε τον έλεγχο του πόνου στους ενδιάμεσους και κακούς μεταβολιστές του CYP2D6. Η ένταση του πόνου βελτιώθηκε ελαφρώς μετά τη διακοπή της μακροχρόνιας οπιοειδούς θεραπείας για χρόνια μη καρκινικό πόνο. Ο γονότυπος CYP2D6 προέβλεψε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οπιοειδή για χρόνια πόνο στην μέση. (Levrant *et al.*, 2012). Η ενίσχυση της αποκατάστασης με επίκεντρο την ευαισθησία μείωσε τις αρνητικές συναισθηματικές παρεμβολές κατά τον ανασταλτικό έλεγχο μεταξύ των ασθενών με χρόνια πόνο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οπιοειδή. Οι ασθενείς με χρόνια πόνο ήταν πιο πιθανό να χρησιμοποιήσουν οπιοειδή και σε μεγαλύτερες δόσεις μετά από αυξημένο πόνο και αρνητική επίδραση]. Οι ασθενείς με χρόνια πόνο στην πλάτη που λάμβαναν υψηλότερες δόσεις οπιοειδών εμφάνισαν αυξημένο πόνο στην πλάτη και μειωμένο ύπνο.

Η έλλειψη αποτελεσματικότητας ή όταν τα οπιοειδή δεν πέτυχαν αναλγησία από την αρχή της θεραπείας, εμφανίστηκε ως σημαντικό ζήτημα στους ασθενείς με καρκίνο (A. Messeri, R. Barale, L. Giovannelli at el., 2019). Οι πολυμορφισμοί rs1799971 (MOR A118 G) και rs1323040 των πολυμορφισμών του γονιδίου OPRM1 σχετίζονται με το αναλγητικό αποτέλεσμα και τη δόση σουφεντανίλης μετά από ριζική εκ τομή καρκίνου του πνεύμονα με τη βοήθεια θωρακοσκοπικής εξέτασης (M. Ebrahimi at el., 2019). Η απόκριση οπιοειδών ήταν υψηλότερη σε καρκινοπαθείς παιδιά με τον πολυμορφισμό G/G σε σύγκριση με τον πολυμορφισμό G/A Val158Met του γονιδίου COMT (E. Lucenteforte, A. Vannacci, G. Crescioli, N. Lombardi, M.L. Coniglio, A. Pugi, R. Bonaiuti, M. Arico, S. Giglio, , A. Mugelli, V. Maggini at el., 2019).

Παρόμοια αναλγητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για την μορφίνη, διαδερμικό έμπλαστρο φαιντανύλης και μεθαδόνη τα οποία χορηγήθηκαν από το στόματος σε καρκινοπαθείς σε τελικό στάδιο (S. Majidinejad, M. Ebrahimi, , M. Ahmadpour, M. Esmailian at el., 2019).

Ο πολυμορφισμός του γονιδίου P2RX7 rs1718125 (Purinergic Receptor P2X7) συσχετίστηκε με αναλγησία φαιντανύλης σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα (F. Heydari at el, 2019).

Οι πολυμορφισμοί rs1799971 και rs1323040 του γονιδίου OPRM1 και οι πολυμορφισμοί rs2032582 και rs1128503 του γονιδίου ABCB1 σχετίζονται με την αναλγητική δράση και την κατανάλωση σουφεντανίλης σε Κινέζους ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική επέμβαση καρκίνου του πνεύμονα. (L. Vagnoli, L. Giunti, V. Cetica at el., 2019)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το γονίδιο OPRM1 επιδρά σίγουρα στην δράση των οπιοειδών και αυτό το αντιλαμβανόμαστε από της ανάλυση των ερευνών και των ανασκοπήσεων που έχουμε πραγματοποιήσει.

Από όλους τους πολυμορφισμούς που έχουν μελετηθεί αυτός που σίγουρα επιδρά στην μετεγχειρητική χορήγηση των οπιοειδών είναι ο A118G καθώς στις περισσότερες μελέτες οι ασθενείς ομοζυγώτες με 2 G αλληλόμορφα εμφάνιζαν ανάγκη για μεγαλύτερη ποσότητα οπιοειδών, κυρίως τις πρώτες 24 ώρες. Ο έλεγχος για τον A118G θα είχε ίσως νόημα σε ασιατικούς πληθυσμούς όπου εμφανίζεται συχνότερα και φαίνεται ότι στις μελέτες που εκπονήθηκαν σε Ασιάτες τα αποτελέσματα του γονιδιακού ελέγχου θα μπορούσαν να κατευθύνουν ως ένα βαθμό την μετεγχειρητική αναλγησία.

Στο κεντρικό ζητούμενο της μελέτης αυτής που ήταν η γενετική προδιάθεση στην εξάρτηση στα οπιοειδή η απάντηση είναι σαφέστατη· υπάρχει ισχυρή συσχέτιση. Η δραστηριότητα των οπιοειδών όταν χορηγούνται είτε σε υγιή άτομα είτε σε άτομα που νοσούν παρουσιάζει μεταβλητότητα που εξαρτάται και από την γενετική ταυτότητα του καθενός. Σε μελέτες αναζητήθηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ συγκεκριμένων υποψήφιων γονιδίων και των ενεργειών ή παρενεργειών των οπιοειδών και βρέθηκαν στατιστικά σημαντικοί συσχετισμοί.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα προϊόντα της έκφρασης των γονιδίων επιδρούν και μεταβάλλουν την δράση των οπιοειδών δεν είναι σε καμία περίπτωση απλοί, μονοσήμαντοι και πλήρως ξεκαθαρισμένοι. Όπως φαίνεται όμως ο πολυμορφισμός μπορεί να επιδράσει (1) σε επίπεδο υποδοχέων όπως π.χ. στους MOP το γονίδιο OPRM1 με σημαντικό αλληλόμορφο το A118G, (2) στο μεταβολισμό των οπιοειδών όπως π.χ. μέσω των κυτοχρωμάτων και με τρανσφεράσες γλυκουρονιδίωσης, (3) στη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού όπως π.χ. μέσω του γονιδίου MDR1,

(4) στο μεταβολισμό των ενδογενών νευροδιαβιβαστών όπως π.χ. το γονίδιο της κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT).

Οι παραπάνω τρόποι αλληλεπίδρασης γονιδίων-οπιοειδών είναι από τους περισσότερο μελετημένους, και συμφώνα με της παραπάνω πειραματικές και ερευνητικές μελέτες συμμετέχουν στην εξάρτηση στα οπιοειδή.

Τα οπιοειδή είναι πολύτιμα φάρμακα στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Με τις σωστή ατομική μελέτη του κάθε ασθενή ως προς την γενετική τους προδιάθεση στα οπιοειδή θα μπορούσαμε να κάνουμε καλύτερη χρήση των οπιοειδών τόσο στην αντιμετώπισης του χρόνιου πόνου (π.χ. ασθενής με καρκίνο) όσο και στην καλύτερη θεραπεία στην απεξάρτηση των εξαρτημένων ατόμων στα οπιοειδή.

Όμως οι μοριακές μέθοδοι είναι ειδικές και μπορούν να αποκαλύψουν αλλαγές και μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια που ελέγχουμε σε κάθε περίπτωση αλλά όχι σε όλο το γονιδίωμα. Το ίδιο κλινικό χαρακτηριστικό μπορεί να οφείλεται σε μετάλλαξη σε άλλο γονίδιο. Τέτοιες περιπτώσεις δεν καλύπτονται από τις γενετικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο αλληλομόρφων που συνήθως υπάρχουν στον πληθυσμό. Μέχρι να δημιουργηθούν μέθοδοι προσιτού κόστους για ανάλυση της γενετικής ταυτότητας κάθε ασθενούς, η αναγνώριση μετρήσιμων κλινικών φαινοτυπικών χαρακτηριστικών μπορεί να αποτελέσει καλό σημείο για την διακρίβωση σπανίων μεταλλάξεων που έχουν ισχυρή επίδραση στο χαρακτηριστικό που εξετάζεται. Έτσι, η χρήση κλινικών χαρακτηριστικών και η ταυτοποίηση συνηθισμένων γονιδίων υψηλού κινδύνου μπορεί να βοηθήσει στην τοποθέτηση σε υποκατηγορίες ασθενών με χρόνιο-επίμονο πόνο. Δεδομένης της ραγδαίας ανάπτυξης στο τομέα της γενετικής έρευνας πάνω στον πόνο τα τελευταία χρόνια, είναι ρεαλιστικό να υποθεθεί ότι σύντομα θα αναπτυχθούν γενετικές προσεγγίσεις βασισμένες σε αποδείξεις για την δημιουργία εξατομικευμένων αντιμετώπισεων και θεραπειών για κοινές καταστάσεις πόνου.

Παρόλο που υπάρχουν λίγες επαναλαμβανόμενες γενετικές συσχετίσεις για την διαταραχή χρήσης οπιοειδών, αυτές οι παραλλαγές δεν αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο

μέρος της κληρονομικότητας που παρατηρείται για τη διαταραχή. Οι μελέτες υποψήφιων γονιδίων υποφέρουν επίσης από ένα εγγενές πρόβλημα προκατάληψης, καθώς αναλύουν μόνο γονίδια με γνωστές ή ύποπτες συνδέσεις με τον φαινότυπο που ενδιαφέρει. Αμερόληπτες προσεγγίσεις όπως το GWAS είναι απαραίτητες για τον εντοπισμό πραγματικά νέων συσχετίσεων και το τρέχον δημοσιευμένο GWAS κατάφερε πράγματι να προσφέρει νέα γονίδια ενδιαφέροντος. Ωστόσο, αυτοί οι τύποι αναλύσεων παρεμποδίζονται από σχετικά μικρά μεγέθη δείγματος, σε συνδυασμό με σημαντική διόρθωση πολλαπλών δοκιμών. Η στατιστική ισχύς για τον προσδιορισμό αυτών των παραλλαγών απαιτεί μεγάλες έρευνες που δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμες στο πεδίο για την διαταραχή χρήσης οπιοειδών. Η μεγιστοποίηση του δυναμικού του GWAS στην έρευνα θα απαιτήσει οργανωμένη συλλογή δειγμάτων και μετα-αναλύσεις των υπάρχοντων συνόλων δεδομένων. Ένα επιπλέον μάθημα από άλλες διαταραχές είναι το πρόβλημα της «κληρονομικότητας που λείπει», στο οποίο ακόμη και το GWAS που τροφοδοτείται κατάλληλα δεν μπορεί να εξηγήσει όλη την υπολογιζόμενη κληρονομικότητα του φαινοτύπου. Το πεδίο για την διαταραχή χρήσης οπιοειδών θα χρειαστεί τελικά να μετακινηθεί εκτός των κοινών παραλλαγών και να διερευνήσει άλλες σχετικές πηγές παραλλαγής, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων παραλλαγών, γονιδίων × περιβαλλοντικών επιδράσεων, αλληλεπιδράσεων γονιδίων-γονιδίων και επιγενετικής. Η μεγιστοποίηση του δυναμικού του GWAS στην έρευνα θα απαιτήσει οργανωμένη συλλογή δειγμάτων και μετα-αναλύσεις των υπάρχοντων συνόλων δεδομένων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
2. Rudd R, Seth P, David F, Scholl L. Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2010-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65:1445.
3. 2015 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Substance Abuse and Mental Health Administration, Rockville, MD 2016.
4. Jones C, Paulozzi L, Mack K. Sources of prescription opioid pain relievers by frequency of past-year nonmedical use United States, 2008-2011. JAMA Intern Med 2014; 174:802.
5. Rosenblum A, Parrino M, Schnoll S, et al. Prescription opioid abuse among enrollees into methadone maintenance treatment. Drug Alcohol Depend 2007; 90:64.
6. Cicero T, Ellis M, Surratt H, Kurtz S. The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. JAMA Psychiatry 2014; 71:821.
7. Jones C. Heroin use and heroin use risk behaviors among nonmedical users of prescription opioid pain relievers - United States, 2002-2004 and 2008-2010. Drug Alcohol Depend 2013; 132:95.
8. Salm-Reifferscheidt L. Tramadol: Africa's opioid crisis. Lancet 2018; 391:1982.
9. Haight S, KO J, Tong V, et al. Opioid Use Disorder Documented at Delivery Hospitalization - United States, 1999-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67:845.

10. Kaye A, Jones M, Kaye A, et al. Prescription Opioid Abuse in Chronic Pain: An Updated Review of Opioid Abuse Predictors and Strategies to Curb Opioid Abuse: Part 1. *Pain Physician* 2017; 20:S93.
11. Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003; 349:975.
12. Waldhoer M, Bartlett S, Whistler J. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem* 2004; 73:953-90.
13. Rathmell J, Lair T, Nauman B. The Role of Intrathecal Drugs in the Treatment of Acute Pain. *Anesth Analg* 2005; 101(5):30-43.
14. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 7th ed. Glenview, IL: American Pain Society; 2016.
15. Sultan P, Gutierrez M, Carvalho B. Neuraxial Morphine and Respiratory Depression: Finding the Right Balance. *Drugs* 2011; 71(14):1807-19.
16. Meine T, Roe M, Chen A. Association of Intravenous Morphine Use and Outcomes in Acute Coronary Syndromes: Results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2005; 149(6):1043-9.
17. Brennan M. The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med*. 2013; 126(3):S12-S18.
18. Glare P, Walsh T. Clinical Pharmacokinetics of Morphine. *Ther Drug Monit* 1991; 13(1):1-23.
19. Lugo R, Kern S. Clinical pharmacokinetics of morphine. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2002; 16(4):5-18.
20. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain. *MMWR Recomm Rep*. 2016; 65(1):1-49.
21. Tietze K, Fuchs B. Sedative-analgesic medications in critically ill adults: Properties, dosage regimens, and adverse effects. Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed January 12, 2019.
22. June H, Stitzer M, Cone E. Acute Physical Dependence: Time Course and Relation to Human Plasma Morphine Concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(3):270-80.
23. American Pain Society (APS). Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 6th ed. Glenview, IL: American Pain Society; 2008.

24. Latta K, Ginsberg B, Barkin R. Meperidine: A Critical Review. *Am J Ther* 2002; 9(1):53-68.
25. Clark R, Wei E, and Anderson P. Meperidine: Therapeutic Use and Toxicity. *J Emerg Med* 1995; 13(6):797-802.
26. Ferrari A, Coccia C, Bertolini A, Sternieri E. Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res* 2004; 50(6):551-9.
27. Peng P, Sandler A. A Review of the Use of Fentanyl Analgesia in the Management of Acute Pain in Adults. *Anesthesiology* 1999; 90(2):576-99.
28. Görgens S. Heroion. *J Emerg Med* 2017; 52(6):904.
29. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Propoxyphene. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
30. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Codeine. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
31. Goldstein G. Pentazocine. *Drug Alcohol Depend*. 1985; 14(3-4):313-23.
32. Fishman M, Kim P. Buprenorphine for Chronic Pain: a Systemic Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 5; 22(12):83.
33. Chu L, Angst M, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain*. 2008; 24:479-496.
34. Van Dorp E, Yassen A, Dahan A. Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6(2):125-32.
35. Sudakin D. Naltrexone: Not Just for Opioids Anymore. *J Med Toxicol*. 2016; 12(1):71-5.
36. Lee B, Elston D. The uses of naltrexone in dermatologic conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(6):1746-1752.
37. Schwartz R, Kelly S, O'Grady K. In-treatment vs. out-of-treatment opioid dependent adults: drug use and criminal history. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008; 34:17.
38. Moore M. Policies to achieve discrimination on the effective price of heroin. *Am Econ Rev*. 1973; 63:270?
39. Johnson B, Golub A. The potential for accurately measuring behavioral and economic dimensions of consumption, prices, and markets for illegal drugs. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 90(1):S16.
40. Weatherburn D, Lind B. The impact of law enforcement activity on a heroin market. *Addiction*. 1997; 92:557.

41. McCabe S, Cranford J, Boyd C, Teter C. Motives, diversion and routes of administration associated with nonmedical use of prescription opioids. *Addict Behav.* 2007; 32:562.
42. Community Epidemiology Work Group. *Epidemiologic Trends in Drug Abuse, Vol. II. Proceedings of the Community Epidemiology Work Group.* December 2003.
43. De Paula M, Saiz L, González-Revaldería J. Rifampicin causes false-positive immunoassay results for urine opiates. *Clin Chem Lab Med.* 1998; 36:241.
44. Baden L, Horowitz G, Jacoby H, Eliopoulos G. Quinolones and false-positive urine screening for opiates by immunoassay technology. *JAMA.* 2001; 286:3115.
45. Pettitt B Jr, Dyszel S, Hood L. Opiates in poppy seed: effect on urinalysis results after consumption of poppy seed cake-filling. *Clin Chem.* 1987; 33:1251.
46. Way W, Way E. Opioid analgesics and antagonists. *Basic and Clinical pharmacology*, Katzung BG (Ed), Appleton & Lange, Norwalk, CT 1989. p.368.
47. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988; 85(14):5274–5278.
48. Maisonneuve I, Kreek M. Acute tolerance to the dopamine response induced by a binge pattern of cocaine administration in male rats: an in vivo microdialysis study. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994; 268(2):916–921.
49. Pettit H, Ettenberg A, Bloom F, Koob G. Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1984; 84(2):167–173.
50. Tsukada H, et al. Effects of binge pattern cocaine administration on dopamine D1 and D2 receptors in the rat brain: an in vivo study using positron emission tomography. *J Neurosci.* 1996; 16(23):7670–7677.
51. Spangler R, Zhou Y, Maggos C, Zlobin A, Ho A, Kreek M. Dopamine antagonist and “binge” cocaine effects on rat opioid and dopamine transporter mRNAs. *Neuroreport.* 1996; 7(13):2196–2200.
52. Volkow N, et al. Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry.* 1990; 147(6):719–724.

- 53.** Zhou Y, Leri F, Cummins E, Hoeschele M, Kreek M. Involvement of arginine vasopressin and V1b receptor in heroin withdrawal and heroin seeking precipitated by stress and by heroin. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(2):226–236.
- 54.** Zhou Y, Bendor J, Hofmann L, Randesi M, Ho A, Kreek M. Mu opioid receptor and orexin/hypocretin mRNA levels in the lateral hypothalamus and striatum are enhanced by morphine withdrawal. *J Endocrinol*. 2006; 191(1):137–145.
- 55.** Maisonneuve I, Ho A, Kreek M. Chronic administration of a cocaine “binge” alters basal extracellular levels in male rats: an in vivo microdialysis study. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 272(2):652–657.
- 56.** Zhang Y, Schlussman S, Ho A, Kreek M. Effect of acute binge cocaine on levels of extracellular dopamine in the caudate putamen and nucleus accumbens in male C57BL/6J and 129/J mice. *Brain Res*. 2001; 923(1–2):172–177.
- 57.** Zhang Y, Schlussman S, Ho A, Kreek M. Effect of chronic “binge cocaine” on basal levels and cocaine-induced increases of dopamine in the caudate putamen and nucleus accumbens of C57BL/6J and 129/J mice. *Synapse*. 2003; 50(3):191–199.
- 58.** Di Chiara G, Imperato A. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988; 244(3):1067–1080.
- 59.** Zhang Y, Picetti R, Butelman E, Schlussman S, Ho A, Kreek M. Behavioral and neurochemical changes induced by oxycodone differ between adolescent and adult mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(4):912–922.
- 60.** Spanagel R, Herz A, Shippenberg T. The effects of opioid peptides on dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem*. 1990; 55(5):1734–1740.
- 61.** Zhang Y, Butelman E, Schlussman S, Ho A, Kreek M. Effect of the endogenous kappa opioid agonist dynorphin A(1-17) on cocaine-evoked increases in striatal dopamine levels and cocaine-induced place preference in C57BL/6J mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 172(4):422–429.
- 62.** Unterwald E, Horne-King J, Kreek M. Chronic cocaine alters brain mu opioid receptors. *Brain Res*. 1992; 584(1–2):314–318.

- 63.** Unterwald E, Rubinfeld J, Kreek M. Repeated cocaine administration upregulates kappa and mu, but not delta, opioid receptors. *Neuroreport*. 1994; 5(13):1613–1616.
- 64.** Bailey A, Gianotti R, Ho A, Kreek M. Downregulation of kappa-opioid receptors in basolateral amygdala and septum of rats withdrawn for 14 days from an escalating dose “binge” cocaine administration paradigm. *Synapse*. 2007; 61(10):820–826.
- 65.** Bailey A, Gianotti R, Ho A, Kreek M. Persistent upregulation of mu-opioid, but not adenosine, receptors in brains of long-term withdrawn escalating dose “binge” cocaine-treated rats. *Synapse*. 2005; 57(3):160–166.
- 66.** Zubieta J, Gorelick D, Stauffer R, Ravert H, Dannals R, Frost J. Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nat Med*. 1996; 2(11):1225–1229.
- 67.** Johnston L, O’Malley P, Bachman J, Schulenberg J. *Monitoring The Future National Survey Results On Drug Use, 1975–2010. Vol. 1: Secondary School Students*. Ann Arbor, Michigan, USA: Institute for Social Research, the University of Michigan; 2011.
- 68.** McCabe S, West B, Teter C, Boyd C. Medical and nonmedical use of prescription opioids among high school seniors in the United States [published online ahead of print May 7, 2012]. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 85.
- 69.** Inturrisi C, Schultz M, Shin S, Umans J, Angel L, Simon E. Evidence from opiate binding studies that heroin acts through its metabolites. *Life Sci*. 1983; 33(1):773–776.
- 70.** Johnson S, North R. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci*. 1992; 12(2):483–488.
- 71.** Schlussman S, Cassin J, Zhang Y, Levran O, Ho A, Kreek M. Regional mRNA expression of the endogenous opioid and dopaminergic systems in brains of C57BL/6J and 129P3/J mice: strain and heroin effects. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011; 100(1):8–16.
- 72.** Turchan J, Przewłocka B, Toth G, Lason W, Borsodi A, Przewłocki R. The effect of repeated administration of morphine, cocaine and ethanol on mu and delta opioid receptor density in the nucleus accumbens and striatum of the rat. *Neuroscience*. 1999; 91(3):971–977.

73. Turchan J, Lason W, Budziszewska B, Przewlocka B. Effects of single and repeated morphine administration on the prodynorphin, proenkephalin and dopamine D2 receptor gene expression in the mouse brain. *Neuropeptides*. 1997; 31(1):24–28.
74. Beitner-Johnson D, Nestler E. Morphine and cocaine exert common chronic actions on tyrosine hydroxylase in dopaminergic brain reward regions. *J Neurochem*. 1991; 57(1):344–347.
75. Howe C, Fuller C, Ompad D. Association of sex, hygiene and drug equipment sharing with hepatitis C virus infection among non-injecting drug users in New York City. *Drug Alcohol Depend*. 2005; 79:389.
76. Tortu S, McMahon J, Pouget E, Hamid R. Sharing of noninjection drug-use implements as a risk factor for hepatitis C. *Subst Use Misuse*. 2004; 39:211.
77. McMahon J, Tortu S. A potential hidden source of hepatitis C infection among noninjecting drug users. *J Psychoactive Drugs*. 2003; 35:455.
78. Ronan M, Herzig S. Hospitalizations Related To Opioid Abuse/Dependence And Associated Serious Infections Increased Sharply, 2002-12. *Health Aff (Millwood)*. 2016; 35:832.
79. Zibbell J, Asher A, Patel R. Increases in Acute Hepatitis C Virus Infection Related to a Growing Opioid Epidemic and Associated Injection Drug Use, United States, 2004 to 2014. *Am J Public Health*. 2018; 108:175.
80. Conrad C, Bradley H, Broz D. Community Outbreak of HIV Infection Linked to Injection Drug Use of Oxymorphone-Indiana, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64:443.
81. Reece A. Experience of road and other trauma by the opiate dependent patient: a survey report. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2008; 3:10.
82. Skurtveit S, Christophersen A, Grung M, Mørland J. Increased mortality among previously apprehended drunken and drugged drivers. *Drug Alcohol Depend*. 2002; 68:143.
83. Baewert A, Gombas W, Schindler S. Influence of peak and trough levels of opioid maintenance therapy on driving aptitude. *Eur Addict Res*. 2007; 13:127.
84. Taylor R, Budhram A, Lee D, Mirsattari S. Opioid-associated amnestic syndrome observed with fentanyl patch use. *CMAJ*. 2019; 191:E337.
85. Barash J, Somerville N, DeMaria A Jr. Cluster of an Unusual Amnestic Syndrome - Massachusetts, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017; 66:76.

- 86.** Barash J, Ganetsky M, Boyle K. Acute Amnestic Syndrome Associated with Fentanyl Overdose. *N Engl J Med.* 2018; 378:1157.
- 87.** Degenhardt L, Randall D, and Hall W. Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 105:9.
- 88.** Grönbladh L, Ohlund L, Gunne L. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1990; 82:223.
- 89.** Kreek M, Bart G, Lilly C, LaForge K, Nielsen D. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev.* 2005; 57(1):1–26.
- 90.** Yuferov V, Levran O, Proudnikov D, Nielsen D, Kreek M. Search for genetic markers and functional variants involved in the development of opiate and cocaine addiction and treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1187:184–207.
- 91.** Levran O, Yuferov V, Kreek M. The genetics of the opioid system and specific drug addictions. *Hum Genet.* 2012; 131(6):823–842.
- 92.** Bond C, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters betaendorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(16):9608–9613.
- 93.** Deb I, Chakraborty J, Gangopadhyay P, Choudhury S, Das S. Single-nucleotide polymorphism (A118G) in exon 1 of OPRM1 gene causes alteration in downstream signaling by mu-opioid receptor and may contribute to the genetic risk for addiction. *J Neurochem.* 2010; 112(2):486–496.
- 94.** Zhang Y, Wang D, Johnson A, Papp A, Sadee W. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J Biol Chem.* 2005; 280(38):32618–32624.
- 95.** Beyer A, Koch T, Schroder H, Schulz S, Hollt V. Effect of the A118G polymorphism on binding affinity, potency and agonist-mediated endocytosis, desensitization, and resensitization of the human mu-opioid receptor. *J Neurochem.* 2004; 89(3):553–560.
- 96.** Krosiak T, Laforge K, Gianotti R, Ho A, Nielsen D, Kreek J. The single nucleotide polymorphism A118G alters functional properties of the human mu opioid receptor. *J Neurochem.* 2007; 103(1):77–87.

97. Mague S, Isiegas C, Huang P, Liu-Chen L, Lerman C, Blendy J. Mouse model of OPRM1 (A118G) polymorphism has sex-specific effects on drug-mediated behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(26):10847–10852.
98. Huang P, Chen C, Mague S, Blendy J, Liu-Chen L. A common single nucleotide polymorphism A118G of the mu opioid receptor alters its N-glycosylation and protein stability. *Biochem J*. 2012; 441(1):379–386.
99. Ramchandani V, et al. A genetic determinant of the striatal dopamine response to alcohol in men. *Mol Psychiatry*. 2011; 16(8):809–817.
100. Mague S, Blendy J. OPRM1 SNP (A118G): involvement in disease development, treatment response, and animal models. *Drug Alcohol Depend*. 2010; 108(3):172–182.
101. Ray L, Barr C, Blendy J, Oslin D, Goldman D, Anton R. The role of the Asn40Asp polymorphism of the mu opioid receptor gene (OPRM1) on alcoholism etiology and treatment: A critical review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012; 36(3):385–394.
102. Oertel B, et al. A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J Biol Chem*. 2009; 284(10):6530–6535.
103. Kapur S, Sharad S, Singh R, Gupta A. A118g polymorphism in mu opioid receptor gene (oprm1): association with opiate addiction in subjects of Indian origin. *J Integr Neurosci*. 2007; 6(4):511–522.
104. Glatt S, et al. Evaluation of OPRM1 variants in heroin dependence by family-based association testing and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 90(2–3):159–165.
105. Levran O, Awolesi O, Linzy S, Adelson M, Kreek M. Haplotype block structure of the genomic region of the mu opioid receptor gene. *J Hum Genet*. 2011; 56(2):147–155.
106. Sturgess J, George T, Kennedy J, Heinz A, Muller D. Pharmacogenetics of alcohol, nicotine and drug addiction treatments. *Addict Biol*. 2011; 16(3):357–376.
107. Chong R, Oswald L, Yang X, Uhart M, Lin P, Wand G. The mu-opioid receptor polymorphism A118G predicts cortisol responses to naloxone and stress. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(1):204–211.
108. Hernandez-Avila C, Wand G, Luo X, Gelernter J, Kranzler H. Association between the cortisol response to opioid blockade and the Asn40Asp

polymorphism at the mu-opioid receptor locus (OPRM1). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003; 118B (1):60–65.

109. Wand G, et al. The mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) alters HPA axis activation induced by opioid receptor blockade. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 26(1):106–114.

110. Hernandez-Avila C, Covault J, Wand G, Zhang H, Gelernter J, Kranzler H. Population-specific effects of the Asn40Asp polymorphism at the mu-opioid receptor gene (OPRM1) on HPA-axis activation. *Pharmacogenet Genomics.* 2007; 17(12):1031–1038.

111. Ducat E, et al. Mu-opioid receptor A118G polymorphism in healthy volunteers affects hypothalamic-pituitary-adrenal axis adrenocorticotrophic hormone stress response to metyrapone [published online ahead of print April 20, 2011]. *Addict Biol.*

112. Shi Q, Cleeland C, Klepstad P, Miaskowski C, Pedersen N. Biological pathways and genetic variables involved in pain. *Qual Life Res.* 2010; 19(10):1407–1417.

113. Crystal H, et al. A C17T polymorphism in the mu opiate receptor is associated with quantitative measures of drug use in African American women. *Addict Biol.* 2012; 17(1):181–191.

114. Levran O, et al. Genetic susceptibility to heroin addiction: a candidate gene association study. *Genes Brain Behav.* 2008; 7(7):720–729.

115. Zhang H, et al. Association between two mu-opioid receptor gene (OPRM1) haplotype blocks and drug or alcohol dependence. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(6):807–819.

116. Zhang D, et al. Effect of mu-opioid receptor gene polymorphisms on heroin-induced subjective responses in a Chinese population. *Biol Psychiatry.* 2007; 61(11):1244–1251.

117. Nielsen D, et al. Genotype patterns that contribute to increased risk for or protection from developing heroin addiction. *Mol Psychiatry.* 2008; 13(4):417–428.

118. Huang W, Payne T, Ma J, et al. Significant association of ANKK1 and detection of a functional polymorphism with nicotine dependence in an African-American sample. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34:319–330.

119. Bierut L, Dinwiddie S, Begleiter H, et al. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, and habitual smoking. *Arch Gen Psychiatry.* 1998; 55:982–988.

120. Merikangas K, Stolar M, Stevens D, et al. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55:973–979.

121. Cadoret R, Troughton E, O'Gorman T, Heywood E. An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43:1131–1136.

122. Cadoret R, Yates W, Troughton E, Woodworth G, Stewart M. 1 Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52:42–52.

123. Tsuang M, Lyons M, Eisen S, et al. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 1996; 67:473–477.

124. Kendler K, Prescott C. Cocaine use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *Br J Psychiatry*. 1998; 173:345–350.

125. Kendler K, Prescott C. Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry*. 1998; 155:1016–1022.

126. Kendler K, Karkowski L, Neale M, Prescott C. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57:261–269.

127. Kendler K, Jacobson K, Prescott C, Neale M. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 160:687–695.

128. Levran O, et al. ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Hum Mol Genet*. 2008; 17(14):2219–2227.

129. Levran O, Peles E, Hamon S, Randesi M, Adelson M, Kreek M. CYP2B6 SNPs are associated with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction [published online ahead of print July 25, 2011]. *Addict Biol*.

130. Levran O, et al. Nerve growth factor beta polypeptide (NGFB) genetic variability: association with the methadone dose required for effective maintenance treatment. *Pharmacogenomics J*. 2012; 12(4):319–327.

131. Leri F, Zhou Y, Goddard B, Cummins E, Kreek M. Effects of high-dose methadone maintenance on cocaine place conditioning, cocaine self-administration, and

mu-opioid receptor mRNA expression in the rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(7):1462–1474.

132. Leri F, Zhou Y, Goddard B, Levy a, Jacklin D, Kreek M. Steady-state methadone blocks cocaine seeking and cocaine-induced gene expression alterations in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009; 19(4):238–249.

133. Peles E, Kreek M, Kellogg S, Adelson M. High methadone dose significantly reduces cocaine use in methadone maintenance treatment (MMT) patients. *J Addict Dis*. 2006; 25(1):43–50.

134. Montoya I, et al. Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75(1):34–48.

135. Ahmadi J, Kampman K, Oslin D, Pettinati H, Dackis C, Sparkman T. Predictors of treatment outcome in outpatient cocaine and alcohol dependence treatment. *Am J Addict*. 2009; 18(1):81–86.

136. Jayaram-Lindstrom N, Hammarberg A, Beck O, Franck J. Naltrexone for the treatment of amphetamine dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(11):1442–1448.

137. Beardsley P, Howard J, Shelton K, Carroll F. Differential effects of the novel kappa opioid receptor antagonist, JD_{Tic}, on reinstatement of cocaine-seeking induced by footshock stressors vs cocaine primes and its antidepressant-like effects in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 183(1):118–126.

138. Chefer V, Czyzyk T, Bolan E, Moron J, Pintar J, Shippenberg T. Endogenous kappa-opioid receptor systems regulate mesoaccumbal dopamine dynamics and vulnerability to cocaine. *J Neurosci*. 2005; 25(20):5029–5037.

139. Redila V, Chavkin C. Stress-induced reinstatement of cocaine seeking is mediated by the kappa opioid system. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 200(1):59–70.

140. Kreek M, LaForge K, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov*. 2002; 1(9):710–726.

141. Zhu B. Mechanistic explanation for the unique pharmacologic properties of receptor partial agonists. *Biomed Pharmacother*. 2005; 59(3):76–89.

142. Chartoff E, Sawyer A, Rachlin A, Potter D, Pliakas A, Carlezon W. Blockade of kappa opioid receptors attenuates the development of depressive-like behaviors induced by cocaine withdrawal in rats. *Neuropharmacology*. 2012; 62(1):167–176.

143. Picetti R, Caccavo J, Ho A, Kreek M. Dose escalation and dose preference in extended-access heroin self-administration in Lewis and Fischer rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012; 220(1):163–172.

144. Gieryk A, Ziolkowska B, Solecki W, Kubik J, Przewlocki R. Forebrain PENK and PDYN gene expression levels in three inbred strains of mice and their relationship to genotype-dependent morphine reward sensitivity. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010; 208(2):291–300.

145. Zhang Y, et al. Mu opioid receptor knockdown in the substantia nigra/ventral tegmental area by synthetic small interfering RNA blocks the rewarding and locomotor effects of heroin. *Neuroscience*. 2009; 158(2):474–483.

146. Οι Mitchell JM, et αι., Η δελτορφίνη Intra-VTA, αλλά όχι το DPDPE, προκαλεί προτίμηση θέσης σε αρουραίους που πίνουν αιθανόλη: οι διακριτοί μηχανισμοί DOR-1 και DOR-2 ελέγχουν την κατανάλωση και την ανταμοιβή της αιθανόλης . *Alcohol Clin Exp Res* , 2014. 38 (1): σ. 195–203.

147. Le Merrer J, et αι., Ανεξάρτητες από τον Ιππόκαμπο εξαρτώμενες και διευκολυνθείσες εξαρτώμενες από το Striatum συμπεριφορές σε ποντίκια που έχουν έλλειψη του δέλτα οπιούχου δέκτη . *Νευροψυχοφαρμακολογία* , 2013

148. Dripps IJ και Jutkiewicz EM, Delta Opioid Receptors και Modulation of Mood and Emotion . *Handb Exp Pharmacol* , 2017.

149. Nelson EC, et αι., Σύνδεση πολυμορφισμών OPRD1 με εξάρτηση από ηρωίνη σε μια μεγάλη σειρά ελέγχου περιπτώσεων . *Addict Biol* , 2012

150. Beer B, et αι., Σύνδεση πολυμορφισμών σε φαρμακογενετικά υποψήφια γονίδια (OPRD1, GAL, ABCB1, OPRM1) με εξάρτηση από οπιοειδή στον ευρωπαϊκό πληθυσμό: μελέτη περίπτωσης . *PLoS One* , 2013. 8 (9): σελ. e75359.

151. Randesi M, et αι., Παραλλαγές γονιδίων οπιοειδούς συστήματος σχετίζονται με μη εξαρτημένη χρήση οπιοειδών και εξάρτηση από ηρωίνη . *Drug Alcohol Depend* , 2016. 168 : σ. 164–169.

152. Auton A, et al., A global reference for human genetic variation. *Nature*, 2015. 526(7571): p. 68–74. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

153. Tsou CC, et al., DRD2 and ANKK1 genes associate with late-onset heroin dependence in men. *World J Biol Psychiatry*, 2017: p. 1–11. [PubMed] [Google Scholar]

154. Wang N, et al., Association between dopamine D2 receptor gene polymorphisms and the risk of heroin dependence. *Genet Mol Res*, 2016.
155. Hou QF and Li SB, Potential association of DRD2 and DAT 1 genetic variation with heroin dependence. *Neurosci Lett*, 2009. 464(2): p. 127–30.
156. Vereczkei A, et al., Multivariate analysis of dopaminergic gene variants as risk factors of heroin dependence. *PLoS One*, 2013. 8(6): p. e66592.
157. Wang J, et al., A 35.8 kilobases haplotype spanning ANKK1 and DRD2 is associated with heroin dependence in Han Chinese males. *Brain Res*, 2018.
158. Deng XD, et al., Association between DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphism and common illicit drug dependence: evidence from a meta-analysis. *Hum Immunol*, 2015.
159. Cheng Z, et al., Genome-wide Association Study Identifies a Regulatory Variant of RGMA Associated With Opioid Dependence in European Americans. *Biol Psychiatry*, 2018.
160. Nelson EC, et al., Evidence of CNH3 involvement in opioid dependence. *Mol Psychiatry*, 2016. 21(5): p. 608–14.
161. Li D, et al., Genome-wide association study of copy number variations (CNVs) with opioid dependence. *Neuropsychopharmacology*, 2015. 40(4): p. 1016–26.
162. Ripke S, Βιολογικές γνώσεις από 108 γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια . *Nature* , 2014. 511 (7510): σ. 421–7.
163. Zhou, H., Rentsch, C.T., Cheng, Z., Kember, R.L., Nunez, Y.Z., Sherva, R.M., Tate, J.P.,
164. Dao, C., Xu, K., Polimanti, R., Farrer, L.A., Justice, A.C., Kranzler, H.R., Gelernter, J., Veterans Affairs Million Veteran Program, 2020a. Association of OPRM1 functional
165. Zhou, H., Sealock, J.M., Sanchez-Roige, S., Clarke, T.K., Levey, D.F., Cheng, Z., Li, B., Polimanti, R., Kember, R.L., Smith, R.V., Thygesen, J.H., Morgan, M.Y., Atkinson, S.
166. R., Thursz, M.R., Nyegaard, M., Mattheisen, M., Børglum, A.D., Johnson, E.C., Justice, A.C., Palmer, A.A., McQuillin, A., Davis, L.K., Edenberg, H.J., Agrawal, A., Kranzler, H.R., Gelernter, J., 2020b. Genome-wide meta-analysis

of problematic alcohol use in 435,563 individuals yields insights into biology and relationships with other traits. *Nat. Neurosci.* 23 (7), 809–818.

167. D.M., Jiang, Y., Hughey, J.M., Turcot, V., Zhan, X., Gong, J., et al., 2019. Exome chip meta-analysis fine maps causal variants and elucidates the genetic architecture of rare coding variants in smoking and alcohol use. *Biol. Psychiatry* 85 (11),946–955
168. Cabana-Domínguez, J., Shivalikanjli, A., Fernándeز-Castillo, N., Cormand, B., 2019.
169. Genome-wide association meta-analysis of cocaine dependence: shared genetics with comorbid conditions. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 94, 109667.

