

## Pszichoaktív szerek hatása az immunrendszerre III.

RAFFAI GELLÉRT

**Absztrakt:** Az opioidok abúza rendkívül súlyos gazdasági, társadalmi és egészségügyi következményekkel jár. Ebben a tanulmányban szeretném bemutatni hogyan hatnak az opioidok az immunrendszer működésére, különös tekintettel a SARS-CoV-2 fertőzés kimenetelére. Az opioid függőség kezelése akár immunterápiás módon is megvalósulhat majd a jövőben, a tanulmány végén erről is röviden szó esik.

**Kulcsszavak:** opioidok, heroin, metadon, immunrendszer

### Az opioid-járványról röviden

Az Egyesült Államokban 2007 és 2015 között a heroint használók száma 3.730.000-ról 8.280.000-re nőtt, ebből 591.000 egyént minősítettek heroinfüggőnek. 2006 és 2015 között a heroin okozta halálozások növekedésének száma meghaladta a 600%-ot, 2.088-ról 12.989-re nőtt. Újabb, 2018-as adatok szerint, az Egyesült Államokban naponta 128 ember hal meg opioidok túladagolása miatt (CDC/NCHS, 2018). Az opioidokkal való visszaélés - beleértve a vényköteles fájdalomcsillapítókat (pl. túlszedés, vény hamisítása vagy jogosulatlan átadása), a heroint és a szintetikus opioidokat, mint például a fentanilt - súlyos válságot okozott az Egyesült Államokban, mely komoly hatással van a közegészségügyre, valamint a társadalmi és gazdasági jólétre. A Centers for Disease Control and Prevention becslése szerint a vényköteles opioidokkal való visszaélések teljes "gazdasági terhe" az Egyesült Államokban évi 78,5 milliárd dollár, ideértve az egészségügyi ellátás költségeit, a kieső termelékenységet, a szenvedélybetegek kezelését és a büntetés végrehajtás költségeit (Florence et al., 2013).

Az opioid-járvány, amely magában foglalja a heroin és a fentanil használatát, egyre nagyobb problémát jelent az Egyesült Államokban, részben ez felelős a nemrégiben meghirdetett nemzeti vészhelyzetéért. De hogyan jutottunk idáig?

Az 1990-es évek végén a gyógyszergyárak biztosították az orvosi közösséget, hogy betegek nem válnak függővé a vényköteles opioid fájdalomcsillapítóktól, így az egészségügyi szolgáltatók egyre nagyobb arányban kezdték őket felírni. Ez később a gyógyszerekkel való

visszaélésekhez vezetett, még mielőtt kiderült volna, hogy ezek a gyógyszerek valójában erősen addiktívak (Morone et al., 2013) (Van Zee, 2009). Az opioid túladagolás aránya növekedni kezdett. 2017-ben több mint 47.000 amerikai halt meg opioid túladagolás következtében, beleértve a vénköteles opioidokat, a heroint és az illegálisan előállított fentanilt, mely egy erős szintetikus opioid. Ugyanebben az évben az Egyesült Államokban becslések szerint 1,7 millió ember szenvedett valamilyen szerhasználati rendellenességben, mely a vénköteles opioid fájdalomcsillapítókhoz köthető és 652.000 ember szenvedett heroin használati rendellenességben.

Mit tudunk az opioid válságról?

- A krónikus fájdalomra opioidokat szedő betegek nagyjából 21–29 százaléka visszaél a felírt gyógyszerrel.
- 8 és 12 százalékuk között alakul ki opioid használati rendellenesség (Vowles et al., 2015).
- Becslések szerint 4–6 százalék azok száma, akik visszaélnak a vénköteles opioidokkal, és később heroinra „térnek át”.
- A heroint használók mintegy 80 százaléka először vénköteles opioidokkal élt vissza.

Az opioid-járvány közegészségügyi válsággá vált, mely pusztító következményekkel járt, ideértve az opioidokkal való visszaélések számának növekedését, a kapcsolódó túladagolásokat, valamint az újszülöttkori absztinencia szindróma növekvő előfordulását az a terhesség alatt történő visszaélések miatt. Az intravénás kábítószer-fogyasztás növekedése a fertőző betegségek, például a HIV és a hepatitis C terjedéséhez is hozzájárult (CDC/NCHS, 2018).

## Az opioidok biokémiája

Az opioidok a szervezetben található opioid receptorokon hatnak. Az agyban található opioid receptorokat biokémiai technikákkal fedezték fel, melyekkel kimutatták a radioaktívan jelölt opioid ligandumok specifikus kötődését. Három fő receptort azonosítottak, amelyeket a  $\mu$ ,  $\kappa$  és  $\delta$  betűkkel jelöltek. 1993-ban ezeket a receptorokat sikeresen klónozták. Jelenleg ezeket  $\mu$  opioid receptornak (MOR),  $\kappa$  opioid receptornak (KOR) és  $\delta$  opioid receptornak (DOR) nevezzük. Ezen receptorok endogén ligandumai az úgynevezett neuropeptidok: a  $\beta$ -endorfin (MOR), a dinamorfin (KOR) és a metionin-enkefalin (DOR). A neuropeptidok a hipofízisben és a hipotalamuszban termelődnek különböző kiváltó ingerek (orgazmus, fájdalom, fűszeres ételek, stressz stb.) hatására. Csökkentik a fájdalom érzetét és kellemes, ellazult vagy éppen gyönyör érzést idéznek elő. Elmondható, hogy ezek a fehérjék jelentős kereszt-affinitással rendelkeznek a többi receptor iránt is. Az exogén opioid morfin a legnagyobb affinitással a MOR iránt rendelkezik, de kisebb mértékben képes kötődni a többi receptorhoz is. A morfin fájdalomcsillapító és pszichoaktív hatásait, valamint a légzési depressziót és a gasztrointesztinális rendszer motilitását gátló káros hatásait a MOR közvetíti.

Az opioid receptorok endogén peptid ligandumaival ellentétben a morfin alkaloid, az ópiummákból kivont természetes anyag.

A heroin szintetikus diacetil-morfin. Míg az AIDS-járvány idején az intravénás kábítószer-fogyasztók többnyire heroint injektáltak, a későbbi laboratóriumi vizsgálatok során többnyire morfiummal modellezték az opioid-használatot. A morfinnal kapott eredmények jól általánosíthatók a heroinra, mivel a heroin deacetiláció útján morfinná metabolizálódik a szervezetünkben. Továbbá gyakorlati megfontolások is alátámasztják a morfium laboratóriumi használatát, mivel kevésbé lipofil, mint a heroin, így megkönnyítve az oldódást. Ezenkívül az amerikai klasszifikáció szerint a morfin Schedule 2. szer, míg a heroin Schedule 1.-be tartozik, így nehezebben beszerezhető. A morfinnal végezett kutatások eredményeit szintén szélesebb körben alkalmazhatóbbnak ítélték meg, mivel a morfint, de nem a heroint, betegek milliói használják terápiás célra (Eisenstein et al, 2019). Mivel mindkét vegyület fő célpontja a MOR, a morfinnal kapott eredményekről úgy gondolják, hogy közvetlenül alkalmazhatóak heroin abúzusra is, habár vannak bizonyítékok specifikus biológiailag aktív heroin-metabolitok képződésére is (Rossi et al., 1996). A naloxon és a naltrexon az opioid receptorok fő antagonistája. Mindkét szintetikus vegyület kötődik mind a három opioid receptorhoz. Egyes kutatók  $\beta$ -funaltrexamint ( $\beta$ -FNS) is használnak, amely egy másik szelektív MOR antagonistá. A Narcan® a kereskedelemben forgalmazott naloxon márkanéve. Nagyobb az affinitása a MOR iránt, mint a morfinnak, ezért képes a morfint leszorítani az MOR-ról anélkül, hogy a receptor jelátvitelét aktiválná. A morfiummal való kísérletezés nehézsége, hogy már rövid expozíció után is az állatok fizikai függőséget alakíthatnak ki a gyógyszerrel szemben. Mivel a gyógyszer felezési ideje egerekben és patkányokban, csakúgy, mint az emberben, több órás tartományba esik, amikor egynél több, akut expozíció hatását kívánják tesztelni, különböző morfin beadási stratégiákra van szükség, melyekkel elkerülhető az elvonási tünetek kialakulása.

Az opioidok megvonásának számtalan élettani hatása van, amelyek minden bizonnyal befolyásolhatják az immunválaszt is. Állatokban a krónikus morfin szint fenntartásra több megközelítést alkalmaznak: napi többszöri injekciót, lassan felszabaduló morfinpelletek vagy az ozmotikus minipumpák használatát. A lassan felszabaduló pelleteket nitrocellulóz-mátrix alkalmazásával állítják elő, amely 7 napig lassan adagolja a gyógyszert. Csak a mátrixot tartalmazó placebo-pelletek és az antagonistát felszabadító naltrexon-pelletek is kaphatók. A pelleteket műtéti úton, szubkután a gerinc melletti bőrzsobbe ültetik be hasonló módon, mint az ozmotikus minipumpák esetén. A morfin és más hasonló opioidok alkalmazásának további nehézsége, hogy a folyamatos expozíció „toleranciához” vezet a gyógyszerek fájdalomcsillapító hatásaival szemben. Az immunológiai toleranciához hasonlóan az opioid-tolerancia azt is jelenti, hogy az állat már nem reagál a gyógyszerre, vagy kevésbé reagál az opioid adott dózisára. Érdekes módon a tolerancia nem fejlődik ki az opioidok konstipációt okozó hatásaival szemben. Kérdéses, hogy létezik-e tolerancia az opioidok immunmoduláló hatásaival szemben (Eisenstein et al, 2019).

Számos tanulmány kimutatta, hogy szoros kapcsolat van a neuroendokrin és az immunrendszer között. A korábbi kutatások szerint sokféle opioid receptor található az immunsejteken. Az idegrendszer felszabadíthat olyan opioid peptideket, amelyek

kötődhetnek az immunsejtek sejtmembránjában található opioid receptorokkal és így szabályozhatják az immunfunkciókat. Sőt, az immunsejtek a neuroendokrin rendszert módosító opioid peptidek szekréciójával is regulálhatják az immunválaszt. Korábban azt hitték, hogy az opioidok gátolják az immunrendszer működését, de a legújabb kutatások szerint kettős hatást gyakorolhatnak (Liang et al., 2016).

## Az opioid-abúzus és az immunrendszer kapcsolata

1986-ban gammasugárral irradiáltak morfinfüggő patkányokat, és megállapították, hogy a patkányok immunsejtjeinek pusztulásával megváltozhat az opiát megvonási jelenség. Ebben a kísérletben a krónikus morfiumkezelést megelőzően vagy azt követően végzett sugárzás a naloxonnal jelentősen csökkentette az opiát-megvonási szindrómát. Ezért feltételezések szerint az opiátoktól való függőség részben kapcsolatban állhat az immunrendszerrel (Dafny et al., 1986). A kábítószerrel való kontrollvesztett visszaélés, különösen a súlyos függőség kialakulása fontos közegészségügyi és társadalmi probléma. A heroint, a morfiumot és más opiát fájdalomcsillapítókat még mindig gyakran abuzálják a világon.

Az opiát függők több szervi elégtelenségben szenvednek. Az immunfunkció károsodása a legsúlyosabb és a leggyakoribb szövődmények egyike. Akár kísérleti állatoktól, akár emberektől származó veleszületett immunsejtekkel végzett in vitro vizsgálatok, illetve a kísérleti állatokon végzett in vivo vizsgálatok bizonyították, hogy az opiátokkal történő visszaélés gátolja a veleszületett immunitást, mely fokozza a bakteriális fertőzések iránti hajlamot (Yeager et al., 1995) (Yokota et al., 2000).

Sok kutató és klinikus dolgozik újszerű terápiás szerek felfedezése érdekében, melyek az opioidok káros hatását csökkenthetik vagy megelőzhetik az opioid-függőség, tolerancia kialakulását. A heroin függőség kezelésére a hatvanas évek közepén vezették be a metadon fenntartó kezelést [methadone maintenance treatment (MMT)]. Hatékony módszer a heroin függő betegek kezelésére, és évek óta széles körben alkalmazzák (McLachlan et al., 1993). Olaszországban egy tanulmány az immunrendszer működését vizsgálta kezeletlen heroin függők és volt heroin függő betegek között, akik hat hónapja kaptak metadon vagy buprenorfin fenntartó kezelést. A kutatás biztató megfigyelése, hogy a heroin függő betegek immunrendszeri rendellenességei a metadonnal és buprenorfinnal végzett kezeléssel szinte normális értékre állíthatók vissza (Sacerdote et al., 2018).

Azonban a hosszú távú MMT vagy magasabb metadon dózis befolyásolhatja az immunrendszer működését, súlyosbítva ezáltal a szisztémás gyulladás következményeit, későbbi idegrendszeri gyulladásokat és károsodásokat okozhat, de még így is jelenleg ez a legjobb alternatíva. A hosszú távú metadon kezelésben részesülő betegek csoportjában az IL-1 $\beta$ , IL-6 és IL-8 proinflammatorikus citokinek szintje szignifikánsan magasabb, mint az egészséges emberekben. Az IL-1 $\beta$  szignifikánsan korrelált a metadon fenntartó terápia

időtartamával, a plazma TNF- $\alpha$  és IL-6 szintje pedig szignifikánsan korrelált a napi metadon adagjával (Chan et al., 2015).

## COVID-19 és az opioidok

Az opioid nem csak bakteriális, hanem virális fertőzésekre is hajlamosíthat. Napjaink meghatározó vírusa a SARS-CoV-2. A COVID-19 és az opioid használati rendellenesség két olyan szindróma, amelyek jelentős közegészségügyi veszélyt hordoznak magukban. Az epidemiológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy a pandémia alatt megnövekedett a SARS-CoV-2-vel fertőzött opioid használati rendellenességben szenvedők halálozási aránya. Például kimutatták, hogy a kábítószer-fogyasztási rendellenességekben, különösen a közelmúltban előforduló opioid használati zavarokban szenvedőknél nagyobb a COVID-19 előfordulási aránya és a fertőzés rosszabb kimenetelű (nő a halálozás és a kórházi kezelés kockázata) (Wang et al., 2020).

Az opioid használati zavarokkal élők immunszuppresszióját évek óta gyanítják. Egyes adatok azt mutatják, hogy az opioid használati rendellenességekben szenvedőknél nő a fertőzések előfordulása. Korábbi vizsgálatok szerint az opioidok komplex hatással vannak az immunrendszerre. Úgy tűnik, hogy egyes opioidok, például a morfin és a fentanil immunszuppressziót okoznak, és növelik a tüdőgyulladás kockázatát; mások, például a buprenorfin és az oxikodon, fokozhatják az immunválaszt. Alacsony dózis és egyes opioidok rövid távú, ideiglenes alkalmazása stimulálhatja az immunsejteket és a szervezet védekezését. Klinikailag nyilvánvaló, hogy az opioid használati rendellenességben és krónikus használóknál nagyobb a fertőzések, különösen a légúti megbetegedések kockázata. Az interakciónak ez a bonyolultsága nemcsak opioid-függő, hanem a behatás időtartamától is függ (Ataei et al., 2020).

Az immunrendszer opioid modulációja súlyosbíthatja a betegséget vagy fokozhatja a terápiás hatásokat a COVID-19 betegség során. Az immunrendszer ezen modulációját és terápiás potenciálját befolyásolhatja a szerek alkalmazásának krónikus jellege is. Szisztematikus in vitro vizsgálat kimutatta, hogy az opioidok, például a morfin, elnyomják a sejtes immunválaszt és a bakteriális fertőzésre adott választ; ezt a megállapítást epidemiológiai vizsgálatok is igazolták (Ataei et al., 2020).

Ezzel szemben a kodein, az oxikodon, a diamorfin és a metadon nem gyakorolt mérhető hatást az immunrendszerre. Egy másik kutatás szerint, a morfin apoptózist indukál az immunsejtekben, továbbá a tímusz és a lép atrófiájához, valamint a B és T limfociták proliferációjának gátlásához vezet. Más vizsgálatok szerint az ópium immunszuppresszív szerként jelent meg, és csökkent leukocita aktivitást okoz. Ezt a hatást ellensúlyozhatja a naltrexon injekciója. Az in vitro vizsgálatok és az állatmodellek nem tudnak meggyőző bizonyítékot szolgáltatni az opioidok emberi immunrendszerre gyakorolt hatásáról. Bár nincs közvetlen klinikai bizonyíték az opioidok káros hatására, az epidemiológiai vizsgálatok

általában igazolják az opioidok immunszuppresszív hatását és a fertőzés súlyosbodására való hajlamot légzőszervi megbetegedésekben. Az ópium csökkenti a limfociták mitogén válaszát. Továbbá leírták, hogy károsítja szervezetünk első védelmi vonalát a baktériumok ellen azáltal, hogy csökkenti a makrofágok, a neutrofilek, a nem specifikus citotoxikus T-sejtek, az NK sejtek és a dendritikus sejtek számát, így növelve a bakteriális fertőzések kockázatát. Egyes tanulmányok azt sugallják, hogy bizonyos mu-receptor agonistaként ható gyógyszerek általában immunszuppressziót okoznak, míg az antagonisták általában fokozzák az immunfunkciókat, vagy csekély hatást gyakorolnak azokra. Régóta úgy gondolják, hogy az opioidok által kiváltott immunmoduláció közvetlenül az immunsejteken, a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) tengelyen keresztül, vagy mindkét mechanizmus kombinációján keresztül valósul meg. A HPA aktiválására vonatkozó bizonyítékok jelenleg nem elegendők, és bizonyos fajfüggőséget mutatnak (Ataei et al., 2020).

Összességében feltételezhető, hogy az opioidok nagy dózisban és több hónapon át történő használata elnyomja az immunrendszer működését, ami ronthatja a COVID-19 szervi fázisának prognózisát, mely a tüdő léghólyagocskák endotéliumának károsodásával jár és bakteriális felülfertőződéshez vezethet.

Az opioidok légzés depresszív hatása ismert, és sok opioid használati rendellenességben szenvedő ember alkalmazza az opioidokat inhalációs úton, mely hajlamosíthat légúti fertőzésekre, mint például a SARS-CoV-2-re. Ezenkívül köztudott, hogy az opioidok csökkenthetik a ventilációt, valószínűleg azáltal, hogy csökkentik a medulláris légzőközpontok érzékenységét és válaszkészségét a hipoxiára és a hiperkapniára, rontva a COVID-19 tüdőt érintő fázisát (Ataei et al., 2020).

Ezenkívül az opioid használati rendellenességben szenvedő betegek különféle társadalmi-gazdasági tényezők miatt, például az egészségügyi ellátáshoz és a támogató szolgáltatásokhoz való hozzáférés hiánya, a lakhatási instabilitás, a rossz egészségi állapot és az opioidok együttes használatából fellépő zavarok miatt nem tarthatják be a szociális távolságtartást és más megelőző intézkedéseket. A fent említett körülmények növelik ennek a populációnak a fogékonyságát a SARS-CoV-2 fertőzésre (Ataei et al., 2020). Ezért további kutatásokra van szükség a társadalmi-gazdasági körülményeket illetően, amelyek növelik a fertőzés kockázatát és a potenciális immunmodulációt az opioidok használata miatt ebben a populációban.

Bár az opioidok által okozott immunszuppresszió megkönnyítheti a vírusok bejutását a szervezetbe, és káros mellékhatásokkal járhat, amelyek növelhetik a komorbiditást, a legújabb tanulmányok kimutatták, hogy a gyulladós kaszkád és a citokin vihar szindrómák ronthatják leginkább e betegek prognózisát. A citokin vihart a legsúlyosabb COVID-19 betegeknél dokumentálták. Különböző citokinek, például IL-2, IL-7, IL-, 10 és TNF- $\alpha$  magas szintjét mérték a COVID-19-ben szenvedő kritikus állapotú betegek szérumában. A citokinek magas koncentrációja a súlyosság markerének tekinthető ezeknél a betegeknél. A hiper-gyulladós szindróma többszervi elégtelenséghez és halálhoz vezethet. Tehát az immunszuppresszió, amely lassítja a gyulladós folyamatot, védő szerepet játszhat egyes COVID-19-ben szenvedő betegekben. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a Janus-kinázoknak létfontosságú

szerepük van a citokin-jelátvitelben, így a Jak-aktivitás gátlása ígéretes stratégia lehet az immunrendszer gátlására. Beszámoltak arról, hogy a JAK-gátlók, mint például a baricitinib, befolyásolják a gyulladást és a sejtek vírussal való fertőződését, és elnyomják az interleukinok termelését COVID-19-ben (Ataei et al., 2020). Az opioidok, például a morfin akut alkalmazása szintén versenyben áll a SARS-COV2 kötődésével az angiotenzin II receptorokhoz, és elnyomja az interleukin termelést. E tanulmány szerzői az opioidok protektív szerepe javasolják. Azonban az opioidok krónikus alkalmazásának pontos hatása az angiotenzin II kötődésére és az interleukin szintre még nem bizonyított. Egyértelmű, hogy az opioid használati rendellenességben szenvedő betegek hajlamosabbak súlyos COVID-19 betegség kialakulására (Wang et al., 2020).

Bár a COVID-19 különböző fázisai között jelentős átfedés fordulhat elő az egyes betegeknél, az opioidok hatása vagy akár a javasolt kezelések is eltérőek lehetnek az egyes szakaszokban. Például a vírusellenes szerek használata a vírus terjedésének korlátozására hasznosabb, ha a korai fázisokban alkalmazzák őket. Az immunszuppresszív kezelési módok, például az anti-interleukin (IL)-6, Tocilizumab alkalmazása előnyös a COVID-19 tüdőgyulladásban és az IL-6 túltermelésben szenvedő betegeknél. Az anti-interleukin (IL) -1 vagy a kortikoszteroidok alkalmazásának bizonyos előnyei vannak a második és a harmadik fázisban. Úgy tűnik, hogy az opioidoknak eltérő hatása van az immunrendszer gátlásában és a citokin felszabadulás modulálásában (Ataei et al., 2020). Az opioid típusától és az alkalmazás krónikusságától függően az opioid használati rendellenességben szenvedők másképp reagálhatnak a SARS-COV2 fertőzésre a COVID-19 betegség különböző fázisaiban. Klinikailag tekintve az opioid használati rendellenesség növelheti a betegség szövődményeit és súlyosságát, vagy éppen modulálhatja a citokin viharokat, és így előnyös lehet. Az eddig rendelkezésre álló epidemiológiai bizonyítékok azonban azt jelzik, hogy az opioid használati rendellenességben szenvedő betegek gyakrabban fertőződnek meg SARS-CoV-2-vel, és a fertőzés is súlyosabb lefolyású (Wang et al., 2020). Jelenleg nehéz megkülönböztetni, hogy az opioid függőség társbetegségei vagy immunológiai hatása okozza-e a COVID-19 súlyosabb lefolyását az opioid használati rendellenességben szenvedő betegeknél. Még a társadalmi-gazdasági állapotok kontrollálásakor is az opioid használati rendellenességben szenvedő betegek rosszabb kimenetelűek lesznek az opioidok fiziológiai és immunológiai hatása miatt.

Amint azt korábban említettük, az opioid használati rendellenességben szenvedő embereken végzett vizsgálatok kimutatták, hogy az opioidok következetesen immunszuppressziót okozhatnak, ideértve a sejtes immunitás csökkenését és a T-sejtek genetikai károsodását. Ezenkívül az opioid függőség buprenorfinnal, metadonnal, naltrexonnal történő kezelése szintén szabályozhatja az immunválaszt. Például az opioid használati rendellenességben szenvedő betegek immunrendszerének gátlása normalizálódhat, ha áttér a beteg hosszú távú metadon kezelésre. Ennek megfelelően egy randomizált klinikai vizsgálat arról számolt be, hogy mind a metadon, mind a részleges mu agonisták, például a buprenorfin, aktiválhatják az immunrendszert azoknál az embereknél, akik heroint használnak (Ataei et al., 2020). Egy nemrégiben készült tanulmány, amely a COVID-19 kockázatait vizsgálja szerhasználati rendellenességekben szenvedőknél, azt jelzi, hogy az opioid használati rendellenesség

kezelésére használt gyógyszereknek nem volt szignifikáns hatása a betegek COVID-19 kockázatára (Wang et al., 2020).

A világvárvány során a kezeléshez való hozzáférés hiánya, valamint a társadalmi elszigeteltség együtt növelheti az ember sérülékenységét a visszaesés és a túlادagolás iránt.

Összefoglalva, az opioidok nagy dózisban és több hónapon át történő használata elnyomhatja az immunrendszer működését, és befolyásolhatja a COVID-19 prognózisát. Felvetődött azonban, hogy az immunszuppresszió védő szerepet is játszhat a COVID-19 fertőzés során. Azonban fontos megjegyezni, hogy az opioidokat krónikusan terápiásan alkalmazókat vagy az opioidokkal visszaélő betegeket klinikai szempontból sebezhető csoportnak kell tekinteni.

## Vakcinákkal a heroin függőség ellen

A heroin függők számára korlátozott kezelési módok állnak rendelkezésre. Az opioidokkal való visszaélés legtöbb farmakológiai kezelése magában foglalja a kevés mellékhatással járó opioid-gyógyszerek (OMT) szabályozott alkalmazását, mint például a metadont és újabban a buprenorfint önmagában vagy naloxonnal együtt. Habár hatékony, az OMT program betartási aránya jelentősen változik, és az OMT-t befejező vagy abbahagyó heroin-használók relapszusának aránya magasabb, mint azoknak, akik más opioidokkal élnek vissza. Ezenkívül a kezeléshez való hozzáférés és a kábítószer-elterelés problémát jelent az opioid-alapú kezelési lehetőségeknél. Így sokféle kezelésre és gyógyszerre van szükség az egyes függők igényeinek kielégítésére. A hagyományos gyógyszeralapú kezelések ígéretes kiegészítése az immunfarmakoterápia, mely során az antitestek a droghoz kötődnek, és megakadályozzák az anyag átjutását a vér – agy gáton. A vakcináció által indukált antitestek (aktív immunizálás) vagy monoklonális antitestek (passzív immunterápia) „kinetikailag szekvesztrálják” az opioidokat a perifériás keringésből, és ezáltal az agy helyett a vérben koncentrálnak őket. Az is elképzelhető, hogy ez a szekvesztrálás elmozdítja az opioid koncentráció gradienst a vér-agy gátban, ami elősegíti az opioidok agyból a vérbe történő kiáramlását. Mivel az opioidok túl kicsik ahhoz, hogy az immunrendszer felismerje őket, az opioid-alapú haptén konjugálható egy hordozófehérjéhez és vakcinaként felhasználható olyan antitestek előállítására, amelyek képesek felismerni a haptént, valamint a heroint és / vagy más opioidokat. A heroin agyi opioid receptorokhoz jutásának megakadályozásának nagy nehézségét az okozza, hogy a heroin egy nagyon rövid felezési idejű (2–6 perc) prodrug. Kezdeti fő metabolitja, a 6-acetil-morfin (6-AM) szintén könnyen bejut az agyba, és szintén nagy affinitással rendelkezik a  $\mu$ -opioid receptor iránt. Ahhoz, hogy egy heroin vakcina hatékony legyen, antitest termelést kell kiváltania, mely antitestek mind a heroint, mind annak metabolitjait megcélozzák. Két különböző heroin vakcina stratégia ismert. Az első olyan metabolikusan stabil vegyületeken (mint a morfin) alapuló haptének antitesteket indukálnak, amelyek kötődnek a morfinhoz és a 6-AM-hez, de korlátozottabban képesek keresztreakcióba lépni a heroinnal. Az ilyen típusú



haptén stabil változata, ahol a C-6 észter amiddá alakítják. Léteznek metabolikusan instabil például heroinon alapuló haptének, amelyek olyan poliklonális antitesteket idéznek elő, amelyek különálló antitestpopulációt tartalmaznak, amelyek külön-külön reagálnak morfinnal, 6-AM-mel vagy heroinnal. Az ilyen típusú haptén kémiai instabilitása labilis észtercsoportok jelenlétének köszönhető a C-3 és C-6 pozíciókban. Mivel azonban ez a típusú haptén instabil, várhatóan korlátozott az eltarthatósága, mivel az oltóanyag gyártása és tárolása során lebomolhat. Mindkét stratégia olyan antitesteket indukál, amelyek korlátozottan képesek reakcióba lépni más, jelenleg abuzált opioidokkal, például a kodeinnel és az oxikodonnal. Ezért kifejlesztettek egy új, harmadik típusú haptént, 1 (6-AmHap, N - ((7S, 7aR, 12bS) -7-acetamido-3-metil- 2,3,4,4a, 5,6,7,7a- oktahidro-1H-4,12-metanobenzofuro- [3,2-e] izokinolin-9-il) -3-(trilitio) -propánamid), amely egy stabil haptén. Kimutatták, hogy haptén nemcsak a heroin és metabolitjait, hanem a vénköteles kábítószer, például a hidromorfon és az oxikodon ellen is hat (Sulima et al., 2018).

## Összefoglalás

A tanulmány célja annak bemutatása volt, hogy az opioidok hogyan hatnak az emberi szervezetre, különösen az immunrendszerre. Az opioidok egy része gyógyszerek, másik része utcai heroinhasználat valamint illegális fentanil formájában kerülhet fogyasztásra. A krónikus opioid használat immunszuppresszió kialakulásához vezet, mely hajlamosíthat fertőzésekre. Ezen túl a hatóanyagcsoport komoly függőséget alakít ki, amely különösen súlyossá teheti a szerfogyasztás következményeit.

A tanulmány elkészítésében hatalmas segítséget nyújtott dr. Bencze Dóra immunológus.

## Irodalomjegyzék

Ataei, M., Shirazi, F.M., Lamarine (2020): A double-edged sword of using opioids and COVID-19: a toxicological view. *Subst Abuse Treat Prev Policy*, 15, 91.

CDC/NCHS (2018): National Vital Statistics System, Mortality. US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

Chan, Y. Y., Yang, S. N., Lin, J. C., Chang, J. L., Lin, J. G., Lo, W. Y. (2015): Inflammatory response in heroin addicts undergoing methadone maintenance treatment. *Psychiatry research*, 226, 1, 230-234.

Dafny, N., Pellis, N. R. (1986): Evidence that opiate addiction is in part an immune response. Destruction of the immune system by irradiation-altered opiate withdrawal. *Neuropharmacology*, 25, 8, 815–818.

Eisenstein, T. K. (2019): The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Front. Immunol*, 10, 2904.

Eisenstein, T. K., Hilburger, M. E. (1998): Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. *Journal of neuroimmunology*, 83, 1–2, 36–44.

Florence, C. S., Zhou, C., Luo, F., Xu, L. (2016): The Economic Burden of Prescription Opioid Overdose, Abuse, and Dependence in the United States in 2013. *Med Care*, 54, 10, 901-906.

Liang, X., Liu, R., Chen, C., Ji, F., & Li, T. (2016): Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. *Translational perioperative and pain medicine*, 1, 1, 5–13.

McLachlan, C., Crofts, N., Wodak, A., Crowe, S. (2013): The effects of methadone on immune function among injecting drug users: a review. *Addiction*, 88, 2, 257–263.

Morone, N. E., Weiner, D. K. (2013): Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education. *Clin Ther*, 35, 11, 1728-1732.

Rossi, G. C., Brown, G. P., Leventhal, L., Yang, K., Pasternak, G. W. (1996): Novel receptor mechanisms for heroin and morphine-6 $\beta$ -glucuronide analgesia. *Neurosci Lett*, 216, 1–4.

Sacerdote, P., Franchi, S., Gerra, G., Leccese, V., Panerai, A. E., Somaini, L. (2008): Buprenorphine and methadone maintenance treatment of heroin addicts preserves immune function. *Brain, behavior, and immunity*, 22, 4, 606–613.

Sulima, A., Jalah, R., Antoline, J., Torres, O. B., Imler, G. H., Deschamps, J. R., Beck, Z., Alving, C. R., Jacobson, A. E., Rice, K. C., & Matyas, G. R. (2018): A Stable Heroin Analogue That Can Serve as a Vaccine Hapten to Induce Antibodies That Block the Effects of Heroin and Its

Metabolites in Rodents and That Cross-React Immunologically with Related Drugs of Abuse. *Journal of medicinal chemistry*, 61, 1, 329–343.

Van Zee, A. (2009): The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. *Am J Public Health*, 99, 2, 221-227.

Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., van der Goes, D. N. (2015): Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*, 156, 4, 569-576.

Wang, Q. Q., Kaelber, D. C., Xu, R., Volkow, N. D. (2020): COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Mol Psychiatry*, 1.

Yeager, M. P., Colacchio, T. A., Yu, C. T., Hildebrandt, L., Howell, A. L., Weiss, J., et al. (1995): Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology*, 83, 3, 500–508.

Yokota, T., Uehara, K., Nomoto, Y. (2000): Intrathecal morphine suppresses NK cell activity following abdominal surgery. *Canadian journal of anaesthesia*, 47, 4, 303–308.