

ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ Οπιοειδών υποδοχείς κανναβιοειδών «αποδοχείς»

Η επιστημονική προσέγγιση της αποπoinικοποίησης της χρήσης των ελαφρών ναρκωτικών, κάνναβης και κοκαΐνης, είναι αναγκαία για την ουσιαστική τοποθέτηση του προβλήματος στα πραγματικά του πλαίσια, πέρα από μύθους και σκόπιμα ή μη καλλιεργούμενες ψευδαισθήσεις.

Τον τελευταίο καιρό, πολλά ακούγονται και γράφονται από πολλούς ειδικούς και ειδήμονες, από άσχετους, αλλά και από επίσημα πολιτικά πρόσωπα, σχετικά με τη χρήση και αποπoinικοποίηση των ελαφρών ναρκωτικών, ή πιο σωστά μη ναρκωτικών ουσιών, της κάνναβης και της κοκαΐνης και ακόμη περισσότερο της ελεύθερης πώλησής τους.

Οι υποστηρικτές της παραπάνω πρότασης πιστεύουν ότι έτσι θα καταπολεμηθεί η μάστιγα των ναρκωτικών, που τα τελευταία χρόνια έχει πάρει φοβερές διαστάσεις και, κυρίως, στις μικρές ηλικίες. Το επιχείρημα είναι ότι το χασίσι δεν προκαλεί σωματική εξάρτηση, εθισμό.

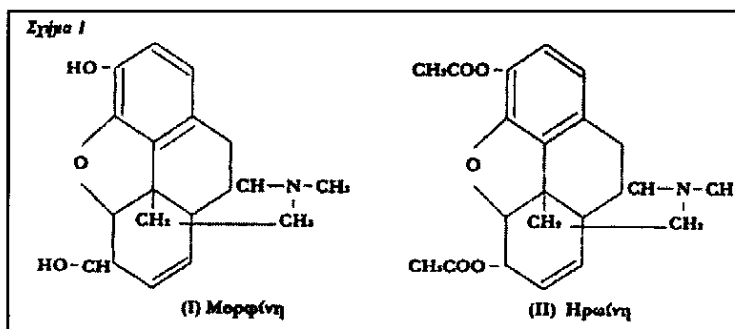
Αν και αυτό δεν είναι και τόσο σίγουρο, όπως θα δούμε παρακάτω, αφού και μόνο το γεγονός ότι το 30% και πλέον των τοξικομανών στην ηρωίνη άρχισαν με χασίσι, και ότι το 90% των κοκαΐνομανών, μετά από προσπάθεια αποτοξίνωσης, ξαναγύρισαν στην κοκαΐνη, είναι πιστεύουμε ένας πολύ ισχυρός λόγος για να μην υποστηρίζεται κάτι τέτοιο «ελαφρά τη καρδία».

Άλλωστε, ας μην ξεχνούμε τους ατομικούς κινδύνους, που δημιουργούν οι ουσίες αυτές που περιέχονται στην κάνναβη, όπως χασισικές ψυχώσεις, εκρηκτικές επιθετικές τάσεις κ.ά., και σε περιπτώσεις στέρησης, εγκεφαλική στέρηση (το άτομο αισθάνεται ότι κάτι του λείπει, δεν το ξεχνά ποτέ). Είναι σίγουρο ότι το άτομο που χρησιμοποιεί χασίσι, στη διάρκεια της δράσης του (4-6 ώρες) και μετά, βυθίζεται σ'ένα ύπνο τόσο βαρύ που δεν ξυπνά ακόμα και με πολύ ισχυρά ερεθίσματα (διάρκειας μέχρι και 6 ωρών) και είναι εκτός παραγωγικής - κοινωνικής δραστηριότητας, με τεράστιο κοινωνικό κόστος.

Αλλά ας δούμε το ποσοστό του 30% των χρηστών των ελαφρών ναρκωτικών, που αποδεδειγμένα «πέφτουν» στα σκληρά ναρκωτικά, κυρίως στην ηρωίνη. Η ηρωίνη (τύπος II) είναι το διακετυλιωμένο παράγωγο της μορφίνης (I) (σχ. 1.), με αναλγητικά ενέργεια, σχεδόν, τριπλάσια της μορφίνης. Το ημισυνθετικό

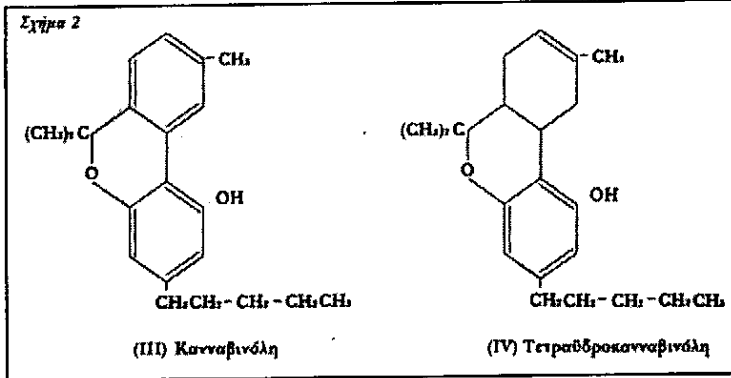
Άντα Καραλιώτα, Γιάννης Καραλιώτας

Χημικοί - Φαρμακοποιοί



αυτό προϊόν, μαζί με τα φυσικά παράγωγα κωδεΐνη, θηβαΐνη, τα ημισυνθετικά, υδρομορφόνη, ετορφίνη, κ.ά. και τα συνθετικά μεπεριδίνη, μεθαδόνη κ.ά. ανήκει στα λεγόμενα οπιοειδή, μια και η μητρική ύλη είναι το όπιο, ο αποξηραμένος οπός που τρέχει από τις τομές που γίνονται στις άγουρες κωδιές της παπαρούνας της υπνοφόρου (Μήκων η υπνοφόρος - *Papaver Somniferum*).

Στην άλλη όχθη, του χασισιού και της μαριχουάνας, τα δραστικά συστατικά είναι η κανναβινόλη (III) και η τετραϋδροκανναβινόλη (IV) κ.ά. (σχ. 2).



Οι ουσίες του οπίου δρουν συνδεόμενες με ειδικούς υποδοχείς, τους οπιοειδείς, στα κύτταρα του ΚΝΣ και προκαλούν αποτελέσματα που μιμούνται τη δράση ενδογενών πεπτιδικών νευροδιαβιβαστών, όπως οι ενδορφίνες. Αλληλεπιδρούν με τους ειδικούς αυτούς υποδοχείς, πάνω στις μεμβράνες ορισμένων κυττάρων του ΚΝΣ και του γαστρεντερικού σωλήνα, μέσω τριών, κυρίως, οικογενειών υποδοχέων, που χαρακτηρίζονται από τα ελληνικά γράμματα μ, κ, σ. Επίσης, γνωστοί υποδοχείς είναι και οι τύπου δ, που σχετίζονται με τη συμπεριφορά και το αίσθημα της ευφορίας.

Η μορφίνη και τα υπόλοιπα οπιούχα είναι καθαρά ναρκωτικά και έχουν διάφορες επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, ειδικότερα στον εγκέφαλο, μεταξύ των οποίων προκαλούν, υπνηλία, ευφορία, νάρκη, αναλγησία, καταστολή αναπνευστικής λειτουργίας, καταστολή αντανακλαστικών του βήχα, μύση, εμετό, χρόνια δυσκοιλιότητα, αναστολή της απελευθέρωσης ορμονών, διανοητική σύγχυση κτλ.

Το πρώτο ερώτημα, λοιπόν, είναι γιατί η μορφίνη και η ηρωίνη σε τελευταία ανάλυση, μια και είναι η κύρια ουσία των χρηστών, έχουν μια τέτοια ισχυρή επίδραση στον εγκέφαλο.

Βρέθηκε ότι και οι δυο ουσίες ενώνονται με τους υποδοχείς, που αναφέρθηκαν παραπάνω, και έτσι δίνεται το πρώτο σήμα στα εγκεφαλικά κύτταρα να ανταποκριθούν.

Το δεύτερο και πιο παράξενο ερώτημα είναι γιατί τα εγκεφαλικά κύτταρα να διαθέτουν τέτοιου είδους υποδοχείς, για ουσίες που προέρχονται από τη φύση.

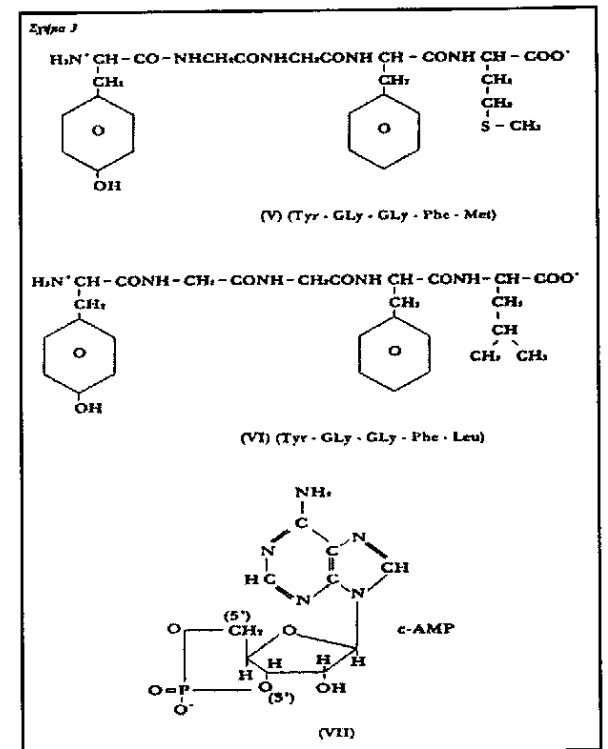
Το μυστήριο αυτό λύθηκε το 1975 από τον John Hughes, που ανακάλυψε ότι ο εγκέφαλος από μόνος του συνθέτει μικρά πεπτιδία -ορμόνες, με δομή παρόμοια της μορφίνης. Δύο από τα πεπτιδία αυτά εί-

ναι η μεθειονίνη - εγκεφαλίνη V και η λευκίνη - εγκεφαλίνη (met - enkephalin VI, Leu - enkephalin). Τα νευροπεπτιδία αυτά έχουν μια ποικιλία δράσεων. Εμποδίζουν π.χ. την εντερική κινητικότητα και τη ροή του αίματος στη γαστρεντερική περιοχή. Αυτό εξηγεί τη χρόνια δυσκοιλιότητα των μορφινομανών. Παίζουν ένα πολύ σπουδαίο ρόλο στην αίσθηση του πόνου (κάτι σαν μπλοκάρισμα του πόνου). Αυτό αποδεικνύεται από το γεγονός ότι σε περιπτώσεις υπαρξής πόνου, οι συγκεντρώσεις τους στο αίμα είναι υψηλότερες από τις συνήθεις καταστάσεις. Επίσης, παίζουν ένα ρόλο στην ψυχική διάθεση και διανοητική υγεία.

Σε αντίθεση με τη μορφίνη, η διάρκεια δράσης των εγκεφαλινών είναι σχετικά μικρή, γιατί μετά τη σύνδεσή τους με τους κυτταρικούς υποδοχείς καταστρέφονται από ειδικά ένζυμα του εγκεφάλου, ενώ για τη μορφίνη - ηρωίνη και όλα τα οπιοειδή δεν υπάρχει ανάλογος ενζυμικός μηχανισμός καταστροφής. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα εγκεφαλικά κύτταρα να είναι ενεργοποιημένα για μεγάλο χρονικό διάστημα, όσο φυσικά είναι το διάστημα δράσης της μορφίνης - ηρωίνης, 4-6 ώρες περίπου. Η συνεχής όμως και μεγάλης διάρκειας βιολογική δράση έχει σαν αποτέλεσμα τον εκφυλισμό των κυττάρων.

Πολλοί ερευνητές προσπαθούν να κατανοήσουν γιατί τέτοιες ουσίες προκαλούν εξάρτηση. Μελέτες με καλλιέργειες κυττάρων έχουν καταλήξει, σχεδόν, σ'ένα μηχανισμό για την ανοχή και εθισμό των οπιούχων.

Κανονικά, όταν ο κυτταρικός υποδοχέας συνδέεται με τις εγκεφαλίνες, δίνεται σήμα να ελαττωθεί η παραγωγή ενός χημικού αγγελιοφόρου, του 3', 5' κυκλικού ανδενυλικού οξέος c - AMP (VII) (σχ. 3).



Το c-AMP είναι παρόν σ' όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα και παίζει ένα ρόλο - κλειδί στον έλεγχο των βιολογικών διεργασιών. Η σύνθεση του ρυθμιστικού αυτού μορίου από του ATP καταλύεται από την αδενολική κυκλάση, ένα ένζυμο συνδεδεμένο με την κυτταρική μεμβράνη. Εκεί φτάνει το πρώτο σήμα (μήνυμα). Η σύνθεση του c-AMP επιταχύνεται από την ακολουθούμενη υδρόλυση του PPI. Το c-AMP με τη σειρά του μεταφέρει το μήνυμα (δεύτερο) και ενεργοποιεί εξειδικευμένες κινάσες, που με τη δράση τους ρυθμίζουν τη δραστηριότητα διαφόρων ενζύμων. Το μήνυμα σταματά αν υδρολυθεί το c-AMP σε AMP.

Η ελάττωση του c-AMP βοηθά τελικά το μπλοκάρισμα του πόνου και ανυψώνει την ψυχική κατάσταση του ατόμου, με μια διάρκεια όσο και η διάρκεια του μπλοκαρίσματος των υποδοχέων από τις εγκεφαλίνες.

Όταν όμως επιδρά η μορφίνη στα κύτταρα αυτά, λόγω της μεγάλης διάρκειας του μπλοκαρίσματος, αυτά απευαισθητοποιούνται. Έτσι, δεν προκαλείται ελάττωση του c-AMP και τα κύτταρα συμπεριφέρονται σαν να μην υπάρχει μορφίνη. Αυτό οδηγεί σε μια ανάγκη παρουσίας μεγαλύτερης ποσότητας μορφίνης για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα. Έτσι, ο εθισμός και η ανάγκη προοδευτικής αύξησης των ουσιών αυτών, φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα βιοχημικών αντιδράσεων στο κύτταρο. Αλλά, ας γυρίσουμε στους υποδοχείς.

Έχει αποδειχτεί ότι η μορφίνη και η ηρωίνη συνδέονται με όλους τους τύπους των υποδοχέων. Και οι υποδοχείς μ συνδέονται με την υπερνωτιαία αναλγησία, την καταστολή του αναπνευστικού συστήματος, την ευφορία, τη σωματική εξάρτηση. Οι υποδοχείς κ με υπερνωτιαία αναλγησία, καταστολή, μύση. Οι σ με δυσφορία, ψευδαισθήσεις, ψυχωσεομιμητικές δράσεις και οι δ με συμπεριφορά και ευφορία. Από τους υποδοχείς αυτούς, οι τύπου μ έχουν πολύ μεγάλη συγγένεια με τη μορφίνη - ηρωίνη, οι δ και κ καλή και οι σ μέτρια.

Επειδή πολλοί θεωρούν «ανώδυνη» τη χρήση του χασισιού, πιστεύουμε ότι είναι σκόπιμο ν' αναφερθεί εδώ η δράση των κανναβιοειδών, με κύριο αντιπρόσωπο την τετραυδροκανναβινόλη (THC), μια και αυτή είναι η κύρια ένοχος. Προκαλεί, λοιπόν, αρχικά ευφορία που ακολουθείται από υπνηλία και χαλάρωση. Αναστέλλει τη βραχυχρόνια μνήμη και τη νοητική δραστηριότητα και εμποδίζει τις κινητικές δραστηριότητες που απαιτούν επιδεξιότητα, όπως π.χ. η οδήγηση αυτοκινήτου. Αυξάνει την όρεξη, προκαλεί ξηροστομία, οπτικές ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις, επίταση της αισθητικής δραστηριότητας, αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης, ερυθρότητα στον επιπεφυκότα. Σε μεγαλύτερες δόσεις αναπτύσσεται τοξική ψύχωση, και μετά από συνεχιζόμενη συχνή χρήση, ανοχή και ελαφρά σωματική εξάρτηση και σε μεγάλες δόσεις έχουμε σοβαρότερες διαταραχές στο χρόνο -χώρο, την αντίληψη αντικειμένων (παράμορφωση αντικειμένων), διαταραχές στην προσωπικότητα (διπλασιασμός), εκρηκτικούς θυμούς, αίσθημα απώλειας βάρους (το άτομο πετάει, αιωρείται, κολυμπάει).

Αν ανατρέξει κανείς τώρα στα συμπτώματα που

εμφανίζουν οι χρήστες ηρωίνης και χασισιού, διαπιστώνει ότι πολλά από αυτά είναι κοινά, και αβίαστα βγαίνει το συμπέρασμα ότι διεγείρουν -ενεργοποιούν κοινούς υποδοχείς. Η ευφορία, το κοινότερο σύμπτωμα των χρηστών, συνηγορεί στο ότι διεγείρονται οι μ υποδοχείς. Με τις ψευδαισθήσεις και τη δυσφορία αντίστοιχα οι δ και οι σ υποδοχείς, και εκείνο που φαίνεται είναι θέμα αναλογικό, κατά τι ποσοστό δηλ. διεγείρουν το κάθε είδος υποδοχέων τα διάφορα οπιούχα και κανναβιοειδή, και ανάλογα να δημιουργείται πάλι ποσοστιαία εξάρτηση ή εθισμός.

Περισσότερες λεπτομέρειες δεν είναι του παρόντος, συνοπτικά όμως εκείνο που προκύπτει είναι ότι και τα κανναβιοειδή μπλοκάρουν τους αντίστοιχους υποδοχείς. Αυτό μπορεί να στηριχθεί σε δύο, κυρίως, λόγους.

- Στο γεγονός ότι η εξειδίκευση των ουσιών αυτών, που δρουν μέσω του c-AMP, δεν οφείλεται στο αποτέλεσμα του ερεθίσματος, που είναι κοινό για όλες (η μεταβολή της συγκέντρωσης του c-AMP), ούτε σε εκλεκτική δράση του c-AMP, που είναι ενιαία (η ενεργοποίηση των κινάσων των πρωτεϊνών), αλλά στους υποδοχείς που υπάρχουν στα κύτταρα - στόχους κάθε ουσίας. Και για να μπλοκαριστούν οι διάφοροι τύποι των υποδοχέων, θα πρέπει η ουσία να έχει την κατάλληλη διαμόρφωση στο χώρο, κατάλληλο κέντρο σύνδεσης.

- Αν συγκριθούν οι δύο βασικοί τύποι της μορφίνης και της κανναβινόλης, βλέπει κανείς ότι η δομή τους είναι σχεδόν όμοια. Έχουν περίπου το ίδιο μέγεθος (απόσταση δακτυλίων) χαρακτηριστικά αιθυλενοξειδικής γέφυρας, υδροξύλια και πλευρικές αλυσίδες. Και αν η διαμόρφωση των δυο πεπτιδίων είναι τέτοια ώστε να συνδέονται με τους υποδοχείς των οπιοειδών, (προφανώς με επαγόμενη προσαρμογή), γιατί όχι με τα κανναβιοειδή που μοιάζουν και περισσότερο με τα οπιούχα;

Ο λόγος, προφανώς, που ίσως δεν προκαλείται ο ίδιος βαθμός εθισμού, είναι ότι τα κανναβιοειδή έχουν μικρότερη συγγένεια με τους υποδοχείς μ και κ, ενώ αντίθετα μεγάλη με τους σ και δ και επηρεάζουν λιγότερο ευαίσθητες περιοχές (υπερνωτιαία αναλγησία, από δω ξεκίνησε η χρήση της μορφίνης). Και έτσι, δεν είναι καθόλου σίγουρο, όταν τα ανάλογα κύτταρα απευαισθητοποιηθούν από τη συχνή χρήση της κάνναβης, ότι δε θα γεννηθεί η ανάγκη των χρηστών για περισσότερη ευχαρίστηση, ικανοποίηση, και επομένως συχνότερη χρήση. Και αυτό είναι σίγουρο για άτομα ελαττωμένης αντίστασης - θέλησης και αδύναμου χαρακτήρα, ότι δηλ. θα προχωρήσουν στο επόμενο βήμα. Επομένως, δικαιολογείται απόλυτα ότι το 30% των χρηστών χασισιού, οδηγείται στην ηρωίνη.

Τα ναρκωτικά είναι πολύ σοβαρό και με τρομερές προεκτάσεις πρόβλημα, με βαρύτατο κοινωνικό κόστος. Πιστεύουμε ότι η απελευθέρωση, η ελεύθερη χρήση της κάνναβης, με όποια μορφή και αν εφαρμοστεί, δεν το λύνει. Κάτι που δεν έγινε και σ' άλλες χώρες που εφαρμόστηκε ή τείνει να εφαρμοστεί ή μελετάται το θέμα κτλ. Χρειάζεται μια επαναστατική πρωτοβουλία, αυτή της ελεύθερης χορήγησης της ηρωίνης (δωρεάν, από ειδικές υπηρεσίες), στους απο-

δεδειγμένα χρήστες ναρκωτικών. Είτε λειτουργήσουν ειδικά κέντρα χορήγησης, είτε νοσοκομεία ή κέντρα υγείας (τώρα έχουμε παντού) επανδρωμένα με το κατάλληλο και προπαντός υπεύθυνο προσωπικό, θα μπορούν οι χρήστες να προμηθεύονται δωρεάν τη δόση τους, κάθε ένα ή δυο μέρες (είναι θέμα ειδικών). Αυτό, ίσως, οδηγήσει και σιγά - σιγά στην απεξάρτηση, μια και ο χρήστης θα συνειδητοποιήσει ότι η δόση θα είναι καθορισμένη και όχι ανά 6-10 ώρες που τη ζητάει ο οργανισμός του. Πιστεύουμε ότι είναι σωστό, ότι είναι αναγκαίο πια, να αντιμετωπίζονται οι άνθρωποι αυτοί ως ασθενείς, όπως γίνεται με τον καθένα μας όταν προστρέχει στο νοσοκομείο.

Είναι σίγουρο ότι όσο και αν κοστίζει αυτό το πρόγραμμα - παράλληλα μ' αυτά που υπάρχουν, τα κέντρα απεξάρτησης, ενημέρωσης κτλ. - θα είναι πολύ «φθηνότερο» απ' ό,τι είναι τώρα. Δεν ξέρουμε τα αποτελέσματα του πειράματος που άρχισε το 1970 στη Νέα Υόρκη, αλλά αυτό τον καιρό (Φλεβάρης '98) στην Ελβετία («Ημερησία» της 19.2.98) η κυβέρνηση αποφάσισε να εκδώσει διάταγμα, με βάση το οποίο το κράτος θα χορηγεί ηρωίνη τους τοξικομανείς, φυσικά υπό την επίβλεψη ιατρών. Σκοπός του διατάγματος είναι η σταδιακή αποτοξίνωση των ηρωινομανών, που στην Ελβετία εκλαμβάνονται ως ασθενείς και όχι σαν μιάσματα της κοινωνίας. Τριετής μελέτη έδειξε, εξάλλου, ότι η παροχή ηρωίνης μπορεί να βελτιώσει την υγεία του ασθενούς, να περιορίσει την εγκληματικότητα και να εξοικονομήσει στο δημόσιο σημαντικά κεφάλαια. Το πείραμα κόστισε περίπου 35 δολάρια ανά άτομο την ημέρα, απέφερε όμως κέρδος 70 δολαρίων την ημέρα, αφού μειώθηκε ο αριθμός των ερευνών για εγκλήματα, οι κρατήσεις στις φυλακές και η περίθαλψη των ασθενών σε δημόσια νοσοκομεία.

Η απόφαση αυτή, ταυτίζεται απόλυτα με την πρότασή μας, πρόταση που ίσως να έχει διατυπωθεί και από άλλους, χωρίς όμως μέχρι σήμερα να έχει εξετασθεί από τους αρμόδιους σοβαρά, μια πρόταση που αν εφαρμοστεί σωστά και με τη δέουσα προσοχή και ευαισθησία θα λύσει μακροπρόθεσμα το πρόβλημα αυτό. Δεν επεκτεινόμαστε και δεν αναφερόμαστε λεπτομερειακά στα υπέρ και τα κατά αυτού του προγράμματος. Άλλοι πιο ειδικοί θα τα εκτιμήσουν και θα αποφασίσουν.

Ίσως, όμως, αυτό αποδειχτεί τελικά η μόνη ριζική λύση. Γιατί αν εκλείψει το ενδιαφέρον των εμπόρων, μια και η δόση θα χορηγείται δωρεάν στους ήδη χρήστες, αρχίζει η κατάσταση να δυσκολεύει, μια και η προσπάθεια των εμπόρων θα είναι τώρα η απόκτηση νέων πελατών, που με μια σωστή ενημέρωση και μέτρα πρόληψης είναι δυνατόν να αποτύχει. Χρειάζεται να εξαφανιστεί το «κίνητρο». Δύσκολο έργο. Αλλά πολύ δυσκολότερο για όλους μας, να ακούει και να διαβάζει κάθε ημέρα «βρέθηκε νεκρός, νεκρή, από υπερβολική χρήση ηρωίνης ο..., η..... ετών 19, 20, 25...».

Βιβλιογραφία:

- Principles and applications of organic and biological chemistry (Caret - Deniston - Topping).

- Principles of biochemistry (Lehninger - Nelson - Cox. Second Edition).
- Βιοχημεία (Lubert Stryer. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης 1994).
- Βιοχημεία (Ι. Γεωργιάτσου, 6η έκδοση).
- Τοξικομανία - Προβλήματα και αλήθειες (Α. Δαβαρούκα - Γ. Σουρέτη).
- Φαρμακολογία (R. Harvey - P. Champe - M. Mycek - S. Gertner - M. Parper. Επιμέλεια μετάφρασης Ι. Παπαδόπουλος -Γ. Παπαδόπουλος).
- Μαθήματα φαρμακογνωσίας (Χ. Σουλελέ).
- Οργανική χημεία (Γ. Βάρβογλη).
- Βιοχημεία (P. Karlson).