
De endogena opioidernas effekt på blodtrycket

HEIDI NYMAN OCH MARJA-LEENA NURMINEN

Det endogena opioidsystemet består av ett antal opioidpeptider och receptorer i centrala nervsystemet och i perifera vävnader. Det endogena opioidsystemet har en synnerligen mångsidig roll; det deltar i smärtuppfattningen, regleringen av kroppstemperaturen, födointaget, andningen, beteendet, utsöndringen av hypofyshormon och i det kardiovaskulära systemet. På senare tid har man hittat nya endogena opioidpeptider, endomorfiner och nociceptinet, vilka i kardiovaskulära studier med försöksdjur visat sig ha en kraftig verkan på blodtrycket.

ENDOGENA OPIOIDER OCH OPIOID RECEPTORER

Det finns opioida peptider och receptorer i centrala nervsystemet, främst i olika områden av hjärnan. Opioidreceptorer har även konstaterats perifert i olika vävnader bland annat i hjärtat, blodkärl och binjuremärget [1,2]. De endogena opioidfamiljerna är endorfinerna, enkefalinerna och dynorfinerna. Alldeles i slutet av 1990-talet hittades en ny opioidgrupp endomorfinerna [3]. En endogen opioid som upptäcktes i mitten av 1990-talet är nociceptin [4].

Det är närmare tre årtionden sedan man kunde konstatera opioidreceptorer i centrala nervsystemet. I undersökningarna hittades receptorerna före de endogena liganderna [5]. Opioidreceptorerna har klassificeras till μ (mu), δ (delta) och κ (kappa). Det finns även subtyper av dessa receptorer. Dessutom har man under 1990-talet hittat en ny receptor ORL_1 (opioid like receptor 1) som är lik opioidreceptorerna men har andra egenskaper [4]. Opioidreceptorerna är mycket homogena. Aminosyrasekvensen för mu-, delta- och kappareceptorerna är lika till tvåtredje delar [4]. Opioidreceptorerna är G-proteinkopplade membranreceptorer med sju membransegment med extracellulär N-terminal och intracellulär C-terminal [6]. Vid receptoraktivering inhiberas adenylcyklas [7]. Receptorligander-

na är sällan specifika för en enda receptor. Ligandkoncentrationen är en avgörande faktor i frågan om selektiviteten [8]. Av figur 1 framgår vilka de opioidareceptorerna är och deras främsta endogena agonister.

De endogena opioiderna är en mycket heterogen grupp av peptider. De flesta endogena opioiderna uppvisar en del likheter i peptidstruktur och har likadan aminoterminal sekvens [9] men skiljer sig i distribution, syntes, utsöndring och verkningsmekanism [10]. Nociceptin skiljer sig från övriga opioider i struktur och verkningsmekanism eftersom den inte binder till de klassiska opioidreceptorerna utan till ORL_1 -receptorn. ORL_1 är olik de övriga opioidreceptorerna då den inte inhiberas av naloxon som är en antagonist för de övriga receptorerna [11]. Receptorn har hittats i centrala nervsystemet bland annat i basala ganglierna, cortex och ryggmärgen samt i perifera vävnader hos möss och råttor [4].

FÖRFATTAREN

MK Heidi Nyman gjorde denna studie som fördjupande forskningsprojekt vid Helsingfors universitets medicinska fakultet. MD Marja-Leena Nurminen, Läkemedelsverket, var handledare för projektet.

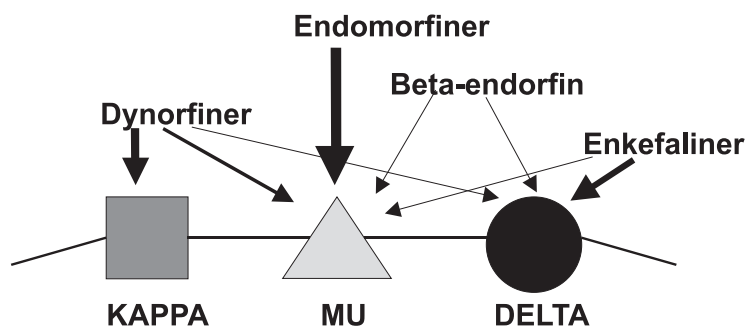
Till endorfinfamiljen hör trikontapeptiderna alfa- och betaendorfin som spjälkes upp från förstadiet preproopiomelanocortin [1]. Endorfinerna hittas främst i hypofysen men också i annan hjärnsubstans och i perifera områden [2]. Enkefalinerna är pentapeptider som isolerats från grishjärnor och man har påvisat två olika enkefaliner: metionin-enkefalin och leucin-enkefalin [12]. Enkefalinerna härstammar från preproenkefalin A [1]. Enkefalinerna utsöndras perifert från binjuremärgen, som är den främsta källan för cirkulerande enkefaliner men de utsöndras också från hjärnan och sympatiska nervändor [13,14]. Man tror att enkefalinpeptider möjligen finns med i samma vesiklar som katekolaminerna i binjuremärgen och utsöndras samtidigt som dessa. [15]. Heptadekapeptiden dynorfin härstammar från prodynorfin. Dynorfin finns i olika delar av hjärnan, speciellt i hypotalamus samt i mellan hjärnan [16]. De nyligen upptäckta tetrapeptiderna endomorf 1 och endomorf 2 betraktas som endogena ligander för mu-receptorerna [17]. Endomorfina finns i flera hjärnområden, bland annat i talamus, hypotalamus, striatum och frontala cortex [3]. En annan ny opioidpeptid nociceptin (orphanin Q) är en heptadekapeptid, vars aminosyrasekvens skiljer sig från de övriga endogena opioiderna. Förstadiet prepronociceptin innehåller också en annan aktiv peptid, nocistatin, som antagoniserar nociceptin [18] (FIGUR 1).

DE ENDOGENA OPIOIDERNAS KARDIOVASKULÄRA EFFEKTER

Det endogena opioidsystemet kan delta i reglering av blodtryck och regionalt blodflöde. I centrala nervsystemet finns det opioidreceptorer i hjärnstammens kardiovaskulära nuclei som reglerar blodomloppet i bland annat hypotalamus och i ryggmärgens dorsala horn [19]. Förutom i centrala nervsystemet har man konstaterat opioidreceptorer perifert i bland annat blodkärlens glatta muskulatur [20], blodkärlsendotel [21], nervus vagus och sympatiska nervändor [12] samt i binjuror [22].

KARDIOVASKULÄRA EFFEKTER VID PERIFER ADMINISTRATION AV OPIOID

Det finns flera undersökningar som visar att perifera injektioner med opioider ger hypotension och bradykardi [10]. Blodtryck och pulssänkning kan ses både hos anesteserade och oanesteseerade djur.

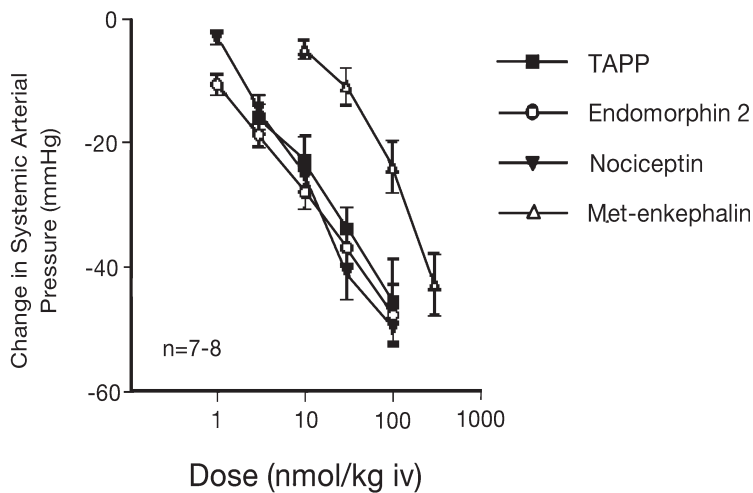


FIGUR 1: Kappa-, mu- och delta receptorerna och deras opioidagonister. Den tjockaste pilen för respektive receptor hänvisar till dess främsta agonist. Mu-receptorns främsta agonister är endomorf 1 och endomorf 2. Främsta liganderna för delta receptorn är enkefalinerna men även beta endorfin binder till delta receptorn. Kappa receptorns främsta ligander är dynorfinerna.

Morfin intravenöst i anesteserad råtta orsakar snabbt fall av blodtryck [23, 24]. Det är känt att morfin frigör histamin, och man kunde tänka sig att orsaken är en verkningsmekanism. Eftersom undersökningar gjorts med antihistaminer som inte kan blockera responsen, är denna mekanism osannolik. Bilateral vagotomi förändrar morfins effekt till hypertension, vilket tyder på att morfins blodtryckseffekt sker via afferent aktivitet i nervus vagus. Den hypertensiva responsen kan bero på att katekolaminer frigörs från binjuremärgen, vilket inte konstateras i undersökning med råttor [23] men ses i undersökningar med katt och hund [24].

När de nyaste endogena opioiderna, mu-agonisterna endomorfina, administreras intravenöst i anesteserad råtta, sjunker det systemiska artärtrycket dosrelaterat [25], vilket framgår av figur 2. Dessutom minskar hjärtats minutvolym och den totala perifera resistensen. Naloxon inhiberar effekten [25]. Endomorfina har också vasorelaxerande effekt i aortaringar hos råttor med verkan på endotelnivå [26]. Vasodilationseffekten kan blockeras med en NO-synteshämmare, vilket alltså tyder på att vasodilationen sker via kväveoxidverkan [27].

Intravenöst administrerade delta agonister som enkefaliner sänker blodtrycket till följd av en blodtryckshöjande respons i oanesteseerade djur [28,29]. Det sker även en bradykardi-respons som en direkt effekt av enkefali-



FIGUR 2: Vid perifer administration sker en sänkning av det systemiska artärtrycket. Av figuren framgår dosrelaterade kurvor som jämför sänkningen av det systemiska artärtrycket vid iv-injektioner av D-[Ala2]endomorf 2 (TAPP), endomorf 2, nociceptin och Met-enkefalin (25).

nerna och inte sekundärt till blodtrycksökningen. Det ökade blodtrycket beror på den perifera vaskulära resistensen antingen genom centralt medierad sympatisk tonus eller vasokonstriktion men centrala nervsystemets verkan kan inte totalt uteslutas [28]. Enkefalin och beta endorfin frigör katekolaminer, så dessa kan även vara orsaken till hypertension [29].

Undersökning med intravenös administration av mu- och kappa agonister i oanesteseerade får höjer omedelbart blodtrycket. Kappa agonisten höjer också pulsen via sympatikusaktivering [30]. Beta endorfin som administreras intravenöst till anestesierade råttor orsakar också hypertension. En undersökning visar dock att kappa agonist orsakar hypotensiv respons hos anestesierade råttor, vilket medieras via aktivering av perifera receptorer i binjuremärgen [31].

Perifert administrerat nociceptin orsakar vasodilatation samt sänkning av det systemiska artärtrycket och pulsen [32]. Naloxon kan inte förhindra effekten, men bilateral cervical vagotomi gör det, vilket tyder på att effekterna sker indirekt via det autonoma nervsystemet. Bradykardin anses uppstå via parasympatikus och hypotensionen på grund av inhiberande verkan på sympatikus [33] (FIGUR 2).

KARDIOVASKULÄRA EFFEKTER VID CENTRAL ADMINISTRATION AV OPIOID

Undersökningar med central administration av opioider innebär injektioner i olika hjärnområden. Man har föreslagit att delta receptorer i främre delen av hjärnan ger hypertension och mu-receptorer i bakre delen av hjärnan hypotension [34]. Ytterligare har det föreslagits om att delta receptorer vid tredje ventrikeln skulle reglera blodtrycket, medan mu-receptorer vid fjärde ventrikeln i sin tur skulle reglera pulsen [35]. Intracerebroventrikulär administration av mu- eller delta agonist i oanesteseerad hare orsakar dosrelaterad förhöjning av blodtryck [36]. Också intracerebroventrikulär mu-agonist och delta agonist i vaken råtta ökar blodtrycket dosrelaterat utan direkt effekt på pulsen. Naloxon inhiberar responsen medan en selektiv delta antagonist inte gör det [37]. Detta tyder på att mu-receptor är den som har betydelse i kardiovaskulär kontroll av blodtryck. En mu-agonist orsakar förhöjning av blodtrycket med ökad sympatikusaktivitet i njurarna och ökad mängd plasmakatekolaminer [38]. Mu-receptorerna i hypothalamus anses aktivera sympatoadrenomedullära systemet och inducera ökade doser av katekolaminer i plasma. Centralt administrerad kappa agonist dynorfin däremot ger hypotension och bradykardi [8]. I anestesierad råtta orsakar dock också mu-agonist centralt hypotension och takykardi om den administreras i stora doser [39]. Injektioner i oanesteseerad rattas hjärnventriklar eller nucleus ger också hypotension och bradykardi för mu-, kappa- och delta receptorer [19].

Avslutningsvis kan konstateras att flera undersökningar visar att aktivering av mu- och delta receptorerna ansvarar för blodtryckshöjande och kappa receptorn för blodtryckssänkande respons då opioiderna administreras centralt.

FÖRÄNDRINGAR HOS OPIOIDER OCH RECEPTORER VID HYPERTENSION JÄMFÖRT MED NORMOTENSION

Hypertension associeras med förändringar i det endogena opioidsystemet. Koncentrationerna av endogena opioider är olika i vävnader hos normotensiva och hos hypertensiva råttor [40]; också distributionen av opioida receptorer har samband med hypertensionen hos spontant hypertensiva (SHR) råttor [41]. Också hos patienter med essentiell hypertension har man uppmätt förhöjda nivåer

av betaendorfin i plasma jämfört med normotensiva patienter [42] men även minskade nivåer betaendorfin och leucin enkefalin i plasma har rapporterats [43]. Opioidpeptidernas koncentration ökar och det endogena opioidsystemet aktiveras vid kardiovaskulär stress [10]. Baroreceptorreflexen är en av de viktigaste mekanismerna genom vilken centrala nervsystemet reglerar den perifera kardiovaskulära funktionen, och opioiderna blockerar främst baroreceptorreflexerna. Opioidsystemet kan delta i den centrala baroreflexkontrollen [44].

Undersökningar visar att deltareceptorer deltar i blodtrycksregleringen av SHR-råttor eventuellt genom det sympatiska nervsystemet [45] och delta-receptorerna har visats vara av större betydelse än mu-receptorerna i det centrala nervsystemet vid hypertension hos SHR-råttor [41]. Opioidantagonisterna stöder också opioidsystemets medverkan vid hypertension eftersom centralt administrerad antagonist sänker blodtrycket i SHR-råttor och saknar effekt i normotensiva Wistar-Kyoto (WKY) råttor [24]. Kappa antagonist höjer trycket i SHR-råttor, vilket tyder på att kappaopioidsystemet hämmar hypertensionen [46].

Man har också visat att opioidreceptorer aktiveras under allvarlig hemorragi i oanesteterade råttor, vilket resulterar i sympatikus inhibering och hypotension [47]. Av alla dessa ovanstående beslutat kan man dra slutsatsen att det endogena opioidsystemet kan vara delaktigt i patofysiologin vid hypertension.

SLUTSATSER

Som sammanfattning kan konstateras att det endogena opioidsystemet är av betydelse i blodtryckskontrollen samt delaktigt vid hypertension. Vid perifer administration av opioider sker främst en hypotensiv respons via autonoma nervsystemet för att parasympatikus aktiveras och sympatikus dämpas. Opioidreceptorer i blodkärlsendotelet medierar vasodilatation, vilket också leder till hypotension. De hypertensiva resultat som erhållits, kan förklaras med ökad utsöndring av katekolaminer. De främsta orsakerna till en del motstridiga resultat anses bero på t.ex. djurart, anestesi och opioidens selektivitet i fråga om receptorerna [44, 48]. Vid central administration av opioider är det mu- och delta-receptor agonisterna som ansvarar för en blodtryckshöjande respons och kappa-receptorantagonisterna för blodtryckssänkande respons. Också vid central administration är det autonoma nervsystemet och katekolaminerna som är av betydelse.

MK HEIDI NYMAN
KANTELEVÄGEN 7 A 7
00420 HELSINGFORS
heidi.nyman@helsinki.fi

MD MARJA-LEENA NURMINEN
LÄKEMEDLESVERKET
MANNERHEIMVÄGEN 166
PB 55
00301 HELSINGFORS
marja-leena.nurminen@nam.fi

REFERENSER

1. Sirén A-L, Feuerstein G. The opioid system in circulatory control. *News Physiol Sci* 1997;7:26-30
2. Johnson M, Mitch W, Wilcox C. The cardiovascular actions of morphine and the endogenous opioid peptides. *Progr Cardiovasc Dis* 1985;27:435-50
3. Champion HC, Zadina JE, Kastin AJ, Hackler L, Ge LJ, Kadowitz PJ. The endogenous mu-opioid receptor agonists endomorphins 1 and 2 have novel hypotensive activity in the rabbit. *Biochem Biophys Res Comm* 1997;235:567-70
4. Henderson G, McKnight AT. The orphan opioid receptor and its endogenous ligand - nociceptin/orphanin FQ. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:293-300
5. Snyder SH, Childers SR. Opiate receptors and opioid peptides. *Annu Rev Neurosci* 1979;2:35-64
6. Stanasila L, Massotte D, Kieffer BL, Pattus F. Expression of delta, kappa and mu human receptors in *Escherichia coli* and reconstitution of the high-affinity state for agonist with heterotrimeric G proteins. *Eur J Biochem* 1999;260:430-8
7. Meunier JC. Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *Eur J Pharmacol* 1997;340:1-15
8. Rabkin S, Redston M. Cardiovascular effects of centrally administered opioid peptides considering their opioid receptor agonist properties. *J App Cardiol* 1987;2:403-29
9. Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin A. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature* 1997;386:499-502
10. Feuerstein G, Sirén A-L. The opioid system in cardiac and vascular regulation of normal and hypertensive states. *Circulation* 1987;74:125-9
11. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Molsand C, Alvinerie P, Butour JL, Guillemot JC, Ferrara P, Monsarrat B, Mazarguil H, Vassart G, Parmetier M, Costentin J. Isolation and structure of the endogenous opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature*;1995;377:532-5
12. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975;258:577-9
13. Schaz K, Stock G, Simon W, Schlor KH, Unger T, Rockhold R, Ganten D. Enkephalin effects on blood pressure, heart rate and baroreceptor reflex. *Hypertension* 1980;2:395-407
14. Bellet M, Elghozi JL, Meyer P, Pernollet MG, Schmitt H. Central cardiovascular effects of narcotic analgesics and enkephalins in rats. *Br J Pharmacol* 1980;71:365-9
15. Yang HYT, Hexum T, Costa E. Opioid peptides in adrenal gland. *Life Sci* 1980;27:1119-25

16. Rabkin SW. Comparative effects on blood pressure and heart rate of dynorphin A(1-13) in anterior hypothalamic area, posterior hypothalamic area, nucleus tractus solitarius and lateral cerebral ventricle in rat. *Peptides* 1993;14:1253-8
17. Hosohata K, Burkey TH, Alfaro-Lopez J, Varga E, Hrubby VJ, Roeske WR, Yamamura HI. Endomorphin-1 and endomorphin-2 are partial agonists at the human mu-opioid receptor. *Eur J Pharmacol* 1998;346:111-4
18. Mao L, Wang JQ. Microinjection of nociceptin (Orphanin FQ) into nucleus tractus solitarius elevates blood pressure and heart rate in both anesthetized and conscious rats. *J Pharmacol Exp Therap* 2000;294:255-62
19. Feuerstein G, Sirén A-L. The opioid peptides, a role in hypertension. *Hypertension* 1987;9::561-5
20. Omoniyi AT, Wu D, Soong Y, Szeto HH. Baroreflex-mediated bradycardia is blunted by intravenous mu- but not kappa-opioid agonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:954-9
21. Cadet P, Bilfinger TV, Fimiani C, Peter D, Stefano GB. Human vascular and cardiac endothelia express mu opiate receptor transcripts. *Endothelium* 2000;7:185-91
22. Quirion R, Finkel MS, Mendelsohn FA, Zamir N. Localization of opiate binding sites in kidney and adrenal gland of rat. *Life Sci* 1983;33:299-302
23. Randich A, Thurston CL, Ludwig PS, Timmerman MR, Gebhart GF. Antinociception and cardiovascular responses produced by intravenous morphine: the role of vagal afferents. *Brain Res* 1991;543:256-70
24. Fennessy MR, Rattray JF. Cardiovascular effects of intravenous morphine in the anaesthetized rat. *Eur J Pharmacol* 1971;14:1-8
25. Champion HC, Kadowitz PJ. D-[Ala₁]endomorphin 2 and endomorphin 2 have nitric oxide-dependent vasodilator activity in rats. *Heart Circ Physiol* 1998;274:1690-7
26. Huggins SY, Champion HC, Cheng G, Kadowitz PJ, Jeter JR Jr. Vasorelaxant responses to endomorphins, nociceptin, albuterol and adrenomedullin in isolated rat aorta. *Life Sci* 2000;67:471-6
27. Stefano GB, Hartman A, Bilfinger TV, Magazine HI, Liu Y, Casares F, Goligorsky MS. Presence of the mu₃ opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. *J Biol Chem* 1995;270:30290-3
28. Hao JM, Rabkin SW. Increased cardiac ppENK mRNA in cardiac hypertrophy and effects on blood pressure of its peptide products. *Am J Physiol* 1997;272:2885-94
29. Levin ER, Mills S, Weber MA. Endogenous opioids and opiate antagonists modulate the blood pressure of the spontaneously hypertensive rat. *Peptides* 1986;7:977-81
30. Kraft K, Diehl J, Egen A, Stumpe KO. Chronic kappa-opioid receptor antagonism delays the rise in blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1991;200:219-26
31. Randich A, Robertson JD, Willingham T. The use of specific opioid agonists and antagonists to delineate the vagally mediated antinociceptive and cardiovascular effects of intravenous morphine. *Brain Res* 1993;603:186-200
32. Champion HC, Kadowitz PJ. (Tyr¹)-nociceptin, a novel nociceptin analog, decreases systemic arterial pressure by a naloxone-intensive mechanism in the rat. *Biochem Biophys Res Comm* 1997;234:309-12
33. Giuliani S, Tramontana M, Lecci A, Maggi CA. Effect of nociceptin on heart rate and blood pressure in anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 1997;333:177-9
34. Feuerstein G, Faden AI. Differential cardiovascular effects of mu, delta and kappa opiate agonists at discrete hypothalamic sites in the anesthetized rat. *Life Sci* 1982;31:2197-200
35. Gulati A, Bhargava HN. Cardiovascular responses to mu-opioid agonists in intact and adrenal demedullated rats. *Eur J Pharmacol* 1988;156:247-57
36. Matsumura K, Abe I, Tominaga M, Tsuchihashi T, Kobayashi K, Fujishima M. Differential modulation by mu- and delta-opioid on baroreceptor reflex in conscious rabbits. *Hypertension* 1992;19:648-52
37. Kiritsy-Roy JA, Marson L, Van Loon GR. Sympathoadrenal, cardiovascular and blood gas responses to highly selective mu and delta opioid peptides. *J Pharmacol Exp Therap* 1989;251:1096-103
38. Bachelard H, Pitre M. Regional haemodynamic effects of mu, delta-, and kappa-opioid agonists microinjected into the hypothalamic paraventricular nuclei of conscious, unrestrained rats. *Br J Pharmacol* 1995;115:613-21
39. Siren AL, Feuerstein G. Hypothalamic opioid mu-receptors regulate discrete hemodynamic functions in the conscious rat. *Neuropharmacol* 1991;30:143-52
40. Widy-Tyszkiewicz E, Czlonkowska A. Normotensive Wistar rats differ from spontaneously hypertensive and renal hypertensive rats in their cardiovascular response to opioid agonists. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991;18:797-806
41. Yin X, Zhu YH, Xu SH. Distributions of mu and delta opioid receptors in central nervous system of SHR rats and normotensive WKY rats. *Acta Pharmacologica Sinica* 1996;17:28-31
42. Guasti L, Cattaneo R, Daneri A, Bianchi L, Gaudio G, Regazzi MB, Grandi AM, Bertolini A, Restelli E, Venco A. Endogenous beta-endorphins in hypertension: correlation with 24-hour ambulatory blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1243-8
43. Zheng X, Zhang T, Ding H, Wang C. Plasma levels of beta-endorphin, leucine enkephalin and arginine vasopressin in patients with essential hypertension and the effects of clonidine. *Int J Cardiol* 1995;51:233-44
44. Holaday JW. Cardiovascular effects of endogenous opiate systems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:541-94
45. Kraft K, Diehl J, Stumpe KO. Influence of chronic opioid delta receptor antagonism on blood pressure development and tissue contents of catecholamines and endogenous opioids in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1991;13:467-77
46. Shen S, Ingenito AJ. Chronic blockade of hippocampal kappa receptors increases arterial pressure in conscious spontaneously hypertensive rats but not in normotensive Wistar Kyoto rats. *Clin Exp Hypertens* 2000;22:507-19
47. Ang KK, McRitchie RJ, Minson JB, Llewellyn-Smith IJ, Pilowsky PM, Chalmers JP, Arnolda LF. Activation of spinal opioid receptors contributes to hypotension after hemorrhage in conscious rats. *Am J Physiol* 1999;276:1552-8
48. Szilagyi JE. Endogenous opiates and the pathogenesis of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989;11:1-24