

ОПИОИД БОҒЛИҚЛИГИ ВА МУҚОБИЛ ОҒРИҚ ҚОЛДИРУВЧИЛАР: ЗАМОНАВИЙ ФАРМАКОЛОГИК ЁНДАШУВЛАР

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети талабаси

Бобомуротова Сарвара Тўлқин қизи

E-mail: bobomuradovasarvara@gmail.com

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети

Морфологик фанлар кафедраси ўқитувчиси

Кибриева Махфират Абдурахмоновна

E-mail: kibriyeva1@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-7053-8526>

АННОТАЦИЯ Мазкур мақолада опиоид боғлиқлигининг фармакологик механизмлари, унинг тиббий ва ижтимоий оқибатлари, шунингдек муқобил оғриқ қолдирувчи усулларнинг замонавий ҳолати батафсил кўриб чиқилади. Опиоид кризи жаҳон миқёсида муҳим муаммо сифатида тан олинган бўлиб, унинг олдини олиш ва даволаш учун янги фармакологик ёндашувлар ишлаб чиқиш зарурати кундан-кунга ортиб бормоқда. Мақолада нооффин анальгетиклар, коанальгетиклар, нейромодуляция ва ноанъанавий даво усулларининг самарадорлиги таҳлил қилинади.

Калит сўзлар: *опиоид, боғлиқлик, анальгетик, муқобил даво, нейромодуляция, фармакологик толерантлик.*

КИРИШ Опиоидлар минг йиллар давомида инсоният томонидан оғриқни даволашда қўлланилиб келинган. Морфин, кодеин, оксикодон ва фентанил каби дорилар оғир оғриқ синдромларида, онкологик касалликларда ҳамда жарроҳликдан кейинги даврда кенг фойдаланилади. Бироқ, уларнинг юқори нарколептик потенциали ва боғлиқлик (зависимость) ривожлантириш хусусияти туфайли жаҳон соғлиқни сақлаш тизимида жиддий муаммолар юзага келмоқда.

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, дунёда 40 миллиондан зиёд инсон опиоид боғлиқлигидан азият чекади. АҚШда опиоид кризи миллий офат даражасида эълон қилинган бўлиб, ҳар йили 100 мингдан ортиқ киши зардоб ортиқча дозаси (передозировка) оқибатида ҳаётдан

кўз юмади. Ушбу вазият хавфсиз ва самарали муқобил анальгетик усулларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш зарурлигини кўрсатади.

ОПИОИДЛАРНИНГ ФАРМАКОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Опиоидлар марказий ва периферик асаб тизимидаги опиоид рецепторларига (μ , κ , δ) боғланиш орқали таъсир кўрсатади. Мю (μ) рецепторлари асосий анальгетик таъсир, шунингдек эйфория, нафас депрессияси ва физик боғлиқлик ривожланиши учун масъул ҳисобланади. Каппа (κ) рецепторлари дистрофик оғриқда ролини ўйнаса, дельта (δ) рецепторлари кайфият ва эмоционал ҳолатни бошқаришда иштирок этади.

Узоқ муддатли опиоид ишлатилиши натижасида нейрорадаптация, яъни толерантлик ва физик боғлиқлик ривожланади. Толерантлик — бир хил анальгетик таъсирни сақлаш учун дозани кўпайтириш зарурати — рецептор десенситизацияси ва интернализацияси механизмлари орқали юзага келади. Бу жараён допаминергик мукофот тизимини ўзгартириб, психологик боғлиқликнинг асосини ташкил этади.

1-жадвал. Асосий опиоид рецепторлари ва уларнинг функциялари

Рецептор тури	Жойлашиши	Асосий функцияси	Боғлиқлик роли
μ (Мю)	ОМЖ, лимбик тизим	Анальгезия, эйфория	Юқори
κ (Каппа)	Орқа мия, периферия	Дистрофик анальгезия	Ўрта
δ (Дельта)	Лимбик тизим	Кайфият, анальгезия	Паст-ўрта
NOP/ORL1	Марказий асаб тизими	Оғриқ модуляцияси	Паст

ОПИОИД
МЕХАНИЗМЛАРИ

БОҒЛИҚЛИГИНИНГ

РИВОЖЛАНИШ

Опиоид боғлиқлиги мураккаб нейробиологик жараён бўлиб, унда бир нечта тизим иштирок этади. Асосий механизмлар қуйидагилардан иборат:

1. Допаминаргик мукофот тизимининг сенситизацияси: опиоидлар вентрал тегментал майдоннинг ГАМК нейронларини тормозлаш орқали допамин чиқарилишини кучайтиради.

2. Аденилатциклаза тизимининг суперсенситизацияси: узоқ муддатли μ -рецептор стимуляцияси сАМФ ишлаб чиқаришнинг кескин ошишига олиб келади.

3. Глутаматергик тизим ўзгаришлари: NMDA рецепторларнинг фаоллашуви толерантлик ва гипералгезия ривожланишига ҳисса қўшади.

4. Стрессга жавоб тизимининг бузилиши: КРФ (кортикотропин-релизинг фактор) ва норадренергик тизим фаоллиги ортади.

5. Эпигенетик ўзгаришлар: ДНК метиляцияси ва гистон ацетиляцияси орқали ген экспрессияси доимий ўзгаради.

ОПИОИД КРИЗИСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ҲОЛАТИ

Опиоид эпидемияси, айниқса Шимолий Америка ва Европа мамлакатларида, тиббиёт ва жамоат соғлиғи соҳасидаги энг долзарб муаммолардан бирига айланган. Синтетик опиоидлар, жумладан фентанил ва унинг аналоглари, морфиндан 50–100 марта кучлироқ бўлиши сабабли аҳоли орасида ўлим кўрсаткичи кескин ошган.

Ўзбекистонда ҳам опиоид боғлиқлиги муаммоси мавжуд бўлиб, Афғонистондан ўтказиладиган героин йўллари мамлакатни транзит ҳудудга айлантирган. Миллий наркологик хизмат маълумотларига кўра, сўнгги 10 йилда опиоид боғлиқлиги билан даволанаётган беморлар сони 30% га ошган.

МУҚОБИЛ ОҒРИҚ ҚОЛДИРУВЧИ УСУЛЛАР

Замонавий фармакология опиоидларга боғлиқликни камайтириш мақсадида бир қатор муқобил анальгетик ёндашувларни таклиф этади. Ушбу усуллар турли механизмлар орқали оғриқни бостиради ва опиоидларнинг зарарли таъсирини минималлаштиради.

Ностероид яллиғланишга қарши дорилар (НСТЭД)

Ибупрофен, напроксен, диклофенак ва кетопрофен каби НСТЭД дорилар циклооксигеназа (ЦОГ-1 ва ЦОГ-2) ферментларини тормозлаш орқали

простагландинлар синтезини камайтиради. Улар ўртача ва кучли ноцицептив оғриқда самарали бўлиб, опиоидларга нисбатан боғлиқлик ривожлантирмайди. Бироқ, узоқ муддат ишлатилиши ошқозон-ичак шиллиқ пардасига ва буйракларга зарар етказиши мумкин.

Антиконвульсант ва антидепрессант анальгетиклар

Габапентин ва прегабалин ($\alpha 2\delta$ субъединицасини тормозловчи дорилар) невропатик оғриқда юқори самарадорлик кўрсатади. Трициклик антидепрессантлар (амитриптилин) ва серотонин-норадреналин қайта қабул қилинишини тормозловчи дорилар (дулоксетин) музофатик оғриқни даволашда муҳим ўрин тутди. Ушбу дорилар опиоидларга қараганда анча камроқ боғлиқлик хавфини ташкил этади.

NMDA рецептор антагонистлари

Кетамин паст дозаларда (субанестетик) кучли анальгетик таъсир кўрсатади ва опиоидга толерантлик ривожланишининг олдини олади. Мемантин ва декстрометорфан ҳам NMDA тизимига таъсир этиб, невропатик оғриқда қўлланилади. Бу дорилар айниқса опиоидга толерант беморларда коанальгетик сифатида юқори аҳамиятга эга.

2-жадвал. Муқобил анальгетикларнинг қиёсий таҳлили

Дори гуруҳи	Механизми	Кўрсатмаси	Боғлиқлик хавфи
НСТЭД	ЦОГ тормозлаш	Яллиғланишли оғриқ	Паст
Габапентиноидлар	$\alpha 2\delta$ блокада	Невропатик оғриқ	Паст
Трициклик АД	НА/5-ГТ модуляция	Музофатик оғриқ	Паст
Кетамин	NMDA антагонизм	Кучли ва толерант оғриқ	Ўрта
Каннабиноидлар	CB1/CB2 агонизм	Онкологик оғриқ	Паст-ўрта

Нейромодуляция	Тўғридан-тўғри асаб	Сурункали оғриқ	Йўқ
----------------	---------------------	-----------------	-----

НОАНЪАНАВИЙ ВА НОИНВАЗИВ УСУЛЛАР

Замонавий оғриқ менежменти фақат дорилар билан чекланмайди. Бир қатор ноинвазив усуллар клиник самарадорлигини исботлаган:

1. Транскран магнит стимуляция (ТМС): мотор кортекси ва дорсолатерал префронтал кортексни стимуллаш сурункали оғриқда ва депрессияга қўшилган оғриқ синдромларида самарали.

2. Ўмурт пояси стимуляцияси (СМС): инвазив нейромодуляция усули бўлиб, сурункали белоғриқ ва комплекс регионал оғриқ синдромида қўлланилади.

3. Акупунктура: эндоген опиоид тизимини фаоллаштириш орқали анальгетик таъсир кўрсатади, рандомизацияланган клиник тадқиқотларда унинг самарадорлиги тасдиқланган.

4. Когнитив-хулқий терапия (КХТ): оғрикни идрок этиш ва унга нисбатан муносабатни ўзгартириш орқали дорига эҳтиёжни камайтиради.

5. Майндфулнесс медитация: оғриқ катастрофизациясини камайтириб, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилади.

ОПИОИД БОҒЛИҚЛИГИНИ ДАВОЛАШНИНГ ФАРМАКОЛОГИК УСУЛЛАРИ

Опиоид боғлиқлигини даволашда учта асосий фармакологик ёндашув мавжуд: детоксификация, орнини босувчи (заместительная) терапия ва антагонист терапия.

Метадон ва бупренорфин — узок муддатли орнини босувчи терапия препаратлари — боғлиқ инсонларда ўлим кўрсаткичини 50% га камайтириши, ОИТС ва гепатит Б/С юқиш хавфини пасайтириши тасдиқланган. Налтрексон — опиоид рецепторларнинг тўла антагонисти — ёпиштира (имплант) ёки инъекция кўринишида берилиб, беморнинг мотивацияси юқори бўлган ҳолатларда самарали усул ҳисобланади.

ИННОВАЦИОН ФАРМАКОЛОГИК ЁНДАШУВЛАР

Замонавий фармакология опиоид муаммосини ҳал қилиш учун қатор янги стратегияларни тадқиқ этмоқда:

1. Биёслизмга йўналтирилган опиоид агонистлари (biased agonists): Г-оксил орқали анальгезияни бераётган β -арестинга боғлиқ ножўя таъсирларни (нафас депрессияси, констипация) чеклайдиган янги молекулалар.

2. Периферик чекланган опиоид агонистлари: марказий асаб тизимида ўтмайдиган, яллиғланган тўқималарда таъсир кўрсатадиган дорилар, боғлиқлик хавфи минималлаштирилган.

3. TRPV1 ва TRPA1 антагонистлари: иссиқлик ва кимёвий ноцицепцияга таъсир этувчи ион каналлари блокаторлари.

4. Моноклонал антитаналар: NGF (асаб ўсиш омили) га қарши антитаналар (танезумаб) оғир остеоартрит оғриқида самарадорлигини кўрсатган.

3-жадвал. Анальгетик усулларнинг кўрсаткичлари бўйича қиёси

Усул	Самарадорлик	Хавфсизлик	Қўлланиш имкони
Опиоидлар	Юқори	Паст (боғлиқлик)	Кенг, чекланган
НСТЭД	Ўрта	Нисбатан юқори	Кенг
Нейромодуляция	Юқори	Юқори	Чекланган
Биёслизмга йўналтирилган	Юқори (тадқиқот)	Жуда юқори	Тадқиқот босқичи
Психотерапия	Ўрта	Жуда юқори	Ўрта

ХУЛОСАЛАР

Опиоид боғлиқлиги ва унга боғлиқ жамоат соғлиғи муаммолари замонавий тиббиётнинг глобал дарди ҳисобланади. Фармакологик, нейромодуляцион ва психосоциал ёндашувларни бирлаштирган интегратив мультидисциплинар стратегия ушбу муаммонинг ечимида энг самарали йўлдир.

Муқобил анальгетиклар — НСТЭД, антиконвульсантлар, антидепрессантлар ва нейромодуляция усуллари — клиник амалиётда опиоидлар

ўрнини тобора кўпроқ эгаллаб бормоқда. Янги авлод биёслизмга йўналтирилган опиоид агонистлари, периферик чекланган анальгетиклар ва каннабиноид препаратлар клиник тадқиқотларда истиқболли натижалар кўрсатмоқда.

Ўзбекистонда опиоид боғлиқлигига қарши миллий стратегияни такомиллаштириш, замонавий орнини босувчи терапия дастурларини кенгайтириш ва ноопиоид анальгетикларни клиник амалиётга кенгроқ жорий этиш долзарб аҳамиятга эга.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Koob G.F., Volkow N.D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(8): 760–773.
2. Volkow N.D., Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Molecular Psychiatry*. 2021; 26: 218–233.
3. IASP Taskforce on Multimodal Pain Treatment. Definitions and classification of multimodal pain treatment. *Pain*. 2022; 163(5): 929–936.
4. Bannister K., Dickenson A.H. What the brain tells the spinal cord. *Pain*. 2016; 157(10): 2148–2151.
5. Colvin L.A., Bull F., Hales T.G. Perioperative opioid analgesia — when is enough too much? *Lancet*. 2019; 393(10180): 1558–1568.
6. Chou R., et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline. *Journal of Pain*. 2016; 17(2): 131–157.
7. Treede R.D., et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain. *Pain*. 2019; 160(1): 19–27.
8. Murnion B.P. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Australian Prescriber*. 2018; 41(3): 60–63.
9. Voon P., Karamouzian M., Kerr T. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*. 2017; 12: 36.
10. WHO. Ensuring balance in national policies on controlled substances: guidance for availability and accessibility of controlled medicines. Geneva: World Health Organization, 2011.