

# 아편계 진통제 (Opioid Analgesics)



한림대학교 의과대학 약리학교실,  
서홍원

# 학습목적

- 아편계 진통제의 약리작용과 작용기전을 그 약물이 작용하는 수용체와 연관시켜 이해하고 중독시의 치료에 관하여 설명한다.

## 학습 목표:

1. 아편계 진통제의 정신적 의존성, 육체적 의존성, 약동학적 내성, 약력학적 내성 및 교차내성을 정의한다.
2. 아편계 진통제나 내인성 아편계 물질이 작용하는 수용체와 각각의 관련 있는 기능을 설명한다.
3. **Morphine**의 중추신경계와 위장관계에 대한 작용을 설명한다
4. 각종 아편계 진통제의 약동학, 진통작용 및 남용성을 **morphine**을 기준으로 비교 설명한다.
5. **Morphine**의 급성중독시 증상과 치료에 관하여 설명한다.
6. **Opioid antagonist**의 특징을 설명한다.

## 참고 도서:

1. **Goodman and Gilman, Pharmacol. Basis of Therap. 7th Edition, Chapter 21 Opioid Analgesics and Antagonists. Pages 485-521.**
2. **AMA Drug Evaluations, 5th Edition, Chapter 4, pages 67-87; Chapter 25, pages 560-576**
3. **Craig and Stitzel, Modern Pharmacology, Chapter 39. Narcotic Analgesics and Antagonists. 431-450**
4. **B. G. Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Pages 460-476**

## STUDY QUESTIONS:

1. 왜 **opioid**는 **CNS**의 일반적인 억제제에 포함되어 있는가?
2. 다양한 **opioid** 수용체 **subtype**(eg. **Mu, kappa, delta, epsilon**과 **sigma**)들의 자극과 연관된 약리학적 반응의 설명
3. **Morphine**의 구조활성 상관의 설명, **morphine surrogates** 와 **morphine antagonists**
4. **Morphine**은 어떻게 진통제로 유도하는가? 그 메커니즘과 **brain site**의 작용에 대한 논의
5. **Morphine**의 따르는 **system**에 약리학적 작용의 이해
  - a) **CNS**, b) **Cardiovascular**, c) **GI tract**, d) **biliary**, e) **Bronchi**, f) **Genitourinary**
6. **Sensory modalities**는 **morphine**에 의해 영향을 미치지 않는다.
7. **Opioid** 중독의 진단을 위한 세가지 주요 증상을 무엇인가? **Opioid** 중독에 의한 죽음의 원인은 무엇인가? 치료의 선택은 무엇인가? 왜 **nalorphine**은 **pentazocine** 중독의 과다복용을 대응하지 못하는가?

## 1. Opioid의 분류

### 1) Opioid alkaloids:

(1) Phenanthrenes:

(2) Pheylheptylamians:

(3) Phenylpiperidines:

(4) Morphinans:

(5) Benzomorphans:

2) Opioid peptides:  $\beta$ -endorphin, Met-enkephalin and dynorphins.

## 2. 내인성 opioid 펩티드의 생합성

1)  $\beta$ -Endorphin: pro-opiomelanocortin (POMC)

2) Met-enkephalin: proenkephalin A

3) Dynorphins: prodynorphin

### 3. 내재성 opioid 펩티드의 조절과 분류

1) Neurotransmitter로 추정되는 : CNS와 GI에서

2) CNS에서 opioid 펩티드의 분류

(1)  $\beta$ -Endorphin:

Cell body: brain stem에서 nucleus tractus solitarius와 hypothalamus의 nucleus arcuate

Axons: periventricular areas, PAG, NRM 와 amygdala (long axon).

(2) Met-enkephalin 와 dynorphins:

a. 작은 cell body 크기와 짧은 neurons, PAG, NRM, limbic area, dorsal horns 와 intermediolateral column (parasympathetic) 또는 spinal cord의 lat. Column(sympathetic)

b. raphe magnus innervate the spinal cord에서 cell body들

3) GI: Muscle이 아닌 Myenteric plexus

**4) 진통제의 중요성:**

**(1) Periventricular 와 PAG:  $\beta$  endorphin 과 enkephalin**

**(2) Rostral ventromedial medulla (RVM):  $\beta$ -endorphin 과 enkephalin**

**(3) Marginal layer 와 spinal dorsal horn의 substantial gelatinosa와  
medulla의 trigeminal nucleus : enkephalin**

**5) 감정적 반응의 중요성:**

**limbic systems: 뇌의 amygdalam, nucleus accumbens, septum**

**6) 자율신경계 기능의 중요성:**

**hypothalamus, brain stem, nucleus tractus solitarius**

**와 spinal cord의 lateral column**

**7) Pituitary hormone 방출 조절에 중요성:**

**Dynorphins & ADH:**

**Cell body: supraoptic 와 paraventricular nuclei,**

**Axon: innervate posterior lobe.**

**8) GI의 motility 조절의 중요성.**

**9) As pituitary hormones:**

**$\beta$ -endorphin, anterior 와 intermediate lobe.**

**10) As adrenal hormones:**

**enkephalin, epinephrine 과 chromogranin, ATP**

**와 dopamine  $\beta$ -hydroxylase.**



#### 4. 내재성 opioid 펩티드의 metabolism.

1)  $\beta$ -endorphin: 안정함.

$\beta$ -endorphin  $\rightarrow$   $\beta$ -endorphin (1-27) or (1-26).

Met-enkephalin: 불안정함.

2) peptidases: aminopeptidase; inhibitor: bestatin enkephalinase A.  
Inhibitor: thiorphan.

3) Enkephalin의 저항성 효소

analog: D-Ala<sup>2</sup>-D-Leu<sup>5</sup>-enkephalin.

Tyr-D-Ala-Gly-NMephe-Gly-ol (DAGO)

4) dynorphins: 불안정함.

## 5. Opioid Receptors

1) 적어도 다섯 개 종류의 **opioid receptor**들은 **Mu, kappa, sigma, delta** 와 **epsilon**이다.

**Mu receptor**들은 또한 진통제로서의 **mu**과 **mu2**로 분류되고 **respiratory**를 위한 **mu2**로 분류된다.

2) **Receptor** 분류:

## 6. 아편의 구성과 기원

아편은 양귀비인 **poppy plant**의 **incised unripe seed capsules**의 **milky exudate**로부터 얻어진다.

## 7. Opioid의 구조활성 상관

### 1) Stereospecific activity

오직 **ℓ-isomers** 만 **active**하고, **d-isomer**는 **active**하지 않다.

2) **Opioid**의 일반적 구조들은 아래에 보여지는 **morphine**의 구조에서 **heavy line**들에 의해 나타난다.

### 3) Intrinsic activity

- for producing agonistic activity: #3 phenolic-OH and #17 N-CH<sub>3</sub>

- for antagonist activity: #3 phenolic-OH but #17 N-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>

## 8. Opioid들의 약리학적 특징

1) **Morphine**은 **prototype**으로써 사용되어진다.

2) **Morphine**과 **surrogate**는 **CNS**와 **bowel**에 그들의 주요 효과를 생산하고 있다. 그 효과는 너무나 다양하고 진통제, 졸음, 기분의 변화, 호흡기 우울증을 포함하고, 감소된 **GI motility**, 메스꺼움, 구토, 그리고 내분비와 자율 신경계의 변화이다.

## 9. Opioid의 mechanism action

1) **Opioid receptor**의 자극

2) **Transmitter** 방출의 억제와 **hyperpolarization**:

↑ **K<sup>+</sup> conductance**, ↓ **Ca<sup>2+</sup> current**, ↓ **cAMP**.

**Inhibit the release of Ach, NE.**

3) **Disinhibition**

## 10. Central Nervous System(중추신경계)

### 1) Gross behavioral changes:

### 2) Analgesia:

(1) A highly selective 과 specific 진통제.

(2) Opioid는 일반적 억제제가 아니다. 다른 sensory modalities 영향을 미치지 않는다;일반적인 억제제의 독특한 형태 .

(3) Morphine에 의해 유발되는 진통제는 특히 naloxone 에 의해 차단된다 ; Mu1 receptor에 의해 매개된 opiate antagonist.

(4)연속으로 무딘 통증은 sharp, acute 통증보다 더 효과적이지만 morphine 의 충분한 투여는 심각한 통증을 해소한다.

### 3) Sites and Mechanism of action of opioid-induced analgesia

- 네 개의 지역들은 진통제를 위해 중요함:

(1) Medulla의 trigeminal nucleus와 spinal cord의 dorsal horn;

(2) periventricular 와 periaqueductal gray (PAG);

(3) rostral ventromedial medulla

(Rvm은 raphe magnus와 reticular paragigantocellularis와 같다).

(4) lateral reticular nucleus (LRN)

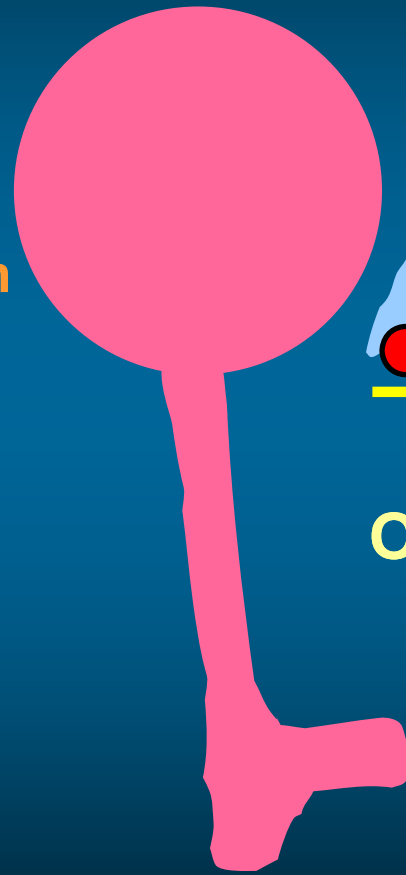
### 4) 진통제 작용의 메커니즘:

(1) Spinal cord의 dorsal horn과 medulla의 trigeminal nucleus에서 opioid receptor의 직접적 자극과 substance P형태 afferent C fiber의 방출을 억제.

(2) PAG, RVM과 LRN 그리고 통증 억제 시스템의 감소의 활성화에서 opioid receptor의 자극. RVM과 LRN은 감소하는 NE, 5-HT 그리고 Met-enkephalin 방출의 활성화

(3) 진통제 생산을 위한 (1)번과 (2)번 사이에 synergistic interaction이 있다.

Brainstem에서  
감소하는  
inhibitory neuron



Opioid

Opioid

Interneuron

GABA

5) **Euphoria(행복감): well-being**에 떠있는 느낌, 휴식의 감각

6) **Sedation(진정작용):**일반적인 진정제와 항 정신병약에서부터 다르다.

불안 완화- 쾌적한.

7) **Mental clouding(정신 혼돈);** 졸음과 불가능 전념;정신작용에 어려움.

8) **Respiration(호흡):**

(1)약 용량에서 호흡의 **depression**. **Morphine**은 **medullary center**에서 호흡에 대한 **hypercapnic**을 막는다(**CO2** 감소에 대한 감도). 더 많은 양에서 오직 **morphine**만 산소결핍증으로 **depress**하게 만든다.

(2)**Morphine**은 호흡의 활성의 모든 단계에서 **depress**하게 만든다.(속도, 분 볼륨 및 **tidal** 교환)

(3) **Cerebral vasodilation**  $\uparrow \rightarrow$  **CSF pressure**

(4) **Respiratory arrest**는 **morphine**의 중독으로 부터 사망의 원인이 된다.

(5)  **$\mu_2$  receptor**에 의해 매개되어진다.



## 9) Opioid의 다른 central effect

(1) Miosis

(2) Emesis

(3) Antitussive

(4) Depress thermoregulation

(5) Truncal rigidity

(6) Endocrine effects(내분비 효과)

a. Hypothalamus를 통하여

b. ACTH 분비의 조절 , prolactin, 성장 호르몬 과 다른 뇌하수체 호르몬

## 11. Peripheral 효과

1) **GI tract: Morphine**은 변비의 원인이 된다. 아편은 수세기 동안 설사와 이질의 완화에 사용되고 있다.

변비는 다음과 같은 요소로 인해 :

(1)**Morphine**은 대장의 연동반사를 억제한다. 소장의 **propulsive activity**를 저해한다.

(2)리드미컬한 수축의 **non-propulsive type**은 강화된다. 괄약근 근육의 탄력을 늘려야 한다.

(3)**Defecation reflex**를 자극 하기 위해 주의(**attention**)를 감소시켜야 한다. .

(4) 위장, 담즙과 췌장 분비물이 감소한다.

-**GasAll** 이들 4가지 요소가 변비에 기여. **Morphine**은 설사와 관련된 유체와 전해질의 창자 **hypersecretion** 을 억제한다.

- 행동의 메커니즘.아편 수용체의 자극. **Morphine**의 **central**과 **local action**을 포함한다.

2) **Biliary Tract**: 일반적인 **bile duct (Oddi**의 괄약근)의 하단부의 수축으로 인해 **biliary tract** 압력을 증가한다.

### 3) Genitourinary Tract:

### 4) Cardiovascular 영향:

(1) **Morphine**은 교감신경계를 감소시킴으로써 동맥 저항과 정맥의 탄력 감소

a. **Central action**

b. **Histamine** 방출

c. 교감신경계(심장의 부하를 줄임으로써)의 제거는 **morphine**에 의해 왼쪽 심실 장애 환자의 유익한 효과를 달성한 메커니즘이다.

(2) **Morphine**은 심장에 거의 직접적인 영향을 미치지 않는다. 그러나 **Vagal tone**을 증가시킴으로써 **bradycardia**에 원인이 된다.

(3) **Phenothiazine**로 체위성 저혈압을 가능하게 하는 원인이 된다.

(4) **Cerebral circulation** (대뇌 순환)

- 직접적인 영향은 없다.

- 호흡의 **depression**와 이산화탄소 유지

→ **cerebral vasodilation** 와 ↑ **CSF** 압력으로 인해

## 12. Pharmacokinetics

### Metabolism:

- 1) 진통제의 기간과 강도는 복용량과 투여의 경로에 의존한다.
- 2) **Morphine**은 비교적 뇌에 도달하기 위해 오직 소량만이(헤로인에 비해) 물에 용해되고 **P.O/I.M dose 비율 (6-15)**, **codeine**과 비교(**1.5**).
- 3) **Morphine**은 간에서 **glucuronic acid**를 가진 복합체이다.
  - Glucuronide**는 약리학적으로 불활성이고 사구체 여과에 의해 신장을 통해서 배설된다.
- 4) **Intrathecal** 또는 **epidural administration Segmental** 또는 척수 진통제

### 13. Acute Opioid 중독:

1) Coma

2) Pinpoint pupils

3) Depressed respiration

#### 4) Treatment:

(1) 환자의 기도를 확보하고 환자를 **ventilate**시킨다.

(2) **Naloxone**은 호흡의 **depression**를 억제하는 선택적 약이다.

**(0.4 - 0.8 mg every 20-30 min).**

반응은 진단으로써 사용하여 예측할 수 있다..

**Naloxone**은 **barbiturates**에 의해 호흡 **depression**를 억제하지 않는다.

## 14. Morphine surrogates(Agonists)의 특징 [ Morphine과 비교]

### 1) Codeine - 3-methyl morphine

(1) 적은 analgetic (낮은 효험과 효능), 아편 수용체에 결합하는 능력이 낮지만, 입을 통해서 30-60 mg에 효과적이고, 낮은 P.O/I.M 비율(1.5 vs morphine 6-15). 즉, 높은 oral-parental 효능 비율

(2) 일부 morphine으로 대사

(3) antitussive

(4) constipating

(5) low addiction liability

### 2) Heroin- 3,6-diacetylmorphine

(1) Street heroin은 매우 불순한다. 의학적으로 미국에서는 불법적인 사용이다.

(2) 헤로인 자체는 활성화되지 않는다. 효능은 크게 morphine 대사에 의존.

(3) Heroin → morphine

(4) 지질을 용해하기 때문에 Morphine보다 더 강력하다.

## 9. Clinical Usage (6)

### F. Spinal Anesthesia (subarachnoid block)

1. **lumbar subarachnoid** 에 국소 마취제를 주사  
; 보통 **T2-T3** 또는 **T3-T4** 공간 이내에
2. **subarachnoid** 공간에 있는 약물의 분배는 마취의 수준을 결정한다 . 이것에 의해 제어된다:
  - a)환자의 위치
  - b)주사의 속도
  - c) **Solution의 Specific gravity**
  - d) **Volume injected**
3. 다음 순서에 영향을 미치는 신경 섬유 :  
**autonomic → sensory → motor**
4. **Differential** 마취의 영역: 교감 신경은 감각보다 더 **segment**를 막는다- 낮은 **motor segments**

3) **Levorphanol- l-isomer, d-isomer(dextrophan)**는 진통제로 활성화되지 않는다.

(1) **Morphine**보다 더 효능이 있지만 **Morphine**보다 더 효과적이지는 않다.

(2) **orally**가 효과적

4) **Meperidine (Pethidine, Isonipecaine, Demerol, Dolantin)**

(1) **Morphine**보다 덜 효능이 있다. (100 mg = 10 mg of morphine)

(2) 짧은 활성화에 의한 빠른 가수분해,  $t_{1/2} = 3 \text{ hr.}$

(3) 동공 크기에서 **shorno** 변화; **anticholinergic**; 그리고 국소 마취제.

(4) 일반적으로 진통하는 동안 산부인과에서 사용. **Morphine**보다 태아의 뇌에 **meperidine**의 적은 농도가 있을 수 있다. 그것은 진통의 고통을 제어하기 위해 산모에게 주어진다면 신생아의 호흡을 **depression**하지 않는다.

(5) 약물은 의학적 **profession**간의 남용.



## 5) Methadone (Dolophine, Amidone)

(1) **morphine**만큼 강력함

(2) 약리학적 **profile**은 거의 **morphine**과 동일

(3) **orally**로 주어 얻어진 것으로부터 흡수, 대사 및 배설이 잘 흡수되어진다. 경향을 축적하기 위해 – **N-demethylated** 단백질에 결합시킨다.

(4) 내성과 신체적 의존이 **morphine**보다 더 느리게 생길수 있다. 격렬한 금단 증상은 적지만 천천히 제거되기 때문에 장기적이다.

(5) **heroin** 중독자의 재활 기간 동안 유지 요법으로 사용.

## 6) L-alpha Acetyl Methadol - LAAM

(1) 오래된 신약

(2) 장기간의 활성은 **orally**가 효과적. 잠재적으로 중독자의 유지 치료에 유용하다.

## 15. Therapeutic 사용:

일반적인 원리들:

통증은 주된 증상 진단.

**Opioid**는 진단이 끝날때까지 제공되지 않는다.

증상을 보이는 치료에만 제공되어진다.

평소에 복용할때, **opioid**는 진통제를 생산할 뿐만 아니라 통증의 구성 요소의 감정을 변화하여 통증을 완화시킨다.

**1) Acute pain:**

**2) Chronic pain:**

**3) Myocardial infarction: morphine**은 선택적 약물이다.

**Pentazocine**은 사용되지 않는다.

**4) Obstetric analgesia: Meperidine.**

**5) Preanesthetic medication** 과 마취:

**6) Pulmonary edema: air hunger**를 줄이기 위해.

**7) Constipating** 영향

: **Codeine, atropine**을 가진 **diphenoxylate HCL**, 아편 **tincture**

(**Laudanum 1% morphine**), **paregoric (camphorat opium tincture)**).

**8) Antitussives:**

**Codeine, oxycodone, dextrometh(levorphanol의 methyl ether의 D-isomer), levopropoxyphens; noscapine (a non-narcotic benzyloquinoline opium alkaloid).**

## 16. Adverse 반응과 주의사항:

### 1) Opioids는 주어지지 말아야:

Opioid의 원인 **hypoventilation**과 **hypercapnea**은 뇌혈관 팽창의 결과로 인해 **intracranial** 압력이 증가했기 때문에 머리 부상, 정신 착란, 진동 및 상태를 가진 환자는 **intracranial** 압력이 증가했습니다. Opioid에 의해 유도된 **miosis**는 증가된 **intracranial** 압력의 진단 신호에 중요하다.

2)Opioid는 심각한 저혈압으로 발전될수 있으므로 양을 줄이거나 쇼크 환자 또는 감소된 혈액량을 가진 환자에게 주어진다.

3)Morphine과 관련된 opioid는 **emphysema**, **kyphoscoliosis**에서 크게 조심하여 사용하여야 한다.

4)Morphine은 **corpulmonale** 사망에 원인이 된다 .

## 17. Tolerance to Opioids

1) **morphine**의 유효성은 장기간 사용 동안 줄어든다. 더 많은 **morphine**은 동일한 **original effect**를 생산하기 위해 요구되어진다..

### 2) Development of tolerance

(1) **morphine**에 대한 내성은 **began to develop at the very first dose administered.**

(2) 내성 발생률은 투여 비율에 의존하다. 사람에서, 내성과 중독이 커질 때 **morphine**이나 **heroin** 주사를 위한 “**safe**” 한 **interval**이 있다.

(3) **Problems: potency**와 **intrinsic activity**의 손실

3) 내성 발생 : 진통제, “행복감”, 졸음, 호흡 **depression**, **histamine** 방출, 메스꺼움, **lethal dose**에 의해.

내성의 발생은 느리게 또는 **not at all to: miosis,**

좋은 진단의 증상; **constipation**

4) **Cross tolerance:** 한 개의 **opioid**의 영향에 내성되는 개인은 또 다른 **opioid**의 영향에 내성이 있다. 대부분의 아편제는 **cross tolerance**를 보여준다. 이것은 **methadone therapy**의 기초이다.

## 5) Mechanism of action

(1) 동시에 내성이 발생한다. 당신이 약물을 계속 받는다면 중독 작용이 생긴다. 금단 증상을 피하기 위해서 마약을 계속한다.

(2) 만약 약 투여를 멈춘다면, 심각한 **withdrawal symptoms**이 발생한다.

(3) **Psychological dependence**: 차분하지 못함, 약에 대한 강한 갈망, "yen".

(4) **Physiological dependence**:

a. **12-36 hours**. 하품, 콧물과 눈물이 흐르고 발한, 소름(**cold turkey**)

b. **48-72 hours - peak..** 구토, 설사, 통증과 고통, 식욕 부진, **kicking behavior**

c. **Declines over 10 days to 2 weeks**

d. **Intensity**은 **physical dependence**와 관련이 있다.

e. 유사한 금단 증상은 아편에 의존하여 아편 **antagonist, naloxone**을 투여하면 촉진시킬 수 있다. 금단 증상은 마지막 **1-2** 시간과 분만에 발생 한다.

f. **25-30** 주 동안의 오랫동안의 금단; 혈압과 심박수의 감소, 체온과 식욕의 감소, **mitosis**와 증가된 호흡률

## **(5) Dependence**의 기원의 메커니즘

- 정확한 메커니즘은 잘 알려지지 않았다.

## **(6) 마약 중독의 치료**

### **a. Abstinence syndromes**의 억제

#### **a) Morphine, heroin 또는 methadone**

- pharmacologic action, tolerance developed 때문에 많은 약이 필요하다.

#### **b) Clonidine; physiologic antagonism**

### **b. Drug Therapies**

#### **a) Narcotic substitution: methadone**

**b) Detoxification: methadone** 복용량을 점차적으로 줄인다.

#### **c) Narcotic antagonists: Naltrexone, buprenorphine**

## 18. Pure Antagonists

1) **Naloxone** - agonistic activity이 없고, a potent antagonist, **Mu**에 감수성이 있고, **kappa** 와 **delta receptors**에 감수성이 없다. **Sigma**에 효과가 없다.

(1) **morphine**과 other opioids 에 의해 생성된 대부분의 효과는 antagonize 또는 blocks; analgesia, respiratory depression, miosis, nausea, emesis, constipation; 모든 opioid 활성은 naloxone에 의해 blocked 또는 revers. always overshoot

(2) opioid에 의존적으로, naloxone은 투여후 몇 분내에 나타난 증상을 제외하고 opioid의 갑작스런 금단을 본 것과 매우 유사한 금단증상을 촉진시키고 2시간쯤 진정된다.

(3) Naloxone는 또한 morphine 또는 다른 opioids에 의해 유도된 내성의 발생과 중독을 차단한다.

(4) opioid 중독의 선택 적 약물이다. 호흡 depression은 morphine보다 짧은 행동으로 매일 반복적인 0.4mg- 0.8mg의 naloxone에 의해 reverse된다.

2) **Naltrexone**- Long acting antagonist. Naloxone과 유사. Orally active.



## 19. Mixed Agonist-Antagonists

### 1) Partial Agonists: Buprenorphine, Metaz inol 과 Dezocine

#### (1) Buprenorphine ( $\mu$ -receptor agonist-antagonist)

a. receptor에서 행동에 의한 morphine과 유사한 다른 효과와 analgesia를 생산한다. Long duration of action, 6 hrs. absorbed orally은 morphine보다 40배 높은 효능이 있다..

b. depresses respiration이나 높은 복용량은 더많은 respiratory depression을 생산하지 않는다.

c. morphine의 subjective and physiological effects을 차단한다.

d. naloxone은 buprenorphine 을 오랫동안 투여한 환자에게서 withdrawal syndrome을 촉진하지 않는다.

e. buprenorphine로부터의 withdrawal은 typical morphine-like withdrawal signs과 symptoms에서 발생한다.

f. 남용에 대한 잠재성은 morphine보다 작다.

(2) Metaz inol, Propiram 과 Dezocine은 buprenorphine과 유사하다.

2) Opioid receptor의 한가지 유형의 antagonist와 다른(receptor dualism)에 경쟁적 antagonist: Nalorphine, Cyclazocine, Nalbuphine, Pentazocine 와 Butorphanol

(1) Nalorphine ( $\mu$ -receptor antagonist,  $k$  receptor partial agonist-antagonist,  $\sigma$ -receptor agonist)

a. analgesia와 miosis (acts at  $k$  receptor)를 생산하지만 analgesia의 정도는 증가하는 복용량과 함께 증가하지 않는다 (partial agonist-antagonist).

b.  $\mu$ -receptors의 prevents 또는 abolishes는 opioid-induced CNS 과 G.I. effects를 중재한다.

c. dysphoric 과 psychotomimetic effects의 생산: anxiety "crazy feeling" 과 vivid disturbing daydream 과 hallucination. Difficulty in focusing the eyes, sweating, nausea 과 groggy 또는 drunk 느낌 ( $\sigma$ -receptor)

d. nalorphine의 만성적인 사용은 physical dependence을 증가시킨다. 초기에 갑작스러운 금단 현상은 fainting spells 또는 "electric shocks to the head" 과 같이 나타나는 감각의 짧은 에피소드가 반복되어 나타내어진다. 증상 후에 lacrimation, rhinorrhea, yawning, chilly, diarrhea, fever 와 appetite 감소와 body weigh (difference from morphine withdrawal)를 포함한다. Absence of "craving" 또는 drug-seeking behavior.

e. 남용에 대한 잠재력이 없고 cyclazocine 의 pharmacologic properties는 nalorphine과 비슷하다.

## (2) Pentazocine (Talwin: $\mu$ receptor antagonist (weak), $k$ and $\sigma$ receptor agonist with $k > \sigma$ )

- a. analgesic effects를 생산한다.
- b. 치료 약 상의 respiratory depression를 일으킬 수 는 있지만 복용약의 증가는 더 이상의 respiratory depression를 일으키지 않는다.
- c. 높은 복용량 (60 to 90 mg)은 dysphoric 와 psychotomimetic effect와 같은 nalorphine을 생산한다.
- d. 높은 복용량은 또한 blood pressure과 heart rate의 증가를 일으킨다. Pentazocine 는 left ventricular workload 과 myocardial oxygen demands을 증가시키기 때문에 myocardial infarction에 사용하지 않는다.
- e. side effects: 진정 작용, 발한, 현기증
- f. Pentazocine는 morphine에 의해 생성된 respiratory depression을 antagonize하지 않으나(weak  $\mu$  receptor antagonist) morphine 금단현상을 precipitate할 것이다.
- g. Pentazocine은 morphine에서 physical dependence를 support하지 않는다.
- h. Pentazocine는 남용에 대한 상당한 잠재력을 가지고 있기때문에 원래 여기 지 않았다. 그러나, compulsive self-administration가 보고되었다. 1977년 이후, pentazocine and antihistamine, pyribenzamine (T and blue)의 화합물은 몇몇 거대 도시 지역에서 addict subculture에게 인기를 얻게 되었다. Pentazocine는 그때 통제 물질 법의 Schedule IV에 포함되었다.
- i. butorphanol의 pharmacologic actions는 pentazocine와 유사하다.

### (3) Nalbuphine: ( $\mu$ -antagonist, $\kappa$ -agonist)

- a. Pentazocine과 같은 Nalbuphine은  $\kappa$ -receptor의 자극에 의해 analgesia를 생산한다.
- b. equipotent to morphine (I.M.) onset and duration similar to morphine.
- c. 호흡을 약화시키거나 많이 복용 할 경우 ceiling effect를 가져온다.
- d. cardiac index, pulmonary arterial pressure 또는 cardiac work은 증가하지 않는다.
- e. 잠재적인 오용은  $\mu$ -receptor에서 potent antagonist action때문에 pentazocine 보다 낮다.