

Per Sjøgren¹, Zbigniew Żylicz²¹Wielodyscyplinarne Centrum Leczenia Bólu, Rigshospitalet, Dania (Multidisciplinary Pain Centre, Rigshospitalet, Denmark)²Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (Chair and Department of Palliative Care, The Ludwik Rydygier University of Medical Sciences, Bydgoszcz, Poland)

Następstwa kliniczne metabolizmu morfiny

Clinical implications of morphine metabolism

Streszczenie

Od wieków opium jest znanym i powszechnie używanym środkiem przeciwbólowym. Składa się z suszonego mlecza, pochodzącego z niedojrzałych makówek maku lekarskiego — *Papaver somniferum*. Opium zawiera szereg alkaloidów, z których tylko niektóre — morfina, kodeina, noskapina oraz papaweryna — mają zastosowanie kliniczne. W 1803 roku Serturmer wyizolował krystaliczną próbkę głównego alkaloidowego składnika opium — morfiny, która, jak się później okazało, jest w pełni odpowiedzialna za przeciwbólowe działanie nieoczyszczonego opium.

Mimo że w minionym wieku pojawiło się kilka nowych syntetycznych opioidów o silnym działaniu, morfina jest nadal podstawowym i najpowszechniejszym opioidowym środkiem przeciwbólowym. Dzięki bardziej liberalnym wskazaniom dotyczącym podawania tych leków, zwłaszcza u pacjentów z nowotworem, a w ostatnich latach także u chorych z przewlekłym bólem o niezłośliwym pochodzeniu, stosuje się je znacznie częściej. Jednak nadal istnieją kraje, w których dostęp do opioidów jest znacznie ograniczony.

W związku z dłuższym czasem stosowania oraz większym dawkowaniem zarówno morfiny, jak i innych leków opioidowych u chorych cierpiących na przewlekły ból rozpoczęto ostatnio kilka nowych badań klinicznych, dotyczących ich działania przeciwbólowego oraz skutków ubocznych. Dzięki rozwojowi nauki więcej wiadomo o sposobie działania oraz toksyczności tych leków. Dla naukowców i klinicyстів morfina pozostaje nie do końca poznanym lekiem, mimo że stosuje się ją od tak dawna. Celem tej pracy jest ocena metabolizmu oraz przydatności klinicznej morfiny i jej głównych metabolitów.

Słowa kluczowe: morfina, metabolizm, metabolity morfiny

Abstract

Opium has been known and used as an analgesic since the beginning of times. It consists of the dried milk juice derived from the unripe seed capsules of the opium poppy, *Papaver somniferum*. Opium contains a number of alkaloids, of which only a few — morphine, codeine, noscapine and papaverine — are of clinical use. In 1803, Serturmer isolated a crystalline sample of the main constituent alkaloid, morphine, which was later shown to be almost entirely responsible for the analgesic activity of crude opium.

Although several new synthetic strong opioids have occurred in the past century, morphine is still the most widely used opioid and remains the “gold standard” when effects of other opioid analgesics are to be compared. Due to a more liberal approach to opioid analgesics especially in cancer patients, but within the later years also in patients with pain of chronic non-malignant origin, the consumption of opioids is vastly increasing. However, there are still countries where access to opioids are extremely limited.

As morphine and other opioid drugs today are used for longer periods and in higher doses in patients suffering from chronic pain a number new clinical observations concerning analgesic action and side effects have occurred recently. Furthermore basic science has increased the knowledge of mode of action and toxicity considerably. Despite having been known for so long, morphine is still a puzzling drug to the

Adres do korespondencji (Address for correspondence): dr med. Zbigniew Żylicz, prof. AM
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej AM w Bydgoszczy
e-mail: z.zylicz@chello.nl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 2, 101–117
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

scientists and clinicians. The scope of this article is to review morphine metabolism and update the clinical implications of morphine and its major metabolites.

Key words: morphine, metabolism, morphine metabolites

Mechanizm działania morfiny

Działanie przeciwbólowe morfiny, podobnie jak innych opioidów, wiąże się ze specyficzną interakcją z jedną lub większą liczbą podklas trzech najważniejszych receptorów opioidowych — oznaczonych jako receptory μ , δ i κ — związanych z działaniem antynocyceptywnym. Udało się sklonować geny kodujące te receptory. Na podstawie odmiennej farmakologii opisano kilka podklas tych receptorów: μ_1 oraz μ_2 , δ_1 i δ_2 oraz κ_{1-3} [4]. Morfina jest czystym agonistą opioidowym z powinowactwem głównie do receptorów μ oraz w mniejszym stopniu do receptorów κ i δ . Wiąże się ona silniej z receptorami μ_1 niż z receptorami μ_2 [4]. Obserwacje wskazują na obecność rzadkiej formy receptora μ , której agonistami są analogi morfiny ze zmienionym podstawnikiem w pozycji 6 [morfino-6-glukuronid (M6G, *morphine-3-glucoronide*), heroina oraz 6-acetylo morfina], a na którą sama morfina nie wpływa [5]. Na podstawie testów antynocyceptywnych przeprowadzonych na myszach dowiedziono, że morfina nie wykazuje oporności krzyżowej z morfino-6-glukuronidem, heroiną oraz 6-acetylo morfina [5]. Ostatnio rozważa się możliwość istnienia innych typów receptorów, poza „klasycznymi receptorami” μ , δ i κ . Lokalizację receptorów opioidowych badano przede wszystkim u szczurów i myszy, u których znajdują się one w licznych obszarach ośrodkowego układu nerwowego: w korze mózgowej, wzgórzu, śródmózgowiu, istocie szarej i siateczkowej okołowodociągowej śródmózgowia oraz rdzeniu kręgowym [6]. Okolica istoty szarej okołowodociągowej pod względem anatomicznym jest głównym miejscem, w którym dochodzi do aktywacji opioidowej zstępujących dróg hamujących do rdzenia kręgowego, a w konsekwencji — ważnym ośrodkiem analgezji uzyskiwanej poprzez stymulację receptorów μ . Opioidy nie pobudzają włókien zstępujących bezpośrednio, lecz poprzez ich „odhamowanie”, blokując spontaniczne uwalnianie GABA przez interneurony GABA-ergiczne. Dowiedziono również obecności receptorów opioidowych w zakończeniach nerwów obwodowych w tkance zapalnej zarówno u zwierząt [7], jak i u ludzi [8]. Oprócz wywoływania efektów antynocyceptywnych receptory opioidowe pośredniczą w powstawaniu niektórych działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania opioidów, takich jak: depresja oddechowa, zaparcia, sedacja,

The mechanism of morphine action

Morphine, together with other opioids, exerts an analgesic action by a specific interaction with one or more subclasses of the three most important opioid receptors, designated μ , δ and κ , related to antinociceptive control. The genes encoding these receptors have been cloned. On the basis of their different pharmacology a number of subclasses have been described: μ_1 and μ_2 , δ_1 and δ_2 and κ_{1-3} [4]. Morphine is a pure opioid agonist with affinity primarily to the μ -receptors and to a lesser degree to the κ and δ receptors. Morphine labels μ_1 receptors more potently than μ_2 receptors [4]. Observations suggest the existence of a novel form of μ -receptor at which analogues of morphine with substitutions at the 6 position (morphine-6-glucuronide (M6G), heroin and 6-acetyl morphine) are agonists, but with which morphine itself does not interact [5]. In antinociceptive tests on mice it has been reported that morphine does not exhibit cross tolerance with morphine-6-glucuronide, heroin and 6-acetyl morphine [5]. In addition to the “classical receptors”, μ , δ and κ , several other types of receptors have recently been postulated. The localisation of the opioid receptors has mainly been investigated in rats and mice and they have been found to lie in widespread CNS areas including the cerebral cortex, thalamus, mesencephalon, mesencephalic periaqueductal grey and reticular formation and spinal cord [6]. The periaqueductal grey region is a major anatomical locus for opioid activation of descending inhibitory pathways to the spinal cord and is thus an important site for μ -receptor mediated analgesia. Opioids do not excite descending fibres directly but disinhibit them by inhibiting spontaneous GABA release from GABA-ergic interneurons. Furthermore opioid receptors have also been demonstrated in inflamed tissue in terminals of peripheral nerves in animals [7] as well as in humans [8]. In addition to the antinociceptive effects, opioid receptors also mediate several of the side effects observed after opioid administration, such as respiratory depression, constipation, sedation, itching, nausea/vomiting, dry mouth, sweating, sleep disturbances, difficult micturition, mood changes, cognitive dysfunction, generalised hyperalgesia/allodynia, myoclonus/seizures and hallucinations/delirium. The last four of these side effects have in newer literature been termed “opioid induced neurotoxicity” [9].

świad, nudności/wymioty, suchość w ustach, pocenie się, zaburzenia snu, problemy z oddawaniem moczu, zaburzenia nastroju, dysfunkcje poznawcze, uogólniona hiperalgezia/allodynia, skurcze mięśniowe/napady padaczkowe oraz halucynacje/delirium. Ostatnie cztery objawy uboczne w najnowszym piśmiennictwie określa się mianem „neurotoksyczności indukowanej przez opioidy” [9].

Dobrze znanymi następstwami długotrwałego stosowania opioidów są tolerancja i fizyczne uzależnienie. Uzależnienie fizyczne pojawia się zawsze u osobników poddanych przewlekłej terapii opioidami i charakteryzuje się objawami abstynencyjnymi w momencie przerwania leczenia. Tolerancję można określić jako zmniejszoną podatność organizmu na działanie leku, będącą następstwem jego wcześniejszego stosowania. Z rozwojem tolerancji może się ściśle wiązać nadwrażliwość na ból wywołana przyjmowaniem opioidów. Obie te składowe objawowej tolerancji na opioidy mogą wiązać się z przeciwstawnymi mechanizmami komórkowymi: procesem desensytyzacji (tolerancja farmakologiczna) oraz procesem sensytyzacji (nadwrażliwość na ból, wywołana opioidami) [10]. Znaczenie kliniczne sensytyzacji występującej podczas długotrwałej terapii opioidami pozostaje nieznane. Zaproponowano kilka mechanizmów tolerancji farmakologicznej, między innymi poprzez utratę zdolności pobudzania (*down-regulation*) [11] receptorów opioidowych, pobudzenie (*upregulation*) układu cykazy adenylowej i następczy wzrost stężenia cAMP [12] oraz poprzez wiązanie receptorów opioidowych z białkami efektorowymi G_s [11]. Znaczenie może mieć również aktywacja receptorów NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) [13] — zarówno badania przedkliniczne, jak i kliniczne dowiodły, że równoczesne podanie antagonistów receptorów NMDA oraz opioidów może zapobiec pojawieniu się tolerancji [13]. Rola, jaką odgrywa w tym procesie morfino-3-glukuronid (M3G, *morphine-3-glucuronide*), jest nadal nieznana. Jedną z tradycyjnych przyczyn zaprzestania terapii morfiną u pacjentów są obawy przed rozwojem tolerancji, jednak jej dokładny wpływ wciąż pozostaje dyskusyjny. Niektóre badania dowiodły, że podstawowym powodem zwiększania dawek może być wzrost natężenia bólu w czasie postępu choroby, a długotrwałe zażywanie morfiny oraz rozwój tolerancji niekoniecznie wiążą się ze sobą [14, 15].

Wchłanianie morfiny

Różnice w zapotrzebowaniu na morfinę występujące pomiędzy pacjentami można w dużej mierze wytłumaczyć znaczną różnorodnością osobniczą

Furthermore, tolerance and physical dependence are well-known consequences of prolonged use of opioids. Physical dependence always occurs in individuals in continuous opioid treatment and is characterised by the emergence of withdrawal symptoms on cessation of the treatment. Tolerance may be defined as the reduced susceptibility of an organism to the effect of a drug as a consequence of its prior administration. The development of opioid-induced pain sensitivity may be closely linked to the development of tolerance. The two components of apparent opioid tolerance may involve opposing cellular mechanisms: a desensitisation process (pharmacological tolerance) and a sensitisation process (opioid induced pain sensitivity) [10]. The clinical importance of the sensitisation problem in long-term opioid treatment is as yet unknown. Several mechanisms of pharmacological tolerance have been proposed including opioid receptor down-regulation [11], upregulation of the adenylyl cyclase system and a subsequent increase in cAMP concentrations [12] and coupling of opiate receptors to excitatory G_s proteins [11]. Activation of the NMDA receptors may also play a role [13], and pre-clinical as well as clinical studies have indicated that co-administration of NMDA-receptor antagonists and opioids may prevent the development of tolerance [13]. The role of M3G in this context is an unresolved matter. Fear of the development of tolerance has been one of the traditional reasons for the restraint of morphine treatment in patients, but its impact is debated. Several studies have found that the primary cause of dose escalation may be ascribed to increase in pain intensity in progressive diseases and that long-term morphine intake and the development of tolerance are not necessarily linked [14, 15].

Morphine absorption

Much of the inter-patient variability regarding morphine dosage requirements is explained by large individual differences in the pharmacokinetics of morphine. Substantial inter-subject ranges have been found in absorption, distribution, metabolism and excretion. Morphine may be administered by the oral, rectal, intravenous, intramuscular, subcutaneous, epidural, intrathecal and intracerebroventricular routes. After oral administration morphine is almost completely absorbed from the gastrointestinal tract [16, 17]. The rate of absorption from the gut depends on the pharmaceutical formulation of morphine. After administration of aqueous solutions of morphine maximum plasma con-

dotyczącą farmakokinetyki morfiny. Istotne różnice międzypersonalne wykazano w zakresie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu oraz wydalania. Morfinę można podawać doustnie, doodbytniczo, dożylnie, domięśniowo, podskórnie, nadoponowo, dokanałowo oraz do komór mózgowych. Po podaniu doustnym ulega ona niemal całkowitemu wchłonięciu z przewodu pokarmowego [16, 17]. Prędkość wchłaniania z jelit zależy od składu farmaceutycznego preparatu morfiny. W przypadku podania roztworów wodnych morfiny maksymalne stężenia w osoczu osiąga się po około 30–45 minutach [18–20]. Tabletki szybko uwalniające morfinę osiągają swe maksymalne stężenie w surowicy po średnio 60–70 minutach [21, 22], zaś tabletki o kontrolowanym działaniu, przeznaczone do 2-, 3-krotnego dawkowania w ciągu doby, po około 140–200 minutach [19–21, 23]. Dane dotyczące wpływu, jaki wywiera obecność pokarmu w żołądku na wchłanianie morfiny, są sprzeczne. Niektóre badania dowiodły, że jedzenie zwiększa ilość wchłoniętej morfiny po podaniu jej preparatów o opóźnionym uwalnianiu, jak również po zastosowaniu roztworów morfiny [24–26]. Inne badania z kolei wskazywały na brak zależności stopnia wchłaniania morfiny od pokarmu [27, 28]. Obecność pokarmu może jednak odwlekać rozpoczęcie wchłaniania morfiny z preparatów o opóźnionym uwalnianiu, ponieważ opróżnienie zawartości żołądka do jelita cienkiego jest opóźnione [24, 27].

Farmakokinetyka morfiny

Okolo 20–38% morfiny wiąże się z proteinami osocza, głównie z albuminami [29–31]. Średnia objętość dystrybucji wynosi 2,1–4,0 l/kg u pacjentów z nowotworem i u zdrowych ochotników, obniżając się do połowy tej wartości u osób w podeszłym wieku [32–35]. U pacjentów z nowotworem i zdrowych ochotników średni czas półtrwania mieści się w granicach 1,6–3,4 godziny, a średni układowy klirens osoczkowy — 9–33 ml/kg/min [32, 33, 36, 37]. U osób w podeszłym wieku pierwszy ze wskaźników jest podwyższony, drugi zaś ulega obniżeniu [38].

Nadmierny metabolizm pierwszego przejścia po doustnym podaniu morfiny jest spowodowany jej małą i zmienną biodostępnością, wahającą się w granicach 19–47% [13, 17, 23, 32–34]. Dwa najważniejsze metabolity morfiny, zarówno pod względem jakościowym, jak i ilościowym, to M3G oraz M6G. Powstają także niewielkie ilości morfino-3,6-diglukuronidu, siarczanu morfino-3-eterowego, normorfiny oraz normorfino-6-glukuronidu [39]. Bez względu na drogę podania około 44–55% dawki

centrations are reached within an average of 30–45 minutes [18–20]. Immediate release morphine tablets reach their maximum plasma concentrations within an average of 60–70 minutes [21, 22] and sustained release morphine tablets designed for twice or thrice daily administration reach this stage within an average of 140–200 minutes [19–21, 23]. Data on the impact of food presence in the stomach on morphine absorption are conflicting. Some studies have found, that food increases the amount of morphine absorbed after administration of sustained release morphine as well as after administration of morphine solution [24–26]. Other studies have found that the extent of morphine absorption was unaffected by food [27, 28]. The presence of food may however delay the onset of absorption of sustained release morphine, as emptying of the content of the stomach into the small intestine is retarded [24, 27].

Morphine pharmacokinetics

About 20–38% of morphine is bound to plasma proteins, predominantly albumin [29–31]. The mean volume of distribution lies within the range 2.1–4.0 l/kg in cancer patients and healthy volunteers, decreasing to half the value in elderly subjects [32–35]. In cancer patients and healthy volunteers mean elimination half-life varies between 1.6 and 3.4 h and mean systemic plasma clearance between 9 and 33 ml/kg/min [32, 33, 36, 37]. In elderly persons the former is increased and the latter reduced [38].

Extensive first pass metabolism after oral morphine administration results in a low and variable bioavailability of between 19% and 47% [13, 17, 23, 32–34]. The two quantitatively and qualitatively most important metabolites are M3G and M6G. Small amounts of morphine-3,6-diglucuronide, morphine-3-etheral sulphate, nor-morphine and normorphine-6-glucuronide are produced [39]. Regardless of the route of administration approximately 44–55% of a morphine dose is converted into M3G, 9–10% to M6G and 8–10% is excreted in the urine unchanged [34, 40]. 4% of a morphine dose is excreted as nor-morphine and its glucuronide metabolites [41]. The remainder is excreted via other routes (e.g. faeces and perspiration) and the formation of minor metabolites such as morphine-3,6-diglucuronide and morphine-3-etheral sulphate [42]. The main pathway for morphine metabolism is conjugation with the co-substrate uridine diphosphate (UDP) — glucuronic acid. The process is catalysed by a UDP glucuronyltransferase (UDPGT) and takes place mainly in the liver, although part of it takes place in the

morfiny ulega przemianie do M3G, 9–10% do M6G, a 8–10% jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej [34, 40]; 4% dawki morfiny są wydalane jako normorfina i jej metabolity glukuronidowe [41]. Pozostała część jest wydalana innymi drogami (np. z kałem i potem) oraz jako mniej znaczące metabolity, takie jak morfino-3,6-diglukuronid i siarczan morfino-3-eterowy [42]. Główną drogą metabolizmu morfiny jest jej połączenie z pochodną difosforanu urydyny (UDP, *uridine diphosphate*) — kwasem glukuronowym. Proces ten, katalizowany przez UDP-glukurylotransferazę (UDPGT, *uridine diphosphate glucuronyltransferase*), zachodzi głównie w wątrobie, choć częściowo również w nerkach, jelitach i mózgu [43–47]. W badaniu przeprowadzonym u osób z prawidłową funkcją wątroby dowiedziono, że za wydalanie morfiny w 38% odpowiadały inne narządy niż wątroba — najprawdopodobniej nerki [48]. U pacjentów z marskością wątroby procent układowego klirensu morfiny niezależnego od klirensu wątrobowego był większy (33%) niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej (10%) [36]. Może to sugerować zwiększoną kompensacyjną glukuronizację w narządach innych niż wątroba w przypadkach upośledzenia jej funkcji. Dowiedziono również, że u pacjentów z marskością wątroby, w porównaniu z osobami zdrowymi, wątrobowe przepływy osocza były praktycznie identyczne, istniało jednak 25-procentowe obniżenie tempa wydalania morfiny przez wątrobę u tych osób. Podsumowując, autorzy pracy stwierdzili, że upośledzenie metabolizmu morfiny wynikało z obniżenia właściwego klirensu wątrobowego [36]. W innych badaniach przeprowadzonych u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby o charakterze niezośliwym wykazano zmniejszoną produkcję metabolitów, obniżony klirens morfiny oraz przedłużony czas półtrwania morfiny po jej podaniu [49, 50]. Rozbieżności między uzyskanymi rezultatami badań mogą częściowo wynikać z różnic w stopniu nasilenia uszkodzenia wątroby [51]. Wyniki badań sugerują, że w ciężkich chorobach wątroby istnieje możliwość upośledzenia glukuronizacji, zaś u chorych z lekkim uszkodzeniem wątroby wydolność tej ścieżki metabolicznej może być w pełni zachowana. Pozawątrobowy metabolizm morfiny u pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby może być w pewnym stopniu mechanizmem kompensacyjnym [36, 48].

W mózgu człowieka zaobserwowano powstawanie M3G oraz M6G we frakcji mikrosomalnej tkanki mózgowej [46], stwierdzono także obecność ludzkiej UDP-glukurozylotransferazy 2B7 (UGT2B7) w układzie nerwowym [47]. Dwa badania kliniczne, w których morfinę podawano bezpośrednio do komór mózgowych, wykazały, że ludzki mózg jest

kidneys, gut and brain [43–47]. In a study on patients with normal liver function it was found that 38% of the clearance of morphine was attributable to an organ other than the liver, probably the kidney [48]. In cirrhotic patients the percentage of systemic clearance of morphine unaccounted for by the hepatic clearance was greater (33%) than in healthy controls (10%) [36], which could lead to speculation concerning increased compensatory glucuronidation by extrahepatic organs in the case of hepatic impairment. Furthermore, the authors found that when comparing cirrhotic patients with healthy controls, the hepatic plasma flows were virtually identical, but there was a 25% reduction in morphine hepatic extraction ratio in the cirrhotic patients. The authors concluded that the impairment of morphine metabolism was due to a reduction in intrinsic hepatic clearance [36]. Other studies in patients with non-malignant chronic liver disease have found a reduced metabolite production, reduced morphine clearance and a prolonged terminal half-life of morphine after morphine administration [49, 50]. Differences in the severity of the liver disease may at least partly account for the discrepancies of some of the data reported [51]. Data suggest that in severe liver disease glucuronidation may be impaired, but in milder disease this metabolic pathway may be preserved. Finally, extrahepatic metabolism of morphine may also to some extent compensate patients with impaired liver function [36, 48].

Formation of M3G and M6G has been observed in the human brain in the microsomal fraction of brain tissue [46], and the presence of human UGT2B7 has also been demonstrated in the human nervous system [47]. Two clinical studies with intracerebroventricular administration of morphine have indicated that the human brain is able to metabolise morphine to M3G [52, 53] and M6G *in vivo* [53], as morphine and the metabolites were present in CSF while being undetectable in plasma.

The UDPGTs are intrinsic membrane proteins of the endoplasmic reticulum and nuclear envelope. They are a multi-enzyme family comprising many isoforms with different substrate specificities. It has been indicated that two different isoforms are involved in the glucuronidation process in man [54, 55]. However, a recent study has demonstrated that the human UGT2B7 is likely to be the main isoform responsible for morphine glucuronidation in humans and is capable of catalysing the glucuronidation process at the 3- as well as 6-positions [56].

Studies in patients in long-term treatment with morphine have demonstrated mean molar plasma M6G/M ratios of the order of 3.4 to 9 and mean

w stanie metabolizować morfinę do M3G [52, 53] i M6G *in vivo* [53]. Wskazywała na to obecność morfiny i jej metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym, przy ich jednoczesnej nieobecności w osoczu.

UDP-glukuronozylotransferazy są strukturalnymi białkami błon retikulum endoplazmatycznego i otoczki jądrowej. Należą one do wieloenzymowej rodziny, składającej się z licznych izoform o powinowactwie do różnych substratów. Wykazano, że w procesie glukuronizacji u człowieka biorą udział 2 różne izoformy tych enzymów [54, 55]. W jednym z najnowszych badań stwierdzono, że najważniejszą izoformą odpowiedzialną za glukuronizację morfiny u ludzi jest prawdopodobnie ludzka UGT2B7, która może katalizować procesy glukuronizacji zarówno w pozycji 3-, jak i 6- [56].

W badaniach przeprowadzonych u pacjentów poddawanych długotrwałej terapii morfiną średni współczynnik molarny M6G/M (morfino-6-glukuronian/morfina) w osoczu utrzymywał się w przedziale 3,4–9, zaś średni współczynnik molarny osocza M3G/M mieścił się w granicach 22–56 [20, 57–64]. Średnie oraz mediany stosunku M3G/M6G oznaczanego w osoczu wynosiły 5,0–8,7. Stosunek metabolity/morfina w moczu był znacznie wyższy po doustnym niż po pozajelitowym podaniu leku, co najprawdopodobniej wynikało z procesów glukuronizacji podczas pierwszego przejścia przez wątrobę [65].

Wydalanie morfiny i jej metabolitów

Podczas procesu glukuronizacji morfina staje się bardziej hydrofilna (zwiększona rozpuszczalność w wodzie ułatwia jej wydalanie przez nerki). Określenie funkcji, jaką pełnią nerki w procesie wydalania, umożliwiło wykonanie badań u pacjentów z niewydolnością nerek, którym podawano dożylnie morfinę. Zaobserwowano, że kolejno oznaczane stężenia osoczowe M3G i M6G były u tych chorych wielokrotnie większe w porównaniu z grupą kontrolną osób o prawidłowej funkcji nerek. Gdy u chorych z niewydolnością nerek wykonano transplantację, proces kumulacji metabolitów został wstrzymany [66–68]. Dowiedziono, że klirensy M3G i M6G znacząco korelują z klirensem kreatyniny [31, 67, 69–71] — wykazano to zarówno u pacjentów przyjmujących morfinę doustnie lub podskórnie, jak i u osób podanych krótkotrwałej oraz przewlekłej terapii. Niektóre badania przeprowadzone w dużych grupach pacjentów potwierdziły związek między podwyższonymi stężeniami kreatyniny w osoczu i podwyższonymi osoczowymi stężeniami metabolitów po skorygowaniu dawek [58] a podwyższonym stosunkiem metabolit/morfina [72]. Także u pacjentów z niewy-

molar plasma M3G/M ratios varying between 22 and 56 [20, 57–64]. Mean or median M3G/M6G plasma ratios in cancer patients in long-term morphine treatment have been found to vary between 5.0 and 8.7. Urinary metabolite/morphine ratios have been found higher after oral than after parenteral administration, which is probably caused by the first-pass glucuronidation through the liver [65].

Excretion of morphine and its metabolites

During the process of glucuronidation morphine is made more hydrophilic, and the enhanced water solubility eases its excretion via the kidneys. The role of the kidney in the excretion process has been demonstrated in a study of patients with renal failure given intravenous morphine. Subsequent plasma concentrations of M3G and M6G were observed several-fold greater in these patients than in a control group with normal renal function. When kidney transplantation was performed in the patients with renal impairment, the metabolite accumulation was abolished [66]. In comparing patients with normal renal function and patients with renal insufficiency [67, 68], the clearance of M3G and M6G has been shown to be significantly correlated to creatinine clearance [31, 67, 69–71]. This has been demonstrated in patients receiving oral or subcutaneous as well as single or chronic administration of morphine. Several surveys in large groups of patients have confirmed the relationship between increased creatinine plasma levels and increased dose-corrected plasma concentrations of metabolites [58] and metabolite/morphine ratios [72]. In addition, when administering intravenous M6G to patients with renal dysfunction, the clearance was lower and the elimination half-life longer than in a control group [73]. As a consequence of the accumulation of M3G and M6G in patients with renal impairment, increased susceptibility to the toxic effects of morphine metabolites may be seen, exemplified by respiratory depression [74–76], excessive sedation [76] and myoclonic spasms [77].

The pharmacokinetics of M6G and M3G

Both glucuronides are recognised to have low protein binding and a small volume of distribution, which agrees with the pharmacokinetic properties found in M3G and M6G, when compared to morphine. In healthy volunteers the plasma protein binding of M3G and M6G has been found to be low, at

dolnością nerek, którym podawano dożylnie M6G, klirens był niższy, a czas półtrwania dłuższy niż w grupie kontrolnej [73]. U chorych z upośledzoną funkcją nerek może wystąpić zwiększona podatność na toksyczne działanie metabolitów morfiny, która jest konsekwencją zwiększonej akumulacji M3G i M6G, zaś objawia się depresją oddechową [74–76], nadmiernym poceniem się [76] oraz skurczami mięśniowymi [77].

Farmakokinetyka M6G i M3G

Glukuronidy te słabo wiążą się z białkami i mają małą objętość dystrybucji, co koreluje z ich właściwościami farmakokinetycznymi. U zdrowych ochotników stopień wiązania z białkami osocza dla M3G i M6G był niewielki i wynosił odpowiednio 15% i 11%. Tworzenie się metabolitów zajmuje dość dużo czasu, dlatego t_{max} (czas maksymalny) dla M6G i M3G jest dłuższy niż dla morfiny. Po podaniu roztworu morfiny t_{max} dla morfiny, M3G i M6G wynosił odpowiednio 0,5–0,75 godziny, 1,5–1,6 godziny oraz 1,5–1,9 godziny [18–20], zaś po podaniu tabletek morfiny o kontrolowanym uwalnianiu — odpowiednio 2,3–3,3, 3,0–3,8 oraz 3,2–3,7 godziny [19–21, 23].

Po podaniu M6G średnie wartości $t_{1/2}$ (czasu półtrwania) mieściły się w zakresie 1,3–2,0 godzin [37, 78]. Z powodu stałego wytwarzania M6G z morfiny po podaniu jej preparatów średnie wartości $t_{1/2}$ w takim przypadku były dłuższe — 1,7–2,7 godziny. Wykazano, że $t_{1/2}$ dla M3G po podaniu morfiny wynosi 2,8–3,2 godziny [37, 78].

W płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów, którym podano zarówno pojedynczą, jak i wielokrotne dawki morfiny, są obecne M3G i M6G. Po długotrwałym leczeniu morfiną chorych z nowotworem stosunek stężenia M3G i M6G między płynem mózgowo-rdzeniowym a osoczem wynosił 0,08–0,18 (dla M3G) oraz 0,07–0,15 (dla M6G) [52, 57, 60–62, 79]. Akumulacja M6G i M3G w osoczu, która występuje u pacjentów z niewydolnością nerek, wiąże się ze stopniowym wzrostem stężenia tych metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym [80].

M6G a działanie przeciwbólowe

Eksperymentalne dane uzyskane z badań przeprowadzonych na zwierzętach potwierdziły przeciwbólowe działanie M6G, jednak siła jego działania w porównaniu z morfiną jest nadal nieznaną. Badania nad bólem dotyczące zwierząt laboratoryjnych dowiodły, że choć M6G i morfina miały podobną siłę działania po podaniu obwodowym, to działanie przeciwbólowe M6G było ponad 100-krotnie większe

15% and 11%, respectively. Formation of the metabolites takes time and t_{max} for M6G and M3G occurs later than for morphine. After administration of morphine solution, t_{max} for morphine, M3G and M6G has been reported to be 0.5–0.75 h, 1.5–1.6 h and 1.5–1.9 h, respectively [18–20]. After administration of SR morphine tablets t_{max} for morphine, M3G and M6G have been reported to be 2.3–3.3, 3.0–3.8 and 3.2–3.7 h, respectively [19–21, 23].

After administration of M6G, mean values of $t_{1/2}$ have been found to vary between 1.3 and 2.0 h [37, 78]. Because of the continuing formation of M6G from morphine after morphine administration, mean values of $t_{1/2}$ in this setting have been found to be longer, 1.7–2.7 h. $T_{1/2}$ for M3G has been demonstrated to vary between 2.8–3.2 h after morphine administration [37, 78].

In humans M3G and M6G are present in the CSF of patients receiving single as well as repeated doses of morphine. After long term administration of morphine to cancer patients, CSF/plasma ratios for M3G and M6G range between 0.08–0.18 (M3G) and 0.07–0.15 (M6G) [52, 57, 60–62, 79]. Accumulation of M6G and M3G in plasma as seen in patients with renal failure is associated with a progressive accumulation of these metabolites in the CSF as well [80].

M6G and analgesia

Experimental data from animal studies have documented the analgesic effect of M6G, although its potency compared to morphine is still uncertain. Analgesia studies in experimental animals have demonstrated that, although M6G and morphine were almost equally potent after peripheral administration, the analgesic potency of M6G was > 100 fold higher than morphine after intracerebroventricular injection, a route of administration that bypasses the BBB *in vivo* [80]. These pharmacological data suggest that the brain penetration of M6G is significantly attenuated relative to that of morphine, probably due to the attachment of a glucuronide moiety to M6G and its highly hydrophilic property. A recent study using transcortical microdialysis in rat brain cells showed that systemically administered morphine entered brain cells, whereas M6G crossed BBB extremely slowly and was trapped in the extracellular fluid. A high concentration of M6G in this limited space in the brain may account for the durable availability of M6G to opioid receptors [81]. Another explanation for the prolonged analgesia elicited by systemically administered M6G compared to morphine was a 3-fold slower rate of elimination of M6G than morphine from the mouse brain [82, 83].

od działania morfiny, gdy środek ten podano bezpośrednio do komór mózgowych, czyli drogą omijającą *in vivo* barierę krew-mózg [80]. Dane farmakologiczne sugerują zatem, że przenikanie domózgowe M6G jest znacząco słabsze niż morfiny, co prawdopodobnie jest spowodowane obecnością w M6G glukuronidowej grupy funkcyjnej o wyraźnych właściwościach hydrofilnych. Z przeprowadzonych niedawno badań na komórkach mózgowych szczurów z użyciem mikrodializy przekorowej wynika, że morfina podana układowo dociera do komórek mózgowych, podczas gdy M6G przekracza barierę krew-mózg nadzwyczaj wolno i ulega wychytowi przez płyn pozakomórkowy. Wysokie stężenie M6G w tej ograniczonej przestrzeni mózgu może odpowiadać za jego długotrwałą dostępność dla receptorów opioidowych [81]. Innym wytłumaczeniem długotrwałego działania przeciwbólowego, wywołanego przez regularne podawanie M6G w porównaniu z morfiną, było 3-krotnie wolniejsze tempo eliminacji M6G z mózgu myszy [82, 83].

Badania przeprowadzone na zwierzętach opisane powyżej tłumaczą, dlaczego efekty opioidowe przypisywane M6G rozwijają się u ludzi ze znacznym opóźnieniem w stosunku do wzrostu osocznego stężenia M6G oraz dlaczego utrzymują się jeszcze przez wiele godzin, po tym jak stężenie osocznego M6G obniża się [84]. Przyjęcie tak długiego okresu opóźnienia pomiędzy zmianami stężenia osocznego M6G w czasie a pojawieniem się efektów opioidowych może tłumaczyć brak działania przeciwbólowego M6G podczas badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz z grupą kontrolną leczoną innym preparatem, które wymagały tylko krótkotrwałego podawania M6G w dawkach powodujących osocznego stężenia M6G, porównywalne do zazwyczaj występujących po podaniu dawek morfiny działających przeciwbólowo [84]. W tych krótkotrwałych badaniach czas na przeniknięcie M6G w odpowiedniej ilości do ośrodkowego układu nerwowego mógł być niewystarczający.

W nielicznych badaniach klinicznych porównywano działanie przeciwbólowe M6G z działaniem morfiny. U chorych z ciężkim bólem nowotworowym spożycie mepiridyny, podczas samodzielnego dawkowania przez nich leku, było znacznie mniejsze w przypadku, gdy leczono ich równoważnymi dawkami M6G niż u chorych leczonych morfiną [85]. W leczeniu bólu pooperacyjnego występującego po całkowitym protezowaniu stawu biodrowego 0,1 mg lub 0,125 mg, M6G podane do kanału kręgowego działało tak samo silnie jak 0,5 mg morfiny zastosowanej dokanałowo [86]. W dwóch badaniach oceniano działanie M6G, nie porównując go z morfiną lub placebo jako grupą kontrolną. Opisano przy-

The above-mentioned animal studies explain why the opioid effects attributed to M6G in humans develop after a remarkably long delay from the rise of the M6G plasma concentrations and why they persist hours after the disappearance of high M6G plasma concentrations [84]. The assumption of such a long delay between the time course of the plasma concentrations of M6G and its opioid effects may also explain the lack of analgesic effects of M6G in placebo and positively controlled studies that have employed short-term M6G administration at dosages that produce M6G plasma concentrations comparable to those usually found after the administration of analgesic morphine doses [84]. In these short-term studies, M6G might not have had time to enter the central nervous system at sufficient amounts.

A few clinical studies have compared the analgesic effect of M6G with morphine. In severe cancer pain the consumption of PCA administered mepiridine decreased significantly in patients treated with equal doses of M6G compared to morphine [85]. M6G, 0.1 mg or 0.125 mg administered intrathecally was as potent as 0.5 mg morphine administered intrathecally to control postoperative pain after total hip prosthesis [86]. Two studies have investigated the effects of M6G without morphine or placebo as control. After a single intravenous dose of M6G analgesia lasting for a period of 2 to 24 hours has been described in patients with cancer pain [87]. Other studies have failed to show an analgesic effect, probably due to the short duration of the studies [88].

A critical clinical issue is the role and contribution of M6G to the analgesic action seen after morphine administration — especially long-term administration. Assuming that the analgesic potency of M6G is higher than that of morphine, it would seem logical that patients with high M6G/M ratios (or M6G/dose ratios) had lower pain scores than patients with low M6G/M ratios. Controversy also exists in this respect as a few clinical studies have found evidence for M6G being a contributor to the analgesic action observed after morphine administration [89–92], whereas other clinical studies have not been able to demonstrate this [57, 61–63]. These studies are, apart from the former discussion concerning the BBB and site of action, confounded by a multitude of other factors that influence patients' perceptions of pain, including psychological factors and varying responses to morphine administration linked to the different types of pain and varying plasma sampling times for determining M6G/M.

Two studies in cancer evidence a contributory analgesic effect of M6G. In one study cancer pa-

padki osiągnięcia efektu przeciwbólowego utrzymującego się przez 2–24 godzin po jednokrotnym dożylnym podaniu M6G pacjentom z bólami nowotworowymi [87]. Inne badania nie potwierdziły tych wyników, co prawdopodobnie wiąże się ze zbyt krótkim czasem ich trwania [88].

Ważnym zagadnieniem klinicznym pozostaje rola i wpływ M6G na działanie przeciwbólowe, pojawiające się po podaniu morfiny, zwłaszcza przy jej długotrwałym stosowaniu. Zakładając, że siła działania przeciwbólowego M6G jest większa od morfiny, wydawałoby się logiczne, że u pacjentów, u których występuje wysoki stosunek M6G/M (lub stosunek M6G/dawka), wynik w skali bólowej był mniejszy niż u osób, u których stosunek M6G/M jest niski. Niektóre badania kliniczne dowiodły jednak, że M6G wpływa dodatkowo na działanie przeciwbólowe obserwowane po podaniu morfiny [89–92], podczas gdy inne badania kliniczne nie potwierdziły tego założenia [57, 61–63]. Dylematy dotyczą nie tylko przenikania przez barierę krew-mózg i miejsca działania. Ocenę wyników badań dodatkowo utrudnia wiele innych czynników, które wpływają na odczuwanie bólu przez pacjentów, takich jak: czynniki psychologiczne, zmienna odpowiedź na przyjmowaną morfinę związana z istnieniem różnych rodzajów bólu i różnice w czasie pobierania próbek do określenia stosunku M6G/M.

Wyniki dwóch badań nad nowotworami wskazują na dodatnie działanie przeciwbólowe M6G. W jednym z badań pacjentów z nowotworem podanych długoterminowej terapii opioidami przez 48 godzin przed rozpoczęciem badania leczono opioidami innymi niż morfina. Następnie u chorych tych zastosowano dożylny wlew morfiny, który trwał średnio 168 minut. Podczas i po podaniu wlewu pobrano próbki krwi i oceniono stopień odczuwania bólu. Pacjentów podzielono na trzy grupy w zależności od średniego stosunku molarnego M6G/M uzyskanego podczas trwania wlewu morfiny. Wyniki pokazały, że najsilniejsze działanie przeciwbólowe wystąpiło w grupie z najwyższym stosunkiem M6G/M [90]. W drugim z badań chorzy z nowotworem otrzymali ciągle dokanałowy wlew morfiny. Okazało się, że w próbkach płynu mózgowo-rdzeniowego pobranych o tej samej ustalonej porze podczas wielu miesięcy badań stężenia M6G u chorych zgłaszających skuteczne działanie przeciwbólowe były znacząco wyższe niż u pacjentów z nieskuteczną analgezą [92].

Działania niepożądane M6G

Morfino-6-glukuronid może powodować mniej skutków ubocznych niż morfina. Po krótkotrwałych

tients in long term treatment with opioids were treated with opioids other than morphine for 48 hours before the study. The patients then received an intravenous infusion of morphine during a mean period of 168 minutes. During and after the infusion blood samples and pain assessments were obtained. On the basis of the average molar M6G/M ratios obtained during the period of morphine infusion, patients were divided into three groups and results showed that pain relief was most pronounced in the group with the highest M6G/M ratio [90]. In another study, in which cancer patients received a continuous infusion of intrathecal morphine, it was found that in CSF samples collected at fixed points during a treatment course lasting many months concentrations of M6G in patients reporting effective analgesia were significantly higher than in patients with ineffective analgesia [92].

Side effects of M6G

M6G may have fewer side effects than morphine. Short-term infusion in healthy volunteers of morphine or M6G in doses aimed at producing equal plasma concentrations showed significantly fewer side effects when M6G was infused compared to morphine [37]. However, other studies comparing the side effects of M6G with those of morphine are often problematic, because of lack of equipotency [93].

In a study in rats where M6G, M3G and morphine were administered by the intracerebroventricular c.v. route, M6G was approximately 10 times more potent than morphine in depressing minute ventilation [95]. In awake dogs intracerebroventricular administration of M6G also caused profound dose-dependent ventilatory depression [95]. In humans 10% of a group of morphine naive patients receiving intrathecal M6G in doses of 0.1 and 0.125 mg as perioperative analgesia experienced respiratory depression as compared to none in a group receiving intrathecal morphine [87]. In the absence of measurable amounts or in the presence of only very low levels of morphine in plasma, patients with renal impairment experienced respiratory depression during the period of accumulation of M6G in the plasma [74–76].

In humans the results on the emetic potential of M6G are contradictory. Single intravenous administration of M6G in doses of half the size of the morphine dosage resulted in the absence [96] or a lower frequency of nausea and vomiting [78]. On the other hand, when used as perioperative analgesia, intrathecal administration of M6G in doses of one fourth to one fifth of intrathecal administered

wlewach morfiny lub M6G u zdrowych ochotników, w dawkach powodujących porównywalne wartości stężeń osoczowych obu preparatów, obserwowano znacząco mniejszą liczbę działań niepożądanych po podaniu M6G niż morfiny [37]. Ocena innych badań porównujących skutki uboczne M6G z efektami wywołanymi przez morfinę jest często utrudniona z powodu braku ich współmierności [93].

W badaniu przeprowadzonym na szczurach, w którym podawano bezpośrednio do komór mózgowych M6G, M3G i morfinę, M6G powodował około 10-krotnie silniejsze od morfiny obniżenie wentylacji minutowej [95]. Także u psów w stanie czuwania dokomorowe podanie M6G wywołało głęboką zależną od dawki depresję oddechową [95]. W grupie osób nieprzyjmujących wcześniej morfiny, którym podano dokanałowo M6G w dawce 0,1 i 0,125 mg jako znieczulenie okołoperacyjne, u 10% wystąpiły objawy depresji oddechowej. W grupie chorych otrzymujących dokanałowo morfinę nikt z badanych nie doświadczył tego typu objawów [87]. U chorych z upośledzoną funkcją nerek, pomimo nieoznaczalnych ilości lub obecności bardzo niskiego stężenia morfiny w osoczu, doszło do wystąpienia objawów depresji oddechowej podczas okresu akumulacji M6G w osoczu [74–76].

Działanie wywierane przez M6G na ośrodek wymiotny u ludzi jest niejasne. Jednokrotne dożylnie podanie M6G w dawkach będących połową dawki morfiny nie wywołało nudności i wymiotów [96] lub zmniejszyło ich częstość [78]. Z kolei M6G podany dokanałowo podczas znieczulenia okołoperacyjnego w dawkach będących 1/4–1/5 dawki morfiny podawanej dokanałowo spowodował większą lub zbliżoną częstość występowania nudności i wymiotów [87]. Kumulacja M6G w osoczu, do której dochodzi u pacjentów z niewydolnością nerek leczonych morfiną, również jest związana z pojawieniem się nudności [97].

Jednokrotne dożylnie podanie M6G ochotnikom [96] i chorym uprzednio nieleczonym morfiną [88] w dawkach 0,5–5,0 mg/70 kg lub pacjentom będących po operacji w dawce średnio około 112 mg przez 6 godzin [98] nie wywołało sedacji. Z kolei 60–80% spośród 6 ochotników, którym podano jednokrotne iniekcje M6G w dawce 30–60 μ g/kg, odczuwało zaburzenia stanu czuwania [78]. Nadmierne sedacja [76] i organiczne zaburzenia funkcji mózgu [64] wystąpiły u chorych z niewydolnością nerek leczonych morfiną, u których trwale utrzymywały się wysokie stężenia M6G w osoczu.

Suchość w ustach to jeden z najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów leczonych morfiną, a zmniejszenie ślinotoku jest już od dawna związane z wysokimi stężeniami morfiny

morphine resulted in high and equal frequencies of nausea and vomiting [87]. Accumulation of M6G in the plasma as seen in morphine treated patients with renal insufficiency has also been associated with nausea [97].

Single intravenous administration of M6G to volunteers [96] and morphine naive patients [88] in doses from 0.5 to 5.0 mg/70 kg and even up to a mean of 112 mg over 6 hours in postoperative patients [98] caused no sedation. On the other hand 60–80% of 6 volunteers, who received single injections of M6G 30–60 μ g/kg felt sedated [78]. Excessive sedation [76] and organic brain dysfunction [64] has been found in morphine treated patients with renal impairment and consequently high plasma concentrations of M6G.

Dryness of the mouth is one of the most frequent side effects observed in patients in morphine treatment and reduction in salivation is known to be associated with high plasma concentrations of morphine [99]. In a clinical study cancer patients in long-term oral morphine treatment and reporting of dryness of the mouth had higher morphine and M6G plasma concentrations than patients not suffering from this side effect [100].

With regard to the association between morphine metabolism and cognitive functioning, two studies have found an association between high plasma levels of morphine and its glucuronides and impaired neuropsychological performance in attention, concentration and structuring ability [101, 102]. However, two other studies found no association between morphine and glucuronide concentrations and the ability to sustain attention [103, 104].

M3G: antagonism of antinociception and neurotoxicity

M3G appears to have little or no μ agonist properties and therefore to be devoid of any analgesic activity. There is some evidence that M3G antagonises the analgesic effect of morphine and M6G and plays a role in the development of tolerance. Evidence both for and against this hypothesis arises from studies in animals and results from these studies, which have been almost exclusively performed on rats, which are unable to metabolise morphine to M6G, are conflicting. In some studies M3G has been demonstrated to antagonise morphine or M6G analgesia. Subcutaneous or intraventricular administration of M3G prior to or after the administration of morphine or M6G has been shown to reduce the antinociceptive response of the two analgesic agents [105–107]. Administration of equipotent doses of

w osoczu [99]. W badaniach klinicznych u chorych z nowotworem, poddawanych długotrwałej terapii morfiną i zgłaszających suchość w ustach, stężenia osoczowe morfiny i M6G były wyższe niż u pacjentów, którzy nie uskarżali się na tę dolegliwość [100].

Badając związek pomiędzy metabolizmem morfiny a funkcjami poznawczymi, w dwóch badaniach wykryto zależność między wysokimi stężeniami morfiny i jej glukuronidów w osoczu a zaburzoną wydolnością neuropsychologiczną w zakresie uwagi, koncentracji i zdolności kojarzenia [101, 102]. Jednak w dwóch innych badaniach nie stwierdzono jakichkolwiek powiązań między stężeniami morfiny i glukuronidów a podtrzymywaniem stanu czuwania [103, 104].

M3G: antagonizm działania antynocyceptywnego i neurotoksyczności

Wydaje się, że M3G posiada niewielkie lub brak powinowactwa do receptorów μ i w konsekwencji jest pozbawiony działania przeciwbólowego. Istnieją jednak dowody na to, że M3G antagonizuje działania przeciwbólowe morfiny i M6G oraz odgrywa istotną rolę w rozwoju tolerancji. Dowody przemawiające za, jak i przeciw tej tezie, a pochodzące z doświadczeń na zwierzętach (których wyniki oparte są przede wszystkim na badaniach przeprowadzonych na szczurach niezdolnych do metabolizowania morfiny do M6G) są mylące. W niektórych badaniach wykazano, że M3G antagonizuje przeciwbólowe działanie morfiny i M6G. Podanie podskórne lub dokomorowe M3G zarówno przed, jak i po zastosowaniu morfiny lub M6G ogranicza odpowiedź antynocyceptywną na oba te środki przeciwbólowe [105–107]. Podanie myszom równoważnych dawek M6G i morfiny przez kilka kolejnych dni spowodowało stopniowe osłabienie wrażliwości ośrodków antynocyceptywnych. Jednak gdy poprzez podanie klofibratu osłabiono wytwarzanie M3G z morfiny, ciągle podawanie M6G podtrzymało czynność antynocyceptywną, co sugeruje, że M3G najprawdopodobniej antagonizuje działanie M6G [105]. Z kolei, inne badania przeprowadzone na gryzoniach nie wykazały, by M3G wywierał jakikolwiek ujemny wpływ na działanie przeciwbólowe morfiny [108–110]. Ponadto, w jednym z badań wykazano, że jednoczesne podanie drogą parenteralną M3G i morfiny zwiększyło i przedłużyło analgezję w porównaniu z efektem przeciwbólowym osiąganym przez samą morfinę [111]. Dotychczas u ludzi nie przeprowadzono badań, które dotyczyłyby potencjalnego działania analgetycznego M3G. Jednak z wielu badań klinicznych wynika, że równowaga pomiędzy środkami o przypuszczalnym działaniu antyanalgetycznym i środkami

M6G and morphine during several days in mice induced declining antinociception. However, when inhibiting the production of M3G from morphine by treatment with clofibrate, subsequent administration of M6G maintained its antinociceptive activity, implying that M3G probably antagonises this effect of M6G [105]. In contrast to these studies, other studies in rodents have not found any influence by M3G on morphine analgesia [108–110]. On the contrary, a study showed that co-injection of M3G and morphine increased and prolonged analgesia beyond that seen with morphine alone [111]. In humans there are no studies directly concerned with the possible role of M3G as an antianalgesic, but many clinical studies have demonstrated that the balance between the putative antianalgesic and analgesic agents, i.e. the M3G/M6G ratio, remains stable within narrow limits over a wide range of morphine doses.

Apart from its possible role as an antianalgesic, M3G and high dose morphine have also been connected to “morphine induced neurotoxicity” such as generalised hyperalgesia/allodynia and myoclonus. Hyperalgesia can be defined as the increased response to a stimulus, which is normally painful, whereas allodynia is pain due to a stimulus, which does not normally provoke pain. Myoclonus is a sudden, brief, involuntary contraction of symmetrical muscle groups.

Several studies in rodents have found that M3G and high dose morphine administered by the intracerebroventricular [108, 112–114] as well as the intrathecal [115–118] routes produce symptoms of altered pain behaviour which could be interpreted as hyperalgesia/allodynia and motor excitation termed “wet dog shakes”, seizures and even death. Some animal studies have demonstrated reversibility of this opioid-induced neurotoxicity by naloxone [105, 118], whereas others have found no effect of the opioid antagonist [115–117], indicating that a non-opioid receptor mechanism is in play. In support of the latter notion, it has been demonstrated in animal studies that the central excitatory potency of a compound is enhanced as opioid receptor binding is diminished, M3G being several hundred times more potent than morphine regarding neurotoxicity [112].

At present there is poor understanding of the cellular mechanisms mediating the neuroexcitatory effects of M3G, although it is clear from *in vitro* studies that M3G does not bind to classical inhibitory opioid receptors [119]. It has been suggested that the excitatory side effects of high dose morphine in patients may be due to disinhibition of inhibitory glycinergic neurotransmission in the spinal cord

przeciwbólowymi — na przykład stosunek M3G/M6G — wykazuje tylko niewielkie wahania, nawet przy długotrwałym podawaniu morfiny.

Poza prawdopodobnym działaniem antyanalgetycznym zarówno M3G, jak i duże dawki morfiny związane są z „neurotoksycznością indukowaną przez morfinę”, która objawia się uogólnioną hiperalgezią/allodynią i skurczami mięśniowymi. Hiperalgezię można zdefiniować jako nadmierną reakcję na bodziec bólowy, zaś alldynię jako reakcję bólową na bodziec, który w normalnych warunkach nie wywołuje bólu. Skurcze mięśniowe są nagłymi, krótkotrwałymi, mimowolnymi skurczami symetrycznych grup mięśniowych.

Niektóre badania na gryzoniach dowiodły, że M3G i duże dawki morfiny podawane zarówno do komórek mózgowych [108, 112–114], jak i do kanału kręgowego [115–118] wywołują objawy zmienionej reakcji na ból, określane mianem hiperalgezi/allodynii, pobudzenie motoryczne opisywane jako „trzęsienia mokrego psa”, napady padaczkowe, a nawet śmierć. W niektórych badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano odwracalność neurotoksyczności wywołanej opioidami po podaniu naloksonu [105, 118], podczas gdy w innych nie udokumentowano jakiegokolwiek działania wywieranego przez tego antagonistę morfiny [115–117], co wskazywałoby, że rolę w tym procesie musi odgrywać któryś z receptorów nieopiodowych. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że centralny potencjał pobudzający związku wzrasta proporcjonalnie do zmniejszania się zdolności wiążących receptora opioidowego, w konsekwencji czego M3G działa neurotoksycznie kilkaset razy silniej od morfiny [112].

Obecnie mechanizmy komórkowe pośredniczące w działaniu neuropobudzającym M3G są słabo znane, jednak z badań przeprowadzonych *in vitro* wynika, że M3G nie wiąże się z klasycznymi receptorami opioidowymi [119]. Sugeruje się, że u pacjentów objawy uboczne o charakterze pobudzenia wywołane przez duże dawki morfiny mogą wiązać się z blokowaniem hamującej transmisji glicynergicznej w rdzeniu kręgowym lub z aktywacją receptorów NMDA w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednak w jednym z badań udowodniono, że zarówno M3G, jak i morfina nie wykazują dużego powinowactwa do strychninowrażliwych receptorów glicynowych w rdzeniu kręgowym u cieląt, nie wiążą się też z żadnym ze znanych miejsc wiążących na receptorach NMDA w mózgu szczura. Ponadto badanie to dowiodło, że zarówno M3G, jak i morfina nie powstrzymały wchłaniania zwrotnego ani nie wzmogły wydzielania pobudzającego aminokwasu, jakim jest kwas glutaminowy, z kolbeksyptycznych tworzących zakończenia nerwów

or to the activation of NMDA receptors in the CNS. However, a study has shown that neither M3G nor morphine bound with high affinity to strychnine-sensitive glycine receptors in calf spinal cord or bound significantly to any of the known binding sites on the NMDA receptors in the rat brain. Additionally, the study showed that neither M3G nor morphine prevented the reuptake or enhanced the release of the excitatory amino acid, glutamate, from the presynaptic nerve terminals in rat brain synaptosomes [119]. Thus, on the basis of *in vitro* data, the mechanisms are unclear and other unknown receptors may be involved.

Clinically the symptoms of hyperalgesia, allodynia and myoclonus have mostly been observed in cancer patients treated with high doses of morphine administered by several different routes [77, 120–124], although the side effects have also been connected with other opioids [125–127]. In several of the case reports describing these symptoms very high plasma levels of morphine and M3G [77, 121] as well as accumulation of M3G relative to morphine [77] or M6G [120, 121] has been demonstrated. Traditionally, the glucuronide metabolites have been considered to be too polar to cross the BBB and enter the CNS. However, studies have shown that although M3G does not cross the BBB with the same ease as morphine, it crosses the BBB to the extent that the mean steady state M3G concentration in the CFS is approximately two-fold higher than the respective CSF morphine concentration following long-term oral and subcutaneous morphine dosing [128]. Once the neuroexcitatory threshold concentration of M3G in CFS is exceeded, behavioural excitation will become apparent. Cessation of morphine administration will allow clearance of M3G from the patient's CSF, thereby producing a time-dependent resolution of neuroexcitatory behaviours. Additionally, it is obvious that opioid rotation, whereby a structurally dissimilar opioid, such as methadone (open-chain opioid analgesic) or fentanyl (anilino-piperidine opioid analgesic), is substituted for a benzomorphan opioid, such as morphine (or hydromorphone) will also result in clearance of M3G from the patient's CFS, giving a time-dependent resolution of the neuroexcitatory behaviours while maintaining analgesia with methadone or fentanyl [121, 129].

M3G has recently been given to healthy volunteers in small *i.v.* doses. At the doses studied there appeared no neurotoxicity, no opioid effects, and predictable pharmacokinetics very similar to M6G [130].

presynaptycznych [119]. Zatem, na podstawie danych uzyskanych *in vitro* nie można precyzyjnie określić działających mechanizmów. Uważa się jednak, że dużą rolę mogą odgrywać inne nieznanne dotychczas receptory.

W klinice hiperalgezy, allodynię i skurcze mięśniowe najczęściej obserwowano u chorych z nowotworem leczonych dużymi dawkami morfiny podawanej kilkoma różnymi drogami [77, 120–124], jednak te działania niepożądane wiążą się także ze stosowaniem innych opioidów [125–127]. W niektórych opisach przypadków, uwzględniających powyższe objawy, donoszono o bardzo wysokich stężeniach morfiny i M3G w osoczu [77, 121] oraz o stopniu kumulacji M3G porównywalnym do morfiny [77] i M6G [120, 121]. Dotychczas uważano, że metabolity glukuronidowe są zbyt polarne, by przedostać się do ośrodkowego układu nerwowego poprzez barierę krew-mózg. Badania dowiodły jednak, że choć M3G nie przechodzi przez barierę krew-mózg z taką łatwością jak morfina, to w następstwie długotrwałego doustnego lub podskórnego stosowania morfiny z biegiem czasu barierę tę pokonują ilości M3G wystarczające, by utrzymać jego średnie stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym na poziomie 2-krotnie większym od stężenia morfiny [128]. Kiedy zostanie przekroczone progowe stężenie neuropobudzające M3G w płynie mózgowo-rdzeniowym, zmiany zachowania o charakterze pobudzenia stają się widoczne. Zaprzestanie podawania morfiny pozwala na oczyszczenie płynu mózgowo-rdzeniowego pacjenta z M3G, co prowadzi do stopniowego ustępowania zmian w zachowaniu, wynikających z pobudzenia ośrodków nerwowych. Ponadto wiadomo, że ciągła zmiana stosowanych opioidów, w której strukturalnie odmienny opioid, na przykład metadon (opioidowy środek przeciwbólowy o otwartym łańcuchu) lub fentanyl (opioidowy środek przeciwbólowy będący pochodną anilinoperydyny), jest zamieniany na opioid będący pochodną benzomorfanu (np. morfinę lub hydromorfan), także doprowadzi do oczyszczenia płynu mózgowo-rdzeniowego pacjenta z M3G, powodując zależne od czasu ustępowanie zmian w zachowaniu o charakterze pobudzenia przy jednoczesnym podtrzymaniu działania przeciwbólowego przez metadon lub fentanyl [121, 129].

W najnowszych badaniach zdrowym ochotnikom podawano M3G w niewielkich dawkach drogą dożylną. Podczas stosowania badanych dawek nie stwierdzono objawów neurotoksyczności ani opioidowych objawów ubocznych, zaś farmakokinetyka tego środka była zbliżona do farmakokinetyki M6G [130].

Piśmiennictwo

1. Reisine T., Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. W: Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Wyd. 9. McGraw-Hill 1996; 23: 521–555.
2. Clausen T.G. International opioid consumption. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41: 162–65.
3. Joranson D.E., Rajagopal M.R., Gilson A.M. Improving access to opioid analgesics for palliative care in India. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 24: 152–159.
4. Pasternak G.W. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin. Neuropharmacol.* 1993; 16 (1): 1–18.
5. Pasternak G.W. Insights into the opioid pharmacology. The role of mu opioid receptor subtypes. *Life Sci.* 2001; 68: 2213–2219.
6. Yaksh T.L. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.* 1997; 41: 94–111.
7. Hassan A.H.S., Ableitner A., Stein C., Herz A. Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. *Neuroscience* 1993; 55 (1): 185–195.
8. Stein C., Pflüger M., Yassouridis A., Hoelzl J., Lehrberger K., Welte C. i wsp. No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 793–799.
9. Bruera E., Lawlor P. Cancer pain management. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41: 146–153.
10. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002; 100: 213–217.
11. Harrison L.M., Kastin A.J., Zadina J.E. Opiate tolerance and dependence: receptors, G-proteins and antiopiates. *Peptides* 1998; 19 (9): 1603–1630.
12. Johnson S.M., Fleming W.F. Mechanism of cellular adaptive sensitivity changes: Application to opioid tolerance and dependence. *Pharmacol. Rev.* 1989; 41: 435–488.
13. Price D.D., Mayer D.J., Mao J., Caruso F.S. NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19 (1): S7–S11 (supl.).
14. Schug S.A., Zech D., Grond S., Jung H., Meuser T., Stobbe B. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. *J. Pain Symptom Manage.* 1992; 7 (5): 259–266.
15. Collin E., Poulain P., Gauvain-Piquard A., Petit G., Pichard-Leandri E. Is disease progression the major factor in morphine "tolerance" in cancer pain treatment? *Pain* 1993; 55 (3): 319–326.
16. Brunk S.F., Delle M. Morphine metabolism in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1974; 16 (1): 51–57.
17. Lötsch J., Weiss M., Ahne G., Kobal G., Geisslinger G. Pharmacokinetic modeling of M6G formation after oral administration of morphine in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90: 1026–1038.
18. Hoskin P.J., Hanks G.W., Aherne G.W., Chapman D., Littleton P., Filshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 27: 499–504.
19. Gourlay G.K., Plummer J.L., Cherry D.A., Onley M.M. A comparison of Kapanol (a new sustained-release morphine formulation), MST Continus and morphine solution in cancer patients: Pharmacokinetic aspects of morphine and morphine metabolites. *Proceedings of the 7th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*, tom 2. Wyd. Gebhart G.F., Hammond D.L., Jensen T.S. IASP press, Seattle 1994; 631–643.

20. Poulain P., Hoskin P.J., Hanks G.W., A-Omar O., Walker V.A., Johnston A. i wsp. Relative bioavailability of controlled release morphine tablets (MST Continus) in cancer patients. *Br. J. Anaesth.* 1988; 61: 569–574.
21. Christrup L.L., Sjøgren P., Jensen N.-H., Banning, A.-M., Elbæk K., Ersbøll A.K. Steady-state kinetics and dynamics of morphine in cancer patients. Is sedation related to the absorption rate of morphine? *J. Pain Symptom Manage.* 1999; 18 (3): 164–173.
22. Hoffman M., Xu J.-C., Smith C., Fanelli C., Pascal V., Degaetano C. i wsp. A pharmacodynamic study of morphine and its glucuronide metabolites after single morphine dosing in cancer patients with pain. *Cancer Invest.* 1997; 15 (6): 542–547.
23. Vater M., Smith G., Aherne G.W., Aitkenhead A.R. Pharmacokinetics and analgesic effect of slow-release oral morphine sulphate in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 1984; 56: 821–827.
24. Drake J., Kirkpatrick C.T., Aliyar C.A., Crawford F.E., Gibson P., Horth C.E. Effect of food on the comparative pharmacokinetics of modified-release morphine tablet formulations: oramorph SR and MST Continus. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 41: 417–420.
25. Gourlay G.K., Plummer J.L., Cherry D.A., Purser T. The reproducibility of bioavailability of oral morphine from solution under fed and fasted conditions. *J. Pain Symptom Manage.* 1991; 6 (7): 431–436.
26. Gourlay G.K., Plummer J.L., Cherry D.A., Foate J.A., Cousins M.J. Influence of a high-fat meal on the absorption of morphine from oral solutions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 46 (4): 463–468.
27. Kaiko R.F. The effect of food intake on the pharmacokinetics of sustained-release morphine sulfate capsules. *Clin. Ther.* 1997; 19 (2): 296–303.
28. Bass J., Shepard K.V., Lee J.W., Hulse J. An evaluation of the effect of food on the oral bioavailability of sustained-release morphine sulfate tablets (Oramorph SR) after multiple doses. *J. Clin. Pharmacol.* 1992; 32: 1003–1007.
29. Patwardhan R.V., Johnson R.F., Hoyumpa A., Sheehan J.J., Desmond P.V., Wilkinson G.R. i wsp. Normal metabolism of morphine in cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; 81: 1006–1011.
30. Olsen G.D. Morphine binding to human plasma proteins. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 17 (1): 31–35.
31. Milne R.W., Nation R.L., Somogyi A.A., Bochner F., Griggs W.M. The influence of renal function on the renal clearance of morphine and its glucuronide metabolites in intensive-care patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 34: 53–59.
32. Säwe J., Dahlström B., Paalzow L., Rane A. Morphine kinetics in cancer patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30 (5): 629–635.
33. Säwe J., Kager L., Svensson J.-O., Rane A. Oral morphine in cancer patients: in vivo kinetics and in vitro hepatic glucuronidation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 19: 495–501.
34. Osborne R., Joel S., Trew D., Slevin M. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: Demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47 (1): 12–19.
35. Owen J.A., Sitar D.S., Berger L., Brownell L., Duke P.C., Mitenko P.A. Age-related morphine kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983; 34 (3): 364–368.
36. Crotty B., Watson K.J.R., Desmond P.V., Mashford M.L., Wood L.J., Colman J. i wsp. Hepatic extraction of morphine is impaired in cirrhosis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 36: 501–506.
37. Lötsch J., Stockmann A., Kobal G., Brune K., Waibel R., Schmidt N. i wsp. Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides after intravenous infusion of morphine and morphine-6-glucuronide in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 60: 316–325.
38. Sear J.W., Hand C.W., Moore R.A. Studies on morphine disposition: Plasma concentrations of morphine and its metabolites in anesthetized middle-aged and elderly surgical patients. *J. Clin. Anesth.* 1989; 1 (3): 164–169.
39. Yeh S.Y., Gorodetzky C.W., Krebs H.A. Isolation and identification of morphine 3- and 6-glucuronides, morphine 3,6-diglucuronide, morphine 3-etheral sulfate, normorphine and normorphine 6-glucuronide as morphine metabolites in humans. *J. Pharm. Sci.* 1977; 66 (9): 1288–1293.
40. Hasselström J., Säwe J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. *Clin. Pharmacokinet.* 1993; 24 (4): 344–354.
41. Yeh S.Y. Urinary excretion of morphine and its metabolites in morphine-dependent subjects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975; 192 (1): 201–210.
42. Säwe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin. Pharmacokinet.* 1986; 11: 87–106.
43. Yue Q., Odar-Cederlöf I., Svensson J.-O., Säwe J. Glucuronidation of morphine in human kidney microsomes. *Pharmacol. Toxicol.* 1988; 63: 337–341.
44. Pacifici G.M., Bencini C., Rane A. Presystemic glucuronidation of morphine in humans and rhesus monkeys: subcellular distribution of the UDP-glucuronyltransferase in the liver and intestine. *Xenobiotica* 1986; 16 (2): 123–128.
45. Mikus G., von Richter O., Hofmann U., Eichelbaum M., Fischer-Bosch M. Glucuronidation of morphine in human liver and small intestine. *Book of Abstracts, 9th World Congress on Pain, Vienna, Austria 1999*; 335.
46. Wahlström A., Winblad B., Bixo M., Rane A. Human brain metabolism of morphine and naloxone. *Pain* 1988; 35: 121–127.
47. King C.D., Rios G.R., Assouline J.A., Tephly T.R. Expression of UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) 2B7 and 1A6 in the human brain and identification of 5-hydroxytryptamine as a substrate. *Arch. Biochem. Biophys.* 1999; 365 (1): 156–162.
48. Mazoit J.X., Sandouk P., Scherrmann J.-M., Roche A. Extrahepatic metabolism of morphine occurs in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 48 (6): 613–618.
49. Mazoit J.-X., Sandouk P., Zetlaoui P., Scherrmann J.-M. Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects. *Anesth. Analg.* 1987; 66: 293–298.
50. Hasselström J., Eriksson S., Persson A., Rane A., Svensson J.O., Säwe J. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 29: 289–297.
51. Hoyumpa A.M., Schenker S. Is glucuronidation truly preserved in patients with liver disease? *Hepatology* 1991; 13 (4): 786–795.
52. Smith M.T., Wright A.W.E., Williams B.E., Stuart G., Cramond T. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in patients before and after initiation of intracerebroventricular morphine for cancer pain management. *Anesth. Analg.* 1999; 88: 109–116.
53. Sandouk P., Serrie A., Scherrmann J.M., Langlade A., Bourre J.M. Presence of morphine metabolites in human cerebrospinal fluid after intracerebroventricular administration of morphine. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 1991; 3: 166–171.

54. Coughtrie M.W.H., Ask B., Rane A., Burchell B., Hume R. The enantioselective glucuronidation of morphine in rats and humans. Evidence for the involvement of more than one UDP-glucuronosyltransferase isoenzyme. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38 (19): 3273–3280.
55. Wahlström A., Pacifici G.M., Lindstrom B., Hammar L., Rane A. Human liver morphine UDP-glucuronyl transferase enantioselectivity and inhibition by opioid congeners and oxazepam. *Br. J. Pharmacol.* 1988; 94 (3): 864–870.
56. Coffman B.L., Rios G.R., King C.D., Tephly T.R. Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25 (1): 1–4.
57. Wolff T., Samuelsson H., Hedner T. Morphine and morphine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid and plasma in cancer pain patients after slow-release oral morphine administration. *Pain* 1995; 62: 147–154.
58. McQuay H.J., Carroll D., Faura C.C., Gavaghan D.J., Hand C.W., Moore R.A. Oral morphine in cancer pain: Influences on morphine and metabolite concentration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 48 (3): 236–244.
59. Säwe J., Svensson J.O., Rane A. Morphine metabolism in cancer patients on increasing oral doses — no evidence for autoinduction or dose-dependence. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 16: 85–93.
60. Goucke C.R., Hackett L.P., Ilett K.F. Concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide in serum and cerebrospinal fluid following morphine administration to patients with morphine-resistant pain. *Pain* 1994; 56: 145–149.
61. Van Dongen R.T.M., Crul B.J.P., Koopman-Kimenai P.M., Vree T.B. Morphine and morphine-glucuronide concentrations in plasma and CSF during long-term administration of oral morphine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38 (3): 271–273.
62. Wolff T., Samuelsson H., Hedner T. Concentrations of morphine and morphine metabolites in CFS and plasma during continuous subcutaneous morphine administration in cancer pain patients. *Pain* 1996; 68: 209–216.
63. Somogyi A.A., Nation R.L., Olweny C., Tsigiotis P., van Crugten J., Milne R.W. i wsp. Plasma concentrations and renal clearance of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in cancer patients receiving morphine. *Clin. Pharmacokinet.* 1993; 24 (5): 413–420.
64. Ashby M., Fleming B., Wood M., Somogyi A. Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice patients. *J. Pain Symptom Manage.* 1997; 14 (3): 157–167.
65. Janicki P.K., Erskine W.A.R., James M.F.M. The route of prolonged morphine administration affects the pattern of its metabolites in the urine of chronically treated patients. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1991; 29: 391–393.
66. Osborne R., Joel S., Grebenik K., Trew D., Slevin M. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54: 158–167.
67. Wolff J., Bigler D., Christensen C.B., Rasmussen S.N., Andersen H.B., Tønnesen K.H. Influence of renal function on the elimination of morphine and morphine glucuronides. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 34: 353–357.
68. Säwe J., Odar-Cederlöf I. Kinetics of morphine in patients with renal failure. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 32: 377–382.
69. D'Honneur G., Gilton A., Sandouk P., Scherrmann J.M., Duvaldestin P. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of morphine and morphine glucuronides after oral morphine. *Anesthesiology* 1994; 81: 87–93.
70. Pauli-Magnus C., Hofmann U., Mikus G., Kuhlmann U., Mettang T. Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides following intravenous administration of morphine in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 903–909.
71. Peterson G.M., Randall C.T.C., Paterson J. Plasma levels of morphine and morphine glucuronides in the treatment of cancer pain: relationship to renal function and route of administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38: 121–124.
72. Tiseo P.J., Thaler H.T., Lapin J., Inturrisi C.E., Portenoy R.K., Foley K.M. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. *Pain* 1995; 61: 47–54.
73. Hanna M.H., D'Costa F., Peat S.J., Fung C., Venkat N., Zilkha T.R., Davies S. Morphine-6-glucuronide disposition in renal impairment. *Br. J. Anaesth.* 1993; 70: 511–514.
74. Osborne R.J., Joel S.P., Slevin M.L. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *Br. Med. J.* 1986; 292: 1548–1549.
75. Bodd E., Jacobsen D., Lund E., Ripel Å., Mørland J., Wiik-Larsen E. Morphine-6-glucuronide might mediate the prolonged opioid effect of morphine in acute renal failure. *Human Exp. Toxicol.* 1990; 9: 317–321.
76. Hasselström J., Berg U., Löfgren A., Säwe J. Long lasting respiratory depression induced by morphine-6-glucuronide? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 27: 515–518.
77. Sjøgren P., Dragsted L., Christensen C.B. Myoclonic spasms during treatment with high doses of intravenous morphine in renal failure. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1993; 37: 780–782.
78. Hanna M.H., Peat S.J., Knibb A.A., Fung C. Disposition of morphine-6-glucuronide and morphine in healthy volunteers. *Br. J. Anaesth.* 1991; 66: 103–107.
79. Portenoy R.K., Khan E., Layman M., Lapin J., Malkin M.G., Foley K.M. i wsp. Chronic morphine therapy for cancer pain: Plasma and cerebrospinal fluid morphine and morphine-6-glucuronide concentrations. *Neurology* 1991; 41: 1457–1461.
80. Wu D., Kang Y.S., Bickel U., Pardridge W.M. Blood-Brain Barrier permeability to morphine-6-glucuronide is markedly reduced compared with morphine. *Drug Met. Disp.* 1997; 25: 768–771.
81. Stain-Textier F., Boschi G., Sandouk P., Scherrmann J.M. Elevated concentrations of morphine 6-beta-D-glucuronide in brain extracellular fluid despite low blood-brain barrier permeability. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 128 (4): 917–924.
82. Frances B., Gout R., Monsarrat B., Cros J., Zajac J.-M. Further evidence that morphine-6β-glucuronide is a more potent opioid agonist than morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 262 (1): 25–31.
83. Paul D., Standifer K.M., Inturrisi C.E., Pasternak G.W. Pharmacological characterization of morphine-6 beta-glucuronide, a very potent morphine metabolite. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 251 (2): 477–483.
84. Loetsch J., Skarke C., Schmidt H., Groesch S., Geisslinger G. The transfer half-life of morphine-6-glucuronide from plasma to effect site assessed by pupil size measurement in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2001; 95: 1329–1338.
85. Hanna M.H., Peat S.J., Woodham M., Knibb A., Fung C. Analgesic efficacy and CSF pharmacokinetics of intrathecal morphine-6-glucuronide: Comparison with morphine. *Br. J. Anaesth.* 1990; 64: 547–550.

86. Grace D., Fee J.P.H. A comparison of intrathecal morphine-6-glucuronide and intrathecal morphine sulphate as analgesics for total hip replacement. *Anesth. Analg.* 1996; 83: 1055–1059.
87. Osborne R., Thomsen P., Joel S., Trew D., Patel N., Slevin M. The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 34: 130–138.
88. Motamed C., Mazoit X., Ghanouchi K., Guirimand F., Abhay K., Lieutaud T. i wsp. Preemptive intravenous morphine-6-glucuronide is ineffective for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2000; 92: 355–360.
89. Faura C.C., Moore A., Horga J.F., Hand C.W., McQuay H.J. Morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations and effect in cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1996; 11 (2): 95–102.
90. Portenoy R.K., Thaler H.T., Inturrisi C.E., Friedlander-Klar H., Foley K.M. The metabolite morphine-6-glucuronide contributes to the analgesia produced by morphine infusion in patients with pain and normal renal function. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 51 (4): 422–431.
91. Klepstad P., Kaasa S., Borchgrevink P.C. Start of oral morphine to cancer patients: effective serum morphine concentrations and contribution from morphine-6-glucuronide to the analgesia produced by morphine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 55 (10): 713–719.
92. Dennis G.C., Soni D., Dehkordi O., Millis R.M., James H., West W.L. i wsp. Analgesic responses to intrathecal morphine in relation to CSF concentrations of morphine-3,β-glucuronide and morphine-6,β-glucuronide. *Life Sci.* 1999; 64: 1725–1731.
93. Cann C., Curran J., Milner T., Ho B. Unwanted effects of morphine-6-glucuronide and morphine. *Anaesthesia* 2002; 57: 1195–1212.
94. Gong Q.-L., Hedner T., Hedner J., Björkman R., Nordberg G. Antinociceptive and ventilatory effects of the morphine metabolites: morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 193: 47–56.
95. Pelligrino D.A., Riegler F.X., Albrecht R.F. Ventilatory effects of fourth cerebroventricular infusions of morphine-6- or morphine-3-glucuronide in the awake dog. *Anesthesiology* 1989; 71 (6): 936–940.
96. Thompson P.I., Joel S.P., John L., Wedzicha J.A., Maclean M., Slevin M.L. Respiratory depression following morphine and morphine-6-glucuronide in normal subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40: 145–152.
97. Hagen N.A., Foley K.M., Cerbone D.J., Portenoy R.K., Inturrisi C.E. Chronic nausea and morphine-6-glucuronide. *J. Pain Symptom Manage* 1991; 6 (3): 125–128.
98. Peat S., Hanna M., Durcan T., Fung M. Morphine-6-glucuronide in postoperative pain. *Book of Abstracts, 9th World Congress on Pain, Vienna 1999*; 335.
99. Westerling D., Persson C., Höglund P. Plasma concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide after intravenous and oral administration to healthy volunteers: Relationship to nonanalgesic actions. *Ther. Drug. Monit.* 1995; 17: 287–301.
100. Andersen G., Christrup L., Sjogren P., Hansen S.H., Jensen N.-H. Pain, sedation and morphine metabolism in cancer patients during long-term treatment with sustained release morphine. *Palliat. Med.* 2002.
101. Vainio A., Ollila J., Matikainen E., Rosenberg P., Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995; 346: 667–670.
102. Wood M.M., Ashby M.A., Somogyi A.A., Fleming B.G. Neuropsychological and pharmacokinetic assessment of hospice inpatients receiving morphine. *J. Pain Symptom Manage.* 1998; 16: 112–120.
103. Sjøgren P., Banning A.M., Christensen C.B., Pedersen O. Continuous reaction time after single dose, long-term oral and epidural opioid administration. *Eur. J. Anaesth.* 1994; 11: 95–100.
104. Christrup L.L., Sjøgren P., Jensen N.-H., Banning A.M., Elbæk K., Ersbøll A.K. Steady-state kinetics and dynamics of morphine in cancer patients: Is sedation related to the absorption rate of morphine? *J. Pain Symptom Manage.* 1999; 18: 164–173.
105. Faura C.C., Olaso M.J., Cabanes G.C., Horga J.F. Lack of morphine-6-glucuronide antinociception after morphine treatment. Is morphine-3-glucuronide involved? *Pain* 1996; 65: 25–30.
106. Gong Q.-L., Hedner J., Björkman R., Hedner T. Morphine-3-glucuronide may functionally antagonize morphine-6-glucuronide induced antinociception and ventilatory depression in the rat. *Pain* 1992; 48: 249–255.
107. Smith M.T., Watt J.A., Cramond T. Morphine-3-glucuronide — a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci.* 1990; 47 (6): 579–585.
108. Bian J.-T., Bhargava H.N. Effects of morphine-3-glucuronide on the antinociceptive activity of peptide and non-peptide opioid receptor agonists in mice. *Peptides* 1996; 17 (8): 1415–1419.
109. Hewett K., Dickenson A.H., McQuay H.J. Lack of effect of morphine-3-glucuronide on the spinal antinociceptive actions of morphine in the rat: an electrophysiological study. *Pain* 1993; 53: 59–63.
110. Quillet D.M.-C., Pollack G.M. Effect of prior morphine-3-glucuronide exposure on morphine disposition and antinociception. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 53 (10): 1451–1457.
111. Lipkowski A.W., Carr D.B., Langlade A., Osgood P.F., Szyfelbein S.K. Morphine-3-glucuronide: silent regulator of morphine actions. *Life Sci.* 1994; 55 (2): 149–154.
112. Labella F.S., Pinsky C., Havlicek V. Morphine derivatives with diminished opiate receptor potency show enhanced central excitatory activity. *Brain Res.* 1979; 174: 263–271.
113. Barlett S.E., Cramond T., Smith M.T. The excitatory effects of morphine-3-glucuronide are attenuated by LY274614, a competitive NMDA receptor antagonist, and by midazolam, an agonist at the benzodiazepine site on the GABA_A receptor complex. *Life Sci.* 1994; 54 (10): 687–694.
114. Snead O.C. Opiate-induced seizures: A study of mu and δ specific mechanisms. *Exp. Neurol.* 1986; 93 (2): 348–358.
115. Woolf C.J. Intrathecal high dose morphine produces hyperalgesia in the rat. *Brain Res.* 1981; 209 (2): 491–495.
116. Yaksh T.L., Harty G.J., Onofrio B.M. High doses of spinal morphine produce a nonopiate receptor-mediated hyperesthesia: clinical and theoretic implications. *Anesthesiology* 1986; 64 (5): 590–597.
117. Yaksh T.L., Harty G.J. Pharmacology of the allodynia in rats evoked by high dose intrathecal morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 244 (2): 501–507.
118. Shohami E., Evron S., Weinstock M., Soffer D., Carmon A. A new animal model for action myoclonus. *Adv. Neurol.* 1986; 43: 545–552.
119. Wright A.W.E., Mather L.E., Smith M.T. Hydromorphone-3-glucuronide. A more potent neuroexcitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. *Life Sci.* 2001; 69: 409–420.
120. Morley J.S., Miles J.B., Wells J.C., Bowsheer D. Paradoxical pain. *Lancet* 1992; 340: 1045.
121. Sjøgren P., Thunedborg L.P., Christrup L., Hansen S.H., Franks J. Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during long-term administration? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42: 1070–1075.

122. Hagen N., Swanson R. Strychnine-like multifocal myoclonus and seizures in extremely high-dose opioid administration: Treatment strategies. *J. Pain Symptom Manage.* 1997; 14: 51–58.
123. Rozan J.P., Kahn C.H., Warfield C.A. Epidural and intravenous opioid-induced neuroexcitation. *Anesthesiology* 1995; 83: 860–863.
124. Kronenberg M.F., Laimer I., Rifici C., Saltuari L., Bramanti P., Morigg U. i wsp. Epileptic seizure associated with intracerebroventricular and intrathecal morphine bolus. *Pain* 1998; 75: 383–387.
125. Bruera E., Pereira J. Acute neuropsychiatric findings in a patient receiving fentanyl for cancer pain. *Pain* 1997; 69 (1–2): 199–201.
126. Devulder J. Hyperalgesia induced by high-dose intrathecal sufentanil in neuropathic pain. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1997; 9 (2): 146–148.
127. Kaiko R.F., Foley K.M., Grabinski P.Y., Heidrich G., Rogers A.G., Inturrisi C.E. i wsp. Central nervous system excitatory effects of mepiridine in cancer patients. *Ann. Neurol.* 1983; 13 (2): 180–185.
128. Smith M.T. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000; 27: 524–528.
129. Sjøgren P., Jensen N.-H., Jensen T.S. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain* 1994; 59: 313–316.
130. Penson T.P., Joel S.P., Clark S., Gloyne A., Slevin M.L. Limited phase 1 study of morphine-3-glucuronide. *J. Pharm. Sci.* 2001; 90: 1810–1816.