

Małgorzata Krajnik<sup>1</sup>, Zbigniew Żylicz<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy<sup>1,2</sup>Hospice Rozenheuvel w Rozendaal, Holandia

# Mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów

## Mechanisms of analgesic effect of opioids

### Streszczenie

Receptory opioidowe znajdują się w wielu miejscach w mózgu, rdzeniu kręgowym oraz w tkankach obwodowych. Podstawowy mechanizm działania w mózgu polega na aktywacji centralnego układu kontroli bólu, co prowadzi do hamowania przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym. Receptory opioidowe znajdują się w rogach tylnych rdzenia kręgowego, zarówno przed-, jak i pozasynaptycznie. Mechanizm działania rdzeniowego opiera się na bardzo skomplikowanym modulowaniu uwalniania przedsynaptycznego różnych neurotransmiterów. Ponadto — szczególnie w warunkach zapalenia — obwodowe receptory opioidowe stają się ważnym miejscem działania egzogennych opioidów. Z powodu różnic we właściwościach fizykochemicznych mogą one działać w różny sposób. Niezależnie od drogi podania, opioidy lipofilne, takie jak fentanyl, działają prawie wyłącznie w mechanizmie mózgowym. Morfina i inne opioidy hydrofilne po podaniu systemowym działają przede wszystkim w mechanizmie mózgowym i obwodowym, a w mniejszym stopniu — rdzeniowym. Po podaniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym tylko opioidy hydrofilne docierają do rogów tylnych rdzenia kręgowego, wykazując mechanizm rdzeniowy. Prawdopodobnie podstawowe znaczenie w wywołaniu pełnego efektu przeciwbólowego systemowo podanej morfiny mają interakcje pomiędzy działaniem mózgowym a rdzeniowym. Brak takiego synergizmu może odpowiadać za względną „oporność” bólu neuropatycznego z allodynią, na leczenie wyłącznie opioidami.

**Słowa kluczowe:** opioidy, receptory opioidowe, synergizm działania mózgowego i rdzeniowego, działanie obwodowe

### Abstract

Opioid receptors are localised in multiple sites in the brain, spinal cord and peripheral tissue. The primary mechanism through which opioids act supraspinally to produce antinociception is through activation of central nociceptive modulatory network that exert a net inhibitory effect on spinal nociceptive processing. In spinal cord opioid receptors are localised in dorsal horn both pre- and postsynaptically. Spinal opioids exert their action mostly by a very complicated modulation of presynaptic release of different neurotransmitters. Apart from this, particularly in inflammation, peripheral opioid receptors have been shown to mediate analgesic effect when activated by exogenous opioids. Due to differences in physicochemical properties, opioids may act in different way. Independently on the route of administration, lipophilic opioids, like fentanyl, act in the brain and produce analgesia via supraspinal mechanism. Morphine and other hydrophilic opioids, after systemic administration, produce analgesia via supraspinal and peripheral mechanisms, and to a much less degree, spinal mechanism. Probably only hydrophilic opioids reach dorsal horn after spinal administration and show the spinal mechanism of analgesia. The synergistic interactions among supraspinal and spinal opioid-sensitive sites are likely to be crucial in the analgesic effects of systemically administered opioids. The lack of this synergistic interaction is responsible for relative unresponsiveness of neuropathic pain with allodynia to a monotherapy with opioids.

**Key words:** opioids, opioid receptors, synergistic interaction among supraspinal and spinal action, peripheral opioid analgesia

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Krajnik

Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej AM w Bydgoszczy; e-mail: mkrajnik@poczta.onet.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 2, 111–118

Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644–115X

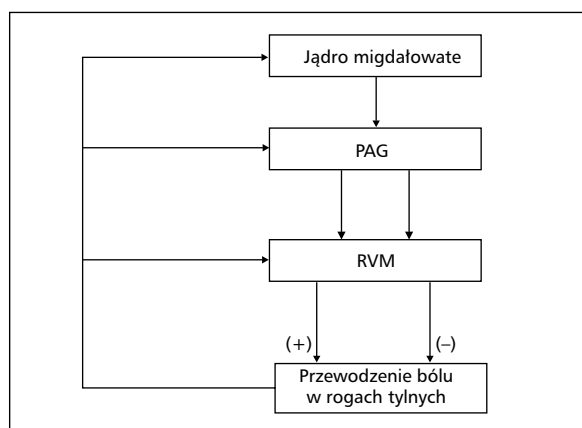
Stosując opioidy, wykorzystuje się ich działanie na receptory opioidowe typu  $\mu$ ,  $\delta$  oraz  $\kappa$ , znajdujące się w mózgu, rdzeniu kręgowym oraz w tkankach obwodowych. Ze względu na lokalizację receptorów można mówić o mózgowym, rdzeniowym i obwodowym działaniu opioidów.

Dawniej uważano, że istnieje tylko jeden typ receptorów opioidowych oraz że wszystkie opioidy działają w ten sam sposób. Nie było więc potrzeby wprowadzania na rynek różnych leków. Tradycyjnie w Europie najczęściej stosowano morfinę, a w Stanach Zjednoczonych oksykodon.

Dopiero niedawno, okazało się, że leki opioidowe różnią się profilem swojego działania, między innymi ze względu na różne właściwości fizykochemiczne, powinowactwo do różnych receptorów opioidowych, czy też działanie na inne niż opioidowe receptory lub układy neurotransmiterów. Również wybór drogi podania leku warunkuje wykorzystanie takiego, a nie innego mechanizmu działania opioidu.

## Centralne mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów

Najpierw przyjrzymy się, w jaki sposób modulowane jest przewodnictwo bólu w mózgu (ryc. 1) [1]. W badaniach przeprowadzonych metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) wykazano, że nie ma jednego centrum „bólowego”. Ośrodki bólowe są rozmieszczone w różnych częściach mózgu. Centralną rolę odgrywa jednak położona w śródmózgowiu substancja szara okołowodociągowa (PAG, *periaqueductal gray*) oraz brzuszno-dogłowa część rdzenia przed-



**Rycina 1.** Układ kontroli bólu w mózgu. PAG (*periaqueductal gray*) — substancja szara okołowodociągowa w śródmózgowiu; RVM (*rostral ventromedial medulla*) — brzuszno-dogłowa część rdzenia przedłużonego

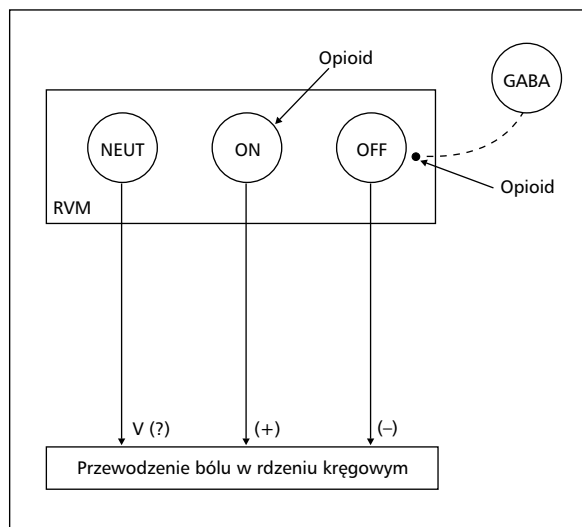
łużonego (RVM, *rostral ventromedial medulla*). Zarówno PAG, jak i RVM otrzymują informacje z dróg wstępujących przewodzących ból w rdzeniu kręgowym oraz z układu limbicznego. Zwrotne modyfikowanie transmisji bólu w rdzeniu kręgowym odbywa się poprzez zstępujące połączenia wychodzące z RVM, biegnące w pęczku grzbietowobocznym do rogów tylnych rdzenia kręgowego. Substancja szara okołowodociągowa działa głównie za pośrednictwem RVM. Nie wiadomo dokładnie, w jaki sposób RVM wpływa na przewodzenie bólu w rdzeniu kręgowym, niemniej jednak dzieje się to już na etapie przekazu sygnału w pierwszej centralnej synapsie w rogach tylnych.

Jak działają opioidy w mózgu? We wczesnych eksperymentach wykazano, że wstrzykiwanie małych dawek morfiny do PAG lub RVM powoduje hamowanie przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym [2]. Obecnie uważa się, że mózgowo działanie opioidów wynika z:

- aktywacji drogi zstępującej wychodzącej z RVM, która hamuje przewodnictwo bólu w rdzeniu kręgowym;
- hamowania drogi zstępującej wychodzącej z RVM, która nasila przewodnictwo bólu w rdzeniu kręgowym;
- wpływu na przewodnictwo bólu w samym mózgu.

Dwa pierwsze działania wiążą się z obecnością receptorów opioidowych na neuronach RVM, tzw. komórkach „on” i „off” [3]. Komórki „off” są odpowiedzialne za hamowanie przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym, natomiast komórki „on” za nasilenie tego przewodzenia. Podawanie opioidów do RVM prowadzi do bezpośredniego hamowania komórek „on” oraz pośrednio do ciągłej aktywacji komórek „off” [4]. Ten ostatni mechanizm jest bardziej skomplikowany i prawdopodobnie polega na uwalnianiu komórek „off” spod hamującego wpływu układu GABA (ryc. 2). Jeśli podaje się morfinę systemowo, powoduje ona wyciszenie aktywności komórek „on”, natomiast komórki „off” podlegają stałemu pobudzeniu. Co ciekawe, w ostrym zespole abstynencyjnym po nagłym odstawieniu opioidów obserwuje się czasem hiperalgezę, która prawdopodobnie wynika właśnie z odblokowania i pobudzenia na nowo komórek „on” [5].

W RVM odkryto także obecność trzeciego rodzaju neuronów, tzw. komórek obojętnych („N”, *neutral*), których rola w kontroli bólu pozostaje niewyjaśniona. Zawierają one serotoninę, za pośrednictwem której modulują wpływ komórek „on” i „off” na poziomie rogów tylnych rdzenia kręgowego. Komórki „N” nie podlegają kontroli opioidów.

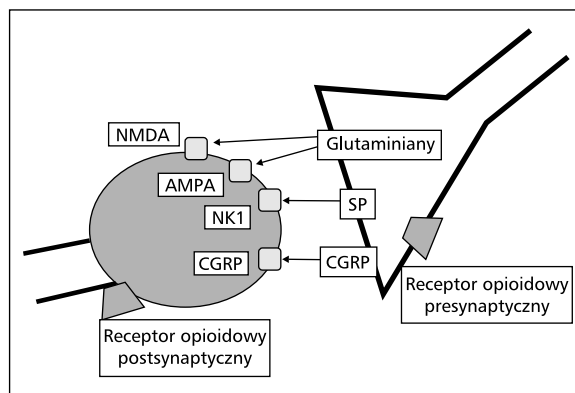


**Rycina 2.** Mechanizm działania opioidów w mózgu. RVM (*rostral ventromedial medulla*) — brzuszno-dogłówna część rdzenia przedłużonego  
**Figure 2.** Mechanism of opioid action in the brain

Oprócz opisanych powyżej mechanizmów działania opioidy mogą wywierać swój wpływ na przewodnictwo bólu także w innych regionach mózgu. Szczególną rolę odgrywa tutaj jądro migdałowe, zawierające bardzo dużo receptorów opioidowych oraz ściśle łączące się z PAG. Wydaje się, że integralność tej okolicy, a szczególnie jądra centralnego, jest istotna do pełnego działania przeciwbólowego opioidów po podaniu systemowym, ponieważ zniszczenie tego jądra zmniejsza działanie analgetyczne morfiny systemowej [6].

### Mechanizm działania przeciwbólowego opioidów w rdzeniu kręgowym

W rdzeniu kręgowym receptory opioidowe  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  znajdują się przede wszystkim w rogach tylnych, na zakończeniach aferentnych włókien C przewodzących ból z tkanek obwodowych. Włókna te zawierają aminokwasy pobudzające (EAA, *excitatory amino acids*) i kilka neuropeptydów, takich jak substancja P (SP, *substance P*) i peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Ponadto w rogach tylnych występują receptory opioidowe postsynaptyczne, przede wszystkim na interneuronach oraz na neuronach rdzeniowo-wzgórzowych. Podpajęczynówkowe podanie opioidu prowadzi do hamowania bólu poprzez bardzo złożony wpływ na uwalnianie neurotransmiterów [SP, CGRP, cholecystokiny (CCK, *cholecystokinin*) oraz met-enkefaliny (ME)] z włókien C w rogach tylnych, a także w mniejszym stopniu poprzez działanie postsynaptyczne na inne neurony rdzeniowe (ryc. 3).



**Rycina 3.** Rdzeniowy mechanizm działania opioidów NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) — receptory N-methyl-D-asparaginianowe; NK-1 (*neurokinin-1*) — receptor neurokininowy 1; AMPA — receptory wiążące kwas a-amino-3-hydrokso-5-metylo-4-isoksazolo-propinowy; SP (*substance P*) — substancja P; CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) — peptyd związany z białkiem kalcytoniny  
**Figure 3.** Spinal mechanism of opioid action

Warto zwrócić uwagę na rolę układu CCK w rdzeniu kręgowym. Układ cholecystokiny znajduje się przede wszystkim w interneuronach i antagonizuje działanie przeciwbólowe opioidów. Opioidy mogą aktywować układ CCK, co powoduje ograniczenie ich działania przeciwbólowego.

Podsumowując, działanie opioidów w rdzeniu kręgowym jest złożone i może być różne ze względu na różnice w pobudzaniu różnych klas receptorów opioidowych. W modelu zwierzęcym endogenne opioidy wpływają na przewodzenie bólu ostrego poprzez działanie na zakończenie włókien C w rogach tylnych, a dokładnie poprzez receptor  $\delta$  hamują uwalnianie SP, zaś przez receptory  $\mu$  i  $\kappa$  wywierają toniczny hamujący wpływ na uwalnianie CGRP. Ten ostatni mechanizm staje się szczególnie ważny w przewlekłych procesach zapalnych (np. w zapaleniu wielostawowym u szczurów), w przypadku których hamowanie uwalniania CGRP jest szczególnie nasilone. Co ciekawe, taką zależność można wykazać także przy podawaniu egzogennym opioidów. Zastosowanie selektywnego agonisty receptora  $\mu$  lub nieselektywnego, jakim jest morfina, hamuje uwalnianie CGRP, ale tylko u szczurów z zapaleniem stawów, natomiast nie ma wpływu na CGRP u osobników zdrowych. Zmiany funkcjonalne w receptorach opioidowych w rdzeniu kręgowym wskazują, że w przewlekłym bólu zapalnym dochodzi do zwiększonej wrażliwości na opioidy, szczególnie gdy są podawane w bliskości rdzenia kręgowego [7].

Bardzo istotne są interakcje działania na receptory  $\mu$  oraz  $\kappa$ . Wspomniane wyżej hamowanie uwalniania CGRP wymaga jednoczesnego pobudzenia

obu tych klas receptorów. Zmiany uwalniania innych neurotransmiterów pod wpływem pobudzenia receptora  $\mu$  mogą zostać odwrócone, gdy równocześnie dojdzie do pobudzenia receptorów  $\kappa$ . Na przykład, stymulacja samych receptorów  $\mu$  prowadzi do zmniejszenia uwalniania ME oraz do wzrostu uwalniania SP, czyli dwóch zjawisk zupełnie sprzecznych z mechanizmami hamowania bólu. Jednak jeśli w tym samym czasie dojdzie do aktywacji receptora  $\kappa$ , zanika hamowanie uwalniania ME, a ponadto dochodzi do hamowania uwalniania SP i wreszcie do zahamowania uwalniania CGRP.

Dlaczego zwracamy na to uwagę? Otóż dlatego, że z jednej strony, morfina, która może aktywować receptory  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ , wykazuje bardzo złożony wpływ na uwalnianie neurotransmiterów; z drugiej strony, ta złożoność działania może tłumaczyć bardzo dużą skuteczność przeciwbólową morfiny podawanej dordzeniowo. Lek ten może zmniejszyć w bardzo znaczny sposób uwalnianie SP poprzez stymulację receptorów  $\delta$  oraz kompleksu  $\mu/\kappa$ . Jednocześnie w wyniku interakcji receptorów  $\mu$  i  $\kappa$  morfina zmniejsza aktywność rdzeniowych neuronów zawierających ME w stopniu o wiele mniejszym niż opioidy będące selektywnymi agonistami receptora  $\mu$ . Wpływ morfiny na uwalnianie neurotransmiterów zależy też od jej dawki. W dawkach stosowanych w leczeniu bólu morfiny, poprzez pobudzenie receptorów  $\mu$  oraz  $\delta_1$ , hamuje uwalnianie CCK, a przez to zmniejsza jej „antagonizm” w stosunku do działania przeciwbólowego opioidów. Natomiast morfina podawana przewlekle w dużych dawkach pobudza receptory  $\delta_2$ , co prowadzi do zwiększenia uwalniania CCK, czyli zmniejszenia skuteczności morfiny [8]. Wspomniano już, że w przewlekłych bólach zapalnych rdzeniowe działanie opioidów jest szczególnie skuteczne ze względu na silne hamowanie przez nie uwalniania SP. Natomiast w bólu neuropatycznym dochodzi do nadreaktywności neuronów zawierających CCK, a przez to do zmniejszenia skuteczności przeciwbólowej opioidów.

## Obwodowe działanie opioidów

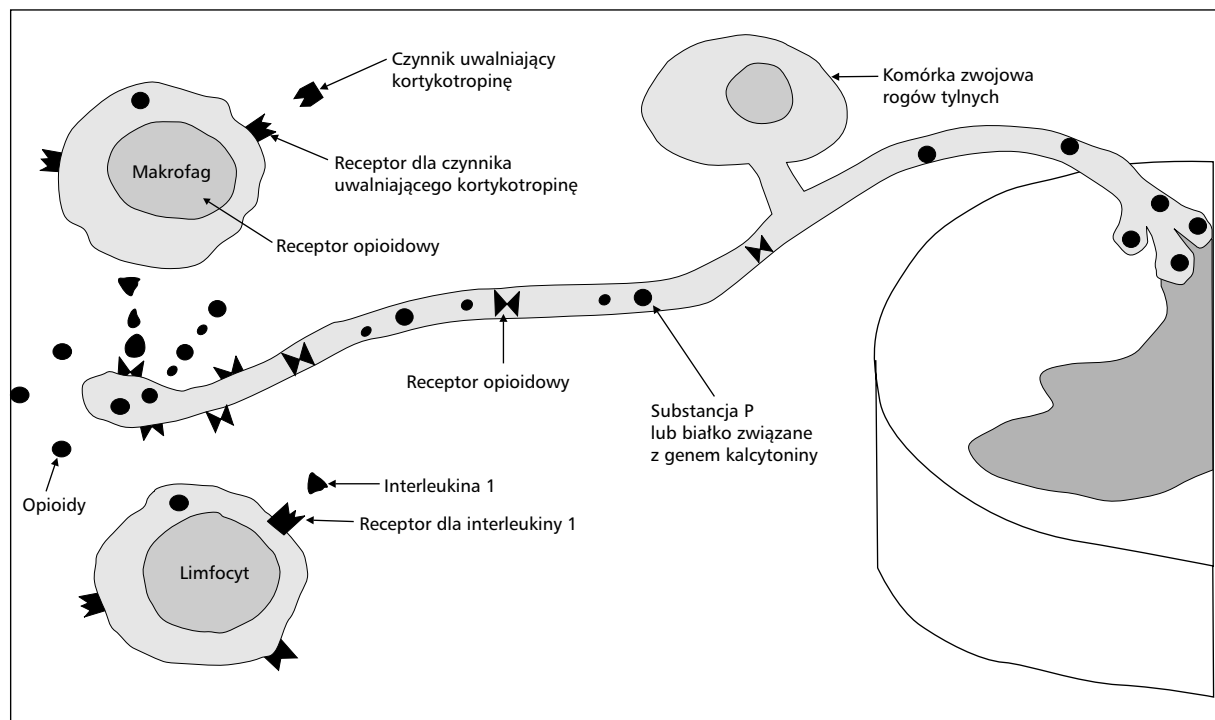
Receptory opioidowe znajdujące się na zakończeniach włókien C są syntetyzowane w ich ciałach komórkowych i transportowane aksonalnie zarówno do rogów tylnych rdzenia kręgowego, jak i na obwód [9]. Komórki immunologiczne, takie jak limfocyty lub makrofagi, syntetyzują endogenne opioidy. W tkance zmienionej zapalnie dochodzi do sensytyzacji dotychczas nieaktywnych („śpiących”) receptorów bólowych na włóknach C, przez co włókna te włączają się do przewodnictwa bólu. Wtedy też znajdujące się na nich receptory opioidowe stają

się potencjalnym miejscem działania zarówno dla endogennych, jak i egzogennych opioidów. Gromadzące się w miejscu zapalenia komórki immunologiczne, pod wpływem czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRF, *corticotropin releasing factor*) i cytokin, wyrzucają peptydy opioidowe, które działają na swoje receptory na zakończeniach włókien C (ryc. 4). Pobudzenie receptorów opioidowych hamuje przewodzenie potencjału czynnościowego, czyli transmisję bólu oraz zmniejsza uwalnianie SP i CGRP z zakończeń włókien C. Oznacza to, że opioidy mają także działanie przeciwzapalne i hamują rozwój zapalenia neurogenne [10]. W bólach o podłożu zapalnym mechanizm obwodowy staje się szczególnie skuteczny. Wynika to ze zwiększonej gęstości receptorów opioidowych w tkance zmienionej zapalnie oraz z łatwiejszego dostępu opioidów do neuronalnych receptorów, ponieważ zapalenie prowadzi do pęknięcia otoczki nerwowej (normalnie szczelnie chroniącej włókno nerwowe). Samo środowisko zapalne (niskie pH) prowadzi do aktywacji dotychczas nieaktywnych neuronalnych receptorów opioidowych. W środowisku zapalnym zdolność opioidów do hamowania pobudzenia włókien aferentnych C jest znacznie większa ze względu na wyższy poziom neuronalnego cAMP, czyli zwiększenie aktywności wewnętrznej receptorów. W działaniu obwodowym opioidów ważną rolę odgrywają także receptory znajdujące się na neuronach współczulnych pozazwojowych oraz na komórkach immunologicznych. Opioidy mogą modyfikować zarówno proliferację tych komórek, jak i ich funkcję (chemotaksja, degranulacja mastocytów, zdolność do fagocytozy itd.). W zależności od rodzaju opioidu i klasy receptora działanie opioidu może mieć charakter pobudzający lub hamujący funkcję komórek immunologicznych. Opioidy egzogenne podawane miejscowo wykazują działanie przeciwzapalne, co prawdopodobnie odpowiada za dłuższy efekt przeciwbólowy w porównaniu z ich działaniem po podaniu systemowym.

## W jakich warunkach wykorzystuje się różne mechanizmy działania opioidów? Znaczenie właściwości fizykochemicznych opioidów

Działanie farmakologiczne zależy od drogi podania opioidu oraz od jego właściwości.

Różnice we właściwościach fizykochemicznych opioidów warunkują możliwości wykorzystania odmiennych mechanizmów działania [11]. Opioidy muszą najpierw przedostać się z miejsca podania (*p.o.*, *s.c.*, *i.m.*, *i.v.*, zewnątrzoponowo czy podpajęczynówkowo) do miejsca swojego działania (mózg,



Rycina 4. Mechanizm obwodowego działania opioidów  
Figure 4. Mechanism of peripheral opioid action

rdzeń kręgowy, tkanki obwodowe). Pokonują więc wiele barier anatomicznych i czynnościowych.

To, czy opioid dotrze do mózgu, zależy w dużej mierze od jego zdolności do pokonania bariery krew-mózg. Anatomiczna bariera składa się z wielu naprzemiennych warstw o dużej zawartości lipidów oraz o dużej zawartości wody. Zdolność leku do przejścia przez barierę krew-mózg zależy w dużej mierze od jego lipofilności. Leki hydrofilne, takie jak morfina, gorzej pokonują tę barierę. Opioidy o wysokiej lipofilności przedostają się do mózgu łatwiej. Bardzo lipofilny fentanyl najpierw musi „wypełnić” niespecyficzne miejsca wiązania lipidów w mózgu, zanim wystarczająca ilość wolnego leku znajdzie się w okolicach receptorów opioidowych.

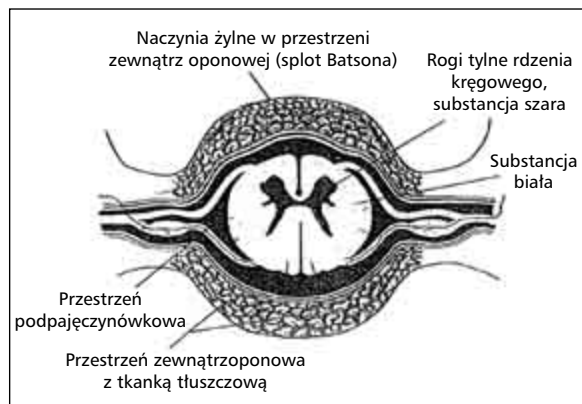
Jednym z czynnościowych składników bariery krew-mózg jest białko — p-glikoproteina, które w dużej mierze decyduje o przechodzeniu różnych związków przez barierę krew-mózg. Na przykład loperamid całkowicie wyłapywany przez p-glikoproteinę nie przenika przez barierę krew-mózg i dlatego jest uważany za opioid działający obwodowo.

Stała dysocjacji ( $pK_a$ ) również może wpływać na zdolność opioidu do przedostania się przez barierę krew-mózg. Dla słabych zasad lub kwasów  $pK_a$  oznacza pH, przy którym połowa cząsteczek jest zjonizowana, a połowa nie. W przypadku leków o  $pK_a$  zbliżonym do fizjologicznych przedziałów pH każda zmiana w zakresie pH może znacząco zmieniać pro-

porcję cząsteczek zjonizowanych do niezjonizowanych. Jest to ważne, ponieważ tylko formy niezjonizowane przechodzą przez barierę krew-mózg. Posługując się modelem zwierzęcym, pokazano, że w zasadowicy przechodzenie morfiny do mózgu zwiększało się 2–3-krotnie w porównaniu z kwasicą [12]. Warto pamiętać, że w zasadowicy oddechowej zwiększa się procentowy udział niezjonizowanej morfiny i fentanylu w osoczu, a przez to prawdopodobnie wzrasta ich zdolność do przechodzenia przez barierę krew-mózg.

Przenikanie przez barierę krew-mózg może także zależeć od wiązania leku z białkami osocza. W płazmie pewien procent podanego opioidu wiąże się z albuminami oraz  $\alpha_1$  kwaśną glikoproteiną, a tylko wolna frakcja przedostaje się do mózgu. Stężenie tego białka we krwi może się zmieniać w różnych stanach chorobowych, przez co działanie przeciwbólowe może być modyfikowane. Dzieje się tak na przykład z metadonem, który jako lek lipofilny w dużym stopniu zależy od wiązania z glikoproteinami. Jednak nie ma jednoznacznych obserwacji dotyczących wpływu zmiany stężenia białek osocza na farmakokinetykę opioidów.

Trochę inaczej przedstawiają się warunki dotarcia opioidu do receptorów w rogach tylnych rdzenia kręgowego. Po podaniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym opioid musi pokonać lipofilną substancję białą rdzenia, aby dotrzeć do recep-



**Rycina 5.** Przekrój rdzenia kręgowego  
**Figure 5.** Cross-section of spinal cord

torów opioidowych w rogach tylnych, zatopionych w bardziej hydrofilnej substancji szarej (ryc. 5). Po podaniu zewnątrzoponowym lipofilne opioidy rozpuszczają się w obecnej w tej przestrzeni tkance tłuszczowej. Ponadto, leki te zostają bezpośrednio wchłonięte przez zewnątrzoponowe naczynia żyłne (sploty Batsona) i w ten sposób dostają się do krążenia systemowego.

Lipofilne opioidy, po podaniu podpajęczynówkowym, wchłaniają się zwrotnie do przestrzeni zewnątrzoponowej albo też do rdzenia kręgowego, nie dochodząc jednak do rogów tylnych. Dzieje się tak z powodu szybkiego i nieswoistego rozpuszczenia się lipofilnych leków w bogatej w lipidy substancji białej rdzenia kręgowego. W modelu zwierzęcym morfina o wiele szybciej i głębiej przechodziła do rogów tylnych rdzenia kręgowego w porównaniu z fentanylem [11]. Cała podana dawka fentanylem rozpuściła się w substancji białej rdzenia kręgowego.

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u szczurów można stwierdzić, że siła działania przeciwbólowego podpajęczynówkowo podanych opioidów jest odwrotnie proporcjonalna do rozpuszczalności leku w tłuszczach.

### Morfina a fentanyl — gdzie naprawdę działają?

Opierając się na powyższych danych, należy rozważyć, czy fentanyl w ogóle wykazuje działanie na poziomie rdzenia. Wydaje się, że tak nie jest. Guinard i wsp. [13] wykazali, że dawka fentanylem potrzebna do działania przeciwbólowego po torakotomii była taka sama, niezależnie, czy podawano go zewnątrzoponowo, czy dożylnie. W podwójnie ślepej próbie skrzyżowanej stwierdzono, że za-

równo efekt analgetyczny, jak i stężenia fentanylem w osoczu były takie same w ciągu godziny, bez względu na to, czy chory otrzymywał fentanyl zewnątrzoponowo, czy dożylnie [14]. Istnieje kilka pojedynczych badań sugerujących, że zewnątrzoponowo podany fentanyl działa w mechanizmie rdzeniowym [15], jednak większość obserwacji i danych farmakokinetycznych przeczy takiemu mechanizmowi.

Można więc wysunąć hipotezę, że zewnątrzoponowo podany fentanyl tak naprawdę jest bardzo drogą i obciążoną sporym ryzykiem powikłań metodą systemowego podawania. Natomiast wyniki wielu badań klinicznych sugerują, że podpajęczynówkowo podana morfina działa przede wszystkim miejscowo w rdzeniu kręgowym. Z dużym uproszczeniem można więc przyjąć, że fentanyl, niezależnie od drogi podania, działa przede wszystkim w mózgu, natomiast morfina stosowana systemowo — zarówno w mózgu (choć w mniejszym zakresie niż fentanyl), jak i w tkankach obwodowych. Nie działa natomiast prawie wcale na poziomie rdzenia kręgowego. Dopiero po podaniu podpajęczynówkowym uzyskuje się efekt na poziomie rdzenia.

Pick i wsp. [16] opisali bardzo istotny synergizm działania morfiny stosowanej systemowo z morfina podaną podpajęczynówkowo. Mimo że nie obserwuje się znaczącego działania rdzeniowego po podaniu systemowym morfiny, to integralność tych mechanizmów, zarówno mózgowego, jak i rdzeniowego, warunkuje wrażliwość bólu na leczenie systemowymi opioidami.

### Inne właściwości opioidów, warunkujące ich działanie przeciwbólowe

Dokonując wyboru opioidu ze względu na spodziewany mechanizm działania, oprócz właściwości fizykochemicznych, warto uwzględnić inne czynniki, jak:

- metabolizm opioidu (obecność lub brak aktywnych metabolitów, zależność kumulacji aktywnych substancji od klirensu nerkowego, różnice genetyczne warunkujące metabolizm wątrobowy, ryzyko interakcji lekowych);
- profil objawów ubocznych;
- działania na różne klasy receptorów opioidowych w odmienny sposób;
- działania nieopiodowe (hamowanie zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny w synapsach, blokowanie kompleksu NMDA-receptor jonowy i inne).

## Mechanizmy przeciwbólowego działania opioidów w różnych rodzajach bólu

W bólu zapalnym morfina może wykazywać większą skuteczność ze względu na uaktywnione receptory obwodowe. Także w rdzeniu kręgowym dochodzi do aktywacji receptorów w rogach tylnych rdzenia. To ostatnie zjawisko zależy przede wszystkim od zmniejszenia stężenia CCK w rdzeniu kręgowym. Jak wspomniano, w przypadku różnych zespołów przewlekłego bólu zapalnego wykazano, że morfina w większym stopniu niż w innych modelach hamuje uwalnianie SP z zakończeń presynaptycznych. Również w ciągu pierwszych godzin zapalenia wzrasta aktywność układu GABA oraz zstępującego układu  $\alpha_2$ -adrenergicznego, co prowadzi do zmniejszonej pobudliwości receptorów NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) [17]. Wszystkie te obserwacje sugerują, że długotrwały ból zapalny powinien dobrze odpowiadać na opioidy, szczególnie na morfinę.

Inaczej jest w przypadku bólu neuropatycznego, szczególnie z towarzyszącą allodynią. W modelu uszkodzenia nerwu obwodowego allodynia zupełnie nie reagowała na zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo podaną morfinę [18]. Z czym więc wiąże się zmniejszona lub nawet utracona skuteczność mechanizmów rdzeniowych opioidów w bólu z uszkodzenia nerwu z towarzyszącą allodynią? Odpowiedź na to pytanie kryje się w samych mechanizmach powstawania tego rodzaju bólu [9]. Po uszkodzeniu nerwu dochodzi do wzrostu aktywności czynnika wzrostowego nerwów (NGF, *nervous growth factor*), powodującego rozkrzewianie się uszkodzonych włókien nerwowych. Proces ten może prowadzić do regeneracji nerwu, która często jest niedoskonała, co w efekcie powoduje powstanie miejsc samoczynnej aktywacji — zarówno na obwodzie, jak i w rogach tylnych rdzenia. W tej sytuacji rdzeń kręgowy „bombardowany” jest pobudzeniami z obwodu. To z kolei prowadzi do sensytyzacji rdzeniowej, co ujawnia się m.in. wzmożoną aktywnością receptorów NMDA. Ponadto dochodzi do uwalniania w rdzeniu kręgowym dynorfin, które odgrywają tu rolę naturalnego agonisty dla receptora NMDA, i do zwiększenia aktywności antyopioიდowego układu CCK. Wszystkie te zmiany skutecznie zmniejszają efekt rdzeniowego działania opioidów. W przypadku allodyinii najistotniejsze (bo nieodwracalne) są jednak zmiany organiczne, a mianowicie utworzenie w rogach tylnych nieprawidłowych synaps między włóknami C przewodzącymi ból a włóknami  $A\beta$ , które w normalnych warunkach przewodzą

dotyk. Te ostatnie nie zawierają receptorów opioidowych [19]. Tym właśnie tłumaczy się niewrażliwość allodyinii na działanie przeciwbólowe opioidów. Pierwszą część drogi przewodzenia allodyinii stanowi więc włókno  $A\beta$ , tworzące synapsy z drogami przewodzenia bólu. Ból charakteryzujący się allodynią można zmodyfikować poprzez działanie opioidów w mózgu. Okazuje się jednak, że aby uzyskać ten efekt, dawki opioidu muszą być większe. Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że aktywacja układu CCK w przypadku bólu neuropatycznego prowadzi do nadmiernego pobudzenia komórek „on”, a przez to do zwiększonej tonicznej aktywacji drogi zstępującej, nasilającej przewodzenie bólu w rdzeniu kręgowym. Potrzebna jest większa dawka opioidu, żeby „wyciszyć” nadmiernie pobudzone komórki „on”. Drugą, o wiele ważniejszą przyczyną konieczności systemowego podania większej dawki opioidu w celu zmniejszenia allodyinii, jest utrata synergizmu działania mózgowego i rdzeniowego opioidu. Właśnie ten mechanizm odpowiada przede wszystkim za względną „oporność” bólu neuropatycznego na systemowe opioidy stosowane w monoterapii.

Jak można przywrócić ten synergizm? Po pierwsze, poprzez hamowanie pobudzenia z obwodu, na przykład przez zastosowanie miejscowo bupivakainy lub podanie leków blokujących kanały sodowe. Po drugie, poprzez stosowanie leków odwracających mechanizmy sensytyzacji w rdzeniu, tzn. antagonistów NMDA, antagonistów receptorów dla CCK, czy — w przyszłości — surowicy przeciw dynorfinie [20]. Na przykład, dołączenie ketaminy przywraca skuteczność podpajęczynówkowej morfiny w zmniejszeniu allodyinii na dotyk. Wszystkie wymienione metody są skuteczne w przywróceniu synergizmu działania mózgowego i rdzeniowego opioidów.

## Wnioski

Po podaniu systemowym opioidy działają w wielu miejscach w mózgu, rdzeniu kręgowym i w tkankach obwodowych, na zakończeniach obwodowych włókien C. W rdzeniu kręgowym receptory są zlokalizowane zarówno presynaptycznie na aferentnych włóknach C, jak i postsynaptycznie (głównie na interneuronie). Działanie przeciwbólowe opioidów polega na hamowaniu przewodzenia aferentnego. Natomiast w mózgu opioidy, poprzez działanie na układ PAG-RVM-drogi zstępującej, prowadzą do zahamowania wstępującej transmisji bólu w rdzeniu kręgowym. W przypadku systemowo po-

dawanych opioidów ich skuteczność jest warunkowana synergizmem działania mózgowego i rdzeniowego. Zaburzenie tego synergizmu, obserwowane w bólu neuropatycznym z allodynią, w znacznej mierze odpowiada za zmniejszoną skuteczność opioidów w tych rodzajach bólu.

### Piśmiennictwo

1. Heinricher M.M., Morgan M.M. Supraspinal mechanisms of opioid analgesia. W: Stein Ch. (red.) Opioids in pain control: basic and clinical aspects. Cambridge University Press, USA 1999; 46–69.
2. Lewis V.A., Gebhart G.F. Evaluation of the periaqueductal central gray (PAG) as a morphine-specific locus of action and examination of morphine-induced and stimulation-produced analgesia as coincident PAG loci. *Brain Res.* 1977; 124: 283–303.
3. Fields H.L., Vanegas H., Hentall I.D., Zorman G. Evidence that disinhibition of brain stem neurones contributes to morphine analgesia. *Nature* 1983; 306: 684–686.
4. Heinricher M.M., Tortorici V. Interference with GABA transmission in the rostral ventromedial medulla: Disinhibition of off-cells as a central mechanism in nociceptive modulation. *Neuroscience* 1994; 63: 533–546.
5. Bederson J.B., Fields H.L., Barbaro N.M. Hyperalgesia during naloxone-precipitated withdrawal from morphine is associated with increased on-cell activity in the rostral ventromedial medulla. *Somatosen. Mot. Res.* 1990; 7: 185–203.
6. Manning B., Mayer D.J. The central nucleus of the amygdalia contributes to the production of morphine antinociception in the tail flick test. *Pain* 1995; 63: 141–152.
7. Hylden J.L.K., Thomas D.A., Iadarola M.J., Nahin R.L., Dubner R. Spinal opioid analgesic effects are enhanced in a model of unilateral inflammation/hyperalgesia: possible involvement of noradrenergic mechanism. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 194: 135–143.
8. Cesselin F., Benoliel J.J., Bourgoin S., Collin E., Pohl M., Hamon M. Spinal mechanisms of opioid analgesia. W: Stein Ch. (red.) Opioids in Pain control: basic and clinical aspects. Cambridge University Press, USA 1999; 70–95.
9. Zyllicz Z., Krajnik M. Jak powstaje ból? Neurofizjologia bólu dla początkujących. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2: 49–55.
10. Stein C., Cabot P.J., Schafer M. Peripheral opioid analgesia: mechanism and clinical implications. W: Stein Ch. (red.) Opioids in pain control: basic and clinical aspects. Cambridge University Press, USA 1999; 96–107.
11. Bernards C.M. Clinical implications of physicochemical properties of opioids. W: Stein Ch. (red.) Opioids in pain control: basic and clinical aspects. Cambridge University Press, USA 1999; 166–187.
12. Schulman D., Kaufman J., Eisenstein M., Rapoport S. Blood pH and brain uptake of 14C-morphine. *Anesthesiology* 1984; 61: 540–543.
13. Guinard J.P., Mavrocordatos P., Chiolero R., Carpenter R.L. A randomized comparison of intravenous versus lumbar and thoracic epidural fentanyl for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1992; 77: 1108–1115.
14. Glass P., Estok P., Ginsberg B., Goldberg J., Sladen R. Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth. Analg.* 1992; 74: 345–351.
15. D'Angelo R., Geracnher J.C., Eisanach J.C., Raphael B.L. Epidural fentanyl produces labor analgesia by a spinal mechanism. *Anesthesiology* 1998; 88: 1519–1523.
16. Pick C.G., Roques B., Gacel G., Pasternak G.W. Supraspinal mu 2-opioid receptors mediate spinal/supraspinal morphine synergy. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 220: 275–277.
17. Dickenson A.H. Pharmacology of pain transmission and control. *Pain* 1996: an update review. Refresher course syllabus (8<sup>th</sup> World Congress on Pain), Seattle: IASP Press, 1996; 113–121.
18. Lee Y.W., Chaplan S.R., Yaksh T.L. Systemic and supraspinal, but not spinal, opiates suppress allodynia in a rat neuropathic pain model. *Neurosci. Lett.* 1995; 199: 111–114.
19. Zhang X., Bao L., Shi T.J. i wsp. Down-regulation of mu-opioid receptors in rat and monkey dorsal root ganglion neurons and spinal cord after peripheral axotomy. *Neuroscience* 1998; 82: 223–240.
20. Bian D., Ossipov M.H., Ibrahim M. i wsp. Loss of antiallodynic and antinociceptive spinal/supraspinal morphine synergy in nerve injured rats: restoration by MK-801 or dynorphin antiserum. *Brain Res.* 1999; 831: 55–63.