

Tuomas Lilius

LT, erikoistuva lääkäri

Hyks, ATeK

HY, lääketieteellinen tiedekunta, farmakologian osasto

tuomas.lilius[a]helsinki.fi

UUSIA NÄKEMYKSIÄ OPIOIDITOLERANSSIN HOITOOON

Tuomas Lilius

Helsingin yliopisto 28.11.2014

Vastaväittäjä

LKT, professori Mika Scheinin, Turun yliopisto

Esitarkastajat

LKT, professori Raimo Tuominen, Helsingin yliopisto

LT, dosentti Juhana J. Idänpään-Heikkilä, GSK Finland

▶ Opioideja käytetään ensisijaisina lääkkeinä keskivaikeassa tai vaikeassa akuutissa kivussa. Pitkäaikainen opioidihoito etenkin ei-syöpäperäisessä kivussa saattaa johtaa ongelmiin, kuten toleranssin, riippuvuuden ja vieroitusoireiden kehittymiseen. Toleranssi tarkoittaa käytännössä, että samanlaisen vasteen saamiseksi tarvitaan yhä

suurempi lääkeannos. Suuret opioidiannokset aiheuttavat usein haittoja, kuten sedaatiota, pahoinvointia ja ummetusta. Nämä saattavat johtaa opioidihoidon keskeytymiseen ja huonoon kivunhoitoon. Etenkin koe-eläintöissä on kuvattu myös opioidin aiheuttama hyperalgesia (*opioid-induced hyperalgesia*, OIH) (1), jossa suuriannoksinen ja/tai pitkäaikainen

opioidihoito voi olla kiputilan hoidon kannalta jopa haitallinen.

Opioiditoleranssin mekanismeja on perinteisesti kuvailtu hyvin neuronikeskeisiksi. Opioidien toistuva anto saattaa johtaa adaptiivisiin muutoksiin, kuten opioidireseptorien internalisaatioon, muutoksiin opioidireseptoreihin kytkettyjen G-proteiinien kokoonpanossa, NMDA-reseptorien lisäntyneeseen toimintaan tai typpioksidin tuotantoon. On myös esitetty teorioita antiopioidijärjestelmästä, jonka välittäjäaineina toimisivat kolekystokiiniini tai dynorfiini.

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin neljää sekä rakenteellisesti että toiminnallisesti erilaista lääkettä, ibudilastia, atipametsolia, spironolaktonia ja ketamiinia, kokeellisissa opioidihoidon rottamalleissa. Tutkimus pyrki selvittämään, onko näillä lääkkeillä mahdollisesti opioidihoitoa tehostavia ominaisuuksia.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa käytettiin Sprague-Dawley-urosoittia, joiden paino tutkimusten alkaessa oli

Väitöskirja ja osatyöt

New insights into enhancing morphine analgesia: from glia to pharmacokinetics.

<https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/144105/Thesis-Lilius.pdf>

Osatyöt

I Lilius TO, Rauhala PV, Kambur O, Kalso EA. Modulation of morphine-induced antinociception in acute and chronic opioid treatment by ibudilast. *Anesthesiology* 2009; 111: 1356–64.

II Lilius TO, Rauhala PV, Kambur O, Rossi SM, Väänänen AJ, Kalso EA. Intrathecal atipamezole augments the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anesth Analg* 2012; 114: 1353–58.

III Lilius TO, Jokinen V, Neuvonen MS, Väänänen AJ, Niemi M, Rauhala PV, Kalso EA. The mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone enhances morphine antinociception. *Eur J Pain* 2014; 18: 386–95.

IV Lilius TO, Jokinen V, Neuvonen MS, Niemi M, Kalso EA, Rauhala PV. Ketamine coadministration attenuates morphine tolerance and leads to increased brain concentrations of both drugs. In press, *Br J Pharmacol* 2014. DOI: 10.1111/bph.12974

200–350 grammaa. Kivun tutkimuksen käytettiin ihmisillä käytettävien kiputestien kaltaisia kuumaa ja mekaanisen kivun väistötestejä (*tail-flick*, *hot plate*, *paw pressure*) sekä sedaatiota ja koordinaatiota mittaavia testejä. Opioidihoidon eri vaiheita mallinnettiin aina akuuttista kerta-annosta nelipäiväiseen opioiditoleranssimalliin. Opioidoja ja tutkimuslääkkeitä annettiin joko nahanalaisesti, intraperitoneaalisesti tai suoraan aivo-selkäydinnesteseen tutkimusmallista ja -lääkkeestä riippuen. Lääkkeiden ja niiden metaboliittien pitoisuuksia mitattiin massaspektrometrialla.

Hypoteesit, tulokset ja johtopäätökset

Koe-eläintöissä on havaittu, että osa opioidien keskushermostovaikutuksista ei välity opioidireseptorien kautta. Keskushermoston gliasolut (etenkin astrozyytit ja mikroglia) on aiemmin kuvattu lähinnä tukisoluina, joiden tehtävä on tukea ja ravita neuronien toimintaa. Nämä solut kuitenkin reagoivat ähräkkäästi patologistiin keskushermoston prosesseihin, kuten traumaan tai aivoverenkiertohäiriöihin. Gliasoluilla voi olla merkittävä rooli myös opioiditoleranssin kehittymisessä ja kivun kroonistumisessa (2). On esitetty, että opioidien vaikutukset gliaan välittyisivät joko suoraan glian opioidireseptorien kautta tai vaihtoehtoisesti toll like -reseptorien (TLR), lähinnä TLR4:n kautta. Aktivoituessaan patologistesti gliasolukko hypertrofioiduu ja alkaa erittää proinflammatorisia

sytokiineja, mikä lisää kipua välittävien neuronien eksitaatiota. Ilmiö on parhaiten kuvattu koe-eläinmalleissa selkäytimen tasolla. Glian rooli kivun säätelyssä ihmisellä on vielä pitkälti selvittämättä.

Astmalääke, fosfodiesteraasiestäjä ibudilastia tutkitaan usean neurologisen sairauden hoitoon sen gliaa estävien vaikutuksien vuoksi (3). Ensimmäisessä osatyössä ibudilastia tutkittiin yhdistettynä morfiiniin erilaisissa opioidihoidon malleissa. Akuutit kokeet osoittivat, että yllättävästi ibudilastilla oli omaa sedatiivista ja antinoseptiivista vaikutusta. Morfiinitoleranssi pystyttiin osittain kumoamaan annoksella ibudilastia. Kuitenkaan opioiditoleranssin kehittymistä ei voitu estää samanaikaisella ibudilast-käsittelyllä. Ibudilastin vaikutusmekanismi vaatii lisäselvityksiä.

Morfiini-3-glukuronidilla (M3G) lienee morfiinihyperalgesian muodostumisessa tärkeä rooli, koska sillä on mahdollisesti neuro-eksitatorisia vaikutuksia. Olisi siis ideaalista, jos M3G:a muodostuisi mahdollisimman vähän. Kolmannessa osatyössä tutkittu diureetti spironolaktoni on aldosteronin antagonistin, mutta mahdollisesti myös morfiinia metaboloivan UGT-entsyymin estäjä (4). Se on antinoseptiivinen rotan hermojuurivauriomallissa (5) ja myös fibromyalgiapotilaiden on esitetty hyötyvän spironolaktonista sen anti-inflammatoristen vaikutusten vuoksi (6). Tutkimuksemme spironolaktoni aiheutti morfiiniin vasteen nelinkertaistumisen. Pitoisuusmittaukset

osoittivat, että kyseessä on todennäköisesti P-glykoproteiinin (vierasaineiden ulosheittäjäproteiini) eston kautta välittyvä morfiinin aivopitoisuuden nousu ja morfiinieliminaation hidastuminen, ei UGT:n estovaikutus. Tämän farmakokineettisen interaktion merkitystä olisi hyvä selvittää myös ihmisessä.

Eläintutkimusten perusteella on näyttöä siitä, että erittäin pienillä opioidiantagonistiannoksilla voitaneen paradoksaalisesti vahvistaa opioididiagonistien antinoseptiivista vaikutusta etenkin selkäytimen tasolla (7). Ihmisillä systeemisestä yhteiskäytöstä on ristiriitaista näyttöä (8). Vastaava paradoksaalinen ilmiö on kuvattu annettaessa erittäin pieniä annoksia α_2 -reseptoriantagonisteja. Heterodimeeristen reseptorikompleksien muodostuminen μ -reseptorien ja α_2 -adrenergisten reseptorien välille saattaa tehostaa μ -opioidireseptorin toimintaa (9). Teorian mukaan α_2 -reseptoriin sitoutunut antagonistin voi muuttaa dimeerissä olevan opioidireseptorin konformaatiota siten, että sen kytkeytyminen opioiditoleranssia aiheuttaviin stimuloiviin G-proteiineihin (Gs) estyy (10).

Tutkimme selektiivistä α_2 -adrenoseptoriantagonisti atipametsolia, jota käytetään anestesian jälkeisessä eläinten herätyksessä. Morfiinia annettiin sekä intratekaalisesti että subkutaanisesti yhdistettynä erittäin pieniin atipametsolianoksiin. Systeeminen atipametsoli ei vaikuttanut systeemisen morfiinin vasteeseen, mutta spinaalisesti

>>

atipametsoli lisäsi spinaalisen morfiinin vastetta sekä akuutisti että toleranssin muodostumisen jälkeen. Hyöty ei kuitenkaan ollut suuri, ja käytännössä tällaisen interaktion hyödyntäminen ihmisessä on monimutkaista.

Ketamiini on ollut nousevan kiinnostuksen kohteena. On vähäistä näyttöä siitä, että se vähentää opioiditarvetta perioperatiivisesti (11), ehkäisee opioidihyperalgesiaa (12) ja mahdollisesti vähentää opioiditarvetta myös syöpäkivun hoidossa (13). Laajalti hyväksytyt teorian mukaan sen hyödyllinen vaikutus välittyy NMDA-antagonismin kautta, koska hyöty on saavutettu muillakin kokeellisilla NMDA-antagonisteilla (14). Osatyössä tutkittiin ketamiinin ja morfiinin mahdollista farmakokineettistä interaktiota. Morfiinipumppuhoidossa olleille rotille annetun pienen ketamiinannoksen jälkeen ketamiinin aivopitoisuuden havaittiin olevan 1,4-kertainen verrattuna morfiinikäsittelymättömiin rottiin. Myös ketamiinin kiinnostavan metaboliitin, norketamiinin, aivopitoisuus oli morfiinitoleranteilla eläimillä yli kolminkertainen. Morfiiniesikäsittely myös hidasti ketamiinin eliminäätiota. Näyttää siltä, että kroonisella opioidihoidolla saattaa olla merkittävä vaikutus ketamiinin farmakokinetiikkaan. Interaktion jatkoselvittely on meneillään parhaillaan.

Opioiditoleranssi ja krooninen kipu ovat haastava tutkimuskohde, ja vaikuttaa siltä, että yksittäiseen kohteeseen vaikuttamalla kaikkia pitkäaikaisen opioidihoidon ongelmia

ei kyetä kitkemään. Väitöskirja demonstroi, miten lääkeaineiden yhteisvaikutuksia tutkittaessa tulee huomioida sekä farmakodynaamiset että -kineettiset interaktiot. Opioidien hyöty-haittasuhdetta saatetaan kohentaa luomalla uusia molekyyliä, jotka opioidireseptoriin sitouduttuaan aktivoivat edullisia solunsäisiä signaalintireittejä (analgesia) ja hidastavat haitallisia reittejä. Ne sitoutuvat myös mahdollisesti toiseen vaikutuspaikkaan esimerkiksi estäen patologista glia-aktivaatiota. Ideaalinen opioidi olisi itsessään aktiivinen ilman merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita tai vastesein vaikuttavia farmakogeneettisiä taustatekijöitä. ■

Viitteet

1. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, ym. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med* 2009; 10: 829–39.
2. Ji R-R, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013; 154: Suppl 1:510–28.
3. Rolan P, Hutchinson M, Johnson K. Ibudilast: a review of its pharmacology, efficacy and safety in respiratory and neurological disease. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2897–904.
4. Knights KM, Bowalgha K, Miners JO. Spironolactone and canrenone inhibit UGT2B7-catalyzed human liver and kidney microsomal aldosterone 18beta-glucuronidation: a potential drug interaction. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 1011–4.
5. Sun Y-E, Peng L, Sun X, ym. Intrathecal injection of spironolactone attenuates radicular pain by inhibition of spinal microglia activation in a rat model. *PLoS ONE* 2012; 7: e39897.
6. Wernze H, Herdegen T. Long-term efficacy of spironolactone on pain, mood, and quality of life in women with fibromyalgia: An observational case series. *Scand J Pain* 2014; 5: 63–71.
7. Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, ym. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300 :588–96.
8. Davis M, Goforth HW, Gamier P. Oxycodone combined with opioid receptor antagonists: efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 389–402.
9. Jordan BA, Gomes I, Rios C, ym. Functional interactions between mu opioid and alpha 2A-adrenergic receptors. *Mol Pharmacol* 2003; 64: 1317–24.
10. Vilardaga J-P, Nikolaev VO, Lorenz K, ym. Conformational cross-talk between alpha2A-adrenergic and mu-opioid receptors controls cell signaling. *Nat Chem Biol* 2008; 4: 126–31.
11. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1 (2006). Art. No.: CD004603. DOI: 10.1002/14651858.CD004603.pub2.
12. Wu L, Huang X, Sun L. The efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on improving the postoperative pain intensity and satisfaction after remifentanyl-based anesthesia in adults: a meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2015 Mar 27.
13. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (2012). Art. No.: CD003351. DOI: 10.1002/14651858.CD003351.pub2.
14. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of opiate tolerance by non-competitive N-D-aspartate receptor antagonists. *Brain Res* 1994; 633: 178–88.