

## ARTYKUŁ POGŁĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 18.03.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 20.03.2014

© Akademia Medycyny

# Endokannabinoidy w znieczuleniu i analgezji *Endocannabinoids in anaesthesia and analgesia*

**Leon Drobnik**

Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



## Streszczenie

Działanie preparatów uzyskiwanych z konopi indyjskich (*Cannabis sativa*) znane było od tysiącleci, ale dopiero stosunkowo niedawno udało się poznać czynne związki chemiczne, kannabinoidy oraz receptory, przez które działają. Receptory CB1 i CB2 uczestniczą w ogólnoustrojowej odpowiedzi obronnej; pierwsze - głównie w układzie nerwowym i sterowaniu bólem, łaknieniem i samopoczuciem, drugie - głównie w układzie odpornościowym i odpowiedzi zapalnej. W ostatnich dziesięcioleciach lepiej został poznany receptorowy i pozareceptorowy wpływ endogennych kannabinoidów na działanie środków anestetycznych, opioidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, paracetamolu i metamizolu. Gromadzona wiedza o funkcjonowaniu wewnątrzustrojowego układu kannabinoidowego pozwala mieć nadzieję na znalezienie nowych leków przeciwbólowych oraz na lepsze poznanie i lepsze stosowanie tych, które są już znane. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 51-61.*

*Słowa kluczowe: anandamid, anestetyki, 2-arachidonoylo glycerol, ból, endokannabinoidy, enzymy, receptory CB, niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol, metamizol*

## Abstract

Effects of herbal products achieved from hemp (*Cannabis sativa*) was known since ancient times, but its medically active compounds, cannabinoids have being discovered relatively late. Cannabinoid receptors CB1 and CB2 participate in the general response to dangerous situation and damage. CB1 receptors are more active in the nervous system in nociception, satiety and mood control. Receptors CB2 localized mainly in immune system are involved in immune and inflammatory reactions. During last twenty years intensive studies on receptor-dependent and not dependent actions of endocannabinoids in pharmacological effects of general anaesthetics, NSAID, paracetamol and metamizole widened our knowledge. Accumulated information regarding functioning of the endocannabinoid system is opening new perspectives of discovering new analgesics. It makes also possible better understanding of mechanisms of already known drugs and theirs optimal use. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 51-61.*

*Keywords: anadamide, anaesthetics, 2-arachidonoylo glycerol, pain, endocannabinoids, enzymes, CB-receptors, NSAIDs, paracetamol, metamizol*

## Wstęp

Przepływ informacji wewnątrz organizmów żywych i pomiędzy nimi poprzedza wybór i urucho-

mienie tych mechanizmów, które w danym momencie są dla życia najpotrzebniejsze i najkorzystniejsze. Wspólnym, podstawowym, językiem żywych organizmów jest język sygnałów elektrycznych, elek-

tromagnetycznych, akustycznych, chemicznych i prawdopodobnie zjawisk kwantowych [1,2]. Wszystkie bodźce fizyczne i chemiczne, działające na ludzki organizm, uruchamiają systemy przetwarzania i przenoszenia informacji w układach nerwowym, krwionośnym i limfatycznym. Poznano szereg substancji organicznych zaburzających czynność układu nerwowego człowieka. W medycynie, zwłaszcza w leczeniu bólu, przełom nastąpił z wprowadzeniem pochodnych makowca (*Papaver somniferum*), liści koki (*Erythroxylum coca*) a w ostatnich dziesięcioleciach wzbudziły szerokie zainteresowanie czynne związki chemiczne uzyskiwane z konopi indyjskich, kannabinoidy. Odkrycia wewnątrzustrojowo wytwarzanych odpowiedników zewnątrzpochodnych związków chemicznych, zmieniających czynność układu nerwowego, miały miejsce stosunkowo niedawno [3]. Chociaż Asyryjczycy znali działanie konopi indyjskich już przed czterema tysiącami lat a w Europie ich działanie poznano szerzej po powrocie wojsk Napoleona z Egiptu, to wyizolowanie substancji działających, kannabinoidów, wykrycie wewnątrzustrojowych receptorów dla nich i rozpoznanie ich naturalnych agonistów, nastąpiło dopiero w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia. Ponieważ gwałtownie zmienia się wiedza i zrozumienie roli endogennych kannabinoidów w funkcjonowaniu układu nerwowego i całego organizmu człowieka, znaczenie tych ostatnich w anestezjologii i intensywnej terapii obrano jako temat krótkiego przeglądu.

## Historia poznania kannabinoidów

Nazwa kannabinoidy pochodzi od nazwy łacińskiej konopi, wprowadzonej przez Linneusza dla rośliny, która znana była ludziom od co najmniej dwunastu tysięcy lat. Konopie siewne (*Cannabis sativa*) naturalnie występują w Azji Środkowej. Najstarsze doniesienie pochodzi z chińskiej farmakopei Ben Ts'ao, w której 2800 lat przed narodzeniem Chrystusa opisano działanie przeciwbólowe rośliny oraz inne efekty lecznicze, ale też zaznaczono, że jej „nadużycie powoduje, że widzi się diabły”. Dwa tysiąclecia przed naszą erą oszałamiające i lecznicze działanie konopi opisano w hinduskiej wedzie *Atharva*. Konopie uprawiano w czasach prehistorycznych i historycznych, ze względu na włókno oraz działanie lecznicze i odurzające, wykorzystywane przez szamanów lub rekreacyjnie. W Europie stosowano leczniczo nalewki

z konopi od 1842 r. Królowa Wiktorja stosowała ten lek w analgezji bolesnego miesiączkowania. Wojska napoleońskie przywiozły do Europy wiedzę o odurzającym działaniu haszyszu z Afryki Północnej, a doświadczeniom z haszyszem poddawali się ludzie kultury, jak Budelaire, czy nauki, jak psychiatra Moreau [3,4]. Moreau opisał zróżnicowany i często przeciwstawny wpływ haszyszu na zachowanie badanych osób: uczucie szczęścia, rozkojarzenie, zaburzenia orientacji w czasie i przestrzeni, chwiejność emocji, niepoahamowana impulsywność, majaczenia. Badania kannabinoidów postępowały wolniej niż morfiny i kokainy, ponieważ dopiero w latach sześćdziesiątych dwudziestego wieku wyizolowano jako zasadnicze substancje czynne tetrahydrokannabinol i kannabidiol [3].

## Receptory kannabinoidów

Zawartość substancji psychotropowych w konopiach jest różna. Konopie przemysłowo stosowane miały dziesięciokrotnie mniejsze stężenie substancji psychotropowych, niż obecnie uprawiane do produkcji narkotyków. Błony komórek roślinnych zawierają kwasy tłuszczowe o długich łańcuchach, połączone amidowo z etanolaminami. Enzym fosfolipaza D uwalnia z błon komórek roślinnych, w odpowiedzi na stres lub zakażenie, szereg etanolamidów kwasów tłuszczowych. Pobudzają one ekspresję genów w układzie odpornościowym rośliny. Bardzo podobny mechanizm jest czynny u zwierząt. Kwasem tłuszczowym z błon komórkowych, na bazie którego powstają endogenne kannabinoidy, jest wielonienasycony kwas arachidonowy. Późne wyizolowanie czynnych psychotropowo kannabinoidów i późne uzyskanie odpowiedników syntetycznych spowodowało, że dopiero pod koniec ubiegłego wieku udało się odkryć ich miejsca wiązania i sposób działania. Wyizolowanie i sklonowanie receptora kannabinoidowego CB1 z mózgu szczura w roku 1990 i w 1993 receptora CB2 z układu odpornościowego, pozwoliły na odkrycie mechanizmów działania kannabinoidów roślinnych i poznanie ligandów wewnętrznych dla receptorów CB u człowieka: arachidonilo etanolamidu (anandamid) i 2-arachidonilo glicerolu (2-AG) [5] (rycina 1).

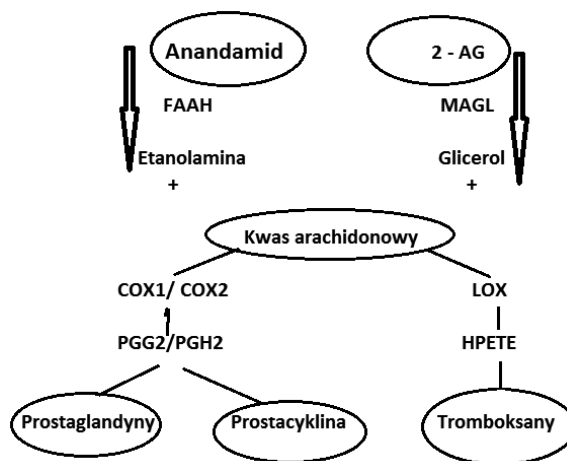
Anandamid, którego nazwę przyjęto z sanskrytu, a która oznacza *wewnętrzna błogość*, 2-AG i inne wytwarzane w ustroju endokannabinoidy, działają przez receptory CB1 i CB2 a częściowo także przez inne mechanizmy, jak np. przez receptory waniloidowe



D, C i uwolnienie kwasu arachidonowego oraz innych kwasów tłuszczowych z lipidów błon i struktur komórkowych następuje pod wpływem bodźców fizycznych lub poprzez pobudzenie szeregu receptorów, muskarynowych, noradrenergicznych, glutaminergicznych i wielu innych [11,12]. Wytwarzanie jest proporcjonalne do siły bodźca (śródkomórkowy wzrost stężenia jonów wapnia lub pobudzenie metaboreceptorów glutaminianowych) a stężenie stanowi wypadkową enzymatycznej syntezy i rozkładu, odbywających się z wykorzystaniem kilku szlaków metabolicznych. W rozkładzie endokannabinoidów uczestniczą między innymi hydrolazy, jak hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych (FAAH), rozkładająca 2AG lipaza monoacyloglicerolu (MAGL) oraz oksygenazy lipidowe i cyklooksygenazy. Cyklooksygenaza COX-2 jest wspólnym enzymem w szlaku przemian endokannabinoidów i prostaglandyn, który do prostaglandyn metabolizuje głównie kwas arachidonowy, ale także anandamid i inne etanolamidy tłuszczowe. Zwiększoną aktywnością FAAH w płytkach krwi kobiet chorujących na migrenę tłumaczy się mniejsze stężenia kanabinoidów i większą częstość występowania bólów migrenowych [13] (rycina 2).

### Układ endokannabinoidowy w patofizjologii bólu

Gęstsze rozmieszczenie receptorów CB1 jest widoczne w okolicach układu nerwowego odpowiedzialnych za przewodzenie i modulację bólu, jak zwoje rdzeniowe, rdzeń kręgowy, wzgórze, istota szara około ośrodkowa (PAG – peri-aqueductal gray), jądra migdałowe i część przednio-brzusza rdzenia przedłużonego (RVM – rostro-ventral medulla) [15]. W licznych badaniach doświadczalnych u zwierząt oraz z użyciem czynnościowego rezonansu magnetycznego u ludzi wykazano analgetyczny skutek pobudzenia CB1 w różnych mechanizmach wyzwalania bólu, przy czym w bólu zapalnym, przewlekłym i nowotworowym istotne znaczenie miały także receptory CB2 [15-18]. Analgetyczne działanie przeciwbólne endokannabinoidów jest zróżnicowane w zależności od lokalizacji receptorów CB. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) metodą mikroiniekcji agonistów kannabinoidów (WIN55212-2, CP55940,  $\Delta^9$  - THC) stwierdzono, że antynocycępcę powoduje pobudzenie receptorów CB w części grzbietowo-bocznej istoty szarej okołowodociągowej, grzbietowym jądrze szwu



Rycina 2. Uproszczony w zapożyczeniu od Vandervoorde i Lamberta [13] schemat zależności od układu enzymów endokannabinoidów i prostaglandyn

Wspólnym dla obu rodzajów czynnych substancji jest kwas arachidonowy. Choć na schemacie pokazany jest strzałkami kierunek metabolizmu anandamidu i 2-AG przez enzymy hydrolityczne FAAH i MAGL, reakcje mogą przebiegać w przeciwnym kierunku. Zablokowanie syntezy prostaglandyn powodować może zwiększenie stężenia endokannabinoidów.

Skróty: 2-AG – 2-arachidonoylglicerol, FAAH – hydrolazy kwasów tłuszczowych, MAGL – lipazy monoacylo glicerolu, COX1/Cox2 – cyklooksygenazy, LOX – lipooksygenazy, PGG2/PGH2 – prostaglandyny G2 i H2, HPETE – kwas hydroperoksyeyikosatetraenowy.

Figure 2. Scheme of some metabolic relations between metabolic pathways of prostaglandins and endocannabinoids, simplification based on scheme of Vandervoorde and Lambert [13]

Common for both systems is arachidonic acid. Arrows shows directions of metabolic processes, but reversal action of enzymes participating in presented pathways are possible. Inhibition of the prostaglandin synthesis increases the concentration of the arachidonic acid and synthesis of endocannabinoids.

2-AG – 2-arachidonoylglycerol, FAAH – fatty acid amide hydrolase, MAGL – monoacylglycerol lipase, COX1/COX2 – cyclooxygenases, LOX – lipids oxygenase, PGG2/PGH2 – prostaglandins G2 and H2, HPETE – hydroperox-yeicosa-tetraene acid.

(DRN – dorsal raphae nucleus), brzuszno-bocznej części przedniej rdzenia przedłużonego, jądrach migdałowych, boczno-tylnej i środkowo-dolnej części wzgórza, wzgórkach górnych i okolicy noradrenergicznej A5 (boczna część rdzenia przedłużonego aktywna w reakcji hemodynamicznej i kontroli oddychania) oraz w jądrze rdzeniowym tylnym nerwu trójdziel-

nego [17-19]. Lokalizacja receptorów CB pokrywa się z obszarami o zwiększonej gęstości receptorów opioidowych  $\mu$ . Receptory kannabinoidowe i opioidowe wykazują wiele podobieństw mechanizmów działania a w komórkach GABA-ergicznym prążkowie współwystępują. Badania tolerancji na opioidy i kannabinoidy wykazały niesymetryczną współzależność obu układów. Myszy odporne na działanie anandamidu nie były odporne na działanie opioidów, natomiast odporne na tetrahydrokannabinol (THC) wykazywały równoległe oporność na działanie opioidów endogennych [20]. Inaczej zachowują się układy kannabinoidowy i opioidowy w bólu neuropatycznym, w którym przy zachowanym hamowaniu nocycepcji w rogach tylnych, działanie na włókna nerwowe C, przewodzące ból, zachowane jest przez kannabinoidy, natomiast nieobecne ze strony układu opioidowego [21]. Endogenne układy kannabinoidowy spleciony jest czynnościowo także z układami dopaminergicznym, adenozynowym i ostatnio intensywniej badanym układem hipokretynowym. Ten ostatni tworzą neurony zlokalizowane prawie wyłącznie w podwzgórzu, lecz dające wypustki tworzące sieć rozkrzewioną w całym mózgowiu. Wydzielane przez nie hipokretyny, neuropeptydy oreksyna A i oreksyna B, składowane są w pęcherzykach synaptycznych zakończeń nerwowych, a uwolnione wywierają działanie na receptory hipokretynowe Hcrtr1/Oxr1 i Hcrtr2/Oxr2. Istnieje duża zbieżność umiejscowienia i podobieństwo działania receptorów CB1 i Hcrtr1 w odniesieniu do sterowania łaknieniem, systemem nagrody i analgezją, natomiast przeciwstawne działanie ma miejsce w sterowaniu snem. Neurony hipokretynowe i receptory Hcrtr1 maksymalnie pobudzone są w fazie czuwania, a gasną w fazie snu REM (z szybkimi ruchami gałek ocznych), natomiast pobudzenie receptorów CB1 działa nasennie. Oba układy, których receptory Hcrtr1 i CB1 współwystępują w PAG i rogach tylnych rdzenia kręgowego. Antynocyceptywny skutek pobudzenia receptorów hipokretynowych jest po części związany ze stymulacją wytwarzania kannabinoidów endogennych (2AG) i uważa się, że może on stanowić jeden z mechanizmów analgezji spowodowanej stresem [22]. Analgezję wywołaną stresem opisał w 1959 roku profesor Beecher na podstawie obserwacji zachowania żołnierzy, zebranych podczas II Wojny Światowej. W powstawaniu analgezji wywołanej stresem uczestniczy szereg złożonych układów neuronalnych, komunikujących się swoistymi neuroprzekaznikami, od katecholamin,

poprzez GABA, opioidy, adenozyne, hipokretyny, kannabinoidy do cholecystokininy, współdziałających w hamowaniu przewodzenia i odbioru bodźców nocyceptywnych. Głównymi stacjami hamowania bólu w układzie nerwowym są jądra migdałowe, odpowiedzialne za rozpoznawanie zagrożenia i wszczęcie reakcji alarmowej, okołowodociągowa istota szara, kluczowa w zstępującym układzie hamowania informacji nocyceptywnych, neurony jądra RVM stanowią kolejny przełącznik hamowania a ich aksony przebiegające w pęczkach grzbietowo-bocznych rdzenia docierają do rogów tylnych rdzenia i tam blokują neurony czuciowe, zbierające informacje czuciowe z obwodu za pośrednictwem neuronów zwojów rdzeniowych tylnych [22,23]. Z analizy piśmiennictwa poświęconego zastosowaniu kannabinoidów pochodzenia roślinnego w bólu ostrym, dokonanej przez Manzanaresa i wsp. wynika, że rezultaty badań były niejednoznaczne. Zastosowanie THC czasami zmniejszało ból słabiej od benzodwiazepin lub placebo, czasami nasilało hiperalgezję, a czasami nie znosiło ostrego bólu wcale, natomiast lepsze wyniki spostrzegano w leczeniu bólu przewlekłego [24]. Najnowsze badania dowodzą, że pobudzenie receptorów CB1 i CB2 powoduje ustępowanie ostrego bólu w ranie pooperacyjnej i zapobiega pojawianiu się allodyni zarówno przez działanie bezpośrednie, jak i poprzez wygaszanie odczynu zapalnego, podtrzymywanego przez wzbudzone astrocyty. Mierzoną stężeniem znacznikowego kwaśnego białka gleju włóknistego (GFAP) aktywność astrocytów wygaszać mogą kannabinoidy poprzez nieswoiste działanie na receptory jądrowe PPAR (receptor aktywatora proliferatora peroksyksomu)  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ , pośredniczące także w nocycepcji i odczynie zapalnym [14,25]. Wysiłki badaczy nad terapeutycznym sterowaniem układem endokannabinoidowym, albo poprzez agonistów CB1 i CB2, albo zmianę stężenia kannabinoidów endogennych poprzez środki blokujące ich hydrolizę przez enzym FAAH, nie są dotychczas zachęcające. Powodem jest złożoność i duża elastyczność czynnościowa układu endokannabinoidowego, wyposażonego w alternatywne szlaki metaboliczne i sprzężonego z innymi układami w harmonijnie działający układ komplementarny. Opublikowane w ubiegłym roku badania zespołu prof. Przewłockiej wykazały złożoność układów sygnalizacyjnych anandamidu, choć potwierdziły możliwość dobrej analgezji po dordzeniowym podaniu wysokich dawek inhibitora FAAH [26,27]. Stopniowo poznawane szczegóły układu

kannabinoidowego pozwalają na głębsze rozumienie układu nocyceptywnego człowieka a jednocześnie lepsze poznanie mechanizmów działania leków, stosowanych w uśmierzaniu bólu.

## Endokannabinoidy w znieczuleniu ogólnym

Znane mechanizmy działania endokannabinoidów na regulację snu oraz modulację nocycepcji zachęcały do badań nad ich rolą w znieczuleniu ogólnym. Ostatnio także, obok wstecznego działania anandamidu przez receptory CB1, na przekaz GABA-i glutaminergiczny, poznano bezpośredni wpływ na receptory GABAA 2 AG, którego stężenie w OUN jest znacznie wyższe od anadamidu [28,29]. Wywołujący efekt hipnotyczny przez nasilenie hamującego wpływu glicyny i GABA propofol, podany miejscowo do rogów tylnych rdzenia szczura, zmniejszał w nich aktywność neuronów WDR (wide dynamic range) na bodźce nocyceptywne i zapobiegał hyperalgezji [30]. Odmienny efekt uzyskano w ocenie sedatywnego działania propofolu po podaniu egzogenego kannabinoidu,  $\Delta$ 9-tetrahydrokannabinolu. Tetrahydrokannabinol skracał okres sedacji wywołanej przez propofol lub tiopental, natomiast nie znosił analgetycznego działania tiopentalu [31]. Schilling i wsp. mierzyli stężenie osoczowe anadamidu w przebiegu znieczulenia wziewnego sewofluranem oraz znieczulenia całkowicie dożylnego z zastosowaniem propofolu. U 12 chorych znieczulanych sewofluranem obniżyło się znamienne stężenie anadamidu we krwi i powróciło do normy po 40 min, natomiast podczas ciągłego wlewu propofolu stężenie oznaczanego endokannabinoidu nie uległo zmianie [32]. Podobne badanie powtórzone kilka lat później wykazało obniżenie stężenia anadamidu i 2AG we krwi podczas stosowania obu badanych środków, wyraźniejsze w grupie chorych poddanych znieczuleniu sewofluranem. Autorzy tłumaczyli to prawdopodobnym hamowaniem enzymu hydrolizującego anandamid FAAH, chociaż jeszcze mniejsze zmiany 2AG świadczyć mogły o jeszcze silniejszym hamowaniu lipazy MAGL [33]. Weis i wsp., którzy podobne wyniki uzyskali podczas znieczulenia do zabiegów kardiochirurgicznych, przypisywali obniżenie zawartości endokannabinoidów we krwi obniżeniu percepcji bodźców stresowych. Po włączeniu krążenia pozaustrojowego obserwowali gwałtowny wzrost stężenia we krwi 2AG, tłumacząc to jako wyraz

odpowiedzi zapalnej na urazowy charakter przepływu krwi. Autorzy w swoich badaniach stwierdzili także liniową zależność stężenia anadamidu i 2AG we krwi od wskaźnika masy ciała, co wobec wpływu endokannabinoidów na wielkość łaknienia nie powinno zaskakiwać [34].

## Opioidy a kannabinoidy

Różne chemicznie opioidy i endokannabinoidy mają podobny profil farmakologiczny: znoszą ból, powodują katalepsję, sedację, hipotermię, zmniejszają odporność, uruchamiają układ nagrody. Opioidy w hamowaniu bólu działają głównie przez receptory presynaptyczne  $\mu$  a endokannabinoidy przez CB1 rozmieszczone wspólnie w licznych strukturach OUN, jak rogi tylne, hipokamp, prądkowie i istota czarna. W kluczowych dla przewodzenia bólu strukturach, jak PAG, jądra wzgórza i boczno-przypodstawne podwzgórza, gęstość receptorów obu układów jest nieco mniejsza, choć o zasadniczym znaczeniu dla nocycepcji [35]. W większości badań wykazywano synergizm w działaniu przeciwbólowym kannabinoidów i opioidów a często także krzyżową tolerancję. Ciechowicz i współbadacze, stosując małe dawki tetrahydrokannabinolu wraz z niskimi dawkami morfiny, uzyskiwali dobrą analgezję bez pojawienia się tolerancji na morfinę, jednak relacje między obu układami były zróżnicowane w zależności od tego, czy badany był wpływ anadamidu, czy kannabinoidów zewnątrzpo pochodnych [35,36]. Opublikowane przed trzema laty badania Benedettiego i wsp. nad efektem placebo wykazały, że układy opioidowy i endokannabinoidowy powodują efekt analgetyczny niezależnie od siebie. Kiedy choremu uśmierzano ból podając morfinę a następnie, przy zachowaniu warunków zewnętrznych, zamieniano ją na placebo, efekt przeciwbólowy utrzymywał się. Podanie antagonisty morfiny, naloksonu, przerywało efekt przeciwbólowy placebo. Kiedy podobny efekt placebo uzyskiwano po podaniu niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), ketorolaku, podanie naloksonu nie znosiło przeciwbólowego efektu placebo, natomiast efekt przeciwbólowy ustępował po podaniu antagonistów receptorów CB1 (rimonabant lub SR 141716). Udział endogennych kannabinoidów w analgezji NLPZ i związanym z ich stosowaniem efektem placebo, zdaje się odgrywać zasadniczą rolę, niezależnie od układu opioidowego [37].

## Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ są szeroko stosowane głównie w celu uśmierzania bólu. W roku 2004 w USA leki te, z założeniem, iż blokując enzymy cyklooksyzgenazy (COX) zmniejszają syntezę probólowych prostaglandyn, zapisano u 172 milionów pacjentów. Obecnie uważa się, że działanie przeciwbólowe wywierają poprzez aktywację zstępującego układu hamowania na poziomie PAG i RVM, podobnie jak opioidy i kannabinoidy, hamując neurony torowania bólu i uczynniając neurony blokujące bodźce nocycyptywne. Hamowanie przez NLPZ cyklooksyzgenaz (COX) i FAAH powoduje zwiększoną dostępność anandamidu i 2AG dla receptorów CB1. Równoczesne stosowanie opioidów nasila, przez stymulację receptorów  $\mu$ , aktywność fosfolipazy A2 i uwalnianie kwasu arachidonowego, wyjściowego materiału do syntezy prostaglandyn i endogennych kannabinoidów. Presynaptyczne hamowanie uwalniania GABA z neuronów blokujących te neurony, które wzbudzają łańcuch hamowania nocycyptyki i blokują dośrodkowe przewodzenie bodźców bólowych. Im mniej uwalnianego GABA, tym silniej pobudzane są neurony szlaku zstępującego antynocycyptyki, aż do rogów tylnych rdzenia. Tak następuje zniesienie przewodzenia bodźców bólowych do wyższych pięter OUN [38,39]. Wygaszanie syntezy prostaglandyn prozapalnych i zwiększona aktywność układu kannabinoidowego nie są jedynymi czynnikami, jakie powodują ustępowanie bólu pod wpływem NLPZ. Część działania analgetycznego zawdzięczają one mechanizmom powodującym hamowanie oksydazy monoamin (MAO A) i zwiększenie stężenia serotoniny w OUN, uczestniczącej w hamowaniu nocycyptyki, zmniejszenie syntezy NO oraz zwiększenie produkcji i stężenia przeciwzapalnych metaloproteaz i interleukiny 6 [39]. Antynocycyptywne działanie NLPZ, jak indometacyna, diklofenak, poza ośrodkowym układem nerwowym, według współczesnych badań, nie wiąże się z udziałem receptorów CB1 i CB2, ale potrzebny jest szerszy zakres badań dla uzyskania pełnej odpowiedzi [40]. Paracetamol i metamizol, chociaż stosowane są jako analgetyki i antypyretyki, są zazwyczaj omawiane wraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Ze względu na szerokie stosowanie obu tych środków w ostatnich latach, a z tym i dyskusje nad ich wadami i zaletami, zostały omówione odrębnie, jako leki działające także poprzez wewnątrzustrojowy układ kannabinoidów.

## Paracetamol

Paracetamol, chociaż znany jako związek chemiczny od końca XIX wieku, do lecznictwa został wprowadzony w roku 1955, ale mechanizm jego działania do dzisiaj nie jest szczegółowo poznany. Działa głównie poprzez ośrodkowy układ nerwowy a jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym bardziej koreluje z efektem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym niż stężenie w osoczu [41]. Obok działania hamującego syntezę prostaglandyn, ale w odróżnieniu od aspiryny, niezaburzającego syntezy tromboksanu, obniżenia czynności cyklooksyzgenaz (COX3), paracetamol powoduje analgezję także poprzez serotonergiczny zstępujący układ hamowania. Chociaż włókna serotonergiczne w tym układzie stanowią tylko 20%, a większość tworzą glicynowe i GABA, to środki przeciwwymiotne, blokujące receptory 5HT-3, tropisetron i granisetron, całkowicie znosiły efekt analgetyczny paracetamolu u ochotników [41,42]. Na poziomie rdzenia paracetamol prawdopodobnie zaburza też syntezę tlenku azotu (NO) czynnego w przewodzeniu sygnałów o uszkodzeniach [41,43,44]. Paracetamol ulega w wątrobie rozkładowi do glukuronianów, siarczanów i hepatotoksycznego N-acetylo-p-benzochinonu, inaktywowanego przy udziale glutationu, natomiast w mózgu i rdzeniu do p-aminofenolu. Amina w połączeniu z kwasem arachidonowym tworzy N-arachidonilofenolaminę (AM404). Związek ten powoduje analgezję i obniżenie temperatury nie przez bezpośrednie działanie na receptory CB, ale poprzez uruchomienie receptora vaniloidowego [45,46]. Metabolit paracetamolu AM404, blokując transport do komórki anandamidu i jego rozkład, powoduje wzrost jego dostępności dla receptorów CB. Stwierdzony doświadczalnie anksjolityczny efekt paracetamolu może się wiązać najprawdopodobniej z aktywacją układu kannabinoidowego [47]. Endogenne układy endokannabinoidowe mogą wywierać toksyczny wpływ na rozwijający się układ nerwowy. Badania Schultza i wsp. przeprowadzone u myszy wykazały neurotoksyczny wpływ metabolitu paracetamolu, p-aminofenolu na rozwijające się neurony, podobny do toksycznego wpływu anandamidu na dojrzewające komórki nerwowe. Wyniki tych badań stanowiąc mogą niepokojący sygnał wobec częstego stosowania paracetamolu u dzieci [41,48]. Wśród różnych hipotez powstawania autyzmu u dzieci, jak niedostateczne karmienie piersią lub jego brak i nie-

wystarczające przenoszenie IgA dziecka, pożywki dziecięce bez dodatku kwasu dekozaheksaenowego oraz kwasu arachidonowego, postawiono także hipotezę toksycznego działania paracetamolu. Lek ten jest u dzieci gorzej metabolizowany. Zmniejszanie się objawów autyzmu u dzieci gorączkujących dowodzi, że nie jest wykluczona w mechanizmie tej choroby zaburzona równowaga wewnętrznego układu kannabinoidów. Na równowagę tę wpływać mogą czynniki zewnętrzne, między innymi leki, a wśród nich paracetamol [49]. Chociaż pochodne aniliny od ponad stu lat były stosowane w zmniejszaniu bólu i gorączki u ludzi, to jednak mechanizm ich działania nadal nie jest wyjaśniony w pełni. Nowsze zestawienie wiedzy o paracetamolu przedstawili w swojej pracy poglądowej Graham i wsp. [50]. Podobnie ma się rzecz z jeszcze bogatszym w tradycję leczniczego stosowania metamizolem.

## Metamizol

Metamizol, znany w Polsce pod nazwą pyralgina, należy do najstarszych, otrzymanych syntetycznie analgetyków, stosowanych na świecie od 1922 roku. Patomechanizm i kliniczne aspekty stosowania metamizolu były już wcześniej omawiane, więc w tym artykule zostanie zwrócona uwaga głównie na interakcje z endogennym układem kannabinoidowym metamizolu [51,52]. Rogosch i wsp. udowodnili w badaniach *in vivo*, że pośredni metabolit metamizolu, 4-metylamino-antypiryna, może wchodzić w reakcję z kwasem arachidonowym, tworząc amid, który – podobnie jak wykryto to w odniesieniu do paracetamolu – może wywierać efekt analgetyczny i antypiretyczny, poprzez receptory CB. Badacze sugerują, że spazmolityczny efekt midazolamu może wynikać z oddziaływania amidowych pochodnych tego leku na receptory CB1 i CB2 w ścianach jelita, których rola w bólu trzewnym była potwierdzona wcześniej [53,54]. Utrzymywanie się efektu analgetycznego metamizolu w stanach zapalnych wiąże się z jego działaniem na receptory CB1 w neuronach PAG i RVM, aktywnych w zstępującym układzie hamowania nocycepcji na poziomie rogów tylnych rdzenia. Efekt ten znoszą antagoniści receptorów CB1. Metamizol więc, z jednej strony wywierając znany efekt hamowania syntezy czynnych w bólu i gorączce prostaglandyn, zwiększa tym samym dostępność kwasu arachidonowego do syntezy endogennych kannabinoidów oraz czynnych w układzie kannabinoidowym amidów metabolitów

tego leku [55]. Badania Schlosburg i wsp. u zmodyfikowanych genetycznie myszy pozbawionych FAAH wykazywały jednak, że metamizol wywierał swój normalny efekt analgetyczny, hipotermiczny i spazmolityczny. Zdaniem badaczy kliniczny efekt metamizolu, w odróżnieniu od paracetamolu, nie jest zależny od receptorów CB1 w stanach, którym nie towarzyszą zmiany zapalne [56]. W leczeniu migreny, w której jak zaznaczono wyżej, spostrzegano u kobiet większą aktywność FAAH w płytkach krwi, a tym samym możliwość niższych stężeń endogennych kannabinoidów, zaleca się stosowanie w pierwszej kolejności czterech środków: kwasu acetylosalicylowego, ibuprofenu, diklofenaku i metamizolu [57]. Wśród leków, które mogą łagodzić przebieg i zmniejszać odczyn zapalny w OUN w zatruciu gazem bojowym somanem, w zatruciu toksynami fosfoorganicznymi i w stanach padaczkowych, jako szczególnie wymieniany jest łagodzący skutki niedokrwienia w układzie nerwowym efekt neuroprotekcyny i przeciwdrgawkowy metamizolu [58,59]. Także więc o metamizolu można powiedzieć, że chociaż znany jest dłużej od paracetamolu, to nadal jest dokładniej poznawany w swoim działaniu na organizm człowieka.

## Przyszłość kannabinoidów w leczeniu bólu

Ból był i jest problemem człowieka „od zawsze”, wiąże się z jego stanem świadomości i stanem fizycznym organizmu, poddawanego działaniom różnorodnych czynników uszkadzających środowisko. Empirycznie odkrywał człowiek to, co przynosiło mu ulgę. Nasze współczesne, „naukowe” leczenie oparte jest na wykorzystaniu wzorców występujących w naturze i potwierdzających swoją skuteczność w człowieczym doświadczeniu. Wiele od lat znanych leków przynosi chorym ulgę, niezależnie od naszej o nich wiedzy. Gromadzona i odświeżana wiedza pozwala na nowsze spojrzenie i dokładniejszą ocenę stosowanych leków. Stopniowe poznawanie coraz to nowszych sieci układów regulujących funkcjonowanie ludzkiego organizmu wymusza zawsze rewizję dotychczasowego postępowania. Odkrycie receptorów kannabinoidowych i ich wewnętrznych ligandów stwarza z jednej strony możliwość poszukiwania nowszych, bezpieczniejszych analgetyków, a z drugiej ponowną ocenę leków już stosowanych i odkrywanie przy tym, a także poprawianie, ich leczniczych możliwości.



Interpretacja dostępnych w literaturze wyników badań nad endogennym układem kannabinoidów i skutkami jego modulacji z zewnątrz musi być ostrożna, bowiem jak już wyżej zaznaczono, organizm wyposażony jest w szereg możliwości wyrównawczych, które w swojej złożoności nie są nam także znane. Dodatkowe zagrożenie wynika z gorączkowości wielu naszych działań w celu odkrycia „złotego środka”, kiedy nie w pełni jeszcze poznaliśmy fizjologiczne znaczenie receptorów i całych ich układów w organizmie człowieka jako całości. Mam nadzieję, że w najbliższych latach zrozumienie roli kannabinoidów w fizjologii bólu i ich znaczenia w farmakodynamice leków przeciwbólowych będzie dla nas klinicystów łatwiejsze.

### Konflikt interesów

Autor był zapraszany jako doradca naukowy przez firmę Polpharma.

Adres do korespondencji:

✉ Leon Drobnik

Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Uniwersytet im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 57

✉ l.drobnik@gazeta.pl

### Piśmiennictwo

1. Reguera G. When microbial conversations get physical. *Trends Microbiol* 2011;19(3):105-13.
2. Appali R, van Rienen U, Heimburg T. A comparison of the Hodgkin-Huxley model and the soliton theory for the action potential in nerves. *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes* 2012;16:275-99.
3. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Ann Rev Psychol* 2013;64:21-47.
4. Brooks JW. Cannabinoids and analgesia. *Curr Anaesth Crit Care* 2002, 13:215
5. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:873-84.
6. Sviženska I, Dubovy P, Šulcova A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures – A short review. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;90:501-11.
7. Glas M, Dragunov M, Faull RLM. Cannabinoid receptors in the human brain. *Neuroscience* 1997;77:299-318.
8. Fernandez-Ruiz J, Romero J, Velasco G, Tolón RM, Ramos JA, Guzmán M. Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol Sci* 2006;28:39-45.
9. Alger BE, Tang AH. Do cannabinoids reduce brain power? *Nat Neurosci* 2012;15:499-501.
10. Bilkei-Gorzo A. The endocannabinoid system in normal and pathological brain aging. *Philos Trans R Soc Biol Sci* 2012;367:3326-41.
11. Guerzoni ME, Lanciotti R, Cocconcelli PS. Alteration in cellular fatty acid composition as a response to salt, acid, oxidative and thermal stresses in *Lactobacillus helveticus*. *Microbiology* 2001;147: 2255-64.
12. Wallace MA, Claro E. Transmembrane signaling through phospholipase C in human cortical membranes. *Neurochemical Research* 1993;18:139-45.
13. Vandervoort S, Lambert DM. The multiple pathways of endocannabinoid metabolism: a zoom out. *Chem Biodivers* 2007;4:1858-81.
14. Sagar DR, Gaw AG, Okine BN, Woodhams SG, Wong A, Kendall DA i wsp. Dynamic regulation of the cannabinoid system: implications for analgesia. *Mol Pain* 2009;5:59.
15. Potenziari C, Harding-Rose C, Simone DA. The cannabinoid receptor agonist, WIN 55, 212-2, attenuate tumor-evoked hyperalgesia through peripheral mechanisms. *Brain Res* 2008;1215:69-75.
16. Vincenzi F, Targa M, Corciulo C, Tabrizi MA, Merighi S, Gessi S i wsp. Antinociceptive effects of the selective CB2 agonist MT178 in inflammatory and chronic rodent pain models. *Pain* 2013;154:864-73.
17. Brooks JW. Cannabinoids and analgesia. *Curr Anaesth Crit Care* 2002;13:215-20.
18. Palazzo E, Luomng L, de Novellis V, Rossi F, Maione S. The role of cannabinoid receptors in descending modulation of pain. *Pharmaceuticals* 2010;3:2661-73.
19. Papanastassiou AM, Fields HI, Meng ID. Local application of the cannabinoid receptor agonist, WIN 55,212-2, to spinal trigeminal nucleus caudalis differentially affects nociceptive and non-nociceptive neurons. *Pain* 2004;107:267-75.
20. Robledo P, Berrendero F, Ozaita A, Maldonado R. Advances in the field of camnabinoid-opioid cross-talk. *Addict Biol* 2008;13:213-24.
21. Kawasaki Y, Kohno T, Ji RR. Different effects of opioid and cannabinoid receptor agonists on C-fiber-induced extracellular signal-regulated kinase activation in dorsal horn neurons in normal and spinal nerve-ligated rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316:601-7.
22. Flores A, Maldonado R, Berrendero F. Cannabinoid-hypocretin cross-talk in the central nervous system: what we know so far. *Front Neurosci* 2013;7:256.

23. Kurikoff K, Matsui T, Vasar E. Stress-induced analgesia in mice: evidence for interaction between endocannabinoids and cholecystokinin. *Eur J Neurosci* 2008;27:2147-55.
24. Manzanares J, Julian MD, Carrascosa A. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol* 2006;4:239-57.
25. Alkaitis MS, Solorzano C, Landry RP, Piomelli D, DeLeo JA, Romero-Sandoval EA. Evidence for a role of endocannabinoids, astrocytes and p38 phosphorylation in the resolution of postoperative pain. *PLoS One* 2010;5(5):e10891.
26. Lovinger DM. Endocannabinoids rein in pain outside the brain. *Nat Neurosci* 2010;13:1155-6.
27. Starowicz K, Makuch W, Korostynski M, Malek N, Slezak M, Zychowska M i wsp. Full inhibition of spinal FAAH leads to trpv1-mediated analgesic effects in neuropathic rats and possible lipooxygenase-mediated remodeling of anandamide metabolism. *PLoS One* 2013;8:e60040.
28. Rea K, Roche M, Finn DP. Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and glutamate. *Br J Pharmacol* 2007;152:633-48.
29. Siegel E, Baur R, Racz I, Marazzi, Smart TG, Zimmer A, Gertsch J. The major central endocannabinoid directly acts at GABAA receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:18150-5.
30. Takechi K, Carstens MI, Klein AH, Carstens E. The antinociceptive and antihyperalgesic effect of topical propofol on dorsal horn neurons in the rat. *Anesth Analg* 2013;116:932-8.
31. Brand PA, Paris A, Bein B, Meybohm P, Scholz J, Ohnesorge H i wsp. Propofol sedation is reduced by  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol in mice. *Anesth Analg* 2008;107:102-6.
32. Schilling G, Hauer D, Azad SK, Schmoelz M, Chouker A, Schmidt M i wsp. Effects of general anesthesia on anandamide blood levels in humans. *Anesthesiology* 2006;104:273-7.
33. Jarzinski K, Karst M, Zoerner AA, Bakers C, May M, Suchy MT i wsp. Changes of blood endocannabinoids during anaesthesia: a special case for fatty acid amide hydrolase inhibition by propofol? *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:54-9.
34. Weis F, Beiras-Fernandez A, Hauer D, Hornuss C, Sodian R, Kreth S i wsp. Effect of anaesthesia and cardiopulmonary bypass on blood endocannabinoid concentrations during cardiac surgery. *Br J Anesth* 2010;105:139-44.
35. Viganò D, Rubino T, Parolaro D. Molecular and cellular basis of cannabinoid and opioid interactions. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:360-8.
36. Ciecchowicz DL, Haller VL, Welch SP. Changes in opioid and cannabinoid receptor protein following short-term combination treatment with delta-9- tetrahydrocannabinol and morphine. *J Pharmacol Exper Therapy* 2001, 297:121-7.
37. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 2011;17:1228-30.
38. Vanegas H, Vazquez E, Tortorici V. NSAIDS, opioids, cannabinoids and the control pain by the central nervous system. *Pharmaceuticals* 2010;3:1335-47.
39. Hamza M, Dionne RA. Mechanism of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. *Curr Mol Pharmacol* 2009; 2:1-14.
40. Silva LCR, Romero TRL, Guzzo LS, Duarte IGD. Participation of cannabinoid receptors in peripheral nociception induced by some NSAIDs. *Braz J Med Biol Res* 2012;45:1240-3.
41. Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen): mechanism of action. *Paediatr Anaesth* 2008;18:915-21.
42. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010;120:377987.
43. Sousa AM, Prado WA. The dual effect of a nitric oxide donor in nociception. *Brain Res* 2001;897:9-19.
44. Bujalska M. Effect of nitric oxide synthetase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pol J Pharmacol* 2004;56:605-10.
45. Högestätt ED, Jonsson BA, Edmund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP i wsp. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005, 280:31405-12.
46. Zygmunt PM, Chuang H, Movahed P, Julius D, Högestätt ED. The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors. *Eur J Pharmacol* 2000;396:39-42.
47. Umathe SN, Manna SSS, Utturwar KS, Jain NS. Endocannabinoids mediate anxiolytic-like effect of acetaminophen via B1 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1191-9.
48. Schultz S, DeSilva G, Gu TT, Qiang M, Whang K. Effect of the analgesic acetaminophen (paracetamol) and its para-aminophenol metabolite on viability of mouse-cultured cortical neurons. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;110:141-4.
49. Schultz ST. Can autism be triggered by acetaminophen activation of the cannabinoid system? *Acta Neurobiol Exp* 2010;70:227-31.
50. Graham GG, Davies JM, Day RO, Mohamudally A, Scott K. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacol* 2013;21:201-32.
51. Drobnik L. Metamizol – lek ciągle nowoczesny. *Anest Inten Ter* 2004;36:135-42.
52. Drobnik L. Metamizol w uśmierzaniu bólu okołoooperacyjnego – współczesne spojrzenie na tradycyjny lek. *Anest Ratow* 2010;4:40-8.
53. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzler B, Schlosburg J, Lichtman AH i wsp. Novel bioactive metabolites of dipyron (metamizol). *Bioorg Med Chem* 2012;20:101-7.

54. Brusberg M, Arvidsson S, Kang D, Larsson E, Lindström E, Martinez V. CB1 receptors mediate the analgesic effect of cannabinoids on colorectal distension induced visceral pain in rodents. *J Neuroscience* 2009;29:1554-64.
55. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain* 2012;16:676-89.
56. Schlosburg JE, Radanova L, Di Marzo V, Imming P, Lichtman A. Evaluation of endogenous cannabinoid system in mediating the behavioral effect of dipyron (metamizol) in mice. *Behav Pharmacol* 2012;23:722-6.
57. Antonaci F, Ghiotto N, Evangelista M. An overview of the treatment options for acute migrene. *Eur Neurological Rev* 2011;6:265-9.
58. De Araujo Furtado M, Rossetti F, Chanda S, Yorick D. Exposure to nerve agents: from status epilepticus to neuroinflammation, brain damage and epilepsy. *Neurotoxicology* 2012;33:1476-90.
59. Coimbra P, Drake M, Boris-Möller F, Wieloch T. Long-lasting neuroprotective effect of postischemic hypothermia and treatment with an anti-inflammatory/antipyretic drug. *Stroke* 1996;27:1578-85.