

Immunosupresyjne działanie opioidów

Immunosuppressive action of opioids

Magdalena Nowak¹, Agnieszka Szczecińska¹, Joanna Porażka²

¹ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Opioidy należące do 3. stopnia drabiny analgetycznej są złotym standardem w leczeniu bólu o dużym nasileniu. Wśród tej grupy związków wyróżnić można opioidy o silnym i słabym działaniu immunosupresyjnym, co nierzadko wiąże się z występowaniem zakażeń szczególnie u narkomanów i pacjentów onkologicznych. W pracy przedstawiono możliwe – pośrednie i bezpośrednie – mechanizmy działania immunosupresyjnego opioidów. Głównym celem opracowania jest przegląd opioidów i ich wpływu na układ immunologiczny w różnych sytuacjach klinicznych – wpływ na infekcje, zakażenia HIV, rozsiew nowotworowy, odporność u osób uzależnionych od narkotyków. W pracy szczególnie uwzględniono działanie morfiny, ale także fentanylu, remifentanylu, oksykodonu, hydromorfonu, kodeiny, nalorfiny, naloksonu i naltreksonu w indukcji tego zjawiska. (*Farm Współ 2018; 11: 151-158*)

Słowa kluczowe: opioidy, immunosupresja, infekcje, HIV, choroby nowotworowe

Abstract

Opioids which belong to the third grade of the analgesic ladder are the gold standard in the treatment of severe pain. This group of drugs consist of opioids with strong and weak immunosuppressive activity. The article presents possible both direct and immediate mechanism of the immunosuppressive action of opioids. The main goal of this work was the review of opioids and their impact on the immune system in various clinical situations – the impact on infections, HIV infection, tumor spreading, immunity among addicts. The article specifically takes into account the role of morphine, fentanyl, remifentanyl, oxycodone, hydromorphone, codeine, nalorphine, naloxone and naltrexone in the induction of this phenomenon. (*Farm Współ 2018; 11: 151-158*)

Keywords: opioids, immunosuppression, morphine, infections, HIV, neoplastic diseases

Immunosupresja

Stan zmniejszonej odpowiedzi typu komórkowego lub humoralnej nazywamy immunosupresją. Zjawisko to spowodowane jest brakiem przeciwciał różnych klas, tj. IgG, IgM lub IgA, a także związane może być z nieprawidłowym funkcjonowaniem lub zmniejszoną ilością komórek biorących udział w odpowiedzi immunologicznej, m.in. limfocytów T, B [1].

Odpowiedź immunologiczna

Wyróżniamy dwa typy odpowiedzi immunologicznej – komórkową i humoralną, które są indukowane przez różne subpopulacje limfocytów. Odpowiedź

immunologiczną związaną z wytwarzaniem przeciwciał w wyniku kontaktu z limfocytami B nazywamy odpowiedzią typu humoralnego. Jest ona szczególnie ważna w przypadku neutralizacji i eliminacji mikroorganizmów oraz ich toksyn znajdujących się poza komórkami, m.in. w lumenach układu oddechowego, jak i we krwi [2]. Odpowiedź immunologiczna typu komórkowego polega na bezpośredniej interakcji antygeny z limfocytami T, w wyniku czego dochodzi do wydzielenia cytokin mających zdolność mobilizacji makrofagów i granulocytów odgrywających również ważną rolę w neutralizacji patogenów [3].

Znaczenie w organizmie człowieka limfocytów T, limfocytów B, interleukiny 2, komórek NK (ang. *natural killers*)

Limfocyty T poprzez mechanizm neuroendokryny lub działając za pośrednictwem cytokin mają zdolność modulacji aktywności innych komórek układu immunologicznego tj. monocytów, innych limfocytów oraz komórek NK [4]. Wśród limfocytów T wyróżniamy subpopulację limfocytów pomocniczych (Th1 i Th2). Odgrywają one ważną rolę w aktywacji i proliferacji limfocytów B, jak i prekursorów limfocytów T cytotoksycznych mających możliwość zabicia komórek uznawanych za obce dla organizmu. Ponadto wykazano, że posiadają zdolność stymulacji makrofagów. Zdolność do rozpoznawania antygenów i produkcji przeciwciał (komórek pamięci) posiadają limfocyty B pełniące ważną rolę w odporności typu humoralnego [3,4]. Za cytotoksyczność limfocytów T odpowiedzialna jest IL-2 wytwarzana przez limfocyty pomocnicze Th1. Warunkuje ona ponadto wzrost komórek NK zaliczanych do cytotoksycznych limfocytów, które mają zdolność spontanicznego zabicia komórki nowotworowej oraz zainfekowanej wirusami [3,4]. Jak wykazują badania, IL-2 bierze również udział w indukowanej aktywacji śmierci komórek [5].

Znaczenie immunosupresji

Zjawisko immunosupresji ma swoje pozytywne, jak i negatywne strony. Niejednokrotnie wykorzystuje się leki mające osłabić działanie układu odpornościowego wśród pacjentów po przeszczepach. Immunosupresja znalazła również zastosowanie w terapii chorób autoimmunologicznych. Z drugiej strony może być przyczyną zakażeń, w tym oportunistycznych, stanowiących ogromny problem, szczególnie gdy zakażenia powodują *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* [1].

Endogenne i egzogenne opioidy oraz ich wpływ na układ immunologiczny

Opioidy można sklasyfikować uwzględniając m.in. powinowactwo do receptorów [6]:

- czysti agoniści – morfina, hydromorfon, metadon, oksykodon, petydyna,
- częściowy agonista – buprenorfina,
- mieszczeni agoniści/antagoniści – pentazocyna, nalbufina,
- czysti antagoniści – nalokson.

Około 90% pacjentów z przewlekłymi i silnymi bólami otrzymuje opioidy [1]. Głównymi wskazaniami

do ich przepisywania są: leczenie bólu nowotworowego, bólu pooperacyjnego czy przewlekłego bólu u pacjentów z późnym stadium HIV [7]. Wykazano również wpływ działania opioidów na układ immunologiczny, jednakże nie każdy z opiatów ma jednakową tendencję do wywoływania immunosupresji.

Tabela I. Klasyfikacja opioidów pod względem siły działania immunosupresyjnego [1]

Table I. The classification of opioids according to immunosuppressive potency [1]

silne działanie immunosupresyjne	słabe działanie immunosupresyjne	działanie immunomodulujące
morfina	oksykodon	tramadol
fentanyl	buprenorfina	
remifentanyl	hydromorfon	
petydyna		
metadon		

Stoień oddziaływania na układ immunologiczny nie zależy tylko od właściwości leku, ale także od czasu ekspozycji na lek i odporności pacjenta [1].

Liczne badania wskazują na ścisły związek między układem neuroendokrynym i immunologicznym [8].

Endogenne opioidy (β -endorfina, dynorfina, enkefalin), powstające w mózgu, przysadce i nadnerczach z białek prekursorowych: proopiomelanokortyny, proenkefaliny i prodynorfiny – mogą łączyć się z receptorami opioidowymi komórek immunologicznych i regulować funkcje odpornościowe [6,8]. Ponadto geny dla prekursorów peptydów opioidowych znajdują się również na limfocytach, makrofagach, monocytach czy leukocytach i w ten sposób wpływają na układ TNF- α neuroendokryny [8,9]. Powstałe endogenne opioidy prawdopodobnie biorą udział w przywracaniu i utrzymywaniu prawidłowej funkcji systemu odpornościowego. W stanach zapalnych, uwolnione przez pobudzone limfocyty T, przyjmują rolę mediatorów układu immunologicznego i limfokin przyciągając białe ciała krwi do uszkodzonego miejsca. Wpływają na proliferację limfocytów, produkcję przeciwciał, aktywność komórek NK oraz wiązanie z dopełniaczem [9]. W jednym z badań, przeprowadzonym u pacjentów poddawanych operacji kolana, po miejscowym podawaniu antagonistów opioidów zaobserwowano zaostrenie bólu, co wskazuje, iż endogenne opioidy uwalniane w sposób ciągły wykazują działanie zwalczające ból i zmniejszają stan zapalny [10].

Uważa się, że większość egzogennych opioidów działa hamująco na odpowiedź humoralną i komórkową, zmniejsza aktywność komórek NK, ekspresję cytokin, zdolność fagocytarną makrofagów oraz zdolność migracji monocytów i neutrofilii przyczyniając się do osłabienia układu immunologicznego [9,11].

Do niedawna sądzono, że receptory opioidowe mieszczą się jedynie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Teraz wiadomo już, że mogą ulegać ekspresji także na komórkach układu immunologicznego – na limfocytach T i B oraz makrofagach [7]. Jednym z mechanizmów wywoływania immunosupresji przez opioidy jest więc bezpośrednie oddziaływanie na receptory opioidowe (μ , κ , δ) znajdujące się na powierzchni komórek immunologicznych zaangażowanych w obronę i odporność gospodarza [7,9].

Innym mechanizmem odgrywającym szczególną rolę przy podawaniu pierwszych dawek jest pobudzenie układu adrenergicznego poprzez receptory opioidowe w substancji szarej okołowodociągowej mózgu. Układ współczulny ma pośredni wpływ na proliferację limfocytów oraz aktywność komórek NK. Podawanie morfiny przez krótki okres czasu przyczynia się do zwiększenia liczby receptorów β -adrenergicznych na limfocytach oraz zmniejsza aktywność komórek NK poprzez aktywację układu α - i β - adrenergicznego [8].

Kolejnym pośrednim mechanizmem działania opioidów jest wpływ na oś podwzgórze – przysadka – nadnercza (HPA), która kontroluje reakcje na stres. Dłuższe podawanie powoduje uwalnianie hormonów stresu: glikokortykosteroidów, ACTH oraz wzrost stężenia białka C-reaktywnego, które działają immunosupresyjnie [7,9].

Morfina

Morfina jest złotym standardem do uśmierzania ostrego bólu, szczególnie wśród pacjentów w stanie agonalnym i onkologicznych. Wykazuje właściwości uzależniające, a także jak wskazują publikacje naukowe, jej stosowanie związane jest z ryzykiem immunosupresji oddziałując zarówno na odporność wrodzoną, jak i adaptacyjną. Modułacja układu odpornościowego wynika z faktu wiązania się morfiny z receptorem μ , w wyniku czego dochodzi do zmniejszenia proliferacji komórek B i aktywacji komórek T (odporność adaptacyjna). Szereg zmian w postaci zmniejszonej fagocytozy makrofagów, produkcji i migracji neutrofilii, cytotoksyczności komórek NK związanych jest z wpływem morfiny na odporność

adaptacyjną [21]. Badania wykazały również, że morfina podwyższa poziom kortykosteronu we krwi, co zaobserwowano na 2 godziny od podania opioidu [12]. Morfina oddziałując z receptorem μ przyczynia się do uwalniania tlenku azotu (NO), który jak wykazały badania ma inhibicyjny wpływ na neutrofile [13]. Zależność modulacji przez morfinę układu immunologicznego zależy od dawki i czasu podania. Jak wykazują badania długotrwałe stosowanie morfiny skutkuje zmniejszoną żywotnością komórek oraz mniejszą aktywnością komórek pomocniczych. Zmniejsza się produkcja IL-1 β , IL-2, TNF- α , co zostało zaobserwowane w modelu *in vitro* [7]. Podanie dużej dawki morfiny (250 mg/ml) szczurom, które zostały wcześniej zainfekowane wirusem opryszczki pospolitej (ang. *herpes simplex virus*; HSV-1) wiąże się ze zmniejszoną ochroną przed tym wirusem. Przypuszcza się, że związane może to być ze zwiększonym poziomem kortykosteroidów, a także wynikać z faktu hamowania aktywności komórek posiadających zdolność do spontanicznego zabicia patogenu (komórki NK) [14].

Po podaniu morfiny w niskich dawkach obserwuje się zwiększone wytwarzanie IL-2 i INF- γ oraz jednocześnie dochodzi do indukcji apoptozy [7]. Zwiększoną cytotoksyczność komórek NK obserwuje się przy niskiej dawce morfiny, natomiast duża dawka przyczynia się do zmniejszonej aktywności [4].

Według Afsharimani i wsp. [15] długotrwałe przyjmowanie morfiny w dużej dawce upośledza odpowiedź immunologiczną typu humoralnego oraz komórkowego, w wyniku czego obserwuje się zmniejszoną produkcję przeciwciał, ekspresję cytokin i aktywność fagocytarną.

Sacredote i wsp. przeprowadzili badanie wśród pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego po zabiegu chirurgicznym, w którym porównywali wpływ morfiny i tramadolu na układ immunologiczny. U wszystkich pacjentów w wyniku stresu okołoperacyjnego bezpośrednio po zabiegu zaobserwowano zahamowanie proliferacji limfocytów T. U pacjentów, którzy po zabiegu otrzymali morfinę w dawce 10 mg stan ten utrzymywał się 2 godziny po podaniu leku, podczas gdy u pacjentów leczonych tramadolem poziom proliferacji wracał do normy. W badanej grupie pacjentów potwierdzono także odmienny wpływ obu opioidów na komórki NK. Ich aktywność nie zmieniła się znacząco po podaniu morfiny, natomiast wzrosła u pacjentów, którym podano tramadol [16].

Inne opioidy wykazujące efekt immunosupresyjny

Fentanyl i remifentanyl, podobnie jak morfina, wywołują immunosupresję, jednakże niektóre pochodne fentanylu nie wykazują negatywnego wpływu na układ odpornościowy [1,9]. Remifentanyl w porównaniu do fentanylu podawany pacjentom przed planowaną operacją zmieniał równowagę między Th1/Th2 obniżając stosunek INF- γ / IL-10. Uważano, że w ten sposób zmniejsza nadmierną odpowiedź zapalną po operacjach, jednakże zastosowanie remifentanylu we wlewie ciągłym u zdrowych osób nie wpływało na funkcję i liczbę komórek NK [11]. Podobnie badania kliniczne Yeager i wsp. [17] przeprowadzone wśród pacjentów bez współistniejących chorób, polegające na dwugodzinnym dożylnym wlewie fentanylu nie potwierdziło negatywnego wpływu na układ immunologiczny. Z kolei Martucci i wsp. [18] w badaniach na zwierzętach zaobserwowali, że ciągłe podskórne podawanie fentanylu przyczyniło się do zmniejszenia proliferacji limfocytów T, aktywności komórek NK i hamowania produkcji IL-2 i IFN- γ w pierwszych dniach stosowania. Po 7 dniach dochodziło prawdopodobnie do rozwoju tolerancji, gdyż zaobserwowano ustępowanie tych zaburzeń. Inne dane pozyskane z badań *in vitro* wskazują, że przy niskich dawkach fentanylu dochodzi także do zmniejszenia proliferacji limfocytów B i produkcji IL-4, ale również do zwiększonego wytwarzania TNF. W badaniach Yardeni i wsp. [19] przeprowadzonych na surowicy pacjentów okołoperacyjnych zaobserwowano zmniejszenie proliferacji limfocytów, obniżone wytwarzanie cytokin i TNF- α .

Oksykodon i hydromorfon zaliczane są do opioidów o słabym działaniu immunosupresyjnym, mimo to podawanie myszom pojedynczych dawek nie wpływało na proliferację limfocytów, aktywność komórek NK i produkcję IL-2 [7,9]. Podczas stosowania hydromorfonu nie zaobserwowano również hamowania przejścia komórki B do komórki plazmatycznej w przeciwieństwie do podawania innych opioidów [11]. Badanie Sacerdote i wsp. [20] przeprowadzone na samcach myszy szwajcarskiej również potwierdza brak wpływu na układ odpornościowy hydromorfonu i oksykodonu, wyjaśniając zniesienie działania immunosupresyjnego przez podstawienie grupą karbonylową w C6. Jedno z badań obserwacyjnych Suzuki i wsp. [22] polegające na podawaniu pacjentom z bólem nowotworowym oksykodonu ($n = 74$) lub morfiny ($n = 60$) – wskazało, że zastosowanie zarówno jednego,

jak i drugiego opioidu może prowadzić do rozwoju zakażenia. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdza się, że istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji po zastosowaniu morfiny niż oksykodonu (18 przypadków vs. 10 przypadków), co może sugerować, iż oksykodon wywiera słabsze działanie immunosupresyjne niż morfina.

Kodeina w badaniach na zwierzętach przeprowadzonych przez Sacerdote i wsp. [20] wykazywała częściową immunosupresję – indukowała spadek IL-2 i aktywności komórek NK, ale bez wpływu na proliferację splenocytów.

Te same badania wykazały znaczne działanie immunosupresyjne nalorfiny – antagonisty μ i agonisty κ przy jednocześnie bardzo słabej aktywności antynocycetywnej. Nalorfina silnie hamowała proliferację limfocytów, aktywność komórek NK i wytwarzanie IL-2.

Nalokson i naltrekson w badaniach na myszach Sacerdote i wsp. [20] wykazały antagonistyczny wpływ na receptory opioidowe w porównaniu do morfiny oraz wzmocniły proliferację limfocytów i produkcję IL-2 bez wpływu na komórki NK, co w przeciwieństwie do wcześniej omówionych opioidów wskazuje na efekt immunostymulujący.

Opioidy a choroby infekcyjne

Wiele badań przeprowadzonych na zwierzętach pod kątem immunosupresyjnego działania opioidów, udowadnia zwiększoną częstotliwość występowania infekcji wirusowych, jak i bakteryjnych. Immunosupresyjne właściwości opioidów są szczególnie widoczne u pacjentów uzależnionych, u których według badań epidemiologicznych stwierdza się zwiększoną częstotliwość zakażeń m.in. na gruźlicę, bakteryjne zapalenie płuc, ropnie, zakażenia OUN, wirusowe zakażenia wątroby A, B i C oraz HIV czy inne infekcje tkanek miękkich skóry, mięśniowo-szkieletowe, wewnątrznaczyniowe [7,21]. U narkomanów najczęstszymi patogenami wywołującymi zakażenia są: *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus*, *Mycobacterium* i wiele innych [21].

Badania *in vivo* przeprowadzone przez Wang'a i wsp. [23] wykazały, że leczenie morfiną i wprowadzenie donosowo *Streptococcus pneumoniae* przyczynia się do zwiększonego zasiedlenia bakteriami – płuc, śledziony i krwi, prowadząc w konsekwencji do śmierci.

Jednym z najczęściej występujących zakażeń u osób nadużywających opioidów jest właśnie zakażenie *Streptococcus pneumoniae*, który odpowiada

za ponad 25% wszystkich zapaleń płuc oraz wiąże się z wysoką śmiertelnością [7]. Badania Wang'a i wsp. [24] dotyczące zapalenia płuc w przebiegu zakażenia *S. pneumoniae* po podawaniu morfiny wskazywały na zaburzoną czynność IL-23, IL-17, makrofagów, limfocytów i komórek dendrytycznych.

W badaniu Solh i wsp. [25] przeprowadzonym wśród pacjentów w podeszłym wieku, po operacji na mięśniu sercowym zauważono związek między wystąpieniem zapalenia płuc, a podawaniem wysokich dawek morfiny, chociaż inni autorzy wskazują na ochronny wpływ niskich dawek morfiny (15 µg/kg/h) na rozwój zapalenia płuc po operacji u pacjentów onkologicznych [10].

Również retrospektywne badanie przeprowadzone w grupie 25 732 pacjentów potwierdziło korelację między przyjmowaniem opioidów a występowaniem inwazyjnej choroby pneumokokowej. Wyższe ryzyko wystąpienia choroby wykazano dla silnych oraz długodziałających opioidów [26]. Z kolei Wiese i wsp. w badaniu retrospektywnym potwierdzili, że wśród osób powyżej 50 r.ż. liczba hospitalizacji z powodu infekcji była znacząco wyższa w trakcie terapii opioidami niż w okresie wolnym od przyjmowania tej grupy leków [27].

Nadużywanie opioidów przyczynia się również do zmian w układzie immunologicznym na infekcje grzybicze i pasożytnicze [21]. Jedno z badań Szabo i wsp. [28] przeprowadzonych na myszach pokazuje, że dożylnie podawanie pojedynczej dawki morfiny zmniejszało aktywność fagocytarną makrofagów i zdolność zniszczenia *Candida albicans*, przyczyniając się do zwiększonej śmiertelności [7,9]. Jednak w innym doświadczeniu Sowa i wsp. [29] wykazali, że podawanie morfiny zwierzętom z zapaleniem opon mózgowych wywołanym *Cryptococcus neoformans* hamowało fagocytozę grzyba przez mikroglej już w bardzo niewielkim stężeniu.

Przy określaniu wpływu opioidów na rozwój infekcji bardzo duże znaczenie ma ich stężenie. Morfina podawana w niskich dawkach hamuje proces zakażenia pasożytami w przeciwieństwie do wysokich dawek, które powodują immunosupresję. Na rozwój ostrej infekcji może mieć wpływ również czas, w którym podawane są opioidy. Badania Chao i wsp. [30] przeprowadzone na myszach z ostrym zakażeniem *Toxoplasma gondii* wskazują, że ryzyko śmierci wzrastało tylko wówczas, gdy zastosowano pojedynczą, dużą dawkę morfiny między 9 a 18 dobą od zakażenia. Przy stosowaniu niż-

szych dawek dochodziło prawdopodobnie do rozwoju zjawiska tolerancji, co przyczyniało się do zmniejszenia śmiertelności. Podobne wnioski uzyskano przeprowadzając doświadczenie na myszach zakażonych wirusem Frenda – zwiększone ryzyko zgonu zaobserwowano po podaniu dużej, pojedynczej dawki morfiny pomiędzy 14 a 21 dniem od wystąpienia zapalenia [31].

Opioidy a HIV

Znaczną grupę osób zarażonych HIV stanowią narkomani. Jednym z czynników odpowiedzialnych za zahamowanie układu immunologicznego wśród tych chorych jest przyjmowanie opioidów [9]. Badania wykazały, że leki opioidowe mogą bezpośrednio promować patogenezę HIV wpływając na układ odpornościowy lub modyfikując odpowiedź OUN. Mechanizmy molekularne opisujące interakcje między opioidami a neurotoksycznym wirusem HIV pozostają nieznane [21]. Wiadomo, że komórkami docelowymi dla HIV są komórki z antygenem CD4, dlatego podatność na infekcję wzrasta, gdy we krwi zwiększa się odsetek komórek CD4 – stwierdzono ich wzrost u uzależnionych od heroiny. W warunkach *in vitro* morfina umożliwia namnażanie się wirusa, zwiększa ekspresję jego genomu i zmniejsza aktywność fagocytarną makrofagów [9]. Inny mechanizm wiąże się z bardziej efektywnym dojrzewaniem i replikacją wirusa, które zaobserwowano zarówno w małych, jak i ludzkich jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC) [9,21]. Kolejną przyczyną zwiększonej podatności gospodarza na zakażenia HIV jest hamowanie migracji leukocytów do miejsca zapalenia oraz umożliwienie i przyspieszenie dotarcia wirusa do wnętrza komórki przez receptor dla chemokin dzięki zwiększeniu jego ekspresji po podaniu morfiny [9]. Regulując wejście wirusa do komórek układu odpornościowego przyjmowanie opioidów przyczynia się do transmisji wirusa w OUN i szerzenia neuropatogenezy [21]. Opioid ten przyczynia się także do supresji genów odpowiedzialnych za prezentację antygenów [9]. Badania kliniczne i epidemiologiczne wskazują na zwiększoną częstość występowania zakażenia HIV zwłaszcza u osób przyjmujących heroinę – wiąże się to nie tylko z zaburzeniami układu neurologicznego, ale także podniesionym ryzykiem zachorowania na AIDS. Osoby nadużywające morfiny lub heroiny są również szczególnie narażone na wystąpienie demencji w przebiegu zakażenia HIV [21]. Jednak Edelmann i wsp. [32] wykazali, że stosowanie opioidów przepi-

sywanych przez lekarza nie wpływa znacząco na liczbę komórek CD4 u pacjentów zakażonych wirusem HIV rozpoczynających terapię antyretrowirusową (obserwację prowadzono przez 24 miesiące od rozpoczęcia przyjmowania leków przeciwwirusowych).

Egzogenne opioidy w przeciwieństwie do endogennych chronią organizm przed zakażeniami HIV – 4 miesięczne podawanie metenkefalin doprowadziło do poprawy parametrów immunologicznych – zwiększenia limfocytów T i aktywności komórek NK [9].

Opioidy a choroby nowotworowe

Badanie przeprowadzone przez Biki i wsp. [33] wśród dwóch grup pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii dowiodło, że zastosowanie znieczulenia ogólnego w połączeniu z analgezą zewnątrzoponową (n = 123) wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu nowotworu (57%) w porównaniu z chorymi, u których zastosowano znieczulenie ogólne z analgezą wywołaną dożylnym podaniem opioidów (n = 102).

Według Afsharimani i wsp. [15] morfina ma zdolność do wpływu na proliferację komórek nowotworowych oraz na powstanie przerzutów nowotworowych zależnie od dawki, długości podania i ekspozycji. Działanie antyangiogenne obserwowano przy podaniu myszom morfiny w dawce 20-30 mg/kg/dzień. Wykazano, że w warunkach *in vitro* morfina przyczynia się do zwiększonej proliferacji i migracji komórek nabłonka. Morfina wykazując negatywny wpływ na proteazy może spowodować rozsianie komórek nowotworowych i powstanie przerzutów.

W badaniu dotyczącym fentanylu, przeprowadzonym wśród pacjentów poddanych resekcji jelita grubego z powodu nowotworu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w aktywności komórek NK oraz poziomie interleukiny-2 między pacjentami, którym pooperacyjnie podano fentanyl w postaci infuzji dożylnej a pacjentami, u których zastosowano infiltrację rany ropiwakainą. W badanych grupach pacjentów odnotowano także podobny odsetek przerzutów oraz nawrotów choroby nowotworowej [34]. Również prospective badanie kohortowe przeprowadzone wśród 34188 pacjentek, nie potwierdziło związku między przyjmowaniem opioidów a nawrotem choroby [35].

Opioidy a narkomania

Jak pokazuje badanie przeprowadzone przez Roy i wsp. [21] długotrwałe przyjmowanie morfiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń bakteryjnych

ze względu na modulację odporności wrodzonej, a także adaptacyjnej. Ponadto, udowodniono, że osoby uzależnione od substancji takich jak morfina często cierpią na zakażenia oportunistyczne wywołane przez patogeny, bakterie oraz wirusy. Najczęściej obserwuje się zakażenia skóry wywołane przez *S. aureus*, układu oddechowego spowodowane przez *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. Pneumoniae*, a także tkanek.

Martin i wsp. [36] zaprojektowali doświadczenie na myszach, w którym badano wpływ długotrwałego przyjmowania morfiny na proces gojenia się ran. W tym celu podano myszom morfina w dawce 6,25 mg/kg/6 h. Oceny dokonano porównując stopień zamknięcia rany pomiędzy grupami, którym odpowiednio podano: I – morfina + lipolisacharyd (LPS); II – morfina; III – placebo; IV – naltrekson. W grupie I i II zaobserwowano opóźnienie gojenia rany, a także obecność tkanki martwiczej z ropną wydzieliną.

Podsumowanie

Podsumowując, opioidy – zarówno egzogenne, jak i endogenne – mogą wywierać pośredni i bezpośredni wpływ na układ immunologiczny. Chociaż dokonano wiele postępów w zrozumieniu wpływu opioidów na układ odpornościowy, to wciąż mechanizmy działania i znaczenie efektów klinicznych nie są w pełni poznane. Opioidy, szczególnie morfina, są często stosowane w celu łagodzenia bólu o dużym nasileniu, dlatego należy brać pod uwagę potencjalne działania niepożądane w szczególności w postaci m.in. działania immunosupresyjnego. Szczególnie ważnym aspektem tego zjawiska jest zwiększone ryzyko zakażeń wywołane m.in. przez *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*. Uzasadnione wydaje się zwrócenie szczególnej uwagi podczas stosowania morfiny u pacjentów onkologicznych ze względu na opisany wpływ opioidów na proces nowotworowy.

Wykaz skrótów:

ACTH (ang. *adenocorticotrophic hormone*) – hormon adrenokortykotropowy
 HPA (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) – oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa
 IL-1 β (ang. *interleukin 1 beta*) – interleukina-1 β
 IL-2 (ang. *interleukin 2*) – interleukina 2
 IL-10 (ang. *interleukin 10*) – interleukina 10
 PBMC (ang. *peripheral blood mononuclear cell*) – jednojądrzasta komórka krwi obwodowej
 TNF- α (ang. *tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworu

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:
✉ Joanna Porażka
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań
☎ (+48 61) 668 78 53
✉ joanna.porazka@gmail.com

Piśmiennictwo

- Ograczyk E, Kowalewicz-Kulbat M, Wawrocki S, et al. Immunosuppression – tough ally in torrid time. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015;69:1299-312.
- Abbas KA, Lichtman HA, Pillar S. *Cells and Tissues of the Immune System In: Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Elsevier; 2015; ss:13-23.
- Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W. Główne komponenty i zasadnicze cechy odpowiedzi immunologicznej. W: *Immunologia*. Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN; 2002. ss.1-5.
- Liang X, Liu R, Chen C. Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. *Transl Perioper Pain Med*. 2016;1:5-13.
- Liao W, Lin JX, Leonard WJ. IL-2 family cytokines: new insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T helper cell differentiation. *Curr Opin Immunol*. 2011;23:598-604.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, et al. *Farmakologia i toksykologia*. MedPharm Polska, Stuttgart, 2013. ss: 190,199, 217.
- Ninković J, Roy S. Role of the mu opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids*. 2013; 45(1):9-24.
- Xuan L, Renyu L, Chunhua C, et al. Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. *Transl Perioper Pain Med*. 2016;1(1): 5-13.
- Krajnik M. Wpływ opioidów na układ immunologiczny: znaczenie w praktyce klinicznej. *Pol Med Paliatywna*. 2004;3(2):139-64.
- Garcia J, Cardoso M, Dos-Santos M. Opioids and the Immune System: Clinical Relevance. *Rev Bras Anesthesiol Review Article*. 2012;62: 709-18.
- Smith M, Hibino M, Falcione B, et al. Immunosuppressive aspects of analgesics and sedatives used in mechanically ventilated patients: An underappreciated risk factor for the development of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Pharmacother*. 2014;48:77-85.
- Nugent AL, Houghtling RA, Bayer BM. Morphine suppresses MHC-II expression on circulating B lymphocytes via activation of the HPA. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2011;6:130-41.
- Welters ID, Menzebach A, Goumon Y, et al. Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and mu(3) opiate receptor-dependent mechanism. *J Neuroimmunol*. 2000;111:139-45.
- Jamali A, Bamdad T, Soleimanjahi H. Acute morphine administration reduces white blood cells' capability to induce innate resistance against HSV-1 infection in BALB/c mice. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14:16-23.
- Afsharimani B, Cabot P, Parat MO. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30:225-38.
- Sacerdote P, Bianchi M, Gaspari L, et al. The Effects of Tramadol and Morphine on Immune Responses and Pain After Surgery in Cancer Patients. *Anesth Analg*. 2000;90:1411-4.
- Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, et al. Intravenous Fentanyl Increases Natural Killer Cell Cytotoxicity and Circulating CD16+ Lymphocytes in Humans. *Anesth Analg*. 2002;94(1):94-9.
- Martucci C, Panerai AE, Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain*. 2004;110(1-2):385-92.
- Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, et al. Relationship between fentanyl dosage and immune function in the postoperative period. *J Opioid Manag*. 2008;4(1):27-33.
- Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, et al. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol*. 1997;121(4):834-40.
- Roy S, Ninkovic J, Banerjee S, et al. Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2011;6(4):442-65.
- Suzuki M, Sakurada T, Gotoh K. Correlation between the administration of morphine or oxycodone and the development of infections in patients with cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013;30(7):712-6.
- Wang J, Barke RA, Charboneau R, et al. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to *Streptococcus pneumoniae* lung infection. *J Immunol*. 2005;174(1):426-34.

24. Wang J, Barke RA, Charboneau R, et al. Morphine induces defects in early response of alveolar macrophages to *Streptococcus pneumoniae* by modulating TLR9-NF-kappa B signaling. *J Immunol.* 2008;180(5):3594-600.
25. El Solh AA, Bhora M, Pineda L, et al. Nosocomial pneumonia in elderly patients following cardiac surgery. *Resp Med.* 2006;100(4):729-36.
26. Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, et al. Opioid Analgesic Use and Risk for Invasive Pneumococcal Diseases: A Nested Case-Control Study. *Ann Intern Med.* 2018;168(6):396-404.
27. Wiese A, Griffin M, Mitchel E, et al. Opioid Analgesics and the Risk of Serious Infections Among Older Adults. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):323-31.
28. Szabo I, Rojavin M, Bussiere JL, et al. Suppression of peritoneal macrophage phagocytosis of *Candida albicans* by opioids. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;267(2):703-6.
29. Sowa G, Gekker G, Lipovsky MM, et al. Inhibition of swine microglial cell phagocytosis of *Cryptococcus neo-formans* by femtomolar concentrations of morphine. *Biochem Pharmacol.* 1997;53(6):823-8.
30. Chao CC, Sharp BM, Pomeroy C, et al. Lethality of morphine in mice infected with *Toxoplasma gondii*. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;252(2):605-9.
31. Starec M, Rouveix B, Sinet M, et al. Immune status and survival of opiate- and cocaine-treated mice infected with Friend virus. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;259(2):745-50.
32. Edelman EJ, Gordon KS, Tate JP, et al. The impact of prescribed opioids on CD4 cell count recovery among HIV-infected patients newly initiating antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2016;17:728-39.
33. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, et al. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology.* 2008;109(2):180-7.
34. Kim SY, Kim NK, Baik SH, et al. Effects of Postoperative Pain Management on Immune Function After Laparoscopic Resection of Colorectal Cancer: A Randomized Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(19):e3602.
35. Cronin-Fenton DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, et al. Opioids and breast cancer recurrence: A Danish population-based cohort study. *Cancer.* 2015;121(19):3507-14.
36. Martin JL, Koodie L, Krishnan AG, et al. Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune cell recruitment to the wound site. *Am J Pathol.* 2010;176(2):786-99.