

Miejscowe przeciwbólowe efekty opioidów w zwierzęcych modelach bólu przewlekłego

Local analgesic effects of opioids in animal models of chronic pain

Ilona Obara, Wioletta Makuch, Barbara Przewłocka

Zakład Farmakologii Bólu, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, Kraków

otrzymano / received: 13.10.2008; otrzymano po recenzji / revised: 03.11.2008; zaakceptowano / accepted: 08.11.2008

Abstract: Based on the previous observation that opioid receptors are present on the axons of sensory neurons in the periphery, alternative pain control might be associated with local peripheral injection of opioids directly to the peripheral tissue. The data presented here demonstrate the effectiveness of opioid analgesics following localized/focal drug administration in models of neuropathic and inflammatory pain in rats. Antinociceptive effects were observed after localized (i.pl.), but not systemic (s.c.), injections of μ -, δ - and κ -opioid receptors agonists, as well as after non-opioid, nociceptin/ORL1 receptor agonists. Analgesia observed in these models of chronic pain was mediated directly by respective peripheral μ -, δ -, κ - and ORL1 peripheral receptors since the effects were dose-dependent, occurred only on the side of the injection and were reversed by naloxone methiodide, a non-selective peripherally-acting opioid receptor antagonist, as well as by antagonists selective to each type of opioid receptors. Observations associated with inflammatory pain indicated also anti-inflammatory properties of κ - and ORL1 receptor agonists. These results confirm a lower analgesic effectiveness of opioids in neuropathic pain, with the exception of δ -opioid receptor agonists. Moreover, stronger antinociceptive action of peripherally injected opioids was observed after opioid peptides, than after non-peptide opioid agonists. In summary, the results of these studies confirm the efficacy of localized injections of opioid and ORL1 peptides in treating chronic pain and provide new targets for potent analgesic drugs designed for its long-term treatment.

Key words: Neuropathic pain; Inflammatory pain; Opioids; Opioid receptors; Nociceptin/opioid-receptor like (ORL1) receptor

Streszczenie: W oparciu o obserwacje potwierdzające obecność receptorów opioidowych na obwodowych neuronach czuciowych, alternatywną propozycją w kontrolowaniu bólu jest miejscowe, obwodowe stosowanie opioidów, poprzez podanie ich bezpośrednio do tkanki obwodowej. Omawiane tutaj badania wskazują na możliwość wywołania analgezji opioidowej w obszarze ściśle ograniczonym do miejsca podania leku, w modelach bólu neuropatycznego i zapalnego u szczurów. Efekty przeciwbólowe obserwowane były po miejscowym (i.pl.), ale nie systemowym (s.c.) podaniu agonistów receptorów opioidowych μ , δ i κ oraz nieopioidowego receptora nocyceptynowego ORL1. W efektach stosowanych agonistów pośredniczyły wyłącznie obwodowe receptory μ , δ , κ i ORL1, obecne w obszarze użycia leku, bowiem efekty te zależały od dawki, były ograniczone wyłącznie do miejsca stosowania leków oraz były odwracalne odpowiednio poprzez nalokson czwartorzędowy tj. nieselektywnego antagonistę receptorów opioidowych blokującego obwodowe receptory opioidowe, jak również przez selektywnych antagonistów każdego typu receptora. Obserwacje dotyczące bólu zapalnego, wskazują również na potencjał przeciwzapalny agonistów receptora κ oraz ORL1. Zaprezentowane badania potwierdzają osłabioną skuteczność opioidów w bólu neuropatycznym, jednak ta obserwacja nie dotyczy agonistów receptora opioidowego δ . Co więcej, badania wykazują, że silniejsze oraz szybsze działanie po podaniu miejscowym w bólu neuropatycznym

obserwowane było dla agonistów o strukturze peptydowej, ale nie ligandów niepeptydowych. Obserwacje te wskazują więc na nowe możliwości terapii przewlekłego bólu przez miejscowe stosowanie peptydowych ligandów receptorów opioidowych oraz receptora ORL1 oraz określają drogi poszukiwania nowych środków przeciwbólowych., szczególnie w sytuacjach wymagających długotrwałego stosowania opioidów.

Słowa kluczowe: Ból neuropatyczny; Ból zapalny; Opioidy; Receptory opioidowe; Receptor nocyceptynowy ORL1