

Received: 24.01.2017
Accepted: 11.10.2017
Published: 21.02.2018

Rola transporterów ABC bariery krew-mózg w biodystrybucji i rozwoju tolerancji na opioidy

The role of ABC transporters of the blood-brain barrier in opioid tolerance development

Kamila Środa-Pomianek¹, Anna Palko-Łabuz¹, Przemysław Pomianek²,
Olga Wesołowska¹

¹Katedra i Zakład Biofizyki Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Lotnicze Pogotowie Ratunkowe, Filia Opole

Streszczenie

Opioidy są ważną grupą leków stosowanych w leczeniu bólu, zwłaszcza przewlekłego, np. nowotworowego. Ich przydatność w leczeniu bólu przewlekłego jest jednak ograniczona z powodu rozwoju tolerancji organizmu na ich działanie przeciwbólowe, skłonności do wywoływania uzależnień oraz działań niepożądanych. Wśród wielu mechanizmów związanych z rozwojem tolerancji na opioidy istotną rolę mogą odgrywać białka transportowe z rodziny ABC obecne w barierze krew-mózg, a zwłaszcza P-glikoproteina (ABCB1, MDR1). Wpływają one na farmakokinetykę wielu leków i ksenobiotyków, będących ich substratami, przez ograniczenie ich wychwytu przez komórki lub zwiększenie ich usuwania z tkanki mózgowej do krwi. Swoistość substratowa P-glikoproteiny jest bardzo duża i obejmuje wiele niespokrewnionych strukturalnie i funkcjonalnie związków. Co ciekawe, swoistość substratowa P-glikoproteiny i niektórych izoform cytochromu P450 zaangażowanych w metabolizm leków znacznie się pokrywają. W artykule omówiono transport opioidów za pośrednictwem białek ABC oraz mechanizmy regulujące ten proces. Opisano także metabolizm poszczególnych leków opioidowych oraz udział transporterów ABC w ich absorpcji, dystrybucji i eliminacji.

Słowa kluczowe:

P-glikoproteina (ABCB1, MDR1) • transportery ABC • opioidy • metabolizm analgetyków

Summary

Opioids constitute an important group of drugs used in chronic pain treatment, e.g. cancer pain. Unfortunately, the development of the organism's tolerance to the analgesic activity of opioids, the tendency to develop addictions and undesirable side effects are the main causes reducing opioid efficiency in chronic pain treatment. Among many mechanisms connected to emerging of opioid resistance the ATP-binding cassette (ABC) transporters present at the blood-brain barrier may play an important role. These transporter proteins, especially P-glycoprotein (ABCB1, MDR1), affect pharmacokinetics of many drugs and xenobiotics that are their substrates. ABC transporters reduce cellular uptake of drugs and/or increase their export from brain tissue to blood. Substrate specificity of P-glycoprotein is extremely wide and comprises many structurally and functionally unrelated compounds. What is interesting, substrate specificity of P-glycoprotein overlaps to a great extent the specificity of the isoforms of cytochrome P450 involved in drug metabolism. In the present review, the ABC proteins-mediated transport of opioids was discussed as well as the mechanisms of transport regulation. Cellular metabolism of various opioid drugs and the role of ABC transporters in their absorption, distribution and elimination were also described.

Keywords:

P-glycoprotein (ABCB1, MDR1) • ABC transporters • opioids • analgetics' metabolism

GICID:	01.3001.0010.8805
DOI:	10.5604/01.3001.0010.8805
Word count:	5319
Tables:	–
Figures:	5
References:	73

Adres autorki: dr Kamila Środa-Pomianek, Katedra i Zakład Biofizyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 10, 50-368 Wrocław; e-mail: kamila.sroda-pomianek@umed.wroc.pl

Wykaz skrótów: **ABC** – białka transportowe zawierające domenę wiążącą ATP (ATP binding cassette); **BBB** – bariera krew-mózg (blood-brain barrier); **BCRP** – białko oporności raka piersi (breast cancer resistance protein, ABCG2); **CAR** – konstytutywny receptor androstanu (constitutive androstane receptor); **COX-2** – cyklooksygenaza-2; **EDDP** – 2-etylideno-1,5-dimetylo-3,3-difenylpirolidyna; **GPCR** – receptory sprzężone z białkami G (G protein-coupled receptors); **GRK** – kinaza białka GCPR (G protein coupled receptor kinase); **M3G** – glukuronid-3-morfiny; **M6G** – glukuronid-6-morfiny; **MRP** – białko związane z opornością wielolekową (multidrug resistance-associated protein, ABCC); **MSD** – domena transbłonowa (membrane spanning domain); **NBD** – domena wiążąca nukleotydy (nucleotide binding domain); **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne; **NMDA** – N-metylo-D-asparaginin; **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **P-gp** – P-glikoproteina (MDR1, ABCB1); **PXR** – receptor pregnanu X (pregnane X receptor); **RXRα** – receptor typu X retinoidu (retinoid xenobiotic receptor α); **siRNA** – małe interferujące cząstki RNA (small interfering RNA); **SXR** – receptor steroidów i ksenobiotyków (steroid xenobiotic receptor); **UGT2B7** – UDP 2B7 glukuronozylotransferaza.

WPROWADZENIE

Standard leczenia bólu został wprowadzony przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, World Health Organization) w 1986 r., jako tzw. drabina analgetyczna [68]. WHO wyodrębnia trzy stopnie analgetyków stosowanych w zależności od stopnia nasilenia bólu. Stopień I obejmuje leki nieopiodowe, takie jak paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), stopień II tworzą słabe opioidy (kodeina, tramadol, hydrokodon), a stopień III to silne opioidy (morfina, hydromorfon, oksykodon, fentanyl, metadon) [27]. Oprócz NLPZ i opioidów stosuje się także środki znieczulające oraz antagonistów receptorów NMDA (N-metylo-D-asparagininu), jako koanalgetyki, które mogą być włączone do leczenia bólu na każdym stopniu drabiny analgetycznej.

Środki znieczulające, działające lokalnie jak i ogólnie, hamują transmisję nerwową przez inhibicję zależnych od napięcia kanałów sodowych i potasowych. Stosowane u chorych z bólem przewlekłym leki znieczulające miejscowo blokują przewodnictwo zarówno w nerwach obwodowych, korzeniach, jak i zwojach nerwowych [67]. W praktyce klinicznej, w medycynie bólu zastosowanie znajduje lidokaina, bupiwakaina i ropiwakaina. Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne lidokainy umożliwiają osiągnięcie korzystnego działania analgetycznego, co potwierdzono w wielu zespołach bólu przewlekłego, dlatego jest stosowana również poza wskazaniem rejestracyjnym preparatu [33,35]. Obecny stan wiedzy potwierdza, że zastosowanie blokad terapeutycznych może być skuteczne prawie u 60% chorych z bólem przewlekłym, u których

zastosowano leczenie połączone z kinezyterapią lub psychoterapią [67].

Wiele wyników badań wskazuje na skuteczne działanie antagonistów receptorów NMDA w zapobieganiu i zmniejszaniu pojawiającej się nadwrażliwości ośrodkowej, co zmniejsza ból. Ze względu jednak na stwierdzoną toksyczność swoistych antagonistów NMDA, w badaniach doświadczalnych i klinicznych stosuje się znane od dawna leki będące niekompetywnymi antagonistami receptorów NMDA, takie jak: ketamina, dekskrometorfan, czy memantyna [55].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują przede wszystkim działanie obwodowe i są przeważnie wykorzystywane w leczeniu bólu łagodnego i umiarkowanego [73]. Korzystny obwodowy efekt terapeutyczny NLPZ wynika głównie z ich zdolności do hamowania aktywności cyklooksygenazy-2 (COX-2), enzymu, do którego nadekspresji dochodzi zarówno podczas uszkodzenia tkanek, jak i procesu zapalnego [20].

Inną grupę leków znajdujących zastosowanie w leczeniu bólu tworzą opioidowe leki przeciwbólowe. Większość opioidów stosowanych w leczeniu bólu, zwłaszcza o podłożu nowotworowym, to leki o działaniu agonistycznym w stosunku do znanych typów receptorów opioidowych. Należą do związków chemicznych, które działają podobnie do endogennych peptydów opioidowych przez wydłużoną aktywację receptorów opioidowych. Wśród klasycznych typów receptorów opioidowych można wymienić: receptory MOR (μ-opioid receptor), DOR (δ-opioid receptor), KOR

(κ -opioid receptor). Są to receptory sprzężone z białkami G (GPCR). Pobudzenie wszystkich typów receptorów opioidowych wywołuje efekt analgetyczny, przy czym udział poszczególnych receptorów w uzyskaniu danego efektu jest różny [59]. Przykładowo, oksykodon charakteryzujący się silnym powinowactwem do receptora MOR, wykazuje dużą skuteczność w leczeniu bólów trzewnych, co może wynikać z dodatkowego silnego powinowactwa do receptora KOR [36].

Stosując leki opioidowe wykorzystuje się ich działanie na receptory MOR, DOR i KOR, znajdujące się zarówno w strukturach ośrodkowego (mózg i rdzeń kręgowy), jak i obwodowego układu nerwowego, na zakończeniach nerwów czuciowych oraz w tkankach o pochodzeniu innym niż neuronalne [29]. W zależności od powinowactwa do receptora i sposobu stymulacji, opioidy można podzielić na: pełnych agonistów, częściowych agonistów oraz opioidy o mieszanych właściwościach. W leczeniu bólu nowotworowego znajdują zastosowanie niemal wyłącznie opioidy o czystym działaniu agonistycznym [37]. Mechanizm działania agonistów receptorów opioidowych ma charakter hamowania presynaptycznego i wynika z zablokowania kanałów wapniowych i otwarcia kanałów potasowych, a to ogranicza napływ wapnia do wnętrza komórki nerwowej i zmniejsza uwalnianie neuroprzekazników. Mechanizm działania opioidów polega również na pobudzaniu noradrenergicznego i serotonergicznego układu zstępującego hamowania bólu [66].

Stosowanie farmakoterapii bólu zgodnie z drabiną analgetyczną pozwala zarówno na dobór indywidualnej terapii, jak i ograniczenie niepożądanych działań leków przeciwbólowych. Mimo korzystnych efektów analgetycznych ryzyko rozwoju tolerancji na działanie przeciwbólowe, rozwoju uzależnień, a także działania niepożądane ograniczają przydatność farmaceutyków stosowanych w leczeniu bólu przewlekłego. Na rozwój tolerancji mogą wpływać zarówno procesy farmakokinetyczne, farmakodynamiczne, jak i czynniki psychologiczne. Nie wiadomo jaki jest udział poszczególnych mechanizmów działania opioidów w rozwoju tolerancji. Początkowo uważano, że ma to związek ze zmianami dotyczącymi desensytyzacji receptorów opioidowych [65]. Przyczyną powstawania tolerancji może być także zmienione – pod wpływem przedłużającej się obecności agonisty – działanie systemu kinazy GRK-arestyna, regulującego aktywność receptora [65]. Problemem związanym z przewlekłą terapią opioidami może być również zjawisko hiperalgezji (opioid-induced hyperalgesia). Objawia się ono przez nasilenie dolegliwości bólowych lub przez paradoksalne pojawienie się bólu podczas stosowania opioidowych leków przeciwbólowych i ma związek ze zmianami konformacyjnymi receptorów opioidowych [40]. Okazuje się jednak, że nie można w ten sposób wytłumaczyć wszystkich obserwowanych zjawisk. Istnieje coraz więcej dowodów, które wskazują na udział transporterów błonowych obecnych w barierze krew-mózg (BBB, blood-brain barrier), jako czynników sprzyjających rozwojowi tolerancji na działanie opioidów [63].

ROLA P-GLIKOPROTEINY W TRANSPORCIE LEKÓW PRZEZ BARIERĘ KREW MÓZG

Bariera krew-mózg powstaje po wewnętrznej stronie naczyń krwionośnych w mózgu z warstwy komórek śródbłonka i utrudnia przenikanie znacznej części substancji polarnych z krwiobiegu do mózgu. Leki działające w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) muszą być zdolne do przenikania przez nią. Dla większości leków transport przez błony odbywa się za pomocą dwóch mechanizmów: poprzez dyfuzję bierną i transport aktywny z udziałem białek błonowych (nośniki i transportery). W wyniku dyfuzji są transportowane głównie drobnocząsteczkowe substancje odżywcze i związki rozpuszczalne w tłuszczach. Z transportu komórkowego opartego na transporcie aktywnym z udziałem integralnych białek błonowych korzystają natomiast peptydy, białka regulacyjne, w tym m.in. oksytocyna, insulina, somatostatyna, jak również opioidy.

W błonie komórek śródbłonka naczyń krwionośnych tworzących barierę krew-mózg zachodzi ekspresja białek transportowych z rodziny ABC (ATP-binding cassette transporters). Wpływają one na farmakokinetykę wielu leków i ksenobiotyków, będących ich substratami, przez ograniczenie wychwyty przez komórki lub przez zwiększenie ich usuwania z tkanki mózgowej do krwi [1]. Ma to bezpośrednie odzwierciedlenie w farmakodynamice wielu leków w mózgu, a także w całym OUN.

W organizmie człowieka zidentyfikowano około 50 genów kodujących białka ABC. Usystematyzowano je w siedem podrodzin, którym przypisano kolejne litery alfabetu od A do G. Należą tu takie białka jak: P-glikoproteina (P-gp, ABCB1, MDR1), BCRP (ABCG2) oraz białka z rodziny MRP (ABCC). Białka te zawierają domeny transbłonowe (MSD, membrane spanning domain) oraz wewnątrzkomórkowe domeny wiążące nukleotydy (NBD, nucleotide binding domains). Pełnią funkcję transporterów, które – kosztem energii uzyskanej z hydrolizy ATP – aktywnie przenoszą swoje substraty przez błonę. Swoistość substratowa niektórych białek z rodziny ABC, zwanych transporterami wielolekowymi, może być bardzo duża i obejmować wiele niespokrewnionych strukturalnie i funkcjonalnie związków [43].

Do najważniejszych transporterów wielolekowych obecnych w BBB należy P-glikoproteina, której substratami są nie tylko morfina, ale także inne opioidy. Wykazano także ekspresję białek MRP1-6 oraz BCRP [39]. P-gp o ciężarze cząsteczkowym 170 kDa jest najlepiej poznany transporterem ABC. Występuje w komórkach różnych nabłonków wyspecjalizowanych w funkcji wydzielniczej lub wydaliniczej [48]. Jest obecna na wierzchołkowej stronie śródbłonka naczyń włosowatych ośrodkowego układu nerwowego, współtworzących BBB [41]. Takie umiejscowienie umożliwia transport potencjalnie toksycznych substancji z powrotem do krwi, chroniąc przed ich przedostaniem się do centralnego układu nerwowego [13].

P-gp cechuje się niezwykle szeroką swoistością substratową [2]. Mimo wielu badań nad jej substratami, mających na celu określenie zależności struktura-aktywność (SAR, structure-activity relationship), wciąż niewyjaśniony pozostaje szeroki zakres swoistości substratowej tego białka. Wśród charakterystycznych elementów, jakie można wymienić w budowie substratów P-gp, znajdują się: duża liczba wiązań wodorowych, obecność zasadowego atomu azotu w cząsteczce i charakter lipofilowy [34]. Znaczna część substratów P-gp może być wspólna z innym białkiem z grupy transporterów ABC, białkiem BCRP [58]. Stąd też, wiele spośród stosowanych obecnie opioidów może wchodzić w interakcje zarówno z P-gp, jak i BCRP. Inna grupa białek ABC, jaką tworzą transportery MRP przenoszące głównie związki anionowe (np. koniugaty glukuronianowe), może mieć wpływ na farmakodynamikę koniugatów opioidowych transportowanych w OUN [14,60]. Oddziaływanie transporterów ABC z opioidami jest przedmiotem badań w wielu ośrodkach, lecz ze względu na ich szeroką swoistość substratową, interakcje transporterów z wieloma lekami z tej grupy pozostają nieznane.

Obecność P-gp zarówno na szczytowej, jak i przypodstawnej powierzchni komórki śródbłonna naczyń włosowatych mózgu, wskazuje na jej udział nie tylko w usuwaniu, ale i transporcie opioidów do OUN [4]. Jej uszkodzenie zwiększa potencjał przeciwbólowy morfiny, podczas gdy długoterminowe podawanie morfiny powoduje podwyższenie poziomu ekspresji P-gp w mózgu. Sytuacja taka, może być prawdopodobną przyczyną powstawania tolerancji na morfinę ze względu na jej obniżoną zdolność przenikania do mózgu.

Pierwsza hipoteza dotycząca związku między transporterami ABC i „tolerancją” mózgu na leki została zaproponowana podczas próby wyjaśnienia mechanizmu oporności na leki przeciwdrgawkowe występującego w niektórych rodzajach padaczki [70]. W 1993 r. Callahan i Riordan, jako pierwsi odkryli związek między transpor-

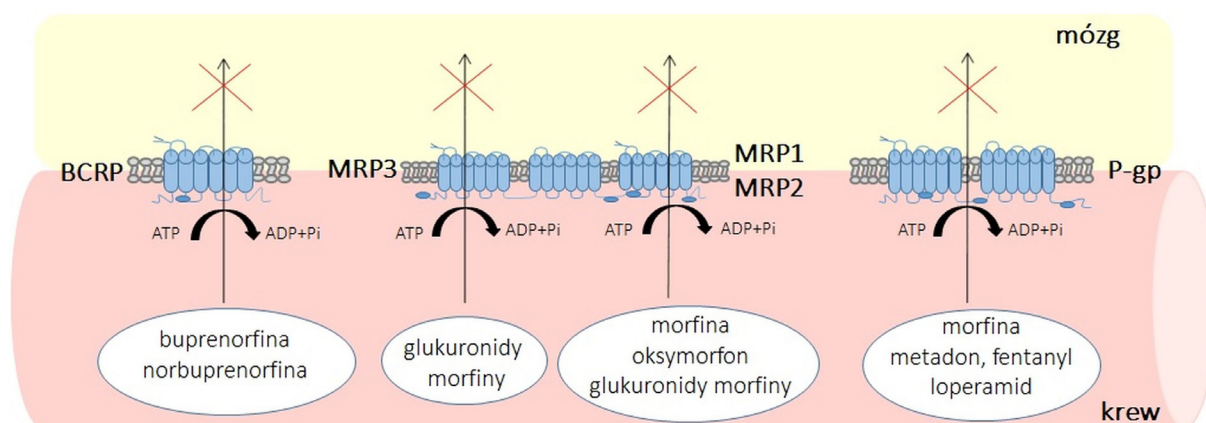
tem syntetycznych i naturalnych opioidów a P-glikoproteiną w komórkach opornych na leki [9]. Od tego czasu, wiele opioidów zostało zidentyfikowanych jako substraty P-gp (ryc. 1).

Transportery ABC mogą wpływać na stężenie leków i ich metabolitów we krwi, ponieważ białka te ulegają ekspresji w takich narządach jak nerki, jelito czy wątroba [32]. Chociaż izoforma P-gp jest taka sama w całym organizmie, parametry charakteryzujące transport, takie jak K_m , czy V_{max} mogą się różnić między jedną a drugą tkanką, ponieważ P-gp jest bardzo wrażliwa na zmiany zachodzące w środowisku ją otaczającym, m.in. na skład błony komórkowej, w której jest ulokowana [52].

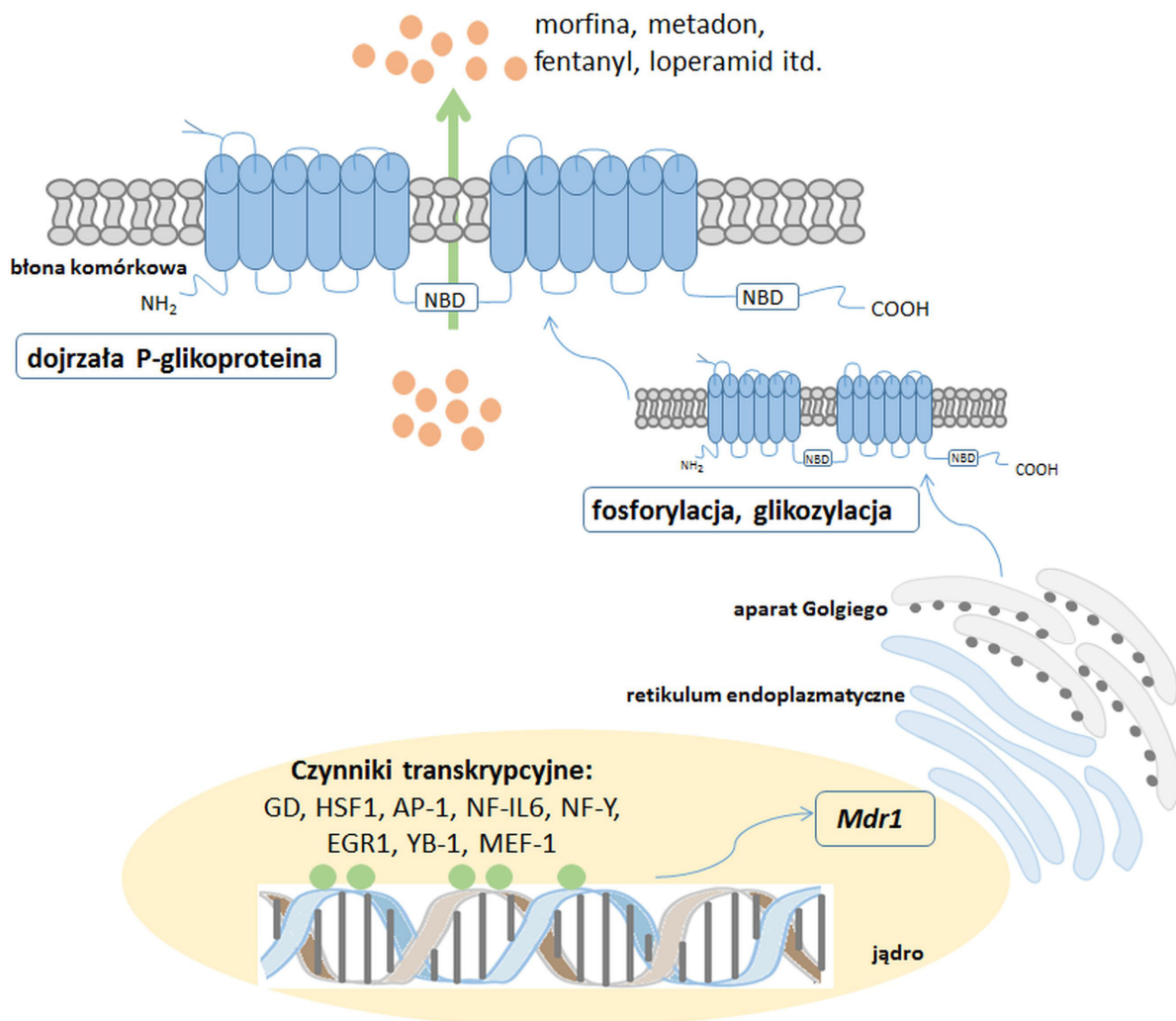
Transport opioidów, w który są zaangażowane transportery ABC, może również podlegać modulacji poprzez zmiany w aktywności lub syntezie transporterów. Poziom ekspresji białka P-gp może się zmieniać w wyniku inhibicji bądź indukcji ekspresji genu *MDR1*. Pośrednio na syntezę białka P-gp przez stymulację transkrypcji genu *MDR1* mają wpływ czynniki transkrypcyjne wśród których można wymienić: GC, HSF1, AP-1, NF-IL6, NF-Y, EGR1, YB-1 oraz MEF-1 [53] (ryc. 2).

Podwyższenie poziomu ekspresji P-glikoproteiny jest także wynikiem działania wielu receptorów jądrowych, nazywanych ksenosensorymi. Białka te działają jak czynniki transkrypcyjne, których aktywacja zachodzi w odpowiedzi na obecność niektórych leków czy ksenobiotyków. Związanie odpowiedniego liganda do ksenosensora powoduje powstanie aktywnej postaci czynnika transkrypcyjnego i inicjację translacji genu *MDR1*. Wśród najważniejszych ksenosensory należałoby wymienić PXR (pregnane X receptor), RXR α (retinoid xenobiotic receptor α), CAR (constitutive androstane receptor) i SXR (steroid xenobiotic receptor) [3,49].

Zarówno konstytutywny receptor androstanu (CAR), jak i receptor pregnanu X (PXR), biorą udział w regula-



Ryc. 1. Udział białek ABC bariery krew-mózg w aktywnym transporcie wybranych substratów z grupy leków opioidowych. Transportery ABC chronią OUN przed wnikaniem ksenobiotyków. Leki są wypompowywane z powrotem do strumienia krwi; BCRP – białko oporności raka piersi; MRP1 – białko związane z opornością wielolekową 1; MRP2 – białko związane z opornością wielolekową 2; MRP3 – białko związane z opornością wielolekową 3; P-gp – P-glikoproteina



Ryc. 2. Schemat transkrypcji genu *MDR1*, dojrzewania i transportu P-glikoproteiny do błony komórkowej. Poziom ekspresji genu kodującego P-gp (*MDR1*) jest regulowany przez czynniki transkrypcyjne. P-gp jest syntezowane na rybosomach przylegających do szorstkiej siateczki śródplazmatycznej i już w czasie syntezy trafia do wnętrza kanałów siateczki. W procesie transportu pęcherzykowego przemieszcza się do aparatu Golgiego. Prekursory P-gp jest białko pozbawione właściwych funkcji. Aktywna postać białka powstaje w następstwie modyfikacji potranslacyjnych, takich jak glikozylacja oraz fosforylacja i jest transportowana do błony komórkowej. Dojrzała P-gp, kosztem energii uzyskanej z hydrolizy ATP, aktywnie przenosi swoje substraty przez błonę

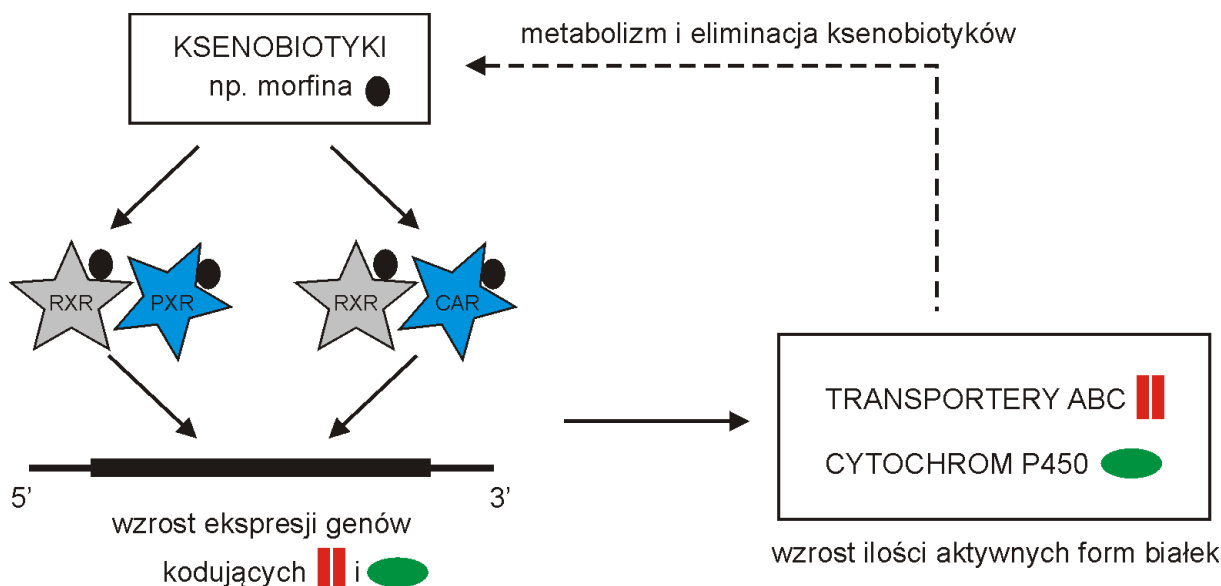
cji transkrypcji licznych genów zaangażowanych w bio-transformację i eliminację ksenobiotyków z organizmu. Są czynnikami transkrypcyjnymi regulującymi ekspresję izoform cytochromu P450, które są odpowiedzialne za metabolizm większości leków stosowanych klinicznie [21]. Ponadto, CAR i PXR są obecne w komórkach śródbłónki naczyń włosowatych mózgu, gdzie wpływają także na poziom ekspresji wielu transporterów z rodziny ABC (ryc. 3). Uważa się, że w niektórych przypadkach wpływ ksenobiotyku na transkrypcję genów (np. *MDR1*) jest złożony i zależy od jego działania zarówno na receptor CAR jak i PXR.

Ponadto zwiększenie ekspresji genu *MDR1* może być modyfikowane za pomocą mechanizmów epigenetycznych, takich jak acetylacja czy zwiększona metylacja histonu 3 [24]. Leki, które aktywują wymienione szlaki,

wpływając na wzrost poziomu białka P-gp w BBB, przyczyniają się do obniżenia działania przeciwbólowego opioidów.

Istnieje wiele wyników badań, które potwierdzają, że eliminacja genu kodującego P-gp (knock-out) lub obniżenie poziomu jego ekspresji przez zastosowanie małych interferujących cząstek RNA (siRNA, small interfering RNA), zapobiega rozwojowi tolerancji na przeciwbólne działanie morfiny [31,72].

Innym mechanizmem, który może odpowiadać za zmniejszenie skuteczności opioidów, może być indukcja ekspresji P-gp przez same opioidy. Taka autaindukcja może wyjaśnić zjawisko tolerancji morfiny, które występuje w leczeniu przewlekłym [31]. Mechanizm ten hipotetycznie może wpływać na jej stężenie



Ryc. 3. Wpływ ksenobiotyków na ekspresję genów kodujących białka związane z ich metabolizmem i eliminacją z organizmu poprzez szlaki sygnalizacji PXR, RXR i CAR

w mózgu, a przez to na działanie fizjologiczne endorfin i innych endogennych opioidów będących substratami P-gp [7].

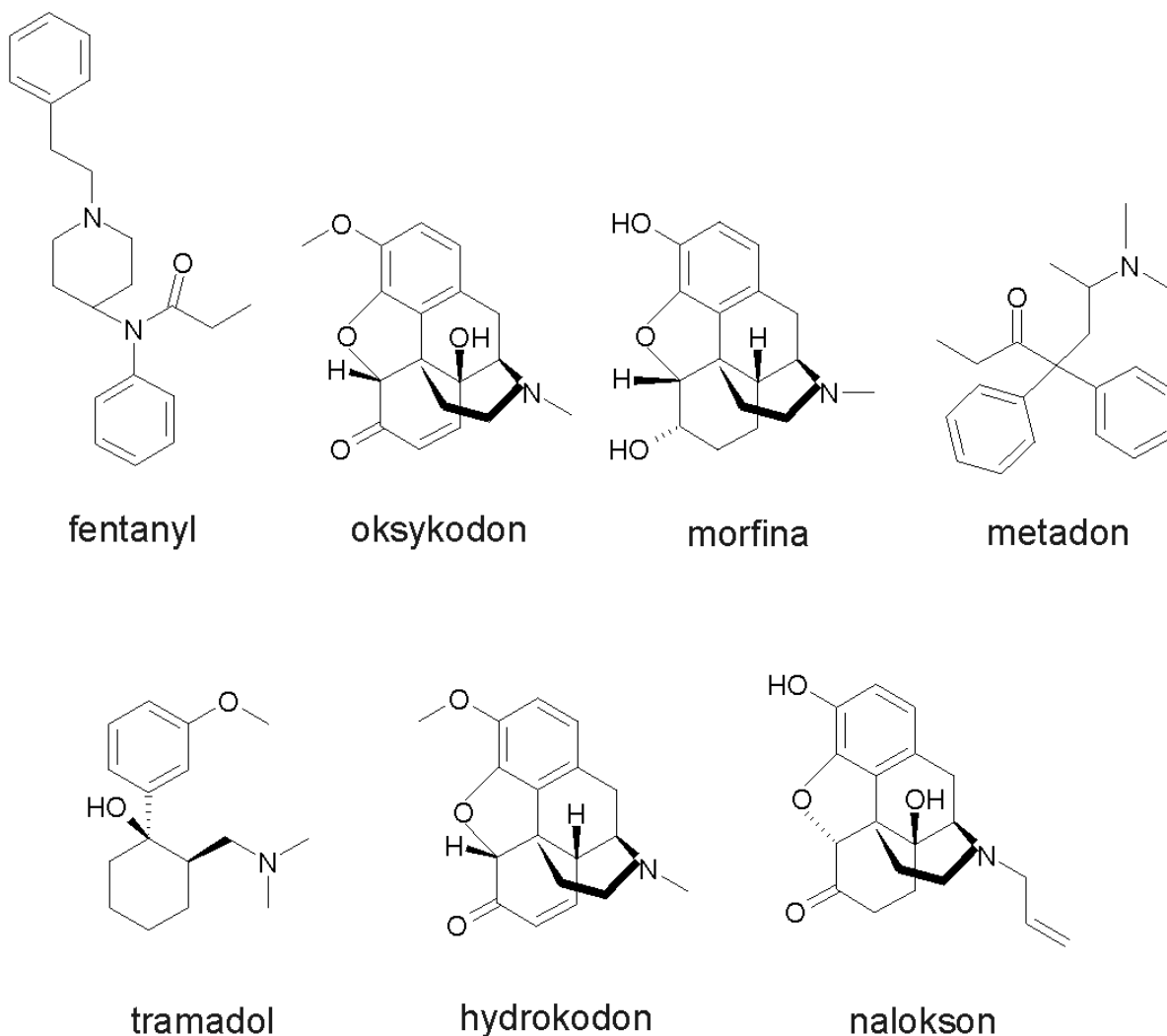
ROLA P-GLIKOPROTEINY I CYTOCHROMU P450 W METABOLIZMIE I FARMAKOKINETYCE LEKÓW OPIOIDOWYCH

Metabolizm leków opioidowych (ryc. 4) jest procesem złożonym, charakterystycznym dla danego leku. Zachodzi zarówno w przebiegu reakcji katalizowanych przez cytochrom P450, jak i w wyniku sprzęgania tych związków z kwasem glukuronowym i siarkowym [56]. Poszczególne izoformy cytochromu P450 występują w różnych typach tkanek i komórek, a ekspresja ich genów i aktywność, podlega selektywnej regulacji. Istnieje korelacja między swoistością substratową P-gp i izoformy 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) [16,23]. W wielu badaniach klinicznych zaobserwowano istnienie interakcji lek-lek, gdy jednocześnie z inhibitorem P-gp podawano substrat CYP 3A4. Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do aktywności rodziny enzymów cytochromu P450, które są zaangażowane tylko w metabolizm leku, P-gp bierze udział także absorpcji, dystrybucji i eliminacji leków [54], a tym samym może wpływać na ich biodostępność [44].

W farmakoterapii wymagającej jednoczesnego zastosowania różnych leków, modulacja aktywności transporterów (takich jak P-gp) oraz enzymów z rodziny cytochromu P450 jest jedną z możliwych przyczyn wystąpienia działań niepożądanych. Wśród wspólnych substratów P-gp i enzymu CYP3A4 znajduje się, zaliczany do trzeciego stopnia drabiny analgetycznej, fentanyl. Jest to związek o dużej lipofilowości, który jest metabolizowany przez CYP3A4 do nieaktywnego norfentanylu [36]. Fentanyl, jak również jego syntetyczne

pochodne alfentanyl i sufentanyl są swoistymi agonistami receptorów MOR. Wykazują szybkie i krótkotrwałe działanie przeciwbólowe. Związki te są wykorzystywane głównie w intensywnej opiece medycznej podczas zabiegu chirurgicznego, choć sam fentanyl znajduje również zastosowanie w łagodzeniu bólu przewlekłego [5]. Zastosowanie GF120918, inhibitora transporterów P-gp i BCRP w nieznaczny sposób ogranicza transport fentanylu, alfentanylu i sufentanylu w komórkach linii MDCKII-MDR1 z nasiloną ekspresją białka P-gp [42]. Doustne podanie fentanylu pacjentom, u których aktywność P-gp została zahamowana przez chinidynę, spowodowało wzrost stężenia fentanylu we krwi, co wskazuje, że obecne w jelitach białko P-gp lub inne wrażliwe na działanie chinidyny transportery, wpływają na wchłanianie, biodostępność, a tym samym kliniczne skutki fentanylu podanego doustnie. Aktywność transportera P-gp nie ma istotnego wpływu na transport fentanylu do mózgu, po dożylnym podaniu leku. Potwierdzono to w badaniach dwóch grup pacjentów – grupie, której podano chinidynę i fentanyl oraz grupie, której podano placebo i fentanyl [30].

Innym, dostępnym i stosowanym w polskim lecnictwie opioidem z trzeciego szczebla drabiny analgetycznej jest oksykodon [15]. Lek ten będący, podobnie jak fentanyl, substratem białka P-gp jest metabolizowany do noroksykodonu przez enzym CYP3A4 oraz do oksymorfonu przez enzym CYP2D6. Biodostępność oksykodonu po podaniu doustnym jest duża i wynosi 60-87% [46]. Stosując oksykodon u pacjentów z bólem nowotworowym warto pamiętać, że zarówno oksykodon, jak i fentanyl mogą wpływać na farmakokinetykę leku przeciwnowotworowego – paklitakselu, co potwierdziły wyniki badań na modelach zwierzęcych [22,69]. Fentanyl, hamując aktywność P-gp, wpływał na eliminację paklitakselu



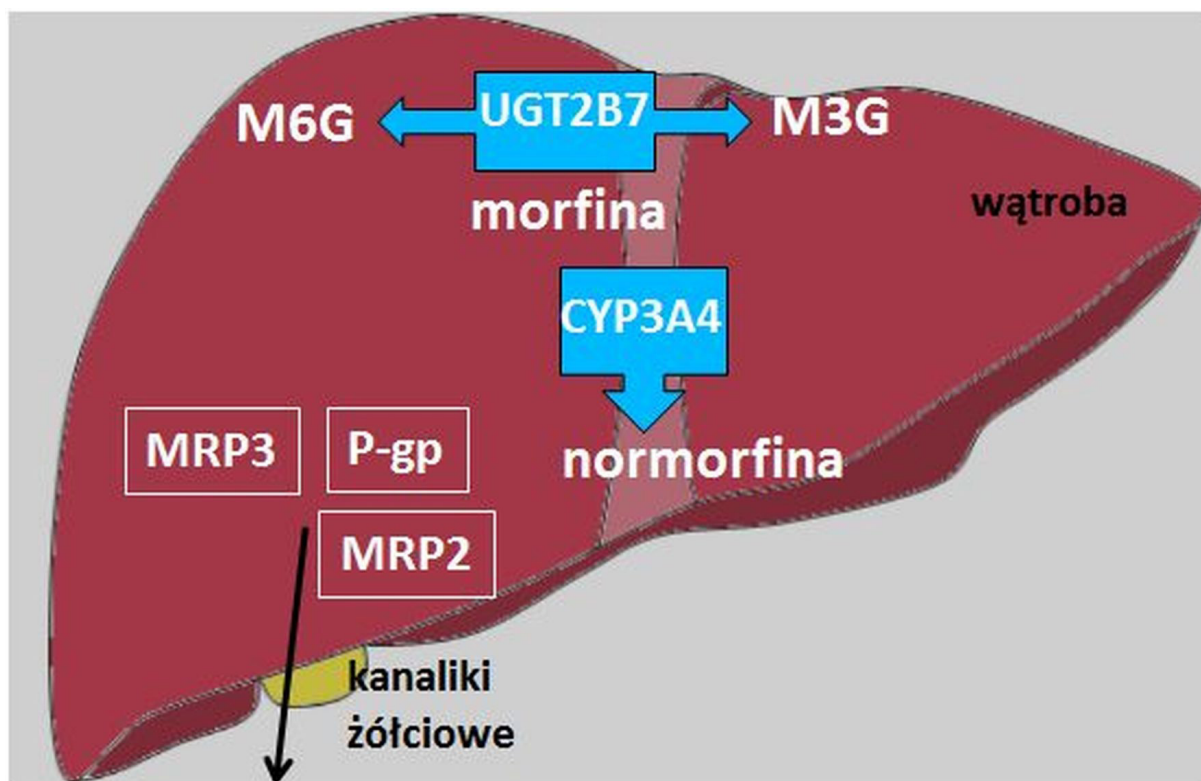
Ryc. 4. Struktura chemiczna omawianych leków opioidowych

z komórek nowotworowych, zwiększając jego hepatotoksyczność [69]. Natomiast oksykodon, przez podwyższenie ekspresji P-gp, doprowadzał do wzmożonego usuwania paklitakselu z komórek, a przez to do zmniejszenia skuteczności terapii [22].

Opioidem stosowanym w zwalczaniu silnego bólu, stanowiącym złoty standard, wobec którego mierzy się działanie innych opioidów podawanych doustnie lub w iniekcjach, jest morfina. Ten prototypowy lek jest również substratem P-gp, a jego transport potwierdzono w eksperymentach z użyciem linii komórkowej MDCK-MDR1, charakteryzującej się ekspresją tego transportera [42]. Siła odpowiedzi pacjenta na działanie przeciwbólne morfiny może również wynikać z polimorfizmu genu kodującego transporter P-gp. W badaniach 145 pacjentów otrzymujących morfinę wykazano istnienie korelacji między obecnością zmiany typu SNP (single nucleotide polymorphism) w pozycji 3435 tego genu, a intensywnością reakcji pacjenta na podanie leku [10].

W organizmie morfina ulega N-demetylacji w wyniku działania enzymów CYP3A4 i CYP2C8 [51]. Dwa główne metabolity glukuronid-3-morfiny (M3G) oraz w mniejszym stopniu glukuronid-6-morfiny (M6G) (ryc. 5) powstają głównie w wyniku działania enzymu wątrobowego UDP 2B7 glukuronozylotransferazy (UGT2B7) [11]. Na uwagę zasługuje to, że M3G nie wykazuje właściwości przeciwbólowych, podczas gdy M6G jest silnym agonistą receptorów opioidowych. Enzym UGT2B7 jest też obecny w ludzkim mózgu [50], gdzie może w pewnym stopniu metabolizować morfinę [71], co wskazuje, że część przeciwbólowego działania morfiny na OUN jest spowodowana wytwarzaniem M6G *in situ*.

Hydrofilne metabolity morfiny z trudem przenikają przez BBB i powoli są też usuwane z płynu mózgowo-rdzeniowego. Wyniki badań przeprowadzonych na myszach potwierdziły, że glukuronidy morfiny są substratami transporterów Mrp2 i Mrp3 (białek również należących do rodziny ABC), ale nie transportera P-gp [64]. Obecność Mrp2/Mrp3 wykazano w komórkach



Ryc. 5. Metabolizm i transport morfiny w wątrobie z udziałem transporterów należących do rodziny białek ABC. M3G – glukuronid-3-morfina; M6G – glukuronid-6-morfina; (UGT2B7) – UDP 2B7 glukuronozylotransferaza; CYP3A4 – cytochrom P450 3A4

wątroby, przy czym udowodniono, że Mrp3 znacznie zwiększa usuwanie glukuronidów morfiny z hepatocytów do krwiobiegu. Brak ekspresji białka Mrp3 zmniejsza stężenie morfiny w osoczu, co pośrednio wpływa też na jej stężenie w mózgu i działanie przeciwbólowe. Niemodyfikowana morfina, choć wykazuje powinowactwo do P-gp, nie jest substratem dla białek Mrp2 i Mrp3 u myszy [60], nie hamuje także aktywności ludzkiego transportera BCRP [12].

Szybko narastająca tolerancja na działanie przeciwbólowe opioidów, jak również objawy toksyczne są wskazaniem do zmiany leku przeciwbólowego. Jednym z analgetyków znajdującym zastosowanie u pacjentów, którzy nie reagują na podawanie dużych dawek innych opioidów, jest metadon. Jest to związek o wysokim stopniu lipofilowości, metabolizowany przez N-demetylację i cyklizację do nieaktywnej postaci 2-etylideno-1,5-dimetylo-3,3-difenylopirolidyny (EDDP) [17]. Wątrobowy i jelitowy metabolizm metadonu zachodzi głównie dzięki aktywności izoformy CYP3A4 cytochromu P450 i niewielkiemu udziałowi izoform CY2B6 i CYP2C19 [18]. Istnieją doniesienia, że farmakokinetyka metadonu może być modulowana przez białko P-gp, ponieważ metadon został zidentyfikowany jako substrat tego transportera [6].

W zwalczaniu bólu nowotworowego o umiarkowanym natężeniu zazwyczaj stosuje się analgetyki z dru-

giego stopnia drabiny analgetycznej, tzw. słabe opioidy. Oprócz kodeiny, głównym przedstawicielem tej grupy analgetyków jest tramadol. Lek jest metabolizowany w wątrobie i wydany przez nerki. Nie należy do grupy substratów transportera P-gp. Potwierdzają to wyniki badań transportu dwukierunkowego, z wykorzystaniem linii komórek enterocytopodobnych Caco-2, w których zastosowano inhibitory P-gp, takie jak cyklosporyna i GF120918 [28]. Metabolit tramadolu, O-demetylotramadol, powstający w wyniku aktywności izoformy CYP2D6 cytochromu P450, jest silnym agonistą receptorów opioidowych, podczas gdy sam tramadol wykazuje małe powinowactwo do receptorów opioidowych MOR, DOR i KOR hamuje wychwyt zwrotny serotoniny oraz nora-drenaliny [25]. Aktywna postać O-demetylotramadolu, który jak wiadomo wiąże się w swoisty sposób z receptorem MOR około 200 razy silniej niż tramadol, wykazuje przy tym sześciokrotnie silniejsze działanie przeciwbólowe. Dlatego też odgrywa istotną rolę w działaniu przeciwbólowym przez blokadę impulsów nocyceptywnych na poziomie rdzenia [19,61]. Podobnie jak tramadol, również enancjomery O-demetylotramadolu nie należą do grupy substratów białka P-gp [28].

Hydrokodon nie należy do leków stosowanych w Polsce, używany jest w innych krajach europejskich. Jest stosowany jako środek przeciwbólowy lub przeciwkaszlowy; metabolizowany głównie przez izoformę CYP2D6 cytochromu P450 do bardzo silnego opioidu jakim jest

hydromorfon [47]. Polimorfizm enzymu CYP2D6 może zmieniać podatność organizmu na działanie analgetyczne hydrokodonu [26]. Analiza farmakokinetyczna hydrokodonu u myszy z niedoborem P-glikoproteiny wskazuje, że jest on substratem transportera P-gp [57].

Przeciwbólne leki opioidowe, oprócz analgezji, mają wiele działań niepożądanych, wśród których występują zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, określone jako poopiodowe zaburzenia jelitowe (opioid-induced bowel dysfunction) [8]. Istotnym problemem pojawiającym się w trakcie terapii, wymienionym wcześniej, oksykodonom są zaparcia. Jedną z możliwości złagodzenia zaburzeń pracy jelit jest jednoczesne zastosowanie oksykodonu z innym lekiem, będącym antagonistą receptora opioidowego, a mianowicie naloksenem [38]. W związku z niemal całkowitą inaktywacją w wątrobie nalokson działa miejscowo, hamując pobudzenie receptorów opioidowych w przewodzie pokarmowym.

Nie tylko nalokson, ale także jego analog naltrekson są antagonistami receptora opioidowego [23]. Są to jedyne leki, które poza wyżej wymienionym zastosowaniem są wykorzystywane w leczeniu przedawkowania/niewłaściwego zastosowania opioidów. Nalokson jest podawany doustnie, podczas gdy w przybliżeniu dwukrotnie silniejszy naltrekson, jest głównie podawany doustnie w uzależnieniu od alkoholu. Słaba biodostępność dostarczanego doustnie naloksonu skłoniła wiele ośrodków naukowych do badania jego transportu w komórkach Caco-2. Analiza wyników badań wykazała, że ani nalokson, ani naltrekson nie należą do grupy substratów P-gp [45]. Brak udziału tego białka w ich transporcie, potwier-

dzone także w badaniach z wykorzystaniem komórek linii MDCK-MDR1 nadekspresjonujących P-gp [62]. Wykazano również, że ani nalokson ani naltrekson nie hamują transportu w którym pośredniczą P-gp i/lub BCRP [12].

PODSUMOWANIE

Następstwem długotrwałej terapii opioidami jest obniżenie progu bólowego u chorych oraz rozwój tolerancji na działanie przeciwbólne leków. Leki opioidowe wykazują istotne różnice w profilu działania, związane m.in. z odmiennymi właściwościami fizykochemicznymi, powinowactwem do różnych receptorów opioidowych, jak również działaniem na inne niż opioidowe receptory. Również wybór drogi podania leku warunkuje wykorzystanie takiego, a nie innego mechanizmu działania opioidu.

Transportery błonowe obecne w BBB należą do czynników sprzyjających rozwojowi tolerancji na działanie opioidów. Istotną rolę transporterów ABC w rozwoju zjawiska tolerancji na przeciwbólne działanie opioidów potwierdza to, że eliminacja genu kodującego P-gp, a także obniżenie poziomu jego ekspresji, zapobiegają rozwojowi tolerancji na ich przeciwbólne działanie. Za spadek skuteczności opioidów może również odpowiadać zwiększenie poziomu ekspresji genu kodującego P-gp przez same opioidy (autoindukcja). W polifarmakoterapii transportery z rodziny białek ABC mogą determinować biodostępność, szybkość i kierunek transportu opioidów oraz być przyczyną występowania interakcji między przyjmowanymi lekami.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abbott N.J., Patabendige A.A., Dolman D.E., Yusof S.R., Begley D.J.: Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis.*, 2010; 37: 13-25
- [2] Bamburów-Klimkowska M., Bogucka U., Szutowski M.M.: Funkcje transporterów typu ABC. *Biul. Wydz. Farm. WUM*, 2011; 3: 34-40
- [3] Bauer B., Hartz A.M., Fricker G., Miller D.S.: Pregnan X receptor up-regulation of P-glycoprotein expression and transport function at the blood-brain barrier. *Mol. Pharmacol.*, 2004; 66: 413-419
- [4] Bendayan R., Ronaldson P.T., Gingras D., Bendayan M.: In situ localization of P-glycoprotein (ABCB1) in human and rat brain. *J. Histochem. Cytochem.*, 2006; 54: 1159-1167
- [5] Bista S.R., Haywood A., Hardy J., Norris R., Hennig S.: Exposure to fentanyl after transdermal patch administration for cancer pain management. *J. Clin. Pharmacol.*, 2016; 56: 705-713
- [6] Bouër R., Barthe L., Philibert C., Tournaire C., Woodley J., Houin G.: The roles of P-glycoprotein and intracellular metabolism in the intestinal absorption of methadone: in vitro studies using the rat everted intestinal sac. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1999; 13: 494-500
- [7] Bouw M.R., Gårdmark M., Hammarlund-Udenaes M.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of morphine transport across the blood-brain barrier as a cause of the antinociceptive effect delay in rats – a microdialysis study. *Pharm. Res.*, 2000; 17: 1220-1227
- [8] Brock C., Olesen S.S., Olesen A.E., Frøkjær J.B., Andresen T., Drewes A.M.: Opioid-induced bowel dysfunction – pathophysiology and management. *Drugs*, 2012; 72: 1847-1865
- [9] Callaghan R., Riordan J.R.: Synthetic and natural opiates interact with P-glycoprotein in multidrug resistant cells. *J. Biol. Chem.*, 1993; 268: 16059-16064
- [10] Campa D., Gioia A., Tomei A., Poli P., Barale R.: Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2008; 83: 559-566
- [11] Chau N., Elliot D.J., Lewis B.C., Burns K., Johnston M.R., Mackenzie P.I., Miners J.O.: Morphine glucuronidation and glucosidation represent complementary metabolic pathways that are both catalyzed by UDP-glucuronosyltransferase 2B7: kinetic, inhibition, and molecular modeling studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2014; 349: 126-137
- [12] Chaves C., Gómez-Zepeda D., Auvity S., Menet M.C., Crété D., Labat L., Remião F., Cisternino S., Declèves X.: Effect of subchronic intravenous morphine infusion and naloxone-precipitated morphine withdrawal on P-gp and Bcrp at the rat blood-brain barrier. *J. Pharm. Sci.*, 2016; 105: 350-358
- [13] Choudhuri S., Klaassen C.D.: Structure, function, expression, genomic organization, and single nucleotide polymorphisms of human ABCB1 (MDR1), ABCC (MRP), and ABCG2 (BCRP) efflux transporters. *Int. J. Toxicol.*, 2006; 25: 231-259

- [14] Cole S.P.: Multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1), a "multitasking" ATP-binding cassette (ABC) transporter. *J. Biol. Chem.*, 2014; 289: 30880-30888
- [15] Davis M.P., Varga J., Dickerson D., Walsh D., LeGrand S.B., Lagman R.: Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and controversy. *Care Cancer*, 2003; 11: 84-92
- [16] Feng B., Mills J.B., Davidson R.E.: In vitro P-glycoprotein assays to predict the in vivo interactions of P-glycoprotein with drugs in the central nervous system. *Drug Metab. Dispos.*, 2008; 36: 268-275
- [17] Ferrari A., Coccia C.P., Bertolini A., Sternieri E.: Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol. Res.*, 2004; 50: 551-559
- [18] Gerber J.G., Rhodes R.J., Gal J.: Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality*, 2004; 16: 36-44
- [19] Gillen C., Haurand M., Kobelt D.J., Wnendt S.: Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human mu-opioid receptor. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2000; 362: 116-121
- [20] Glusko P., Lowenhoff T.: 30 lat po odkryciu Johna Vane'a: co wiemy o mechanizmach działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych? *Terapia*, 2001; 6: 27-29
- [21] Goodwin B., Moore L.B., Stoltz C.M., McKee D.D., Kliewer S.A.: Regulation of the human CYP2B6 gene by the nuclear pregnane X receptor. *Mol. Pharmacol.*, 2001; 60: 427-431
- [22] Hassan H.E., Myers A., Lee J.I., Coop A., Eddington N.D.: Oxycodone induces overexpression of P-glycoprotein (ABCB1) and affects paclitaxel's tissue distribution in Sprague Dawley rats. *J. Pharm. Sci.*, 2007; 96: 2494-2506
- [23] Helm S., Trescot A.M., Colson J., Sehgal N., Silverman S.: Opioid antagonists, partial agonists, and agonists/antagonists: the role of office-based detoxification. *Pain Physician*, 2008; 11: 225-235
- [24] Hennessy M., Spiers J.: A primer on the mechanistic of P-glycoprotein the multidrug transporter. *Pharmacol. Res.*, 2007; 55: 1-15
- [25] Hennies H.H., Friderichs E., Schneider J.: Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittelforschung*, 1988; 38: 877-880
- [26] Hutchinson M.R., Menelaou A., Foster D.J., Collier J.K., Somogyi A.A.: CYP2D6 and CYP3A4 involvement in the primary oxidative metabolism of hydrocodone by human liver microsomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2004; 57: 287-297
- [27] Jarosz J., Kaczmarek Z., Kowalski D.M., de Walden-Gałusko K., Wyrwicz L.S.: Postępowanie w bólach nowotworowych. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, t.1, red.: M. Krzekowski, K. Warzocha. Via Medica, Gdańsk 2013; 627-637
- [28] Kanaan M., Daali Y., Dayer P., Desmeules J.: Uptake/efflux transport of tramadol enantiomers and O-desmethyl-tramadol: focus on P-glycoprotein. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2009; 105: 199-206
- [29] Kański A.: Anestetyki i inne środki stosowane w anestezjologii. W: Anestezjologia kliniczna z elementami intensywnej terapii i leczenia bólu, t.1, red. E. Mayzner-Zawadzka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009; 166-189
- [30] Kharasch E.D., Hoffer C., Altuntas T.G., Whittington D.: Quinidine as a probe for the role of p-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl. *J. Clin. Pharmacol.*, 2004; 44: 224-233
- [31] King M., Su W., Chang A., Zuckerman A., Pasternak G.W.: Transport of opioids from the brain to the periphery by P-glycoprotein: peripheral actions of central drugs. *Nat. Neurosci.*, 2001; 4: 268-274
- [32] Köck K., Brouwer K.L.: A perspective on efflux transport proteins in the liver. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2012; 92: 599-612
- [33] Kocot-Kępska M., Przeklasa-Muszyńska A., Dobrogowski J.: Zastosowanie leków znieczulenia miejscowego w leczeniu bólu – stan wiedzy na rok 2014. *Terapia*, 2014; 303: 20-28
- [34] König J., Müller F., Fromm M.F.: Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol. Rev.*, 2013; 65: 944-966
- [35] Kosharsky B., Almonte W., Shaparin N., Pappagallo M., Smith H.: Intravenous infusions in chronic pain management. *Pain Physician*, 2013; 16: 231-249
- [36] Kotlińska-Lemieszek A.: Ból u pacjenta z chorobą nowotworową – leczenie zazwyczaj skuteczne, ale nie zawsze. Z czego wynikają główne trudności? *Med. Paliat.*, 2009; 1: 11-21
- [37] Kotlińska-Lemieszek A., Deskur-Śmielecka E., Kluziak M., Piotrowska W., Łuczak J.: Leczenie bólów nowotworowych-w oparciu o aktualną wiedzę. *Now. Lek.*, 2011; 80: 22-31
- [38] Leppert W.: Miejsce oksykodonu/naloksonu w leczeniu bólu przewlekłego. *Wsp. Onkol.*, 2013; 17: 128-133
- [39] Löscher W., Potschka H.: Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx*, 2005; 2: 86-98
- [40] Magiera M.W., Strzelecki L.: Hiperalgezia opioidowa – praktyczny problem w terapii bóluu chorych na nowotwory. *Med. Paliat.*, 2013; 5: 88-92
- [41] Martinez M., Modric S., Sharkey M., Troutman L., Walker L., Mealey K.: The pharmacogenomics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2008; 31: 285-300
- [42] Mashayekhi S.O., Sattari M.R., Routledge P.A.: Evidence of active transport involvement in morphine transport via MDCKII and MDCK-PGP cell lines. *Res. Pharm. Sci.*, 2010; 5: 99-106
- [43] Mazur C.S., Marchitti S.A., Dimova M., Kenneke J.F., Lumen A., Fisher J.: Human and rat ABC transporter efflux of bisphenol A and bisphenol A glucuronide: Interspecies comparison and implications for pharmacokinetic assessment. *Toxicol. Sci.*, 2012; 128: 317-325
- [44] McCance-Katz E.F., Sullivan L., Nallani S.: Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *Am. J. Addict.*, 2010; 19: 4-16
- [45] Metcalf M.D., Rosicky A.D., Hassan H.E., Eddington N.D., Coop A., Cunningham C.W., Mercer S.L.: Opioids and efflux transporters. Part 4: Influence of N-substitution on P-glycoprotein substrate activity of noroxymorphone analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014; 24: 3592-3595
- [46] Misiółek H., Cettler M., Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J., Mayzner-Zawadzka E.: Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym – 2014. *Anest. Intens. Ter.*, 2014; 46: 235-260
- [47] Monte A.A., Heard K.J., Campbell J., Hamamura D., Weinshilboum R.M., Vasiliou V.: The effect of CYP2D6 drug-drug interactions on hydrocodone effectiveness. *Acad. Emerg. Med.*, 2014; 21: 879-885
- [48] Nooter K., Herweijer H.: Multidrug resistance (mdr) genes in human cancer. *Br. J. Cancer*, 1991; 63: 663-669
- [49] Ott M., Fricker G., Bauer B.: Pregnane X receptor (PXR) regulates P-glycoprotein at the blood-brain barrier: functional similarities between pig and human PXR. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 329: 141-149
- [50] Ouzzine M., Gulberti S., Ramalanjaona N., Magdalou J., Fournel-Gigleux S.: The UDP-glucuronosyltransferases of the blood-brain barrier: their role in drug metabolism and detoxication. *Front. Cell. Neurosci.*, 2014; 8: 349
- [51] Projean D., Morin P.E., Tu T.M., Ducharme J.: Identification of CYP3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450 s responsible for morphine N-demethylation in human liver microsomes. *Xenobiotica*, 2003; 33: 841-854
- [52] Romsicki Y., Sharom F.J.: The ATPase and ATP-binding functions

of P-glycoprotein. Modulation by interaction with defined phospholipids. *Eur. J. Biochem.*, 1998; 256: 170-178

[53] Scotto K.W, Egan D.A.: Transcriptional regulation of MDR genes. *Cytotechnol.*, 1998; 27: 257-269

[54] Shugarts S., Benet L.Z.: The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. *Pharm. Res.*, 2009; 26: 2039-2054

[55] Sleight J., Harvey M., Voss L., Denny B.: Ketamine - more mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anaesth. Crit. Care*, 2014; 4: 76-81

[56] Smith H.S.: Opioid metabolism. *Mayo Clin. Proc.*, 2009; 84: 613-624

[57] Somogyi A.A., Barratt D.T., Collier J.K.: Pharmacogenetics of opioids. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2007; 81: 429-444

[58] Staud F., Pavek P.: Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *Int. J. Bioch. Cell Biol.*, 2005; 37: 720-725

[59] Steinhilber D., Schubert-Zsilavecz M., Hermann J.R.: *Chemia medyczna*. Medpharm Polska, Wrocław 2012

[60] Su W., Pasternak G.W.: The role of multidrug resistance associated protein in the blood-brain barrier and opioid analgesia. *Synapse*, 2013; 67: 609-619

[61] Subrahmanyam V., Renwick A.B., Walters D.G., Young P.J., Price R.J., Tonelli A.P., Lake B.G.: Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.*, 2001; 29: 1146-1155

[62] Suzuki T., Miyata M., Zaima C., Furuishi T., Fukami T., Kugawa F., Tomono K.: Blood-brain barrier transport of naloxone does not involve P-glycoprotein-mediated efflux. *J. Pharm. Sci.*, 2010; 99: 413-421

[63] Tournier N., Declèves X., Saubaméa B., Scherrmann J.M., Cisternino S.: Opioid transport by ATP-binding cassette transporters at the blood-brain barrier: implications for neuropsychopharmacology. *Curr. Pharm. Des.*, 2011; 17: 2829-2842

[64] van Dorp E.L., Romberg R., Sarton E., Bovill J.G., Dahan A.: Morphine-6-glucuronide: morphine's successor for postoperative pain relief? *Anesth. Analg.*, 2006; 102: 1789-1797

[65] Williams J.T., Ingram S.L., Henderson G., Chavkin C., von Zastrow M., Schulz S., Koch T., Evans C.J., Christie M.J.: Regulation of μ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol. Rev.*, 2013; 65: 223-254

[66] Wordliczek J., Dobrogowski J.: Opioidowe leki przeciwbólowe. Mechanizm działania opioidów. W: *Leczenie bólu*, red.: J. Wordliczek, J. Dobrogowski. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011, 46-65

[67] Wordliczek J., Dobrogowski J.: Interwencyjne metody leczenia bólu. Blokady układu nerwowego. W: *Leczenie bólu*, red.: J. Wordliczek, J. Dobrogowski. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011, 117-141

[68] Woron J., Dobrogowski J., Wordliczek J., Kleja J.: Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO. *Med. Dypl.*, 2011; 8: 52-61

[69] Xie J.D., Huang Y., Chen D.T., Pan J.H., Bi B.T., Feng K.Y., Huang W., Zeng W.A.: Fentanyl enhances hepatotoxicity of paclitaxel via inhibition of CYP3A4 and ABCB1 transport activity in mice. *PLoS One*, 2015; 10: e0143701

[70] Xiong J., Mao D.A., Liu L.Q.: Research progress on the role of ABC transporters in the drug resistance mechanism of intractable epilepsy. *BioMed Res. Int.*, 2015; 2015: 194541

[71] Yamada H., Ishii K., Ishii Y., Ieiri I., Nishio S., Morioka T., Oguri K.: Formation of highly analgesic morphine-6-glucuronide following physiologic concentration of morphine in human brain. *J. Toxicol. Sci.*, 2003; 28: 395-401

[72] Zong J., Pollack G.M.: Morphine antinociception is enhanced in *mdr1a* gene-deficient mice. *Pharm. Res.*, 2000; 17: 749-753

[73] Żylicz Z., Krajnik M.: Ból u chorych na nowotwór. *Farmakoterapia W: Leczenie bólu*, red.: J. Wordliczek, J. Dobrogowski. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011, 493-499

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.