

Received: 2008.12.13
Accepted: 2009.05.25
Published: 2009.06.24

Ból, analgeza, płęć

Pain, analgesia, and sex

Katarzyna Romanowska

Zakład Farmakodynamiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Istnieje coraz więcej danych w dotychczasowym piśmiennictwie światowym, dotyczących wrażliwości bólowej i analgezji u osobników obojga płci. Doniesienia te dotyczą zarówno badań na zwierzętach, jak i obserwacji poczynionych u ludzi. Złożoność tych zjawisk często sprawia trudności w interpretacji i wytyczeniu właściwych kierunków dla nowych badań. W omawianej pracy podjęto próbę przedstawienia niektórych aspektów różnic we wrażliwości bólowej i analgezji zwierząt obu płci oraz różnic stwierdzonych u pacjentów w warunkach klinicznych. Przedstawiono również główne czynniki mające według naukowców najistotniejszy wpływ na zmienność percepcji bólowej u obojga płci.

Słowa kluczowe: ból • płęć • analgeza

Summary

There is a large volume of data regarding sex differences in pain sensitivity and analgesia in both animals and in humans. It is difficult to analyze all the complex observations and find new aims for future studies. The main aspects of sex differences in sensitivity to and analgesia of experimental and clinical pain are described in this paper. The most important parameters which influence sex differences in pain perception are also presented.

Key words: pain • gender • analgesia

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=888987>

Word count: 3106

Tables: –

Figures: –

References: 63

Adres autorki: mgr Katarzyna Romanowska, Zakład Farmakodynamiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa; e-mail: kwroczyńska@wp.pl

WSTĘP

W ciągu ostatnich 30 lat rozpoznanie i zrozumienie złożonej natury bólu oraz indywidualnych różnic, które mogą wpływać na procesy nocycytywne budziło ogromne zainteresowanie. Według International Association for Study of Pain [46] ból jest nieprzyjemnym, zmysłowym i emocjonalnym odczuciem towarzyszącym istniejącemu lub zagrażającemu uszkodzeniu tkanki. Leczenie bólu wciąż stanowi poważne wyzwanie dla farmakologów i klinicystów. Ból towarzyszący chorobom przewlekłym, w przebiegu których ztraca swoje właściwości informacyjne, stanowi chorobę samą w sobie, jest również jednym z głównych objawów towarzyszącej chorobie nowotworowej. Z powodu starzenia się społeczeństwa miliony osób cierpi na choroby reumatyczne, takie jak: reumatyczne zapalenie stawów (RZS), choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) [56]. Zrozumienie procesów towarzyszących odczuwaniu bólu umożliwiłoby skuteczniejsze jego łagodzenie, tak ważne dla wielu chorych.

Ostatnio dostrzeżono szczególnie istotne znaczenie płci, determinujące indywidualne odczuwanie bólu. Oprócz tych fizjologicznych różnic w odczuwaniu bólu, przedmiotem zainteresowań badaczy stały się też różnice między osobnikami męskimi i żeńskimi w reakcji na leki przeciwbólowe. Należy zwrócić uwagę, że w badaniach nad różnicami we wrażliwości bólowej między osobnikami odmiennych płci, termin płęć można rozumieć dwojako. W piśmiennictwie anglojęzycznym istnieją dwa znaczenia terminu płęć, jedno dotyczy zwierząt a drugie ludzi. Angielskie słowo „gender”, zwykle stosowane jest w odniesieniu do ludzi i odnosi się zarówno do cech biologicznych, jak i obejmuje aspekty psychologiczne i socjologiczne. Drugie znaczenie słowa płęć (ang. sex) dotyczy jedynie cech biologicznych, znaczenie to jest częściej stosowane w odniesieniu do zwierząt [23].

Podobnie termin cykl miesięczkowy zarezerwowany jest dla kobiet z całą gamą towarzyszących mu symptomów, natomiast mówiąc o cyklu estrus, odnosimy się do cyklu rujowego zwierząt.

Na zmienność wrażliwości bólowej i analgezji ma wpływ bardzo wiele powiązanych ze sobą czynników:

- czynniki socjologiczne i kulturowe: wiek, rasa, historia rodzinna,
- czynniki psychologiczne: strach, depresja, czynniki kognitywne,
- czynniki biologiczne: uwarunkowanie genetyczne, hormonalne, behawioralne, aktywność endogennych opioidów [18].

W badaniach behawioralnych na zwierzętach czynniki socjologiczne i kulturowe oraz psychologiczne można pominąć i rozpatrywać wyłącznie różnice biologiczne, mające wpływ na wrażliwość bólową. Wylimitowanie czynników socjologicznych i kulturowych oraz psychologicznych istotnie upraszcza kompleksowe zjawisko jakim jest ból i pozwala lepiej zrozumieć fizjologiczne mechanizmy związane z odczuwaniem bólu. Oczywiście różnice we wrażliwości bólowej oceniane w kontekście cech fizjologicznych stanowią tylko skromną część wspomnianych wyżej czynników, niemniej jednak mogą one mieć istotny wpływ na leczenie bólu.

Przez wiele lat badania kliniczne prowadzono częściej na mężczyznach niż na kobietach. Działo się tak z powodu fluktuacji hormonalnych związanych z cyklem miesięczkowym [27]. Dla większości leków, w tym także dla analgetyków, liczba danych dotyczących różnic w ich działaniu u poszczególnych płci jest niezwykle skromna. W 1993 roku FDA (U.S. Food and Drug Administration), zauważyła potrzebę włączenia kobiet do wczesnych faz badań klinicznych i jednocześnie stworzyła nowe wytyczne dla nowych leków. Wytyczne te zalecają badanie wpływu cyklu miesięczkowego i okresu menopauzy na farmakokinetykę leku oraz wpływ środków antykoncepcyjnych na działanie leku [39]. Podczas gdy w badaniach klinicznych liczba danych dotyczących różnic między płciami w farmakoterapii rosła, w badaniach na zwierzętach wciąż było bardzo niewiele informacji dotyczących różnic między osobnikami męskimi i żeńskimi w działaniu leków, w tym również analgetyków. Dziś mamy więcej informacji na ten temat, ale są one wciąż niespójne. Niektórzy autorzy uważają, że różnice we wrażliwości bólowej i analgezji u płci są raczej niewielkie [7], inni z kolei podkreślają ich istotność [49]. Interesujące jest to, że oba te stanowiska mogą być prawidłowe. Zakres i kierunek badania różnic we wrażliwości bólowej i analgezji między płciami może zależeć od: rodzaju badanego bólu (np. ból eksperymentalny, kliniczny, ostry i przewlekły), od badanej populacji, a także od konkretnego zagadnienia, będącego przedmiotem badania. Należy więc postawić pytanie: Czy wykazanie różnic we wrażliwości bólowej i analgezji między płciami może mieć wpływ na diagnostykę i łagodzenie bólu.

Celem tej pracy jest przedstawienie aktualnych danych dotyczących różnic we wrażliwości bólowej i analgezji u obu płci zarówno u ludzi jak i u zwierząt.

RÓŻNICE WE WRAŻLIWOŚCI BÓLOWEJ W ANALGEZJI OBSERWOWANEJ PO ZASTOSOWANIU RÓŻNYCH OPIOIDÓW

W jedenastu z przytoczonych prac oznaczano różnice we wrażliwości bólowej stosując agonistów o powinowactwie do receptora opioidowego μ (morfinę, fentanyl, alfentanyl, buprenorfinę i DAMGO) [1,6,10,11,12,14,29,32,33,43,53]. W ośmiu z dziewięciu prac, w których badano morfinę, u samców szczura, stwierdzono silniejszą aktywność antynocycyptywną leku niż u samic. Ali i wsp. [1] nie stwierdzili różnic u poszczególnych płci w antynocycyptywności morfiny. W jednym badaniu [12] podawano alfentanyl, po którym również ujawniły się silniejsze właściwości analgetyczne u samców niż u samic. Bartok i Craft [6] nie stwierdzili różnic w analgezji po buprenorfinie i fentanylu między płciami. Natomiast Cook [14] wykazał, że istnieją różnice w działaniu antynocycyptywnym buprenorfiny w zależności od płci. Podobnie Stoffel [53] opisał istotnie silniejsze działanie buprenorfiny u samców niż u samic. DAMGO – selektywny agonista receptora μ działał silniej u samców niż u samic w teście „tail-flick” (metoda bodźca termicznego), natomiast nie stwierdzono różnic w teście „jump” (metoda bodźca elektrycznego). Przeprowadzono trzy badania dotyczące zmienności wrażliwości bólowej u płci stosując selektywnego agonistę receptora δ (DSLET, DPDPE, deltorfinę i SNC80). Po zastosowaniu DSLET w teście „tail-flick” i „jump” Kepler i wsp. [33] nie stwierdzili różnic w analgezji u płci. U samic stwierdzono silniejsze działa-

nie antynocyceptywne po zastosowaniu DPDPE w małej dawce w teście „hot-plate” [6], natomiast w tym samym eksperymencie po zastosowaniu maksymalnych dawek zarówno DPDPE, jak i deltorfina wywołały silniejszy efekt u samców w teście „hot-plate”. Nie stwierdzono różnic w działaniu DPDPE i deltorfina w teście „tail-withdrawal” [6]. Po podaniu SNC80 silniejszą analgezję zaobserwowano u samic w teście „hot-plate” i „tail-withdrawal”.

Różnice w działaniu analgetycznym agonistów o powinowactwie do receptora kappa (U69,593, bremazocyna, PU50488H, asimadolina) przeprowadzono w kilku badaniach [6,9,31]. W doświadczeniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono u samic silniejsze działanie analgetyczne, natomiast u myszy takich różnic nie stwierdzono.

W naszym laboratorium również prowadzono badania nad różnicami we wrażliwości bólowej u poszczególnych płci. Wykazano większą wrażliwość bólową u samic w porównaniu z samcami szczura oraz silniejsze działanie analgetyczne morfiny i buprenorfiny u samców szczura w porównaniu z samicami [60].

Różnice we wrażliwości bólowej w analgezji obserwowanej po zastosowaniu różnych typów stymulacji bólowej

Badania na zwierzętach porównujące działanie antynocyceptywne analgetyków w zależności od płci, wykazały dodatkowy wpływ na analgezję w zależności od rodzaju bodźca bólowego [6,9,33]. Stwierdzono, że w analgezji wywołanej środkami wykazującymi powinowactwo do wszystkich typów receptora opioidowego, istnieją zależności od rodzaju stymulacji bólowej. Środek o właściwościach agonistycznych do receptora μ -DAMGO wykazał działanie zależne od płci w teście „tail-flick”, natomiast brak takiej zależności w teście „jump” [33].

Wpływ gonadektomii na analgetyczne właściwości opioidów

Przeprowadzono badania nad wpływem gonadektomii lub owariektomii na antynocycepcję opioidów [1,11,13,29,32,33,53]. U samców szczurów dane dotyczące wpływu gonadektomii na działanie analgetyków są sprzeczne. Kepler i wsp. [32] oraz Cicero [13] wykazali, że antynocycepcja po morfinie jest obniżona, podczas gdy Ali i wsp. [1] zaobserwował odwrotne zmiany. Niektórzy autorzy nie stwierdzili zmian po morfinie [11], DAMGO i DSLET [33]. Dane dotyczące wpływu gonadektomii u samic na analgezję opioidami są również niejednoznaczne. Wyniki uzyskane w trzech pracach [5,29,32] wskazują, że antynocyceptywne działanie morfiny osłabia się u zwierząt po owariektomii. Przeciwnie spostrzeżenia opisują Ali i wsp. [1]. W dwóch badaniach nie zaobserwowano różnic po owariektomii w analgezji po morfinie [11] oraz po DAMGO i DSLET [33]. Połowa eksperymentów przeprowadzona była z zastosowaniem podskórnej drogi podania. Kepler i wsp. [32,33] podawali opioid do komory bocznej mózgu, a Dawson-Basoa i Gintzler [16] podali drogą dordzeniową. Tylko pięć prac oceniało różnice u poszczególnych płci z zastosowaniem środków analgetycznych o selektywnych właściwościach względem receptora opioidowego [6,9,16,31,33].

RÓŻNICE WE WRAŻLIWOŚCI BÓLOWEJ I ANALGEZJI U LUDZI

W 2000 roku Miaskowski i wsp. [40] przedstawili przegląd doniesień na temat różnic w analgezji u ludzi. W osiemnastu omawianych badaniach wzięło udział 2055 pacjentów (1041 kobiet i 1014 mężczyzn). W dziesięciu z osiemnastu badań mężczyźni (n=959) zażywali więcej analgetyków w leczeniu bólu pooperacyjnego niż kobiety (n=953). Mężczyźni stosowali więcej heroiny (5 badań; 28 mężczyzn i 21 kobiet), fentanylu (jedno badanie; 13 mężczyzn i 17 kobiet) i morfiny (cztery badania; 918 mężczyzn, 915 kobiet) niż kobiety. W tych opracowaniach mężczyźni zażywali średnio $d=2,4$ razy więcej opioidów niż kobiety (gdzie $1,1 < d < 5,5$). Zestawienie przedstawione przez Miaskowski potwierdza istnienie różnic w działaniu opioidów między płciami (dimorfizm płciowy).

Badanie różnic we wrażliwości bólowej i analgezji u ludzi jest złożone ze względu na różnorodność czynników jakie wpływają na mężczyzn i kobiety. Czynniki socjologiczne i psychologiczne mają istotne znaczenie w odczuwaniu bólu, często silniejsze niż czynniki biologiczne, nie tylko w warunkach klinicznych [57], ale również w badaniach laboratoryjnych [50,59]. W badaniach przeprowadzonych w 2007 roku przez Aslaksena [3] stwierdzono, że na wartość progę bólowego u mężczyzn istotny wpływ ma płęć. Gdy ból zadawała kobieta mężczyźni wykazywali mniejszą wrażliwość bólową, natomiast nie zaobserwowano takiej zależności u kobiet. Autor podkreśla wpływ czynników psychologicznych na wrażliwość bólową u ludzi, związanych z tradycyjną rolą mężczyzny. Większość badaczy starała się oceniać wpływ jednego czynnika na wrażliwość bólową i analgezję u płci, na przykład wiek, nastrój, stan zdrowia, stosowane leki i inne. Bardzo dużo uwagi, podobnie jak na badaniach na zwierzętach, skupiono na wpływie gospodarki hormonalnej na wrażliwość bólową. Pewną uwagę skupiono również na wpływie egzogennych hormonów na wrażliwość bólową. Stwierdzono niższy próg bólowy po stymulacji elektrycznej w grupie kobiet stosujących doustną antykoncepcję w porównaniu z kobietami niestosującymi hormonów. Natomiast u kobiet przyjmujących środki antykoncepcyjne nie zaobserwowano różnic we wrażliwości bólowej w poszczególnych fazach cyklu miesiączkowego [54]. Goolkasian [22] stwierdził, że kobiety niestosujące doustnej antykoncepcji wykazują mniejszą wrażliwość na bodziec termiczny niż mężczyźni i są bardziej wrażliwe na ból w fazie jajeczkowania. Kobiety stosujące środki antykoncepcyjne nie różniły się we wrażliwości bólowej od mężczyzn i nie wykazywały różnic we wrażliwości na bodźce nocyceptywne w trakcie trwania cyklu miesiączkowego.

Badania epidemiologiczne wykazują [28], że u zdrowych kobiet ból i jego inne symptomy jest odczuwany silniej w fazie lutealnej (przed miesiączką). Wyniki tych doświadczeń potwierdzają fakt zwiększenia stosowania analgetyków dostępnych bez recepty w okresie przed miesiączką [25].

Dowodem na wpływ estrogenu na wrażliwość bólową jest częstość i intensywność występowania migren u kobiet. Migreny pojawiają się najczęściej począwszy od okresu dojrzewania, nasilają się w okresie reprodukcyjnym, a zmniejsza się ich częstotliwość i dokuczliwość po menopauzie. Dodatkowo, ponad 80% kobiet cierpiących na

powtarzające się migreny, stwierdziło ustąpienie objawów w trzecim trymestrze ciąży [38].

Różnice w działaniu opioidów u poszczególnych płci opisał m.in. Sarton i wsp. [51]. Oceniali oni analgezę po morfynie u dziesięciu zdrowych mężczyzn i dziesięciu zdrowych kobiet, stosując model bólu oparty na bodźcu elektrycznym. Naukowcy stwierdzili różnice w farmakodynamice opioidu. U kobiet morfina wywołała większą analgezę, ale jej działanie pojawiło się później i utrzymywało się dłużej. Zespół ten zaobserwował również pod wpływem morfiny silniejszą depresję układu oddechowego u kobiet niż u mężczyzn. Zacny [61] badał różnice w analgezji morfynowej, petydynowej i hydromorfanowej u płci stosując dwa modele bólowe z zastosowaniem bodźca mechanicznego „pressor” i termiczno-mechanicznego „cold pressor”. W badaniu uczestniczyło 16 zdrowych mężczyzn i 15 zdrowych kobiet. W teście „pressor” nie zaobserwowano różnic w analgezji między kobietami a mężczyznami po zastosowaniu każdego z leków, natomiast w teście „cold pressor” analgeza była silniejsza u kobiet. Bez względu na zastosowane rodzaje testów, stwierdzono również różnice w działaniach niepożądanych; kobiety zgłaszały silniejsze nudności i wymioty.

MECHANIZMY NOCYCEPCJI I ANALGEZJI ZALEŻNE OD PŁCI

Charakterystyczne dla płci stężenia hormonów płciowych we krwi, uwarunkowania genetyczne, przewodzenie bodźców bólowych w ośrodkowym układzie nerwowym, czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, a także psychologiczno-socjologiczne są uważane za potencjalne mechanizmy różnic we wrażliwości bólowej i analgezji opioidowej u płci. Każdy z tych aspektów stanowił przedmiot zainteresowania badaczy i jest opisany w piśmiennictwie.

1. Hormony płciowe

Mimo że wpływ hormonów płciowych na analgezę był opisywany niejednokrotnie [5] w eksperymentach na zwierzętach, u ludzi takie badania stwarzają poważny etyczny problem. Badania te często wiążą się z przeprowadzeniem gonadektomii, lub podawaniem męskich hormonów osobnikowi żeńskiemu i odwrotnie.

Fillingham i Ness [20] wnioskuje, że wysoki poziom estrogenu jest związany z obniżeniem poziomu analgezji wywołanej opioidami u samic. W oparciu o eksperymenty na gryzoniach w różnych fazach cyklu rujowego, a także podczas „hormonalnej terapii zastępczej” lub po przeprowadzeniu gonadektomii, sugeruje się możliwość wiązania aktywności steroidowych hormonów płciowych z różnicami w analgezji opioidowej. Cicero w swoich badaniach [13] wykazał, że kastracja w wieku neonatalnym istotnie obniża analgezę po morfynie u samców szczura, natomiast w wyniku podawania testosteronu samicom szczura analgeza po morfynie nasila się. Takie badania z oczywistych powodów, jedynie w ograniczony sposób mogą być obserwowane u ludzi.

Istnieje związek między poziomem estrogenu a odczuwaniem bólu. Jednakże miejsce działania tych hormonów i ich wpływ na przekazywanie bólowe nie są do końca pew-

ne [2]. U kobiet cierpiących na bóle, w niektórych fazach cyklu miesięczkowego zmienia się intensywność odczuwania bólu [26]. W okresie przedmiesiączkowym, w ataku migreny, estrogen może obniżyć odpowiedź komórek mięśniowych na noradrenalinę oraz zmodyfikować wytwarzanie wielu naczynioaktywnych substancji, takich jak prostacyklina czy tlenek azotu [2,19]. Symptomy fibromialgii zmniejszają się w trakcie cyklu miesięczkowego. W fazie lutealnej, gdy poziom estrogenu jest jeszcze względnie wysoki a progesteron osiąga maksymalne stężenie, zwiększa się poziom bólu, odczuwanie stresu i depresji [35].

2. Czynniki genetyczne

W 1999 roku Benjamin Kest [34] przeprowadził badanie porównujące wrażliwość bólową samic i samców 11 wśobnych szczepów myszy. Badanie wrażliwości bólowej przeprowadzone było za pomocą termicznej metody wyszarpięcia ogona przy temperaturze 49°C oraz po podaniu nadrdzeniowo morfiny. W badaniu tym większość szczepów nie wykazała różnic we wrażliwości bólowej w zależności od płci. Z 11 u 3 szczepów samice wykazywały większą wrażliwość na bodziec bólowy niż samce. Po podaniu morfiny u 4 szczepów zaobserwowano istotne różnice w działaniu leku u zwierząt odmiennej płci. Podstawowym wnioskiem z tego doświadczenia jest istnienie różnic we wrażliwości bólowej u płci zależnym od badanej populacji czyli od genotypu.

Mogil [43,44] zidentyfikował u samic miejsce na chromosomie (quantitative trait locus – QTL) związane z działaniem opioidów o powinowactwie do receptora κ. U samców nie znalazł tego miejsca. Zauważył, że gen receptora melanokortyny 1 (MC1R) jest umiejscowiony w tym właśnie rejonie chromosomu. Obecność dwóch alleli genu *MC1R* jest związana z istotnym zwiększeniem działania analgetycznego pentazocyny u kobiet, natomiast genotyp z *MC1R* nie wpływa na analgezę u mężczyzn. Jest to pierwsze odkrycie dotyczące zależnego od płci wpływu genotypu na analgezę opioidową u ludzi.

3. Farmakokinetyka i farmakodynamika

Część naukowców badających zjawiska analgezji na szczurach stwierdziła wyższy poziom morfiny w mózgu u samic [15]. Odnotowano również różnice w metabolizmie morfiny między płciami [4]. Obserwacje te nie tłumaczą jednak różnic w analgezji u płci, ponieważ różnice te występują również po ośrodkowym podaniu opioidu [32,36]. Sarton [51] w badaniach u ludzi nie zaobserwował istotnych różnic w metabolizmie morfiny u kobiet i mężczyzn. Podobnie nie stwierdzono zmian w kinetyce butorfanolu po podaniu donosowym i dożylnym [52]. Okres półtrwania nalbufiny u kobiet wynosi 2,5 godziny [58] a u mężczyzn 2 [30]. Natomiast okres półtrwania pentazocyny był krótszy u kobiet (126 minut [8]) niż u mężczyzn (203 minuty [17]). Jest to zjawisko sprzeczne z obserwacją, że lek ten wywołuje silniejszą analgezę u kobiet niż u mężczyzn [21].

Mode i Gustafsson opublikowali pracę przeglądową [42] dotyczącą różnic u obojga płci w metabolizmie wątrobowym. Najważniejsze enzymy cytochromu P-450, które są charakterystyczne dla płci w wątrobie szczura to u samic 15 β-hydroksylaza a u samców 16 β-hydroksylaza. W la-

tach osiemdziesiątych ub.w. enzymy te zostały oczyszczone i sklonowane, a geny z nimi związane to kolejno *CYP2C12* i *CYP2C11*. Hormony przysadkowe, takie jak hormon wzrostu (GH), mają wpływ na metabolizm wątrobowy typu żeńskiego. Istotny jest tu odmienny sposób wydzielania GH u osobników żeńskich i męskich. Z kolei cytochrom P-450 ma charakterystyczne dla płci izoformy. Receptor GH (GHR) jest związany z Kinazą 2 Janus (JAK2). Ważnym etapem serii badań [42] były eksperymenty na szczurach z charakterystycznym dla poszczególnych płci genem *CYP* (*CYP2C12* i *CYP2C11*) i badania nad regulacją transkrypcji genu GH na tych zwierzętach. Indukowana hormonem wzrostu aktywacja JAK2 wywołała fosforylację GHR, co w efekcie obserwowano jako kaskadę sygnałów. Uznano, że występują różnice w metabolizmie GH w wątrobie między płciami.

Doświadczenia prowadzone na zwierzętach dostarczyły dowodów na istnienie zależnych od płci różnic w gęstości receptorów opioidowych w tych częściach mózgu, które charakteryzują się dimorfizmem płciowym oraz wpływie steroidowych hormonów płciowych na gęstość receptorów opioidowych [48]. U ludzi zaobserwowano [62] w pewnych częściach mózgu silniejsze wiązanie opioidów z receptorem μ u kobiet niż u mężczyzn. Ponadto wiązanie receptora μ w jądrze migdałowatym odwrotnie skorelowane ze stężeniem estrogenu u kobiet w fazie pęcherzykowej. Ból wywołał wzrost powinowactwa do receptorów μ w mózgu u mężczyzn w porównaniu z kobietami. Zjawisko to występuje prawdopodobnie wskutek wzrostu, indukowanego bólem połączenia endogennych ligandów z receptorami [63]. Badania te wskazały na większą modulację opioidów endogennych w zstępujących szlakach bólowych u samców. Autorzy również sugerują, że silniejsze powinowactwo do receptorów μ u samic może być spowodowane wzrostem odpowiedzi analgetycznej na egzogenne opioidy.

4. Ośrodkowy układ nerwowy

W różnice wrażliwości bólowej w zależności od płci zaangażowane są również receptory μ i κ znajdujące się w ośrodkowym układzie nerwowym. Sugeruje się, że pobudzenie receptorów κ może hamować skutki pobudzenia receptorów μ . To zjawisko wykazywano na samicach szczura, podając selektywnego agonistę receptora κ U69,593 do RVM. Podanie substancji istotnie zmniejszyło antynocyceptywne działanie DAMGO – swoistego agonisty receptora μ , podanego do PAG [47]. Następne ważne badanie wykazało, że ten efekt nie występuje u samic [55]. Ponadto U69,593 podane do RVM u samic wywołuje antynocycepcję, pod-

czas gdy u samców nie wywiera takiego efektu. Nie wiadomo czy ten mechanizm występuje też u ludzi, ale wykazano, że morfina i pentazocyna mogą działać synergistycznie wzmacniając analgezję [37].

Przeprowadzono badania sugerujące, że zdrowe samce mogą mieć wyższą aktywność endogennego układu opioidowego niż zdrowe samice. Badano myszy zmodyfikowane genetycznie, pozbawione genu podjednostki kanału GIRK (związanego z białkiem G), która odgrywa główną rolę w odpowiedzi neuronalnej na analgetyki, działające w powiązaniu z białkiem G (również opioidy o powinowactwie do receptorów μ , κ i δ). Kontrolną grupą w tym badaniu były myszy typu dzikiego (wild mice). Samce grupy kontrolnej są mniej wrażliwe na ostry bodziec termiczny niż samice, natomiast u zwierząt bez GIRK2 różnice we wrażliwości między płciami zostały wyeliminowane. Podobnie w grupie kontrolnej samce wykazywały silniejszą odpowiedź analgetyczną niż samice na działanie morfiny. Te różnice zniknęły u zwierząt pozbawionych GIRK2, a ponadto działanie morfiny było słabsze [41].

W przeciwieństwie do wyników badań na zwierzętach, u ludzi agonista receptora μ – morfina działa lepiej u kobiet niż u mężczyzn. W większości badań z samopodaniem opiatu przy pooperacyjnym bólu, kobiety zażywały dwa razy mniej środka niż mężczyźni. Z tych obserwacji wyciągnięto wniosek, że morfina działa silniej u kobiet niż u mężczyzn [18].

PODSUMOWANIE

W dotychczasowym piśmiennictwie dostarczono dowody na istnienie różnic we wrażliwości bólowej i analgezji u obojga płci, ale przyczyny tych zjawisk nie są do końca poznane [24,27,45,59]. Niewiele danych dotyczących różnic we wrażliwości bólowej i analgezji u ludzi wskazuje, choć niejednoznacznie, że opioidy o powinowactwie do receptora μ działają silniej u kobiet niż u mężczyzn, w przeciwieństwie do wyników badań na zwierzętach. Zgłębienie tego zjawiska pozwoliłoby lepiej wykorzystać model zwierzęcy do dalszych badań nad bólem. W zrozumieniu opisywanych wyżej mechanizmów niezbędne jest uwzględnienie wielu czynników mających istotny wpływ na zmiany we wrażliwości bólowej i analgezji, takich jak hormony płciowe, czynniki genetyczne, farmakodynamika i farmakokinetyka zastosowanych leków, czy wreszcie cała gama nieuwzględnionych w tej pracy, czynników psychologicznych i socjologicznych, które są charakterystyczne dla modeli klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ali B.H., Sharif S.I., Elkadi A.: Sex differences and the effect of gonadectomy on morphine-induced antinociception and dependence in rats and mice. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1995; 22: 342–344
- [2] Aloisi A.M., Bonifazi M.: Sex hormones, central nervous system and pain. *Horm. Behav.*, 2006; 50: 1–7
- [3] Aslaksen P.M., Myrbakk I.N., Høifødt R.S., Flaten M.A.: The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. *Pain*, 2007; 129: 260–268
- [4] Baker L., Ratka A.: Sex-specific differences in levels of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine antinociception in rats. *Pain*, 2002; 95: 65–74
- [5] Banerjee P., Chatterjee T.K., Ghosh J.J.: Ovarian steroids and modulation of morphine-induced analgesia and catalepsy in female rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1983; 96: 291–294
- [6] Bartok R.E., Craft R.M.: Sex differences in opioid antinociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997; 282: 769–778
- [7] Berkley K.J.: Sex differences in pain. *Behav. Brain Sci.*, 1997; 20: 371–380
- [8] Berkowitz B.A., Asling J.H., Shnider S.M., Way E.L.: Relationship of pentazocine plasma levels to pharmacological activity in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969; 10: 320–328
- [9] Binder W., Carmody J., Walker J.: Effect of gender on anti-inflammatory and analgesic actions of two κ -opioids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000; 292: 303–309

- [10] Boyer J.S., Morgan M.M., Craft R.M.: Microinjection of morphine into the rostral ventromedial medulla produces greater antinociception in male compared to female rats. *Brain Res.*, 1998; 796: 315–318
- [11] Cicero T.J., Nock B., Meyer E.R.: Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996; 279: 767–773
- [12] Cicero T.J., Nock B., Meyer E.R.: Sex-related differences in morphine's antinociceptive activity: relationship to serum and brain morphine concentrations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997; 282: 939–944
- [13] Cicero T.J., Nock B., O'Connor L., Meyer E.R.: Role of steroids in sex differences in morphine-induced analgesia: activational and organizational effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002; 300: 695–701
- [14] Cook C.D., Barrett A.C., Roach E.L., Bowman J.R., Picker M.J.: Sex-related differences in the antinociceptive effects of opioids: importance of rat genotype, nociceptive stimulus intensity, and efficacy at the μ opioid receptor. *Psychopharmacology*, 2000; 150: 430–442
- [15] Craft R.M.: Sex differences in opioid analgesia: "from mouse to man". *Clin. J. Pain*, 2003; 19: 175–186
- [16] Dawson-Basoa M.E., Gintzler A.R.: Estrogen and progesterone activate spinal kappa-opiate receptor analgesic mechanisms. *Pain*, 1996; 64: 608–615
- [17] Ehrnebo M., Boréus L.O., Lönnroth U.: Bioavailability and first-pass metabolism of oral pentazocine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1977; 22: 888–892
- [18] Fillingim R.B.: Sex, Gender and Pain. Progress in Pain. IASP Press, Seattle, 2000
- [19] Fillingim R.B., Girdler S.S., Booker D.K., Light K.C., Harris M.B., Maixner W.: Pain sensitivity in women with premenstrual dysphoric disorder: a preliminary report. *J. Women's Health*, 1995; 4: 367–374
- [20] Fillingim R.B., Ness T.J.: Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000; 24: 485–501
- [21] Gear R.W., Gordon N.C., Heller P.H., Paul S., Miaskowski C., Levine J.D.: Gender difference in analgesic response to the δ -opioid pentazocine. *Neurosci. Lett.*, 1996; 205: 207–209
- [22] Goolkasian P.: Cyclic changes in pain perception: an ROC analysis. *Percept. Psychophys.*, 1980; 27: 499–504
- [23] Greenspan J.D., Craft R.M., LeResche L., Arendt-Nielsen L., Berkley K.J., Fillingim R.B., Gold M.S., Holdcroft A., Lautenbacher S., Mayer E.A., Mogil J.S., Murphy A.Z., Traub R.J., Consensus Working Group of the Sex, Gender, and Pain SIG of the IASP: Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*, 2007; 132(Suppl.1): S26–S45
- [24] Gutstein H.B., Akil H.: Opioid analgesics. W: Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, red.: J.G. Hardman, L.E. Limbird. McGraw-Hill, New York 2001, 569–619
- [25] Hart K.E., Hill A.L.: Generalized use of over-the-counter analgesics: relationship to premenstrual symptoms. *J. Clin. Psychol.*, 1997; 53: 197–200
- [26] Hellström B., Anderberg U.M.: Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Percept. Mot. Skills*, 2003; 96: 201–211
- [27] Holdcroft A.: Females and their variability. *Anaesthesia*, 1997; 52: 931–934
- [28] Huerta-Franco M.R., Malacara J.M.: Association of physical and emotional symptoms with the menstrual cycle and life-style. *J. Reprod. Med.*, 1993; 38: 448–454
- [29] Islam A.K., Cooper M.L., Bodnar R.J.: Interactions among aging, gender, and gonadectomy effects upon morphine antinociception in rats. *Physiol. Behav.*, 1993; 54: 45–53
- [30] Jaillon P., Gardin M.E., Lecocq B., Richard M.O., Meignan S., Blondel Y., Grippat J.C., Bergnieres J., Vergnoux O.: Pharmacokinetics of nalbuphine in infants, young healthy volunteers, and elderly patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1989; 46: 226–233
- [31] Kavaliers M., Choleris E.: Sex differences in N-methyl-D-aspartate involvement in kappa opioid and non-opioid predator-induced analgesia in mice. *Brain Res.*, 1997; 768: 30–36
- [32] Kepler K.L., Kest B., Kiefel J.M., Cooper M.L., Bodnar R.J.: Roles of gender, gonadectomy and estrous phase in the analgesic effects of intracerebroventricular morphine in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1989; 34: 119–127
- [33] Kepler K.L., Standifer K.M., Paul D.: Gender effects and central opioid analgesia. *Pain*, 1991; 45: 87–94
- [34] Kest B., Wilson S.G., Mogil J.S.: Sex differences in supraspinal morphine analgesia are dependent on genotype. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999; 289: 1370–1375
- [35] Korszun A., Young E.A., Engleberg N.C., Masterson L., Dawson E.C., Spindler K., McClure L.A., Brown M.B., Crofford L.J.: Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J. Rheumatol.*, 2000; 27: 1526–1530
- [36] Krzanowska E.K., Ogawa S., Pfaff D.W., Bodnar R.J.: Reversal of sex differences in morphine analgesia elicited from the ventrolateral periaqueductal gray in rats by neonatal hormone manipulations. *Brain Res.*, 2002; 929: 1–9
- [37] Levine J.D., Gordon N.C.: Synergism between the analgesic actions of morphine and pentazocine. *Pain*, 1988; 33: 369–372
- [38] Martin V.T., Behbehani M.: Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part 2. *Headache*, 2006; 46: 365–386
- [39] Merkatz R.B., Temple R., Subel S., Feiden K., Kessler D.A.: Women in clinical trials of new drugs. A change in Food and Drug Administration policy. The Working Group of Women in Clinical Trials. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 292–296
- [40] Miaskowski C., Gear R.W., Levine J.D.: Sex-related differences in analgesic responses. W: Sex, Gender and Pain, Progress in pain research and management, vol. 17, red.: R.B. Fillingim. IASP Press, Seattle, 2000
- [41] Mitrovic I., Margeta-Mitrovic M., Bader S., Stoffel M., Jan L.Y., Basbaum A.I.: Contribution of GIRK2-mediated postsynaptic signaling to opiate and alpha 2-adrenergic analgesia and analgesic sex differences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 271–276
- [42] Mode A., Gustafsson J.A.: Sex and the liver – a journey through five decades. *Drug Metab. Rev.*, 2006; 38: 197–207
- [43] Mogil J.S., Chesler E.J., Wilson S.G., Juraska J.M., Sternberg W.F.: Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000; 24: 375–389
- [44] Mogil J.S., Wilson S.G., Chesler E.J., Rankin A.L., Nemmani K.V., Lariviere W.R., Groce M.K., Wallace M.R., Kaplan L., Staud R., Ness T.J., Glover T.L., Stankova M., Mayorov A., Hruba V.J., Grisel J.E., Fillingim R.B.: The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 4867–4872
- [45] Nakanishi Y., Kamijo R., Takizawa K., Hatori M., Nagumo M.: Inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) suppressed the proliferation and differentiation of human leukaemia cell lines. *Eur. J. Cancer*, 2001; 37: 1570–1578
- [46] Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 1979; 6: 249
- [47] Pan Z.Z.: mu-Opposing actions of the kappa-opioid receptor. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1998; 19: 94–98
- [48] Quinones-Jenab V., Jenab S., Ogawa S., Inturrisi C., Pfaff D.W.: Estrogen regulation of mu-opioid receptor mRNA in the forebrain of female rats. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1997; 47: 134–138
- [49] Riley J.L. III, Robinson M.E., Wise E.A., Price D.D.: A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*, 1999; 81: 225–235
- [50] Robinson M.E., Gagnon C.M., Riley J.L. III, Price D.D.: Altering gender role expectations: effects on pain tolerance, pain threshold, and pain ratings. *J. Pain*, 2003; 4: 284–288
- [51] Sarton E., Olofsen E., Romberg R., den Hartigh J., Kest B., Nieuwenhuijs D., Burm A., Teppema L., Dahan A.: Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 2000; 93: 1245–1254
- [52] Shyu W.C., Morgenthien E.A., Pittman K.A., Barbhuiya R.H.: The effects of age and sex on the systemic availability and pharmacokinetics of transnasal butorphanol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1994; 47: 57–60
- [53] Stoffel E.C., Ulibarri C.M., Folk J.E., Rice K.C., Craft R.M.: Gonadal hormone modulation of mu, kappa, and delta opioid antinociception in male and female rats. *J. Pain*, 2005; 6: 261–274
- [54] Tedford W.H., Warren D.E., Flynn W.E.: Alteration of shock aversion thresholds during the menstrual cycle. *Percept. Psychophys.*, 1977; 21: 193–196
- [55] Tershner S.A., Mitchell J.M., Fields H.L.: Brainstem pain modulating circuitry is sexually dimorphic with respect to mu and kappa opioid receptor function. *Pain*, 2000; 85: 153–159
- [56] Unruh A.M.: Gender variations in clinical pain experience. *Pain*, 1996; 65: 123–167
- [57] Wetherby M.M.: Fluctuations of pain and the menstrual cycle in rheumatoid arthritis. Thesis, Florida State University, 1995

- [58] Wilson S.J., Errick J.K., Balkon J.: Pharmacokinetics of nalbuphine during parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1986; 155: 340–344
- [59] Wise E.A., Price D.D., Myers C.D., Heft M.W., Robinson M.E.: Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain*, 2002; 96: 335–342
- [60] Wroczynska K., Makulska-Nowak H.E.: Antinociception activity in rat estrous cycle stages after morphine treatment. *FEBS J.*, 2006; 273: 286(PP-776)
- [61] Zacny J.P.: Gender differences in opioid analgesia in human volunteers: cold pressor and mechanical pain. *NIDA Research Monograph.*, 2002; 182: 22–23
- [62] Zubieta J.K., Dannals R.F., Frost J.J.: Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am. J. Psychiatry*, 1999; 156: 842–848
- [63] Zubieta J.K., Smith Y.R., Bueller J.A., Xu Y., Kilbourn M.R., Jewett D.M., Meyer C.R., Koeppe R.A., Stohler C.S.: μ -opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 5100-5107

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.