

je zde exprimován ve dvou izoformách – MOR1 a MOR1D. Izoforma MOR1 po navázání μ -agonisty zprostředkuje analgezii. Izoforma MOR1D je koexprimována s receptorem pro polypeptid uvolňující gastrin (GRP, gastrin-releasing peptide) a utváří tak heteromer MOR1D-GRPR, který je odpovědný za přenos signalizace pruritu [19]. Objev tohoto heteromeru se stal důkazem, že svědění vyvolané opioidy je aktivní proces, nikoliv pouze pasivní děj vyvolaný potlačením bolesti. Otázkou zůstává, jaký význam takovéto receptory pro člověka mají. Ozřejnění uvedeného mechanismu nám současně vysvětluje způsob účinku opioidních antagonistů v léčbě pruritu. Výhradní opioidní antagonisté jako naloxon či naltrexon, ale i smíšené agonisté-antagonisté jako nalbupin jsou neefektivnější cestou, jak opioidy indukovaný pruritus léčit. Bohužel, zcela očekávaně, za cenu současného potlačení či zrušení analgetického účinku. Jsou však popisovány i studie, kdy naloxon podávaný v kontinuální infuzi v nízkodávkovém schématu byl dostatečně efektivní v léčbě i prevenci pruritu a zároveň neměl vliv na analgezii [20, 21].

Druhým mechanismem, nezávislým na opioidních receptorech, je schopnost morfinu aktivovat serotoninové 5-HT₃ receptory. Děje se tak pravděpodobně přímo v zadních rožích míšních a v nucleus spinalis nervi trigemini. Vysoká koncentrace těchto receptorů (a stejně tak i MOR) v této oblasti je pak odpovědná za projevy svědění nejčastěji právě v senzorické inervační oblasti nervus trigeminus. Výše uvedený mechanismus vzniku by pak vysvětloval i způsob účinku 5-HT₃ antagonistů, jako jsou ondansetron, granisetron či dolasetron, v prevenci a léčbě pruritu. Podání ondansetronu významně snižuje nejen závažnost opioidy indukovaného pruritu, ale i jeho incidenci. A stejně působí i na incidenci a závažnost nevolnosti a zvracení [22]. Jako klíčové se zdá správné načasování podání 5-HT₃ antagonistů v závislosti na typu použitého opioidu, a to tak, aby 5-HT₃ antagonisté dosáhli receptorů dříve

než podaný opioid [17]. Poněkud rozdílně oproti zažitým postupům administrace ondansetronu spíše před koncem operačního výkonu je zde ke zvážení jeho podání v rámci premedikace při předpokladu aplikace spinálních opioidů lipofilních a nejpozději ihned po aplikaci opioidu hydrofilního [17]. S ohledem na výše uvedené je podávání 5-HT₃ antagonistů doporučováno mnohými autory jako standardní prevence opioidy indukovaného pruritu [18]. Intravenózní podání ondansetronu v dávce 4–8 mg je efektivní pro prevenci i léčbu opioidy indukovaného pruritu.

Třetím mechanismem je již zmíněné demaskování pruritu při tišení bolesti. Neuroanatomie pruritu a bolesti je úzce spjatá. Škodlivé stimuly (tepelné, mechanické, chemické a elektrické) jsou schopny inhibovat svědění [18]. Jejich odstranění pak vede k odhalení pruritu. Dle současných poznatků by mělo k inhibici svědění docházet hned na několika úrovních. Hypotéza amerických autorů publikovaná v časopise Cell říká, že se signál z pruriceptivních subpopulací neuronů spinálních ganglií přepojuje v zadních rožích míšních nejen na neurony spinothalamického traktu (STT), ale též na inhibiční interneurony (Obr. 4) [23]. Stejně se přepojují i vlákna vedoucí nociceptivní podněty. Současná aktivace inhibičního interneuronu pruriceptivním i nociceptivním podnětem je dostatečným podnětem k vyvolání inhibice STT. Zároveň má na inhibici vliv i zapojení sestupných drah z periaqueductální šedi a další méně probádané děje na segmentálních úrovních míchy [23]. Právě opioidy zprostředkované oslabení této inhibice vede k disinhibici pruriceptivních signálů [18].

Celý mechanismus opioidy indukovaného pruritu však stále není plně objasněn. Výše uvedené jsou jen základní nehistaminergní procesy, které jsou pak vzájemně modulovány. Vliv má pravděpodobně i řada dalších dějů na periferní, spinální a supraspinální úrovni.

Obr. 4. Schéma modelu inhibice pruriceptivních neuronů spinothalamického traktu (STT) škrábáním. (a) Pruriceptivní podněty aktivují neurony spinálního ganglia, informace se přepojuje v zadním míšním rohu a stoupá STT. Sestupná modulace pravděpodobně vychází z neuronů periaqueductální šedi. (b) Inhibice STT současnou aktivací inhibičního interneuronu (černě) podněty z pruriceptivních a nociceptivních vláken. Volně podle Steve Davidson [23]

