

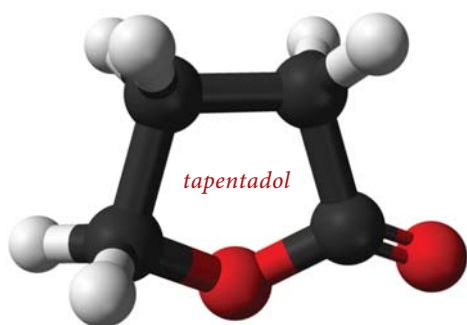
NOVÉ PERSPEKTIVY V LÉČBĚ BOLESTI



MUDR. JIŘÍ SLÍVA, PH.D.

ÚSTAVY FARMAKOLOGIE 2. A 3. LF UK, PRAHA

Podobně jako u jiných onemocnění, i v léčbě bolesti se farmakoterapie plynule rozvíjí a v úzké návaznosti na základní výzkum jsou v různé fázi klinického testování látky s mnohdy inovativním mechanismem účinku.



Jedná se především o agonisty opioidních receptorů, modulatory kanabinoidních receptorů, antagonisty NMDA (N-methyl-D-aspartátových) receptorů, inhibitory proteinkináz, modulatory iontových kanálů, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

či noradrenalinu, adenosinové agonisty, modulatory cytokinů, AMPA antagonisty, agonisty nikotinových receptorů, agonisty receptorů TRPV1, modulatory GABA, antagonisty cholecystokininu (např. devazepid), proteinové prekursory (např. prosaptid aj.) či duální inhibitory iNOS/nNOS. V následujícím textu budou zmíněny ty, o kterých se domníváme, že jsou velmi nadějně ve smyslu uvedení do klinické praxe ve snaze dosáhnout lepší terapeutické odpovědi. Třebaže s využitím antagonistů NMDA receptorů se setkáváme i v jiných oblastech (mementin u demence Alzheimerova typu, dextromethorphan jako anti-tusikum či ketamin jako anestetikum apod.), předpokládá se, že nižší aktivita NMDA receptorů působí neuroprotektivně. Klinicky testována je proto např. intranasální aplikace ketaminu či fixní kombinace dextromethorphanu a chinidinu, látky známé jako antiarytmikum Ia třídy, avšak současně zpomalující přirozenou biodegradaci dextromethorphanu, který by tak měl mj. tlumit diabetickou neuropatickou bolest. Podobné účinky jako dextromethorphan by měla mít i látka prozatím neoznačovaná jako GT 3381 či perzinfotel, jež selektivně antagonizuje účinky glutamátu. S cílem nabídnout pacientům antagonistu NMDA receptorů s vysokým terapeutickým indexem (tzn. s výrazným terapeutickým účinkem provázeným minimem nežádoucích účinků) je vyvíjen antagonist NR2B podtypu NMDA receptorů, preferenčně lokalizového v předním mozku (např. traxoprodil). Nemalá pozornost je upírána na blokátory sodíkových kanálů, jež tlumí šíření bolestivého signálu. Zkoušeny jsou tedy s větším či menším úspěchem látky odvozené od tetrodotoxinu, známého termostabilního toxinu z východoasijské ryby *Fugu* (např. **ralfinamid** aj.).

Vděčným tématem nejen výzkumu, ale i plamenných diskusí se opakovaně stávají agonisté kanabinoidních receptorů. Zatímco jejich účinnost byla poměrně spolehlivě prokázána ve studiích využívajících animální model, u pacientů trpících bolestí jsou výsledky spíše heterogenní. Přesto je velmi pravděpodobné, že v blízké budoucnosti bude přípravek s tímto mechanismem účinku uveden do klinické praxe v indikaci léčby bolesti.

Analogický účinek jako antidepresiva IV. generace (tj. např. duloxetin), duálně blokující zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu, má látka **bicifadin**. Zatímco tramadol působí stejným mechanismem, avšak větší část účinku spočívá ve stimulaci opioidních mí-receptorů, nová molekula **tapentadol** působí pouze jako agonista mí-receptorů a inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu.

Vyvíjeny jsou samozřejmě i nové lékové formy stávajících léčivých látek, jež by měly nabídnout snadnější vpravení léčiva do organismu, a tedy rychlejší a spolehlivější úlevu od bolesti. Příkladem mohou být injekce kapsaicinu oproti stávajícím topickým formám (v ČR náplasti Qutenza), náplasti s obsahem lokálního anestetika (**bupivacainu** či **lidokainu** aj.) či využití nových izomerů, např. **zucapsaicinu** (civamid) aj. Do lokální formy, krému, proniká i tricyklické antidepresivum **amitriptylin** ve fixní kombinaci s již výše zmíněným **ketaminem**. Vyloučit jistě nelze ani rozšiřování stávajícího indikačního portfolia některých dnes běžně užívaných antikonvulziv (v ČR nově např. **ziconotid** v přípravku Prialt) či antidepresiv.

Závěrem jistě nemůžeme nezpomenout nově dostupné lékové formy fentanylu, který je díky rozličným cestám podání (formy sublinguální, bukalní či nasální) v současné době velkým hitem v léčbě průlomové bolesti, neboť farmakokinetické vlastnosti té či oné formy velmi dobře kopírují průběh průlomové bolesti.^{1,2} Průlomová bolest je přitom v typickém případě charakterizována rychlým a nečekaným začátkem s dosažením maximální intenzity do 3 minut. Vedle rychlého rozvoje je pro ni typická velká intenzita a trvání obvykle nepřesahující 30 minut s výskytem 1–4krát za den. Její léčba tudíž spočívá v aplikaci krátkodobě působícího analgetika s velmi rychlým nástupem účinku, spíše než v užívání opioidů „around-the-clock“, které bylo donedávna běžným terapeutickým opatřením.

Novinkou z poslední doby je též boj proti obstipaci navozené chronickým užíváním opioidů. Jde především o aplikaci **methylnaltrexonu** (Relistor), jež antagonizuje působení opioidů na své receptory ve střevě, či o fixní kombinaci **oxykodonu** s **naloxonem** (Targin), kdy naloxon působí analogicky ve střevě, ovšem vzhledem k intenzivnímu efektu prvního průchodu játry nikterak neovlivňuje míru dosažení analgezie. Aktuálně registrována je v léčbě migrény molekula telcagepantu, jež působí antagonisticky na CGRP (calcitonin gene-related peptide).

Literatura

1. Dronev J, Riley J. Recent advances in the use of opioids for cancer pain. *J Pain Res* 2009;2:135–55.
2. Darwish M, Kirby M, Jiang JG, Tracewell W, Robertson P, Jr. Bioequivalence following buccal and sublingual placement of fentanyl buccal tablet 400 microg in healthy subjects. *Clin Drug Investig* 2008;28:1–7.

Obrázek molekuly: www.ask.com