

W poszukiwaniu lepszego analgetyku: zastosowanie związków wielofunkcyjnych w patologii wywołanej uszkodzeniem celem zwiększenia efektywności analgezji przy jednoczesnym wyeliminowaniu skutków niepożądanych

Building a better analgesic: multifunctional compounds that address injury-induced pathology to enhance analgesic efficacy while eliminating unwanted side effects.

Largent-Milnes, T. M., Brookshire, S. W., Skinner, D. P., Hanlon, K. E., Giuvelis, D., Yamamoto, T., ... Vanderah, T. W.

J Pharm Exp Ther, 2013, 347(1), 7–19. doi:10.1124/jpet.113.205245

Autor omówienia Joanna Starnowska

Leczenie bólu chronicznego wciąż pozostaje wyzwaniem terapeutycznym pomimo szerokiego wyboru i dostępności analgetyków. Agoniści receptorów opioidowych, do których należy morfina, stanowią powszechnie uznany standard w uśmierzaniu bólu ostrego o różnej etiologii. Chroniczne stosowanie tych analgetyków wiąże się jednak z możliwością rozwoju tolerancji i ryzykiem fizycznego uzależnienia, a współwystępujące efekty niepożądane, zarówno psychiczne (depresja, niepokój) jak i fizyczne, zwłaszcza ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia) znacząco obniżają jakość życia pacjenta. Tym samym wciąż aktualnym problemem badawczym pozostaje opracowanie terapii, która byłaby efektywna w uśmierzaniu bólu, a jednocześnie pozbawiona wyżej wymienionych wad i zagrożeń towarzyszących chronicznemu stosowaniu leków przeciwbólowych.

Ciekawym i obiecującym kierunkiem poszukiwań innowacyjnej terapii w leczeniu bólu chronicznego są badania nad związkami zawierającymi kilka grup funkcyjnych o odmiennej aktywności biologicznej. Podstawą teoretyczną do zaprojektowania takiego związku były dla autorów omawianej pracy

wcześniejsze doniesienia o zmianach biochemicznych towarzyszących przedłużonej ekspozycji na analgetyki opioidowe. Jak ustalono, stale zwiększonej ekspresji ulega wówczas receptor dla neurokininy-1 (NK₁) oraz jego agonista – substancja P (SP), neuropeptyd o działaniu probólowym uwalniany m.in. po uszkodzeniu tkanki. Uważa się, że aktywacja systemu SP-NK₁ w chronicznym podawaniu agonistów opioidowych leży u podstaw rozwoju tolerancji analgetycznej oraz występowania symptomów fizycznego uzależnienia w reakcji na związki opioidowe. Jak wykazano we wcześniejszych badaniach, podawanie szczurom antagonistów receptora NK₁ wraz z morfiną osłabia rozwój tolerancji na ten opioid; z kolei chemiczne uszkodzenie neuronów neurokininowych u gryzoni redukuje objawy fizycznego uzależnienia i symptomy odstawienia po chronicznym podawaniu opioidów. Podawanie wyłącznie antagonisty receptora NK₁ nie ma co prawda skutecznego działania przeciwbólowego (prawdopodobnie ze względu na następującą wówczas aktywację alternatywnych szlaków probólowych), co wykazano w próbach klinicznych; jednak związek o wielorakim działaniu, aktywujący receptory opioidowe i jednocześnie blokujący systemy antyopiodowe,

takie jak system SP-NK₁, może okazać się skutecznym lekiem przeciwbólowym przy zminimalizowaniu współwystępujących skutków niepożądanych.

Autorzy omawianej pracy kontynuują badania nad związkami hybrydowymi testując związek TY027 o grupach funkcyjnych agonistycznych do receptorów opioidowych μ (MOP) i δ (DOP) oraz antagonistycznych do receptora NK₁. Autorzy podkreślają, że związek ten jest biologicznie stabilny i przenika przez barierę krew-mózg, tym samym potencjalnie może znaleźć zastosowanie w terapii klinicznej. W badaniach tego związku zastosowano modele zwierzęce bólu ostrego u myszy i neuropatycznego u szczurów (podwiązanie nerwów rdzeniowych L₅/L₆ dystalnie do zwojów korzeni grzbietowych). Rozwój neuropatii mierzono w zależności od czasu testując nadwrażliwość zwierząt na bodźce termiczne i dotykowe. Działanie przeciwbólowe w bólu ostrym mierzono przy pomocy testu odsunięcia ogona w odpowiedzi na bodziec termiczny; nadwrażliwość szczurów z wykształconą neuropatią na bodziec neutralny dla zdrowych zwierząt (allodynia) mierzono testem von Frey'a poprzez nacisk skalibrowanym filamentem na spodnią część łapy po stronie uszkodzenia nerwu. Testowano także nasilenie skutków niepożądanych ze strony układu pokarmowego w chronicznym podawaniu TY027 w porównaniu z morfina: u szczurów - sprawność perystaltyki jelit drogą określania stężenia podawanego wraz z pokarmem znacznika radioaktywnego w poszczególnych odcinkach jelita, oraz u fretek - nasilenie odruchu wymiotnego w ciągu 30 min. od podania związku/morfiny.

Autorzy udowodnili, że TY027 podawane nardzeniowo zdrowym szczurom wykazuje dawkozależne działanie antynocycetywne w bólu ostrym, przy dawce efektywnej A₅₀ wynoszącej 1.8 μ g, a więc niższej niż w przypadku morfiny (5.3 μ g, w oparciu o dane z piśmiennictwa). Dzięki poddaniu zwierząt testom motorycznym na pręcie obrotowym (*rota rod*) badacze potwierdzili, że odruch odsuwania ogona w teście bólu ostrego nie został opóźniony przez potencjalne upośledzenie zdolności motorycznych wywołanych lekiem. TY027 wywołał także całkowite odwrócenie wystąpienia hiperalgezji u szczurów neuropatycznych; w tym wypadku dawkę A₅₀ ustalono na 7.8 μ g w 5 μ l podanego nardzeniowo roztworu leku - jest to dawka porównywalna ze skutecznością morfiny. Najciekawsze wyniki uzyskane przez badaczy dotyczą jednak właściwości TY027 w podawaniu chronicznym - wykazanie niezmienniej skuteczności leku przy jednoczesnym zminimalizowaniu lub wyeliminowaniu skutków niepożądanych i ryzyka uzależnienia udowodniłoby wyższość terapii związkami hybrydowymi nad standardową terapią opioidową. Wykazano, że w przeciwieństwie do morfiny systematyczne podawanie TY027 (zarówno nardzeniowe, jak dożylnie) nie ma działania nagradzającego - już dwa do pięciu podań morfiny powodowało, że szczury spędzały statystycznie więcej czasu w komorze, w której podawano lek; w przypadku systematycznych podań TY027 nie zaobserwowano takiej zależności. Obserwacja ta może być ważnym podstawą do wyciągnięcia wniosku o braku uzależniającego działania związku hybrydowego.

Szczególnie interesujące wyniki osiągnięto po podaniach chronicznych tej hybrydy: w modelu podawania TY027 dwa razy dziennie przez 7 dni w dawce nardzeniowej 20 μ g/5 μ l działanie antynocycetywne było podobne w pierwszym i siódmym dniu, co sugeruje brak rozwoju tolerancji pod wpływem chronicznego podawania. Podobny brak różnic wykazano w przypadku allodynii: była ona skutecznie uśmierzana przez podanie TY027 zarówno w pierwszym, jak i w siódmym dniu. Związek okazał się być nieznacznie mniej efektywny w chronicznym uśmierzaniu hiperalgezji. Autorzy wyjaśniają ten fenomen odmiennymi mechanizmami biologicznymi leżącymi u podstaw wykształcania patologicznej i protekcyjnej reakcji bólowej - nadwrażliwość na bodźce bólowe po uszkodzeniu ma bez wątpienia znaczenie protekcyjne, podczas gdy nadwrażliwość na bodźce neutralne nosi znamiona mechanizmu patologicznego. Autorom udało się ponadto dowieść braku skutków niepożądanych po chronicznym podawaniu TY027: nie wykazano występowania objawów odstawienia takich jak biegunka, utrata wagi czy objawy behawioralne charakterystyczne w odstawieniu morfiny. Wykazano także brak zaburzeń perystaltyki jelit u szczurów otrzymujących TY027 oraz znikomy odsetek odruchów wymiotnych po podaniu tego związku u fretek - w przypadku dawki 3 mg/kg TY027 odruch wymiotny wystąpił u 8% zwierząt. Dla porównania, po podaniu morfiny w dawce 0.6 mg - wystąpił aż u 91%.

Podsumowując, przeprowadzone przez autorów badania na zwierzętach wykazały wyższość działania badanego związku hybrydowego nad działaniem morfiny w wielu wymiarach. Do najważniejszych zalet związku agonisty MOP/DOP-antagonisty NK₁ należą: skutecznie działanie analgetyczne zarówno w bólu ostrym jak i neuropatycznym, zminimalizowane skutki niepożądane po chronicznym podawaniu, brak efektu nagradzającego i objawów odstawienia, brak rozwoju tolerancji. Autorzy podkreślają, że wszechstronne działanie jednego leku stanowi wielką zaletę terapeutyczną: zastąpienie kilku związków jednym lekiem o wielu grupach funkcyjnych eliminuje ryzyko interakcji, zapewnia lepsze wchłanianie i wyższe lokalne stężenie składników aktywnych; tak uproszczona terapia jest przy tym mniej uciążliwa dla pacjenta. Rezultaty omawianych badań są niezmiernie obiecujące i dają nadzieję na przełomowy postęp w opracowaniu skutecznej, nowej farmakoterapii bólu chronicznego, która będzie pozbawiona wad terapii standardowej.

Praca została wykonana w ramach grantu MAESTRO NCN 2012/06/A/NZ4/00028

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Joanna Starnowska
Zakład Farmakologii Bólu
Instytut Farmakologii, Kraków
joanna.starnowska@gmail.com

otrzymano/received: 27-03-2014

otrzymano po recenzji/revised: 4-04-2014

zaakceptowano/accepted: 7-04-2014