

CENTRÁLIS ÉS PERIFÉRIÁS MECHANIZMUSOK SZEREPE A FÁJDALOMCSILLAPÍTÁSBAN. JELEN ÉS PERSPEKTÍVÁK

FÜRST ZSUZSANNA

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest, MTA-SE Neuropszichofarmakológiai Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS

Mint ismeretes, az opioidok ma is a legelterjedtebben alkalmazott fájdalomcsillapítók világszerte, mind akut, mind krónikus fájdalomban. Sajnálatosan azonban számos mellékhatásuk – mint pl. légzésdepresszió, eufória, obstipáció, toleranciát és dependenciát okozó tulajdonság, valamint a jelentős interindividuális variabilitás – korlátozza mindennapi használatukat. Külön kategóriát képvisel a klinikumban a krónikus fájdalom és a neuropátiás fájdalom biztonságos és hatékony kezelésének megoldatlansága. A kutatás fő irányai ezért részben az opioidokkal kapcsolatos, elsősorban a mellékhatások csökkentésére vonatkozó elképzeléseket körvonalazzák, a perifériás opioid receptorok közelmúltban felismert meghatározó szerepével kapcsolatos ígéretes eredmények formájában. Nyitott azonban a kutatás más receptorok – mint pl. noradrenerg – elsősorban alfa2 receptorok – a nikotinos ACh receptorok, a metabotrop glutamát receptorok, 5-HT_{1A} szerotonin receptorok, a GABA receptorok, az NK₁ receptorok, továbbá purin P_{2X3} vagy cannabinoid receptorok, ill. a TRPV₁ (vanilloid) receptorok ill. bizonyos Na⁺ ill. Ca⁺⁺ csatornák szerepét illetően a nociceptív mechanizmusokban, valamint a lehetséges antinociceptív eszközök kifejlesztésére irányuló törekvésekben. Ismeretessé váltak az utóbbi években olyan glikozilált neuropeptidok, amelyek újonnan felismert transzportmechanizmusok révén a neuropszichofarmakológia teljesen új perspektíváit nyithatják meg. Jelentős érdeklődésre tarthatnak számot olyan biológiai hatóanyagok is, mint pl. neurotenzin analógok, cytokinek, a rekombináns omega-conotoxin, vagy újabban felismert növényi hatóanyagok. Egyre többet tudunk a azokról a genetikai faktorokról, amelyek az opioidok farmakodinámiás (receptorok és szignál transzdukciós folyamatok) ill. farmakokinetikai (metabolizáló enzimek, transzporterek) hatásait befolyá-

solják. Saját kutatásaink elsősorban a perifériás opioid receptorok szerepét igazolják állatkísérletes fájdalom-modelleken.

KULCSSZAVAK: fájdalomcsillapítás, akut és krónikus fájdalom, neuropátiás fájdalom, opioidok, receptorok, ioncsatornák

CENTRAL AND PERIPHERAL MECHANISMS IN ANTINOCICEPTION. TODAY AND PERSPECTIVES

As it is well known opioids are the most powerful drugs used for acute and chronic pain, although, their several serious side effects, such as respiratory depression, mental clouding, constipation, and tolerance dependence producing capacity, as well as large interpatient variability in responses limit their safe everyday use. Furthermore, the treatment of certain types of pain (e.g. neuropathic pain) is not very satisfactorily managed. Consequently, there is a continuous need to find analgesics efficient against chronic neuropathic pain and avoid these side actions and still retain opioid like potency. There are several possible way to find new targets for these purposes. Recently opioid receptors have been identified on peripheral processes of sensory neurons. These findings provide new insights into intrinsic mechanisms of pain control and suggest innovative strategies for developing drugs and alternative approaches to pain treatment. In the effort to discover better analgesic drugs for chronic pain, attention is being paid to specific ion channels at the periphery, include members of transient receptor potential family (TRPV₁, capsaicin receptors), as well as P_{2X} receptors, sensitive to purines released from tissue injury. A special tetrodotoxin-resistant, voltage dependent type of sodium channel is associated with dorsal root ganglia neurons is blocked by mexiletin, used in chronic pain. A synthetic peptide analogue of marine snail toxin ziconitin blocks

N-type calcium channels. GABA and NMDA receptors are also involved in the antinociceptive actions of gabapentin and ketamine, respectively. Furthermore nicotine and analogues (epibatidin) induce analgesia through nicotinic ACh receptors. We studied mostly the peripheral tar-

gets of hydrophilic heterocyclic opioids in antinociceptive processes.

KEYWORDS: antinociception, acute and chronic pain, neuropathic pain, opioids, receptors, ion-channels

BEVEZETÉS

A fájdalomcsillapítás igénye egyidős az emberiséggel. Több ezer éve ismerünk technikákat, amelyekkel a történelem előtti időkben is próbáltak fájdalmat csillapítani. Az egyik legrégebben ismert eljárás a mákfőzet vagy a mákgubó tejnedvének (ópium) alkalmazása a legkülönbözőbb betegségekre, köztük fájdalmak csillapítására. Az ópium alkaloidok közül a morfint 1803-ban izolálták először, egy Sertürner nevű gyógyszerész aprólékos munkájának köszönhetően. Ez a vegyület ma is minden fájdalomcsillapító etalonja, az összehasonlítás hiteles mércéje.

A morfin fájdalomcsillapító hatása valóban bámulatos és egyedülálló: számos kellemetlen ill. veszélyes mellékhatása azonban (légzésdepresszió, obstipáció, hányás/hányinger, tolerancia, dependencia) erősen korlátozza mindennapi, biztonságos használatát. A kutatások világszerte intenzíven folynak már több, mint 200 éve, abból a célból, hogy sikerüljön a morfin típusú szerek mellékhatásait kémiai manipulációk segítségével kiküszöbölni.

1. táblázat. Fájdalomtípusok és terápiás lehetőségek

Posztoperatív fájdalom	opioidok NSAID-ok
Neuropátiás/tumoros/AIDS-es fájdalmak	lokális terápia TCA antiepileptikumok (carbamazepin, gabapentin) opioidok neuroleptikumok alfa2-adrenerg agonisták (clonidin)
Fejfájások (migrén)	ergot alkaloidok triptánok (sumatriptan, zolmetriptan) NSAID-ok
Mozgásszervi fájdalmak (reumatoid arthritis)	NSAID-ok DMARD-ok

Rövidítések:

NSAID: nem szteroid gyulladásgátlók

DMARD: betegség lefolyását módosító antireumatikumok

TCA: triciklikus antidepresszánsok

Ma az opioidok mellett a fájdalom típusától függően a legkülönbözőbb szereket alkalmazzuk a mindennapi terápiás gyakorlatban a fájdalom csillapítására (1. táblázat).

Míg az akut – többnyire sebészi eredetű – fájdalomterápia megoldottnak tekinthető, külön kategóriát képvisel a klinikumban a krónikus és a neuropátiás fájdalom kezelési lehetőségeinek hiánya. Természetesen történtek próbálkozások az ilyen jellegű fájdalmak csillapítására is, azonban igazán hatékony és biztonságos szerek hiányoznak a gyógyszerpalettáról. Jelen közleményben néhány, egyenlőre a tudományos kutatások tárgyát képező újabb lehetőséget szeretnénk bemutatni.

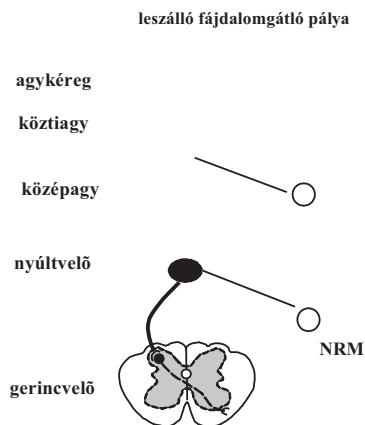
ÚJ LEHETŐSÉGEK KUTATÁSA

Opioidok

Az opioidok fájdalomcsillapító hatása jelenlegi felfogásunk szerint centrális: a felszálló fájdalom-pálya spinális és thalamikus központjaiban, illetve az agykéregben hatnak, valamint a leszálló fájdalomgátló pályát aktiválják indirekt módon, a GABA gátlás felfüggesztése útján (1. ábra).

Az utóbbi években kimutatták, hogy gyulladássos eredetű fájdalomban a perifériás szövetekben az opioid peptidek expressziója és a receptorok száma megnő, s ilyen esetekben lokálisan adott opioidok hatékonyan csillapíthatják a fájdalmat (1. ábra, A). Hiányoznak azonban olyan morfin-származékok a terápiás gyakorlatból, amelyek nemcsak gyulladássos fájdalmakban lokálisan, hanem szisztémás adás mellett is perifériásan hatnak, így reménykeltők abból a szempontból, hogy a centrális mellékhatások nem vagy kevésbé alakulnak ki. Saját kutatásainkban heterociklikus morfin-származékok hatás-szerkezet összefüggéseinek elemzése folyamán a morfinstruktúra C-6 pozíciójának jelentőségét ismertük fel. Megállapítottuk, hogy a C-6 pozíció nagy jelentőséggel bír a fájdalomcsillapító hatás erőssége szempontjából: szubsztitúciója általában a hatás növekedését eredményezi (Knoll et al. 1973; 1975; Fürst et al.

1. ábra. A morfin támadáspontjai a leszálló fájdalomgátló pályán (A, B, C) ill. a leszálló fájdalomgátló pályán (D, E) a központi idegrendszerben és a periférián



1993a, 1993b). A tolerancia kialakulásának mechanizmusait kutattuk különböző endogén és exogén opioidok segítségével ((Riba et al. 2002a,b). Újabb kutatásainkban a C-6 és a C-14 pozíciók szubsztitúciójának hatásait elemeztük, ionizábilis, hidrofil molekulák segítségével. Olyan vegyületeket ismertünk fel, amelyek szisztémás adás mellett, jelentős fájdalomcsillapító hatást fejtenek ki, elsősorban perifériás támadásponttal, amelyet az agyba rosszul penetráló kvaterner ill. peptid opioid antagonisták segítségével igazoltunk (Spetea et al. 2003; Füst et al. 2005; Al-Khrasani et al. 2007). Ilyen vegyületek előnye, hogy a periférián képesek meggátolni a fájdalmas inger transzmisszióját (preemptív analgészia), így az ismétlődő fájdalominger nem vezetnek sem perifériás, sem centrális szenzitizációhoz, amely jelenségek felelősek a krónikus/ neuropátiás fájdalom következtében kialakuló hiperalgéziáért, allodyniáért.

E kutatásaink eredményeképpen közzöltünk egy olyan hidrofil karakterű oximorfon vegyületcsaládot, amely erős fájdalomcsillapító hatását megtartva, az agyba gyengén penetrál. Ezt a tulajdonságot jól jellemzik a centrális (icv.) és perifériás (sc.) hatékonyságok között észlelt jelentős különbségek (1887 ill. 967), a morfin és fentanyl jobb penetrációs képességét tükröző 172-höz ill. 23-hoz viszonyítva. (2. táblázat).

Vegyes receptoriális támadáspontok

Purin receptorok. A neuronális lokalizációjú P_{2X} receptorok szerepe jelentős a szenzoros szignál transzdukcióban. P_{2X3} purin receptorok szerepét a perifériás fájdalomcsillapításban egyre több tudományos közlemény támasztja alá (Köles et al. 2007).

NMDA receptorok. Ezek a receptorok fontos szerepet játszanak a krónikus ill. neuropátiás fájdalomban fellépő, spinális ill. szupraspinális eredetű centrális szenzitizáció kialakulásában. Bár eddig még terápiásan hasznosítható vegyületet nem sikerült ezen a vonalon találni, de a ketamin (általános érzéstelenítő) fájdalomcsillapító hatása feltehetőleg NMDA receptorgátló mechanizmusával magyarázható.

Nikotinos acetilkolin receptor (nAChR). Az ACh és a GABA feltehetően a nAChR-on keresztül a centrális szinapszisekben gátolják számos transzmitter felszabadulását. A nikotin maga is analgetikus, valamint egy ekvadori béka bőréből előállított mérge szintetikus analógja, az epibatidin potens fájdalomcsillapító hatását igazolták.

Capsaicin receptor. A tranziens potenciál receptort ($TRPV_1$, capsaicin receptor), hő és gyulladáshoz vezető mediátorok egyaránt aktiválják. $TRPV_1$ receptor antagonisták perifériás támadáspontú fájdalomcsillapítók lehetnek (Szolcsányi, 2004).

Cannabinoid receptorok Újabbán a cannabinoid receptoron ható vegyületeket vizsgálva megállapították, hogy azok morfológiai lokalizációja átfedést mutat a $TRPV_1$ receptorokkal, így feltételezhető, hogy CB_1 agonista származékok (pl. a

delta9-tetrahydrocannabinol, THC) analgetikus hatást fejthetnek ki a TRPV₁ receptorokon keresztül is.

Ioncsatornák

Na⁺ csatornák. A hátsógyöki ganglion (dorsal root ganglion, DRG), tetradotoxin rezisztens, feszültségfüggő (PN3/SNS típus) Na⁺ csatornái keresztül hat pl. a mexiletin (lidokain rokon antiarritmiás szer), amely hatásosnak bizonyult krónikus fájdalomban.

Az ASIC (acid sensitive ion channel) nem feszültségfüggő, savérzékelő Na⁺ csatorna neuronális elhelyezkedésű, a szöveti acidózis okozta fájdalom közvetítésében vesz részt.

Ca⁺⁺ csatornák. A feszültségfüggő N-típusú Ca⁺⁺ csatorna a támadáspontja a tengeri csiga (*Conus magus*) mérgeének, az omega conotoxinnak, amely szelektíven gátolja ezt a csatornát, s melynek szintetikus analógját, a ziconitint a közelmúltban gyógyszerként regisztrálták intrathecalis adagolás mellett. A gabapentin, egy antikonvulzáns GABA analóg, hatékony gyulladáscsökkentő, idegsérüléssel eredetű fájdalmakban, hiperalgégiában, feltehetően az L-típusú, feszültségfüggő, alfa2- delta típusú Ca⁺⁺ csatornákra gyakorolt szelektív gátló hatásán keresztül (3. táblázat).

3. táblázat. Kutatás alatt álló neuropátiás/krónikus fájdalomban potenciálisan hatékony molekulák

P _{2X3} (purin receptor) antagonisták
TRPV ₁ (transient receptor potential, vanilloid (capsaicin) receptor antagonisták
NMDA receptor antagonisták
ASICs csatornablokkolók
nAChR receptor agonisták
DRG (dorsal root ganglion) Na ⁺ (V-függő, TTX rezisztens PN3/SNS) csatorna gátlók
V-függő, N-típusú Ca ⁺⁺ csatorna blokkolók

MEGBESZÉLÉS

Mint a fenti rövid áttekintésből kitűnik, bár az opioid út továbbra is széles körben kutatott, és vannak ígéretes eredmények, az eddigi, alapvetően sikertelen próbálkozások az alapproblémák (mellékhatások) kiküszöbölésére arra ösztönözték a kutatókat, hogy teljesen új utakat keressenek. Ezen lehetőségek új perspektívát jelenthetnek a fájdalom, különösen a krónikus, neuropátiás jellegű fájdalom kezelésében.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki az OTKA (K-60999), ill. az ETT (441/2006) támogatásáért.

Levezézési cím:

Dr. Fürst Zsuzsanna

Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, SE
MTA-SE Neuropszichofarmakológiai Kutatócsoport
1089 Budapest, Nagyváradi tér 4.
E-mail: furzsu@pharma.sote.hu

IRODALOM

Al-Khrasani, M., Spetea, M., Friedmann, T., Riba, P., Király, K., Schmidhammer, H., Fürst, S. DAMGO and 6-β glycine substituted 14-O-methyloxymorphine but not morphine show peripheral, preemptive antinociception after systemic administration in a mouse visceral pain model and high intrinsic efficacy in the isolated rat vas-deferens. *Brain Res Bull* 74, 369-375 (2007)

Fürst, S., Buzás, B., Friedmann, T., Schmidhammer, H., Borsodi, A. Highly potent novel opioid agonists in the 14-alkoxymetopon series. *Eur J Pharmacol* 236: 209-215 (1993a)

Fürst, S., Friedmann, T., Hosztafi, S. The significance of substitutions at C-6 of 4, 5-epoxy-morphine-6-ones in analgesic potency and relations to subpopulations of opioid receptors. *Res Comm Subst Drug Abuse* 14: 47-65 (1993b)

Fürst, S., Riba, P., Friedmann, T., Timár, J., Al-Khrasani, M., Obara, I., Makuch, W., Spetea, M., Schütz, J., Przewlocki, R., Przewlocka, B., Schmidhammer, H. Peripheral versus central antinociceptive actions of 6-aminoacid-substituted derivatives of 14-O-methyloxymorphine in acute and inflammatory pain in the rat. *J Pharm Exp Ther* 312: 609-618 (2005)

Knoll, J., Fürst, S., Kelemen, K. The pharmacology of azidomorphine and azidocodeine. *J Pharm Pharmacol* 25: 929-939 (1973)

Knoll, J., Fürst, S., Makleit, S. The pharmacology of 14-hydroxy-azidomorphine. *J Pharm Pharmacol* 27: 99-105 (1975)

Köles, L., Fürst, S., Illes, P. Purine ionotropic (P2X) receptors. *Current Pharmaceutical Design* 13 (23) 2368-84 (2007)

Riba, P., Young Ben, A.P., Smith, N.M., Lee, S. Fürst: Morphine toler-

ance in spinal cord is due to interaction between and opioid receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 300(1): 265-272 (2002a)

Riba, P., Young Ben, A.P., Thi, M.-D., Nguyen, P.W., Schiller, N.M., Lee, S. Fürst: Dmt1DALDA is a highly selective and potent at -opioid receptors, but is not cross-tolerant with systemic morphine. *Curr Med Chem* 9: 31-46 (2002b)

Spetea, M., Friedmann, T., Riba, P., Schütz, J., Wunder, G., Langer, T., Schmidhammer, H., Fürst, S. In vitro opioid activity profiles of 6-aminoacid substituted derivatives of 14-O-methyloxymorphine. *Eur J Pharm* 483: 301-308 (2003)

Szolcsányi, J. Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides*, 38, 377-384 (2004)