





Nowe opioidowe leki przeciwbólowe – kierunki poszukiwań

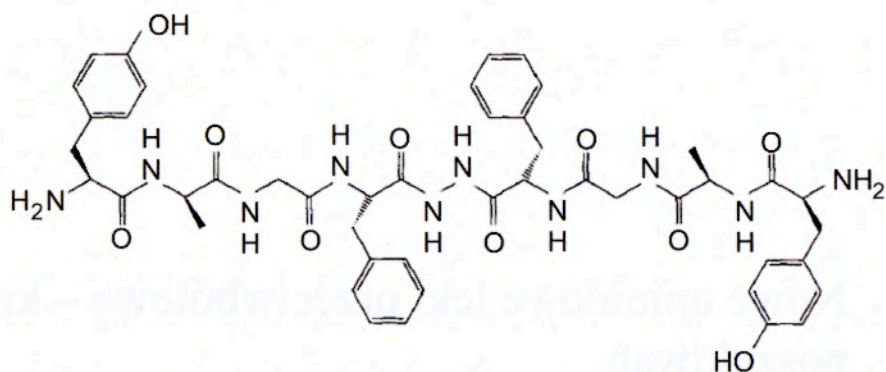
Andrzej W. Lipkowski

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, Polska

Wstęp

Ból jest nieodłączną komponentą życia, w warunkach normalnych spełniającą nieocenioną rolę sygnałową o pojawiającej się patologii. Z drugiej strony, nieustający ból stanowi jedną z najważniejszych przyczyn destrukcji naszej psyche. To właśnie obawa przed narastającym bólem jest najczęstszą przyczyną próśb o eutanazję [Foley, 1991]. Poszukiwanie metod zmniejszenia odczucia bólu jest tak długa jak historia medycyny. Stosowanie opium, a następnie leków opioidowych utwierdziło przekonanie, że to właśnie stosowanie opiatów jest najskuteczniejsze w łagodzeniu najsilniejszych rodzajów bólu. Rozwój biologii medycznej i farmakologii pozwolił na izolację i charakterystykę receptorów opioidowych i opisanie głównych mechanizmów działania opioidów. Jednocześnie postęp anestezjologii i związanej z nią biologii molekularnej wykazał, że ból ma wiele postaci i wymaga specyficznych metod leczenia [Lipkowski i Carr, 2002]. Przede wszystkim wyodrębniono ból przewlekły jako szczególnie dokuczliwy [Przewłocki i Przewłocka, 2005]. Jednocześnie zwrócono uwagę, że często zmiany leżące u podstaw pojawiającego się bólu przewlekłego utrwalają się i trwają nawet po usunięciu pierwotnej przyczyny. Dlatego też ból przewlekły coraz częściej rozpatrywany jest jako odrębna jednostka chorobowa wymagająca odrębnego leczenia. Wielokrotnie, w przebiegu choroby ból przy-

biera różnorodne formy często się przenikające. Typowym przykładem jest ból nowotworowy, który jest często nałożeniem się bólów ostrych, zapalnych i neuropatycznych powodowanych bezpośrednio przez rozrost nowotworu i przerzuty, jak również konsekwencje interwencji chirurgicznych, radioterapii lub chemioterapii [Davar i wsp., 2002]. Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest postrzegany jako główne miejsce percepcji sygnałów nocyceptywnych i przetwarzania ich w uczucie bólu. OUN jest również głównym celem już istniejących leków przeciwbólowych. Długotrwałe stosowanie leków działających na OUN powoduje powstawanie tolerancji lekowej zmuszającej do zwiększania dawki. Jednakże okazało się, że ekspresja zarówno receptorów opioidowych jak i endogennych opioidów następuje również w strukturach obwodowych, szczególnie w miejscach związanych z powstawaniem sygnału bólowego. Istnieje więc endogenna obwodowa regulacja powstającego sygnału bólowego. Ten system może być z powodzeniem wykorzystywany w strategii farmakologicznego leczenia bólu [Lesniak i Lipkowski, 2011]. Już ponad dwadzieścia lat temu zaproponowano stosowanie leków przeciwbólowych w miejscu powstawania sygnału bólowego [Stein i wsp., 1991]. Wzrastająca wiedza o różnicach w powstawaniu, przekazywaniu i percepcji poszczególnych rodzajów bólu pozwala na specyficzne opracowanie nowych leków przeciwbólowych dostosowanych do choroby i stosowanych terapii.



Ryc. 1. Struktura bifaliny

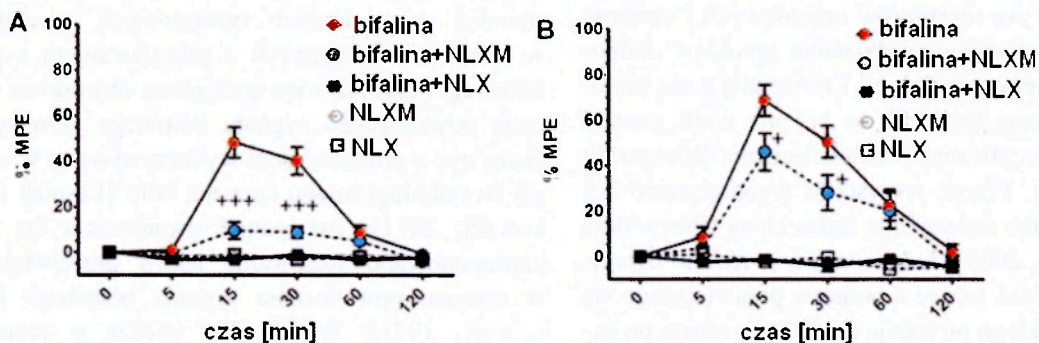
Oparcie nowych poszukiwań na endogennie występujących peptydach opioidowych daje szansę na rozszerzenie spektrum opracowywanych związków wykazujących diametralnie różne właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne. Dla zilustrowania nowych kierunków i możliwości poszukiwań przedstawiamy nowe badania nad bifaliną i jej analogami w potencjalnym leczeniu bólu nowotworowego.

I. Analgetyki o istotnym działaniu obwodowym

Ból nowotworowy pochodzący z oddziaływania proliferujących komórek na struktury tkankowe gospodarza

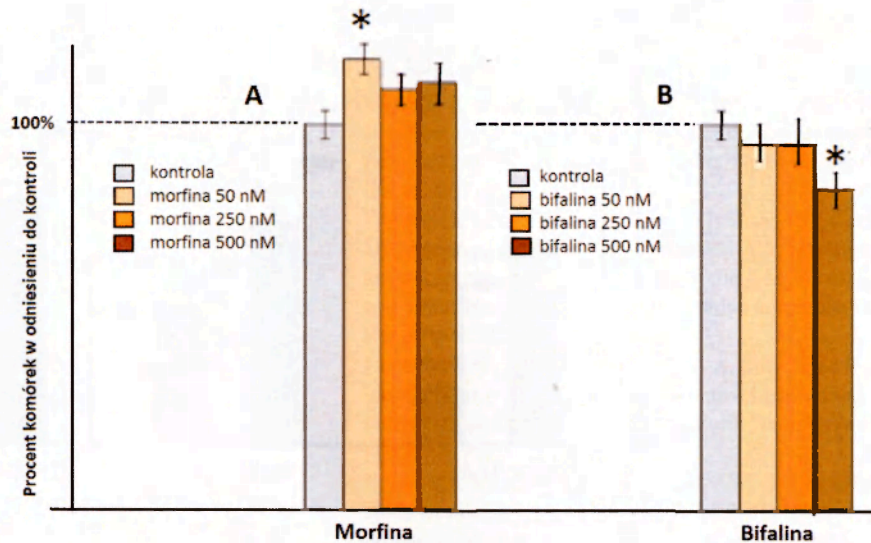
powstaje miejscowo. Dlatego też można by założyć że podawany domięscowo analgetyk powinien być efektywny [Garlicki i wsp., 2006]. Stwarza to jednak techniczne problemy odpowiedniego podawania leku i utrzymania efektywnego stężenia w miejscu podania. Praktyczniejszym wariantem byłyby leki podawane obwodowo, których przenikanie do struktur ośrodkowego układu mózgowego byłyby w dużym stopniu ograniczone. Niestety tradycyjne leki opiatowe lub ich pochodne wykazują na tyle dużą przenikalność bariery krew-mózg (ten ogólny termin obejmuje zarówno przenikanie z krwi do struktur mózgowych jak i do struktur rdzenia kręgowego), że udział analgezji obwodowej jest minimalny.

Jedną z właściwości peptydów opioidowych w tym bifaliny jest ich znacznie ograniczona zdolność do przechodzenia przez bariery biologiczne. I tak bifalina podawana bezpośrednio w przestrzeń podpaję



Ryc. 2. Efekt drażnienia łapy u myszy z implantowanym do łapy nowotworem czerniaka. A – ipsilateralna, B – contra lateralna NLX – nalokson, NLXM – N-metylonalokson (Leśniak A., praca doktorska). Metylonalokson, antagonist opioidowy nie przechodzący przez BBB odwraca efekt analgetyczny bifaliny jedynie w miejscu pojawiającego się bólu nowotworowego

Ryc. 3. Zmiana ilości komórek glejaka T98G w czterodniowej hodowli *in vitro* w obecności morfiny (**A**) lub bifaliny (**B**) (adaptacja z Lazarczyk i wsp., 2010)



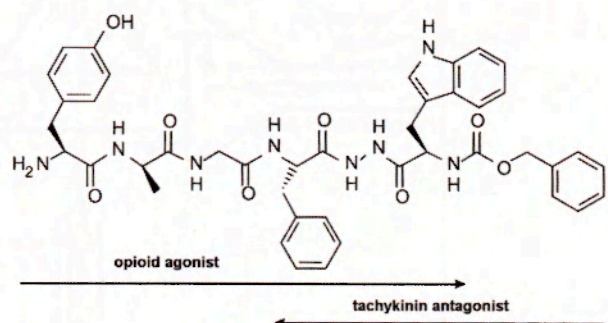
czynówkową wykazuje aktywność około tysiąca razy większą niż morfina. Jednakże, bifalina podawana dożylnie, właśnie na skutek znacznie mniejszej zdolności przechodzenia do struktur OUN jest aktywna jedynie na poziomie morfiny [Kosson i wsp., 2008]. Cechę tę można wykorzystać właśnie do indukcji analghezji obwodowej (Ryc. 2).

II. Analgetyki wykazujące adiuwantne właściwości przeciwnowotworowe

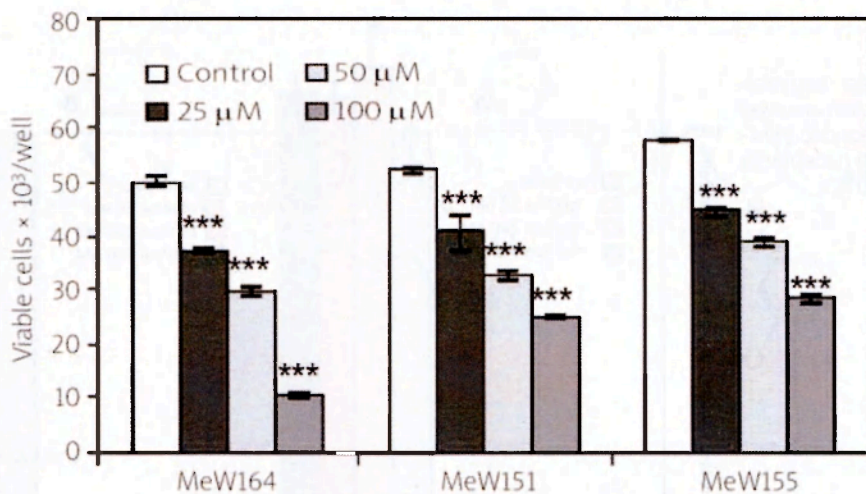
Ból nowotworowy narasta wraz z rozwojem choroby. Jednocześnie podawanie przewlekłe leków przeciwbólowych powoduje narastanie tolerancji na stosowane analgetyki. W rezultacie istnieje konieczność zwiększania dawek stosowanego analgetyku. Niestety okazuje się, że analgetyki opiatowe stosowane w terapii silnych bólów nowotworowych (morfina, fentanyl) wykazują efekty immunosupresyjne. Działanie to może przyczyniać się do pogorszenia się stanu chorego i progresji nowotworu [Sacerdote, 2008]. Dodatkowo opiaty mogą działać bezpośrednio na komórki nowotworowe powodując zwiększenie ich proliferacji (Ryc. 3A) [Lazarczyk i wsp., 2010]. Okazuje się, że bifalina (Ryc. 1), analog naturalnie występującego peptydu opioidowego morfina ma działanie przeciwstawne, obniżające proliferację komórek nowotworowych (Ryc. 3B)

III. Analgetyki hybrydowe opioidów z innymi ligandami neuropeptydów zaangażowanych w modulację sygnałów bólowych

Analgetyki opioidowe podawane przewlekłe wywołują tolerancję lekową wymagającą podawania coraz wyższych dawek leku. Poziom wywoływanej tolerancji jest zależny przede wszystkim od poziomu aktywacji określonych receptorów układu opioidowego. Okazuje się, że aktywacja szerokiej gamy receptorów opioidowych (μ , δ , κ) pozwala wykorzystać ich synergiczne współdziałanie i obniżenie stosowanych dawek leku [Kosson i wsp., 2008]. Dodat-



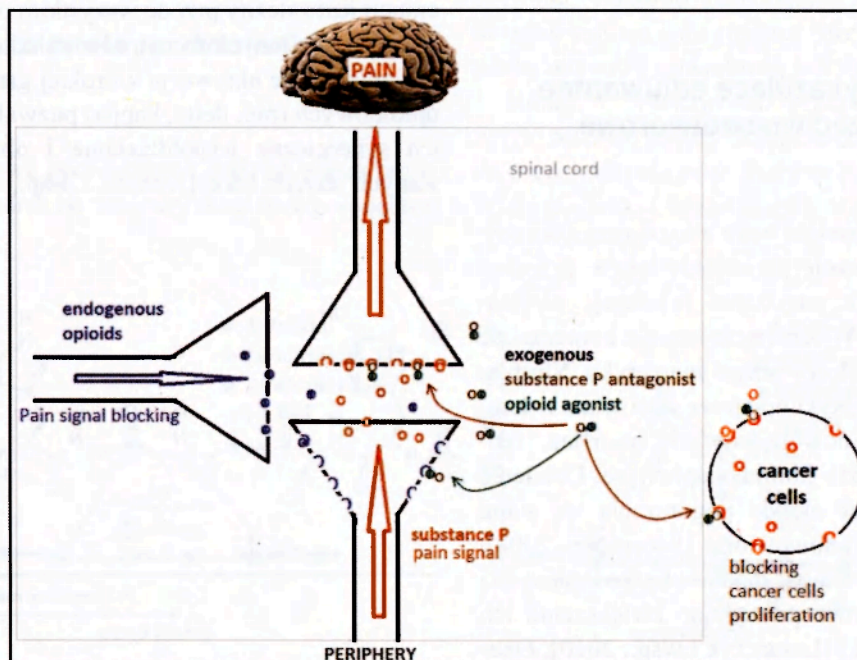
Ryc. 4. Struktura analogu peptydowego o właściwościach agonisty opioidowego i antagonisty tachykininowego [Matalska i wsp., 2013]



Ryc. 5. Supresja proliferacji różnych linii nowotworu czerniaka przez opioidowy peptyd hybrydowy agonisty opioidowego z antagonistą tachykininowym [Matałńska i wsp., 2013]

kowy efekt można uzyskać rozszerzając spektrum powinowactwa związków o określone powinowactwo do receptorów innych substancji zaangażowanych w powstawanie i modulowanie sygnałów bólowych. Badania nad zależnością aktywności od struktury

chemicznej bifaliny wykazały, że jedno „ramię” tego dimerycznego peptydu można zastąpić innym elementem o cechach hydrofobowych. W ten sposób opracowano związki hybrydowe, w których peptydowy farmakofor opioidowy hybrydyzowano z ele-



Ryc. 6. Ideowe przedstawienie współdziałania farmakoforów agonisty opioidowego i antagonisty tachykininowego w supresji sygnału bólowego z jednoczesnym bezpośrednim działaniem na komórki nowotworowe

mentami nadającymi ostatecznemu analogowi cechy antagonisty receptorów tachykininowych (Ryc. 4).

Powstałe związki wykazują cechy analgetyku opioidowego, wzmocnione częściową blokadą receptorów substancji P [Maszczyńska Bonney i wsp., 2004]. Jednakże w przypadku bólów nowotworowych takie związki hybrydowe uzyskują dodatkowy atut dzięki działaniu bezpośredniemu na komórki nowotworowe. Okazało się bowiem, że szereg komórek nowotworów posiada receptory tachykininowe na swej błonie komórkowej, a ich aktywacja powoduje zwiększoną proliferację. Proliferacja ta może być blokowana związkami o cechach antagonisty tachykininowego [Lazarczyk i wsp., 2007]. W przypadku związków hybrydowych, agonisty opioidowego i antagonisty tachykininowego uzyskuje się skojarzone, synergiczne współdziałanie blokowania sygnału bólowego, a jednocześnie obniżenia proliferacji komórek nowotworowych [Matalinska i wsp., 2013] (Rycina 5 i 6).

Podsumowanie

Dzięki ogromnemu postępowi biologii medycznej ból przestaje być dokuczliwym, niezbędnym, ale nieokreślonym komponentem choroby. Nasza wiedza pozwala rozróżnić różnice w typach bólu, a to z kolei rodzi nadzieje na możliwości specyficznych terapii. Harmoniczna współpraca chemii medycznej, farmakologii i anestezjologii może zaowocować nowymi selektywnymi związkami dopasowanymi do typu bólu i możliwych ingerencji terapeutycznych.

Piśmiennictwo:

1. Davar G, Honore P, What causes cancer pain, Pain: Clinical Updates 2002, 10, 2

2. Foley, KM The relationship of pain and symptom management to patient requests for physician-assisted suicide. *J Pain Sympt Manag*, 1991; 6: 289-297.
3. Garlicki J, Dorazil-Dudzik M, Wordliczek J, Przewłocka B. Effect of intraarticular tramadol administration in the rat model of knee joint inflammation. *Pharmacol Rep*. 2006;58:672-679.
4. Kosson D, Klinowiecka A, Kosson P, Bonney I, Carr DB, Mayzner-Zawadzka E, Lipkowski AW, Intrathecal antinociceptive interaction between the NMDA antagonist ketamine and the opioids, morphine and buprenorphine. *Eur J Pain* 2008; 12: 611-616.
5. Lazarczyk M, Matyja E, Lipkowski A, Substance P and its receptors – a potential target for novel medicines in malignant brain tumour therapies. *Folia Neuropathol* 2007; 45: 99-107.
6. Lazarczyk M, Matyja E, Lipkowski AW, A comparative study of morphine stimulation and buprenorphine inhibition of human glioblastoma T98G cell proliferation in vitro, *Pepptides* 2010; 31: 1606-1612.
7. Lesniak A, Lipkowski AW Opioid peptides in peripheral pain control *Acta Neurobiol Exp* 2011; 71: 129-138.
8. Lesniak A, Badanie efektów przeciwbólowych analogów neuropeptydów w zwierzęcym modelu bólu nowotworowego. Praca doktorska, IMDiK PAN 2013
9. Lipkowski AW, Carr DB. Rethinking opioid equivalence, *Pain: Clinical Updates* 2002; 10: 4
10. Maszczyńska Bonney I, Foran SE, Marchand JE, Lipkowski AW, Carr DB. Spinal antinociceptive effects of AA501, a novel chimeric peptide with opioid receptor agonist and tachykinin receptor antagonist moieties, *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 488: 91-99.
11. Matalinska J, Skurzak H, Markowicz S, Lesniak A, Scharczuk M, Molnar G, Varga E, Lipkowski AW, Opioid agonist – tachykinin antagonist as a new analgesic with adjuvant anticancer properties, *Folia Neuropathol.* 2013; 51: 132-139.
12. Przewlocki R, Przewłocka B. Opioids in neuropathic pain. *Curr Pharm Des.* 2005; 11: 3013-3025.
13. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2008;2:14-18.
14. Stein C, Comisel K, Haimerl E, Yassouridis A, Lehrberger K, Herz A, Peter K Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery *N Engl J Med.* 1991; 325: 1123-1126.