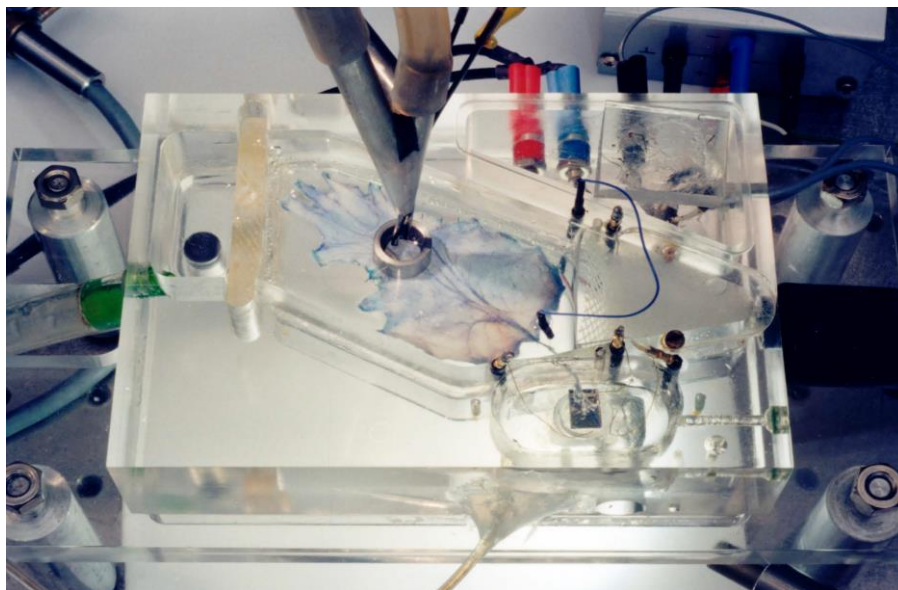
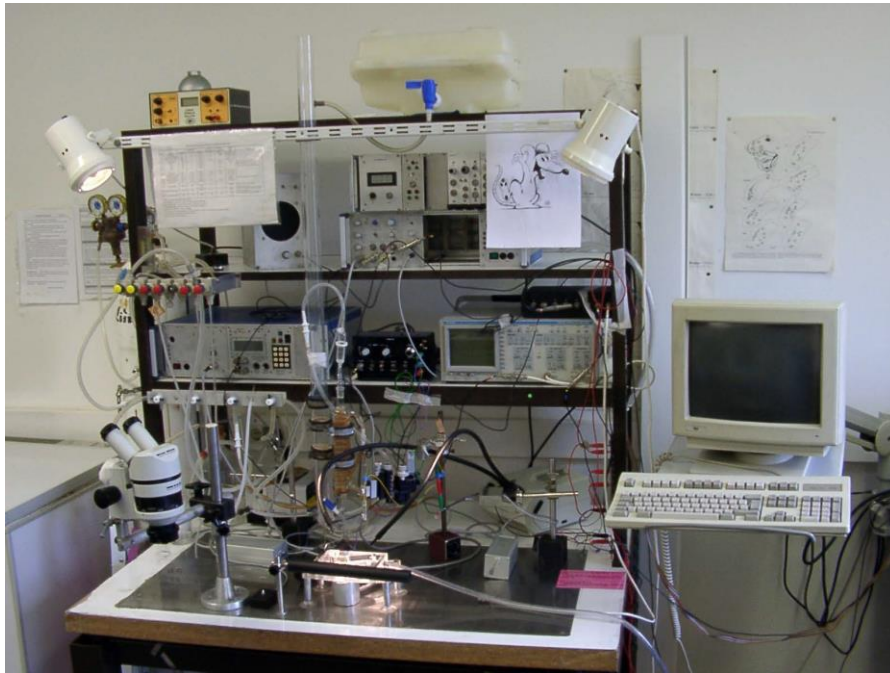


Válasz dr. Tekes Kornélia egyetemi tanár opponensi bírálatára

Opponens Asszony alapos és gondos bírálatát nagyon köszönöm. Örülök, hogy értekezésemet több szempontból is jónak minősítette. A feltett kérdései a fájdalomkutatás olyan részleteire irányították a figyelmemet, amelyekkel korábban nem foglalkoztam. Ezért ezen területek szakirodalmi háttérének áttekintése nemcsak kötelező feladat, hanem tanulságos és hasznos ismeretszerzés is volt számomra. Implicit módon Opponens Asszony hiányolta az ábrák „magyarítását”; ennek elmaradásáért elnézést kérek. Szintén hiányoltatott a képi dokumentáció az in vitro kísérletekről. Az alábbiakban az elektrofiziológiai kísérleti elrendezésről mutatok be két képet (1. ábra).



1. ábra. Az in vitro elektrofiziológiai munkaállomás (fent). A szervfürdő a patkány lábháti bőrével és az elvezető kamra a n. saphenussal (lent).

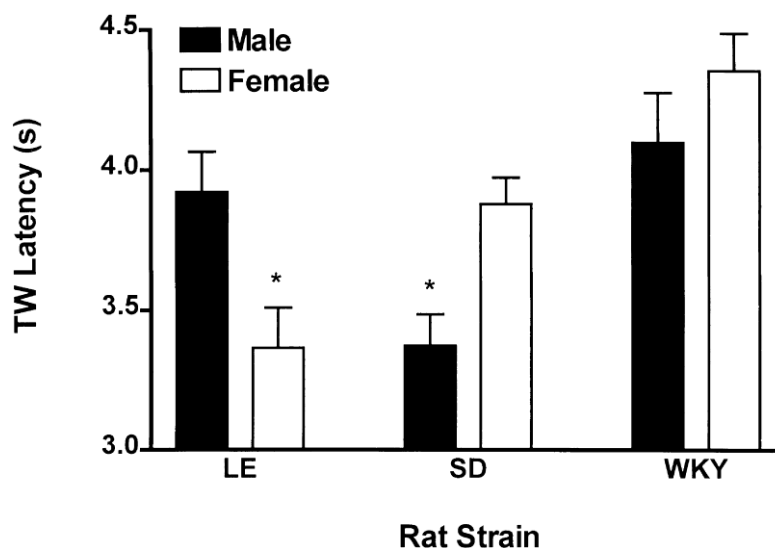
A kérdésekre adott válaszaim az alábbiak

1./ A 83. oldalon megadásra kerül, hogy a hőtrauma után 10 és 20 perccel végeztek hőküszöbmérést a termális allodynia verifikálása céljából és a 30°C-nál kisebb küszöbcsökkenést mutató állatokat kizárták a további vizsgálatokból. Nem találtam adatot viszont ezen állatok számára, ill. hányádra vonatkozóan.

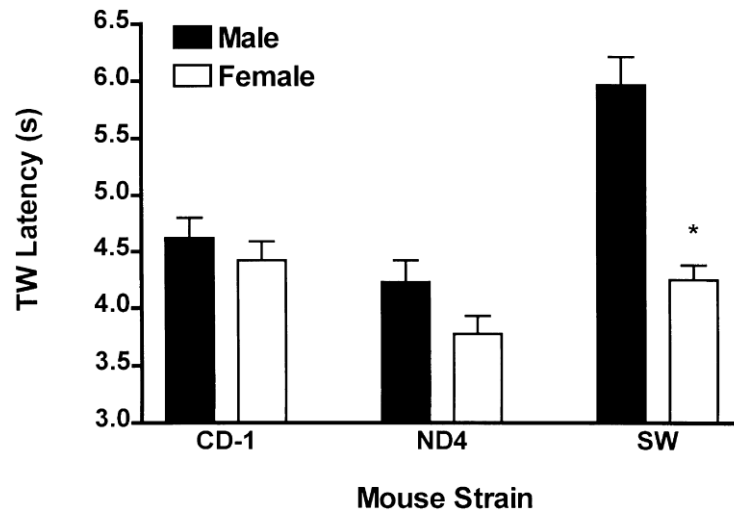
Az enyhe hőtrauma esetében az előre definiált 3 °C-os küszöbcsökkenést el nem érő állatok aránya 5 % körül volt.

2./ Az emelkedő hőmérsékletű forró lap készülék validálásánál mind a 140-200 g közötti Wistar patkányok, mind a 28-42 g között C57BL6 vad és a TRPV1- génhiányos egerek is nőstény állatok voltak, míg a iCGRP-meghatározások 40 – 100 g hím Wistar patkányokból történtek. Általános jellegű kérdésem, hogy van-e a nemek közötti fájdalom-küszöb eltérésére vonatkozó vizsgálat? Van-e a fájdalomküszöb értékének életkor-összefüggése?

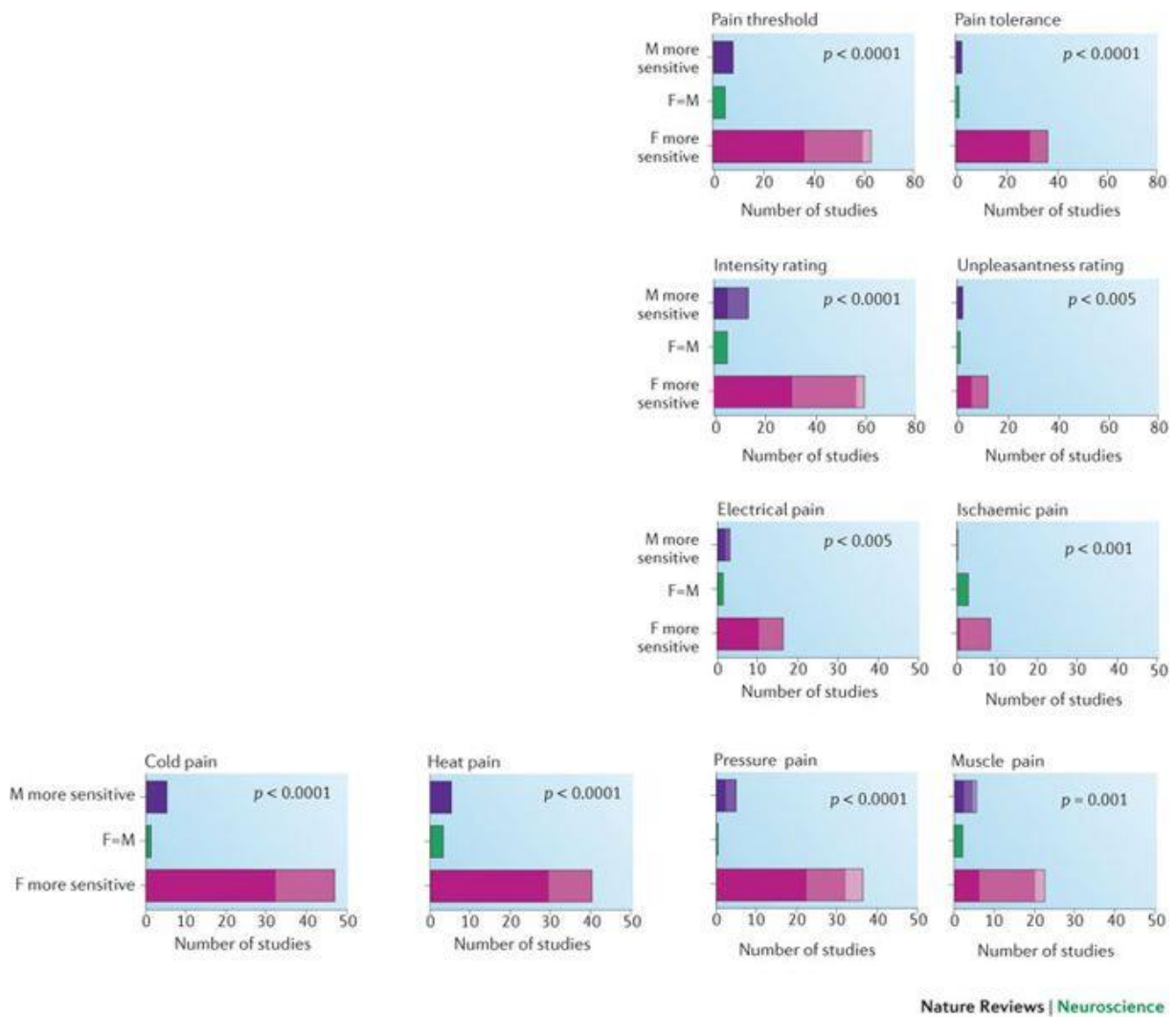
Mi magunk nem vizsgáltuk a fájdalomküszöb és a nem, illetve életkor összefüggését. Ezekre az aspektusokra vonatkozóan bőséges szakirodalom áll rendelkezésre mind patkányra/egérre, mind emberre vonatkozóan. A nem és fájdalomérzékenység kapcsolatát illetően a termonocicepció vonatkozásában azt lehet elmondani, hogy a forró lap módszer esetében a 23 vizsgálatból 6-ban tapasztaltak nemi különbséget egységesen a nőstények fokozott érzékenysége formájában. A farokimmerziós, illetve a „tail-flick” teszt esetében szintén 23 vizsgálat közül 12-ben volt különbség: 8 esetben a hímek, 4 esetben a nőstények fokozott érzékenységét mutatva. Egy analízis arra világított rá, hogy a nemek közötti eltérés vagy annak hiánya a termonociceptív érzékenység tekintetében összefügg az állattörzsszel is, ami genetikai determinációra utal (2. és 3. ábra).



2. ábra. Különböző patkánytörzsek hím és nőstény egyedeinek kiindulási (bazális) termonociceptív érzékenysége a farokimmerziós teszttel (49 °C) vizsgálva (Mogil *et al.*, 2000). TWL: farokkihúzási latencia.



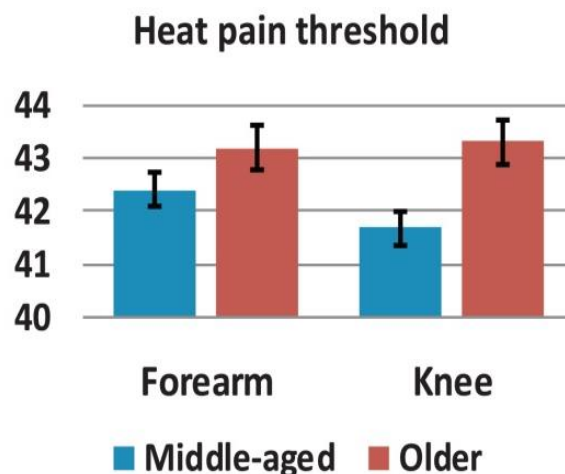
3. ábra. Különböző egértörzsek hím és nőstény egyedeinek kiindulási (bazális) termonociceptív érzékenysége a farokimmerziós teszttel (49 °C) vizsgálva (Mogil *et al.*, 2000). TWL: farokkihúzási latencia.



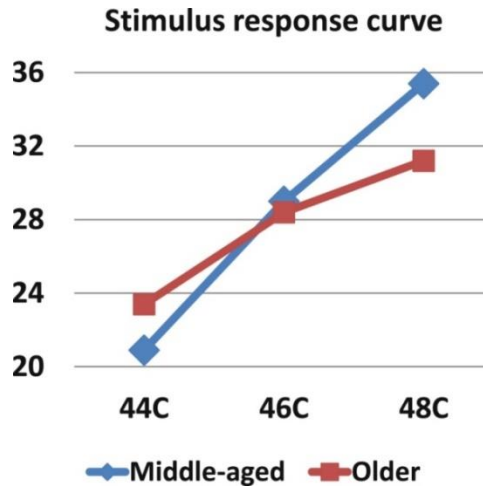
4. ábra. A különböző fájdalomfajták és a nem összefüggése (Mogil, 2012).

Epidemiológiai adatok szerint a krónikus fájdalomban szenvedők döntő többsége nő. Ennek egyik lehetséges oka, hogy a nők nagyobb eséllyel betegednek meg fájdalommal járó kórképekben, a másik lehetőség, hogy a nők fájdalomküszöbe alacsonyabb. Tucatnyi vizsgálat foglalkozott ez utóbbi aspektussal; az ezek alapján készült meta-analízisek szerint a vizsgálatok egy részében nem találtak különbséget a két nem fájdalomérzékenysége között, azok, amelyek találtak ilyen, egyértelműen a nők fokozott fájdalomérzékenységét mutatták. Utóbbiaknál a két nem közötti különbség nagysága fájdalomtípusonként eltérő volt (**4. ábra**). A termális fájdalommal kapcsolatban egy nagy meta-analízis szerint a 34 összesített vizsgálat közel felében nem volt különbség, a másik felében a nők fájdalomküszöbe alacsonyabb, a küszöbfeletti ingerrel kiváltott fájdalom intenzitása pedig magasabb volt. Irodalom: Mogil *et al.*, 2000; Racine *et al.*, 2012; Mogil, 2012.

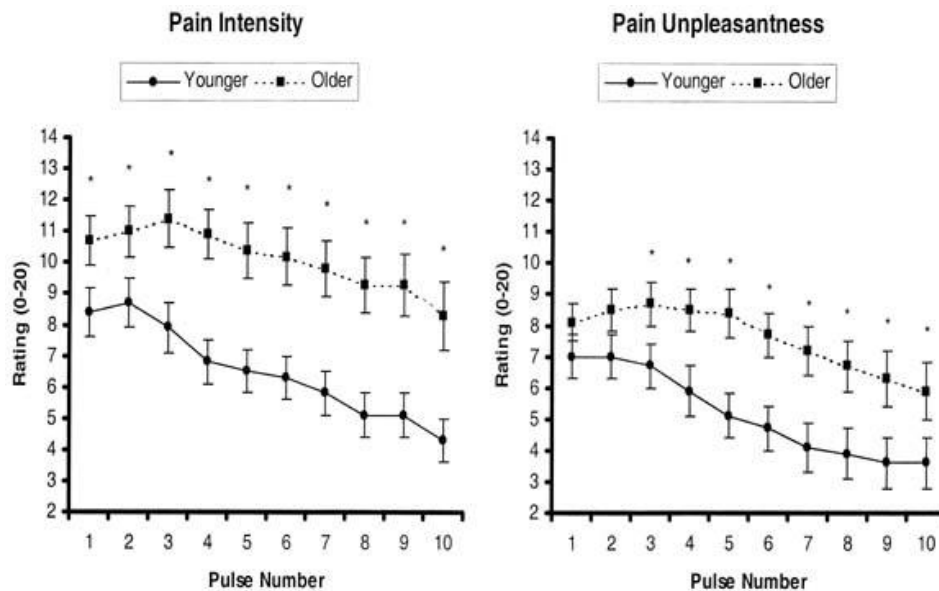
Az életkor és fájdalomküszöb kapcsolatát is kiterjedten vizsgálták, elsősorban pszichofizikai kísérletekben. A termális fájdalomküszöb az életkorral nőni látszik (**5. ábra**): 26 vizsgálatból 18 alátámasztotta ezt, a maradék 8 vizsgálat nem talált eltérést a korcsoportok között. A küszöbemelkedés kifejezettebb volt a sugárzó hő esetében, mint a kontakthő kapcsán. A küszöbfeletti hőingerekkel kapcsolatban az mondható tipikusnak, hogy az idősebbek kevésbé érzik azokat fájdalmasnak, mint a fiatalabbak. Ez azt jelenti, hogy idősebb korban kétszeresen is károsodhat a termális fájdalomérzés, mivel a küszöb emelkedéséhez a küszöbfeletti ingerre adott válasz csökkenése társul. Egy vizsgálat arra derített fényt, hogy az életkor hatása függ a küszöbfeletti inger intenzitásától: az alacsonyabb intenzitásnál az idősebbek (57–79 év) fájdalomérzete nagyobb, magasabb hőmérsékletnél kisebb, mint a fiatalabbaké (45–56 év; **6. ábra**). Ugyanakkor a küszöbfeletti forró ingerek ismételt alkalmazása során fellépő temporális szummációt nagyobbban találták idősekben, mint fiatalabbakban (**7. ábra**).



5. ábra. A fájdalomintenzitás (szubjektív megítélés a 0–100 közötti skálán) eltérései testtájék (alkar, térd) és kor (középkorú, illetve idősebb egyének) szerint (Riley *et al.*, 2014).



6. ábra. Stimulus–válasz (szubjektív megítélés a 0–100 közötti skálán) görbék a térd bőrére alkalmazott küszöbfeletti termális ingerek esetében középkorú és idősebb egyéneknél (Riley *et al.*, 2014).



7. ábra. Ismételt forró ingerek (47 °C) temporális szummációja fiatalabb (18-27 éves) és idősebb (55-67 éves) egyéneknél (Edwards és Fillingim, 2001).

A mechanikai fájdalomküszöb vonatkozásában az adatok nem egyértelműek: 4 vizsgálat küszöbemelkedést talált az idősebbekben, 3 nem tudott eltérést kimutatni. Az elektromos fájdalomküszöbnél 9 vizsgálat nem talált eltérést, 3 küszöbemelkedésről számolt be. További jellegzetesség, hogy a végtagokon (elsősorban az alsókon) kifejezettebb volt a korfüggő fájdalomküszöb-emelkedés, mint a törzsön. Tanulságos az a vizsgálat, amelyben ugyanazon egyéneknél párhuzamosan vizsgálták a hő-, mechanikai és elektromos fájdalomküszöböt a fiatal (20–40 éves) és idős populációban (75–91 éves): míg az előző két küszöb emelkedett, az utóbbi nem változott. Ez arra utal, hogy az öregedés hatására a termális és mechanikai ingerek transzdukciójának hatékonysága csökken, ellenben az axonok vezetőképessége nem változik. Irodalom: Edwards és Fillingim, 2001; Gibson és Helme, 2001; Gibson és Farrell, 2004; Riley *et al.*, 2014.

3.) A 112.-114. oldalon részletezett kombinációs kezeléseknek a hőküszöbre kifejtett hatását mennyiben látja a klinikai gyakorlatban is kihasználható kombinációnak?

Az értekezés 4.9. pontjában bemutatott egérkísérletekben referencia-analgetikumok, pszichoaktív szerek és kombinációik hatását vizsgáltuk a nociceptív hőküszöbre (emelkedő-hőmérsékletű vízfürdővel) és a pszichomotoros aktivitásra („open field” teszt segítségével). Az antipszichotikum droperidol, illetve az anxiolitikum diazepam, valamint az analgetikum/antipiretikum metamizol bizonyos dózisa pszichomotoros gátló hatás ellenére sem emelték meg a nociceptív hőküszöböt, jelezve, hogy az emelkedő-hőmérsékletű vízfürdőben a farokkirántási reakció valódi nocifenzív reakció. A gyógyszerkombinációkat illetően a hőküszöbemelésre és pszichomotoros gátlásra nézve egyaránt küszöbalatti morfindózsist a diclofenac, metamizol, diazepam és droperidol a hőküszöbemelésre szubliminális dózisban egyaránt hatásossá tette additív vagy potencírozónak imponáló interakció formájában, anélkül, hogy számottevő addicionális pszichomotoros gátlás alakult volna ki.

A fenti kombinációk közül a morfin–diclofenac páros által reprezentált opioid–NSAID, valamint opioid–metamizol kombináció klinikailag széles körben kihasznált interakció erős fájdalomk esetében: az NSAID szer, illetve a metamizol egyrészt opioidspóroló hatást eredményez a fájdalomcsillapító hatás megtartottsága mellett és/vagy a kiindulási opioiddózis analgetikus hatását növelni tudja. Figyelembe véve, hogy az opioidok és az NSAID-ok (metamizol) mellékhatás-spektruma csak minimális átfedést mutat, ezek a kombinációk tolerálhatóság szempontjából is kiválóak. Ezzel szemben a diazepam–morfin, illetve droperidol–morfin kombinációk klinikai alkalmazhatóságát illetően szkeptikus vagyok. Bár a diazepam és a droperidol morfinspóroló hatása klinikailag is releváns lehet, e szerek központi idegrendszeri depressziót okozó hatása aggályos az opioidok hasonló centrális hatását tekintetbe véve. Ugyan az „open field” tesztben e kombinációknál a pszichomotoros gátlás csak minimálisan volt nagyobb, mint a pszichoaktív szeré önmagában, kérdéses, hogy ez így lenne-e a klinikumban. Egyfelől az „open field” teszt bizonyosan nem méri a centrális depresszió minden aspektusát, másrészt fajok közötti eltérések sem zárhatók ki. Azt sem szabad elfelejteni, hogy kísérleteinkben egyszeri dózisok hatásait vizsgáltuk; ismételt adagolás esetében a központi idegrendszeri hatások kumulációja nem zárható ki, megkérdőjelezve az egérben nyert megnyugtató adatok emberre való extrapolálhatóságát. Ahogy az értekezésben is hangsúlyoztam, a diazepam és a droperidol morfinspóroló hatását abból a szempontból tartom fontosnak, hogy e szerek együttes adása segíthet olyan antinociceptív gyógyszerhatásoknak (nem feltétlenül csak opioid analgetikumokéinak) az állatkísérletes kimutatásában, amelyek egyébként rejtve maradnának.

4./ Hogyan látja a perifériásan ható fájdalomcsillapítók kutatásának jelenlegi helyzetét?

A teljesség igénye nélkül szeretnék rövid áttekintést adni a perifériásan (is) ható fájdalomcsillapítók fejlesztésének fontosabb irányairól.

(i) Régóta visszatérő koncepció a központi idegrendszerbe nem penetráló, és így a centrális mellékhatásoktól (pl. légzésdepresszió, szedáció, függőség) mentes opioidreceptor-agonisták fejlesztése. Alaphelyzetben a perifériás – azaz a nociceptorokon expresszáldó –

mű, delta és kappa opioidreceptorok aktiválása csak minimális analgetikus hatást eredményez. Ellenben gyulladás vagy szöveti trauma hatására ezen perifériás opioidreceptorok „kompetenssé” válnak, azaz képesek lesznek fájdalomcsillapító hatás kiváltására. Kiderült, hogy ennek hátterében több mechanizmus is áll: gyulladásos mediátorok hatására fokozódik a nociceptorokon expresszáldó opioidreceptorok sűrűsége, megnő az opioidreceptorok és a G_i -protein közötti interakció hatékonysága, illetve az opioidreceptorokat kifejező idegvégződés burjánzása („sprouting”) is kimutatható. A perifériás mű-receptor-agonisták (pl. a loperamid) zavaró mellékhatásként obstipációt okozhatnak. Ezért a kutatás nagyobb perspektívát lát a periférián ható delta és kappa opioidreceptorok agonistáiban. Utóbbiak közé tartozik pl. a nalfurafin, asimadolin, CR-845, U504888. Ezek az újabban kifejlesztett szerek minimális agyi penetrációjuk révén gyakorlatilag mentesek a szedatív és diszfóriát okozó mellékhatástokól, amelyek a régebbi, kisebb perifériás szelektivitást mutató szereknél még probléma volt. Mindazonáltal jelenleg egyetlen vegyület sincs klinikai használatban, legalábbis analgetikumként (a nalfurafin urémiás viszketés csillapítására indikált egyes országokban). Irodalom: Endohe *et al.*, 2000; Stein és Lang, 2009; Berg *et al.*, 2011, Jamshidi *et al.*, 2015; Jones *et al.*, 2016; Suzuki *et al.*, 2017.

(ii) A ciklooxygenáz (COX) gátlásával ható NSAID-ok fő hatáshelye perifériás: a gyulladásos szövetben képződő és a perifériás nociceptorokat szenzibilizáló prosztaglandinok (PGE_2 , PGI_2) szintézisének gátlásával hatnak (az NSAID-ok bizonyítottan centrális, azon belül spinális támadásponttal is rendelkeznek). A hagyományos NSAID-ok mind a COX-1-et, mind a COX-2-t gátolják. Terápiás hatásai (fájdalom-, láz- és gyulladásgátló hatás) döntően a COX-2 gátlása révén jönnek létre, legtöbb mellékhatásuk (pl. a gyomorkárosító vagy a vérlemezke-aggregációt gátló hatás) a COX-1 gátlásából fakad. Ezen paradigma alapján indult meg több mint 20 évvel ezelőtt a szelektív COX-2-gátlók fejlesztése, számos vegyületet eredményezve (celecoxib, rofecoxib, stb.). Hamar kiderült, hogy e szerek hasonló mértékű vesekárosító hatással bírnak, mint a nem-szelektív COX-gátlók. A legnagyobb problémát azonban a kardiovaszkuláris rizikót fokozó hatásuk (szívinfarktus és stroke esélyének növekedése) jelenti. Emiatt pl. a rofecoxibot kivonták, más szerek (pl. celecoxib) azonban a piacon maradtak. Tovább bonyolította a helyzetet, amikor kiderült, hogy a nem-szelektív COX-gátlók (pl. diclofenac, ibuprofen) hasonló mértékben fokozzák a kardiovaszkuláris rizikót, mint a coxibok. Valószínűsíthető, hogy a rizikófokozódás magából a COX-2-gátlásból ered, vagyis abból a hatásból, amelyen a terápiás indikációk is alapulnak.

Szolcsányi professzor nevéhez köthető az a folyamatban levő fejlesztés, amelyik COX-gátló szer (aszpirin, illetve naproxen) és kapszaicin kombinációját tartalmazó orális készítmények előállítására irányul. A kapszaicin a peptiderg idegvégződésekből felszabadított CGRP révén vazodilatációt okoz, ami ellensúlyozza a gyomornyálkahártya COX-gátló okozta perfúzióromlását, ezáltal kivédve a gyomorkárosodást. Irodalom: Schmidt *et al.*, 2016; Bally *et al.*, 2017.

Megjegyzendő, hogy a fent említett szercsoportok esetében a gyógyszerfejlesztés „csak” arra irányult, hogy az évszázadok/évtizedek óta használt szerek bizonyos mellékhatásait csökkentsék. Ezzel szemben állnak azok az analgetikumfejlesztési irányzatok,

amelyek a perifériás nociceptív idegvégződéseken expresszáldó target struktúrákat vagy az azokon ható endogén ágenseket befolyásoló szerek előállítását célozzák meg.

(iii) Ígéretes irányzat az idegnövekedési faktor (NGF) neutralizálásán alapuló megközelítés. Az NGF az embrionális élet során nélkülözhetetlen trofikus faktor a nociceptív primer afferens neuronok peptiderg alcsoportjának és a posztganglionáris szimpatikus neuronoknak a túléléséhez és kifejlődéséhez. A posztnatalis életben az NGF ezen neuronok normális funkciójához járul hozzá. Két receptora van: a trkA (nagy affinitású, specifikus) és a p75NTR (kis affinitású, más neurotrofikus faktor is aktiválja). Az NGF a perifériás nociceptorok hatékony szenzibilizáló ágense: termális és mechanikai hiperalgéziát, illetve allodyniát tud kiváltani összetett, a TRPV1 szenzibilizációját is magába foglaló jelátviteli mechanizmussal, illetve a hízósejtek aktivációjával. Speciális tulajdonsága, hogy a trkA-hoz kötődve felvevődik a nociceptív idegvégződésbe, majd axoplazmatikus transzporttal eljut a sejttestbe, ahol serkenti számos fehérje, pl. TRPV1, SP, CGRP, BDNF, Nav1.8 expresszióját. Az NGF szintje megnő számos, fájdalommal járó klinikai állapotban: osteoarthritis, cystitis, prostatitis, krónikus fejfájás, diabéteszes polineuropátia. A tanezumab humanizált, a fulranumab, fasinumab humán monoklonális antitestek, amely szelektíven megkötik az NGF-et. Ezek az antitestek különböző állatkísérletes modellekben (plantáris incízió, autoimmun arthritis, csonttrák) jelentős antihiperalgetikus hatást fejtettek ki. Emberben a 8 hetenként adott tanezumab hatásosnak bizonyult osteoarthritisben, krónikus „low back pain” és diabéteszes neuropátia esetén, és hatékonyabb volt, mint a naproxen vagy a celecoxib. A kezdeti vizsgálatok során jó tolerálhatóságot tapasztaltak, de később paradox módon az osteoarthritis rapid progresszióját, illetve ritkábban osteonecrosist figyeltek meg, főleg magasabb dózisoknál vagy NSAID-dal való kombinációnál. Lehetséges okként felmerült, hogy a szer okozta klinikai javulás az ízület nem kívánatos túlzott terhelését tette lehetővé. Az ízületi problémák miatt 2010-ben leállították minden NGF-antitest klinikai vizsgálatát. 2012-ben ezt feloldották, de ugyanennek az évnek a végén a szimpatikus neuronokra kifejtett potenciális károsító hatás gyanúja miatt megint leállították a klinikai vizsgálatokat. 2015-ben ez is feloldásra került, mert nem találtak egyértelmű bizonyítékot a károsodásra. Jelenleg 6 klinikai vizsgálat van folyamatban a tanezumabbal, a fulranumab fejlesztését a gyártó 2016-ban egyéb okokból leállította, míg a fasinumab klinikai vizsgálata szintén folytatódik. Megítélésem szerint az anti-NGF terápia ígéretes opció lehet a osteoarthritishez, krónikus „low back pain”-hez, valamint a diabéteszhez társuló fájdalom kezelésében mind a klinikai hatékonyság, mind a tolerálhatóság szempontjából. Irodalom: Bélanger *et al.*, 2017.

(iv) Az idegvégződés-szintű deszenzibilizáció (amely során a TRPV1-et expresszáldó nociceptív terminális minden ingerrel szemben csökkent válaszkészséget mutat) jelentőségét látványosan igazolja az a már klinikai használatban levő, 8% kapszaicint tartalmazó dermális tapasz (Qutenza), amely 30 vagy 60 perces kontaktusidő után a polimodális nociceptív terminálisokat deszenzibilizálva fejt ki tartós analgetikus hatást neuropátiás fájdalom különböző formáiban (herpes zoster, diabétesz, HIV-fertőzés kapcsán fellépő). A kapszaicin ebben a magas koncentrációban az epidermális és dermális polimodális idegvégzések degenerációját váltja ki, amely lassan alakul ki, ezért az analgetikus hatás csak kb. 2 hét után jelentkezik. A terminálisok lassú regenerációja miatt a fájdalomcsillapító hatás mintegy 12

hétig fennáll. A kapszaicin TRPV1-izgalom révén kialakuló átmeneti fájdalomkeltő hatása a bőrre alkalmazott helyi érzéstelenítővel történő előkezeléssel kivédhető. Ennek a terápiás rendszernek a hatékonysága egyben azt is bizonyítja, hogy a neuropátiás fájdalomban a perifériás mechanizmusok is lényegesek a korábban kizárólagosnak gondolt központi idegrendszeri folyamatok mellett.

(v) Amint azt az értekezés 1.4.1.3-as pontjában tárgyalom, 10–15 évvel ezelőtt nagy lendülettel indult be a TRPV1-antagonisták fejlesztése, több mint 20 vegyület preklinikai vizsgálatát eredményezve. Állatkísérletben e szerek nemcsak gyulladásos, hanem egyes neuropátiás, illetve daganatos fájdalommodellekben is gátolták a termális és mechanikai hiperalgéziát. 2013-ban 15 vegyület állt klinikai kipróbálás alatt 1-es vagy 2-es fázisban. A legtöbb vegyület egyaránt gátolja a kapszaicin, az alacsony pH és forró ingerek TRPV1-aktiváló hatását (ún. első generációs TRPV1-antagonisták). Ezek a vegyületek klinikai hatékonyságot mutattak fogfájdalomban és osteoarthritishez társuló fájdalomban. Azonban két nem várt mellékhatásukra derült fény. Az egyik a testhőmérséklet megemelkedése, azaz hipertermia (pl. az AMG-517, ABT-102, AZD-1386 esetében), amely esetenként jelentős volt, bár a szer ismételt adása során mérséklődött. A hipertermia pontos mechanizmusa máig nem tisztázott, de lényeges, hogy léteznek második generációnak nevezett TRPV1-antagonisták (pl. AMG-8562, BCTP), amelyek gátolják a kapszaicin TRPV1-aktiváló hatását, de nem az alacsony pH-ét (ún. modalitás-specifikus antagonizmus), és amelyek nem okoznak hipertermiát. A másik nem várt probléma a termális fájdalomküszöb megemelkedése volt (emellett a küszöbfeletti hőingerek detektálása is károsodást mutatott), ami forrázásos sérülésekhez vezetett (SB705498, MK-2295, AZD-1386 esetében). A hőküszöbemelő hatás – ellentétben a hipertermiával – nem csökken ismételt adás során. Mára jelentősen lecsökkent az optimizmus annak tekintetében, hogy a TRPV1-antagonistákból lesz-e analgetikum. Mindazonáltal él az a farmakológiai megalapozott remény, hogy olyan modalitás-specifikus antagonisták, amelyek nem gátolják a TRPV1 hővel való aktiválhatóságát, de csökkentik az agonisták izgató hatását, nem fogják károsítani az alaphelyzeti termonocicepciót. Irodalom: Trevisani és Gatti, 2013; Tabrizi *et al.*, 2017.

(vi) A polimodális nociceptorokban a TRPV1-gyel koexpresszáldó TRPA1-csatornáról is kiderült, hogy sokféle kémiai fájdalomkeltő ágens, úgy mint izotiocianátok (a mustár, torma csípős anyagai), fahéjaldehid (fahéjban), allicin (fokhagymában), akrolein (kipufogógáz irritáns anyaga), formaldehid, reaktív oxigéntermékek (pl. H_2O_2), nitrogén-monoxid, hidrogén-szulfid, szén-dioxid, propofol, isofluran, desfluran, egyes alkoholok, a δ^9 -tetrahidrokannabinol aktiválja. Bár e csatorna fájdalmas hidegérzékelésben és mechanonocicepcióban betöltött szerepéről megoszlanak a vélemények, a kemonocicepcióban betöltött funkciójának fontossága vitathatatlan. TRPA1-génhiányos egerek, illetve TRPA1-antagonisták segítségével azt is kimutatták, hogy e csatorna sokféle hideg-, illetve mechanikai hiperalgézia-modellben aktiválódik nemcsak gyulladásos folyamat, hanem neuropátia esetén is. Paradox módon számos esetben a hőhiperalgéziában is szerepet játszik. Mindezek alapján felmerült a TRPA1-antagonisták (pl. HC-030031, valamint a potensebb A-967079 és AP18) perifériás támadáspontú analgetikumnak történő fejlesztése. Második fázisú klinikai vizsgálatban a szintén TRPA1-antagonista GRC17536 hatékonynak bizonyult diabéteszes

neuropátiához társuló fájdalom ellen. Megjegyzendő, hogy állatkísérletes eredmények felvetették annak lehetőségét, hogy a metamizol perifériás nociceptorokon levő TRPA1-csatornák gátlásával fejti ki analgetikus hatását (érdekes, hogy a paracetamol esetében spinális lokalizációjú TRPA1-csatornák aktiválását vették gyanúba). A TRPA1-antagonisták mellékhatásait emberben még nem ismerjük, lehetőségként felmerül a kémiai irritánsok detektálásának zavara, ami az elkerülő magatartási reakciókat gátolhatja. Irodalom: Chen és Hackos, 2015, Preti *et al.*, 2015.

(vii) Mind a B₂, mind a B₁ bradikinin-receptor antagonistái látványos antinociceptív, illetve antihyperalgetikus hatásokat váltottak patkányban és egérben. E hatások nemcsak gyulladásos, hanem neuropátiás modellekben (pl. diabéteszes neuropátia) is kimutathatók voltak. A B₂-receptor szelektív antagonistája, az icatibant indikációval rendelkezik hereditár angioneurotikus ödéma kezelésére. Meglepő módon a szakirodalomban nem található adat e szer esetleges analgetikus hatására vonatkozóan, mindössze egy tanulmány számolt be 2009-ben arról, hogy intraartikulárisan adva csökkentette a fájdalmat osteoarthritis betegekben. Figyelembe véve, hogy a B₁-receptor upregulálódik gyulladásos és neuropátiás állapotokban, illetve – a B₂-receptorral ellentétben – nem deszenzibilizálódik, nem zárható ki, hogy B₁-receptor-antagonista szer önmagában vagy még inkább B₂-antagonistával kombinációban klinikailag hatékony lesz. Irodalom: Pethő és Reeh, 2012, Song *et al.*, 2009.

A fentiek alapján egyértelmű, hogy számos irányba halad a gyógyszerfejlesztés a perifériásan ható fájdalomcsillapítók terén. Nehezíti e munkát, hogy más szercsoportokhoz hasonlóan a faji különbségek jelentősek lehetnek az analgetikumok esetében is, gondoljunk csak a tachikinin NK₁-receptor-antagonisták látványos klinikai „kudarcára” az ígéretes preklinikai adatok ellenére. Azt is szem előtt kell tartani, hogy a gyulladásos vagy a neuropátiás fájdalom patomechanizmusa jelentős redundanciával rendelkezik, vagyis adott funkciót sok esetben több mediátor/receptor együttesen biztosít. Emiatt előfordulhat, hogy egyikük hatásának farmakológiai kikapcsolása esetén a többi át tudja venni a kiesőnek a működését. Ez nyilvánvalóan az adott mediátor/receptor hatását kikapcsoló szer hatástalanságát eredményezi. Elméletileg a klinikai hatékonyság esélyét növeli, ha egyszerre két vagy több mediátor/receptor hatását blokkolják gyógyszerkombinációval. Ez azonban a mellékhatásprofil szűkíthető. Szintén nagyobb a siker esélye olyan receptorok blokkolása esetén, amelyek molekuláris integrátorként sokféle mediátor hatásának közvetítésében vesznek részt (pl. TRPV1, TRPA1). A fentiekből kitűnik, hogy a perifériás támadáspontú analgetikumok fejlesztésének limitáló tényezője nem a „target”-struktúrák ismeretének a hiánya, hanem inkább annak megbízható előrejelzése, hogy a sok célstruktúra közül melynek a blokkolása lesz klinikailag eredményes.

Hivatkozott irodalom

- Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, Brophy JM. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 357:j1909, 2017.
- Bélanger P, West CR, Brown MT. Development of pain therapies targeting nerve growth factor signal transduction and the strategies used to resolve safety issues. *J Toxicol Sci* 43:1–10, 2018.

- Berg KA, Rowan MP, Sanchez TA, Silva M, Patwardhan AM, Milam SB, Hargreaves KM, Clarke WP. Regulation of κ -opioid receptor signaling in peripheral sensory neurons in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 338:92–99, 2011.
- Chen J, Hackos DH. TRPA1 as a drug target--promise and challenges. *N-S Arch Pharmacol* 388:451–463, 2015.
- Edwards RR, Fillingim RB. Age-associated differences in responses to noxious stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:M180–185, 2001.
- Edwards RR, Fillingim RB. Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain* 2:307–317, 2001.
- Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ. Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain* 101:155–165, 2003.
- Endoh T, Tajima A, Suzuki T, Kamei J, Narita M, Tseng L, Nagase H. Characterization of the antinociceptive effects of TRK-820 in the rat. *Eur J Pharmacol* 387:133–140, 2000.
- Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 20:227–239, 2004.
- Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in pain perception and report. *Clin Geriatr Med* 17:433–456, 2001.
- Jamshidi RJ, Jacobs BA, Sullivan LC, Chavera TA, Saylor RM, Prisinzano TE, Clarke WP, Berg KA. Functional selectivity of kappa opioid receptor agonists in peripheral sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 355:174–182, 2015.
- Jones MR, Kaye AD, Kaye AJ, Urman RD. The emerging therapeutic roles of κ -opioid agonists. *J Opioid Manag* 12:101–107, 2016.
- Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci* 13:859–866, 2012.
- Mogil JS, Chesler EJ, Wilson SG, Juraska JM, Sternberg WF. Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci Biobehav Rev* 24:375–389, 2000.
- Pethő G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev* 92:1699–1775, 2012.
- Preti D, Saponaro G, Szallasi A. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) antagonists. *Pharm Pat Anal* 4:75–94, 2015.
- Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - part 1: are there really differences between women and men? *Pain* 153:602–618, 2012.
- Riley JL 3rd, Cruz-Almeida Y, Glover TL, King CD, Goodin BR, Sibille KT, Bartley EJ, Herbert MS, Sotolongo A, Fessler BJ, Redden DT, Staud R, Bradley LA, Fillingim RB. Age and race effects on pain sensitivity and modulation among middle-aged and older adults. *J Pain* 15:272–282, 2014.
- Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, Fosbøll E, Niessner A, Tamargo J, Rosano G, Agewall S, Kaski JC, Kjeldsen K, Lewis BS, Torp-Pedersen C. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 37:1015–1023, 2016.
- Song IH, Althoff CE, Hermann KG, Scheel AK, Knetsch T, Burmester GR, Backhaus M. Contrast-enhanced ultrasound in monitoring the efficacy of a bradykinin receptor 2 antagonist in painful knee osteoarthritis compared with MRI. *Ann Rheum Dis* 68:75–83, 2009.
- Stein C, Lang LJ. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Curr Opin Pharmacol* 9:3–8, 2009.
- Suzuki S, Sugawara Y, Inada H, Tsuji R, Inoue A, Tanimura R, Shimozono R, Konno M, Ohyama T, Higashi E, Sakai C, Kawai K. Discovery of Peripheral κ -Opioid Receptor Agonists as Novel Analgesics. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 65:1085–1088, 2017.
- Tabrizi MA, Baraldi PG, Baraldi S, Gessi S, Merighi S, Borea PA. Medicinal Chemistry, Pharmacology, and Clinical Implications of TRPV1 Receptor Antagonists. *Med Res Rev* 37:936–983, 2017.
- Trevisani M, Gatti R. TRPV1 antagonists as analgesic agents. *Open Pain J* 6:108–118, 2013.

Ismételten köszönöm Professzor Asszonynak a kérdéseket, és kérem azokra adott válaszaim elfogadását.

Pécs, 2018. augusztus 10.

Dr. Pethő Gábor
egyetemi tanár