

A gyógyszeres fájdalomcsillapítás közelgő új lehetőségei

TELEKES ANDRÁS

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest, és Szent Lázár Megyei Kórház, Onkológiai Osztály, Salgótarján

Levezetési cím:

Prof. Dr. Telekes András, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, 1115 Budapest, Halmi utca 20–22., e-mail: prof.andras.telekes@gmail.com

Közlésre érkezett:

2017. július 29.

Elfogadva:

2017. augusztus 10.

Az orvostudomány fejlődése a legtöbb terápiás területen észlelhető, minél rosszabbak a terápiás eredmények, annál inkább. Különösen igaz ez olyan területeken, amely betegségek gyógyítása komoly társadalmi erőforrásokat igényel, mint az onkológia, diabetológia, központi idegrendszeri betegségek. A fájdalom nem betegség, hanem tünet. A fájdalom az emberi szenvedés egyik legfontosabb tényezője, és mint ilyen kiemelt figyelmet érdemel. A fájdalomcsillapításban az utóbbi években inkább új kiserelésű, és nem új hatásmódú készítmények jelentek meg. A ziconitid, amit 2004-ben fogadott be az FDA, talán a legutolsó új hatásmechanizmusú készítmény. Az új ismeretek és technikák a fájdalomcsillapítás területén is megjelentek. Manapság fájdalomcsillapítással kapcsolatban genetikai/epigenetikai célpontokról, RNS-terápiákról, feszültségfüggő kalciumcsatornákról, új fájdalomreceptorokról (TRPV1, TRPV4, NMDA-, Na_v-receptorok) beszélünk, ami azt vetíti előre, hogy a gyógyszeres fájdalomterápia gyakorlata a közeljövőben alapvetően megváltozik. Ezekről az új lehetőségekről ad áttekintést a jelen közlemény. *Magy Onkol* 61:238–245, 2017

Kulcsszavak: fájdalomcsillapítás, genetikai/epigenetikai célpontok, RNS-terápia, fájdalomreceptorok

The evolution of medicine is noticeable in most therapeutic areas, the worse the current therapeutic result, the more quick the improvement. This is especially true in such areas that require substantial social resources, namely oncology, diabetology and CNS diseases. Pain is not a disease, it is a symptom. Pain is one of the most important components of human suffering thus it deserves special attention. In recent years new formulations of old medicines were introduced rather than new medicines. Maybe ziconitide is the last pain killer with new mechanism of action which was approved by FDA in 2004. However, the new information and techniques are also appearing in the field of analgesia. Nowadays one can talk about genetic/epigenetic targets, RNA therapies, voltage-gated calcium channels, new pain receptors (TRPV1, TRPV4, NMDA, Na_v receptors) regarding pain treatment, indicating that the practice of the pharmacotherapy of pain will change fundamentally in the immediate future. This paper is intended to give a short summary of these new options.

*Telekes A. Approaching new pharmacotherapy options in pain treatment. *Magy Onkol* 61:238–245, 2017*

Keywords: pain treatment; genetic/epigenetic targets; RNA therapy; pain receptors

BEVEZETÉS

A fájdalom, mint az élet összes folyamata, lehet hasznos figyelmeztető jel vagy a szenvedés maga. A fájdalom az agy komplex működése; legyőzése az orvostudomány egyik legnagyobb kihívása. A krónikus fájdalom minden öt emberből egyet érint [20%], így gyakoriságát tekintve messze meghaladja valamennyi daganat incidenciáját [1]. 2012-ben a férfiak közt Franciaország, a nők közt Dánia volt a világelső a dagantincidenciát tekintve, ami 0,38%, illetve 0,32% előfordulási arányt jelent [2]. A krónikus fájdalom az életminőséget jelentősen rontja, így az egyéneken túl az egészségügyre is jelentős kihatással van [3].

Fájdalom leggyakrabban akkor keletkezik, ha perifériás ideget szöveti sérülés vagy gyulladás miatt keletkező szignálok ingerelnek. Ezek a szignálok lehetnek speciális molekulák (pl. prosztaglandinok), a pH-környezet változása, mechanikai ingerek stb. A perifériás idegekben keletkezett szignálok a központi idegrendszerbe (CNS) jutva fájdalom-ingert hoznak létre. Mai tudásunk szerint a CNS nem idegi sejtjei (asztrociták, mikroglia) képesek felerősíteni ezeket a jeleket, fokozzák a fájdalomérzetet. Eközben a periférián már megindulnak a szöveti reparációra, gyulladás csökkentésére irányuló természetes folyamatok. Lipoxinek termelődnek, amelyek fokozzák a gyulladásellenes citokinek termelődését, csökkentik a helyszínre vándorló neutrofil sejtek számát, és aktiválják a makrofágokat a sérült szövetek eltávolítására. Experimentális adatok azt igazolják, hogy a lipoxinek nemcsak a sérülés/gyulladás helyén termelődnek, de részt vesznek a fájdalom gerincvelői feldolgozásában is, mi több, az aszpirin hatására termelődésük fokozódik [4]. A fentiek alapján is látható, hogy a fájdalom kialakulása, feldolgozása, természetes megszűnése vagy terápiás megszüntetése számos beavatkozási lehetőséget, terápiás célpontot hordoz magában. A farmakoterápiás fejlesztés alapvetően szükséges, mert

a jelenlegi analgetikumok perzisztens fájdalomban nem minden beteg esetén hatékonyak, és mellékhatásokkal (pl. abúzuspotenciál) járnak [5].

Jelenleg kevés olyan gyógyszerfamilia létezik, amelyek primer terápiás célpontja a fájdalomcsillapítás. Az új gyógyszerek fejlesztésének számos problémája van. Többek között: az experimentális modellek előrejelzése nem feltétlenül igazolódik a klinikai vizsgálatokban (több a negatív eredmény, mint a pozitív). A klinikai vizsgálati eredmények is gyakran kérdésesek, mert a korábban hatékonynak minősített vizsgálatok újraértékelése számos esetben nem mutat a placebóval szemben szignifikáns előnyt a szigorúbb értékelések szerint [6]. A klinikai vizsgálatok problémáit jól mutatja, hogy a fájdalomcsillapításra tervezett molekulák közül, ha 50 fázis I-es vizsgálatra kerül, ebből 30-nál végeznek fázis II-es vizsgálatot, de csak 2 jut túl ezen [7].

Manapság 16 opioidok közé, 18 nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) közé sorolt gyógyszerfamilia létezik, ez egészül ki a posztherpetikus neuralgiában javasolt kapszicinnal és lidokainnal, illetve az adjuváns antidepresszánsokkal és antikonvulzív szerekkel. Meg kell még említeni a külön osztályba sorolt ziconitidet és ketamint, botulinumtoxint, illetve a kannabinoidokat. A legfontosabb, fájdalomcsillapításra használt gyógyszerfamiliait és indikációikat az 1. táblázat tartalmazza.

Az opioidok jelenleg a legerősebb hatású fájdalomcsillapítók a klinikai gyakorlatban, nem véletlen, hogy a felírt receptek száma 50%-kal nőtt az elmúlt másfél évtizedben, mi több, alkalmazásuk nem malignus fájdalom esetén is előtérbe került. Ezzel együtt azonban a terápiával járó problémák is fokozódtak (túladozózás, visszaélés, addikció) [8]. A NSAID-ok mellékhatásai ugyancsak közismertek (gyomoreroziók és/vagy -vérzés, vese- és májtoxicitás, hiperszenzitivitás stb.). Érdekes, hogy újabban úgy vélik, hogy a COX-2-szelektivitás önmagában nem magyarázza a kardiotoxicitást [9].

1. TÁBLÁZAT. A fájdalomcsillapításra használt gyógyszerfamiliait és indikációit

Gyógyszerfamilia	Indikációk	Megjegyzések
Opioidok	Akut és krónikus, közepes kibíratatlan fájdalom	Addikció, abúzus vagy helytelen alkalmazás előfordulhat
NSAID-ok	Mozgásszervi krónikus fájdalmak (pl. reumatooid arthritisz, oszteoarthritisz, spondylarthritis ankylopoetica, tendinitisz, burzitisz, köszvény), fejfájások, egyéb fájdalmak (pl. fogfájás, daganatos fájdalom)	Kardiovaszkuláris, hepatikus, renális, gasztrointesztinális mellékhatásokra figyelni kell!
Antikonvulzív szerek	Neuropátiás fájdalmak (pl. diabéteszes perifériás neuropátia, posztherpetikus neuropátia, fibromialgia, gerincvelő-sérüléshez társuló neuropátia), neuralgiás fájdalmak (pl. trigeminusz-neuralgia).	Bőrreakciók, hiperszenzitivitás, szuicid készlettség, anémia, trombocitopénia előfordulhat
Antidepresszánsok	Diabéteszes perifériás neuropátia, fibromialgia, muszkuloskeletális fájdalmak	Szuicid készlettség, szerotonin-szindróma, glaukóma, májtoxicitás, hipertónia, epileptiform görcsök előfordulhatnak
Egyéb (kapszicain, lidokain, ketamin, ziconitid, botulinumtoxin, kannabinoidok)	Posztherpetikus neuralgia, krónikus fájdalom, centrális szenzitivizáció	Allergia, tüdőirritáció, kognitív és neuropszichiátriai mellékhatások kialakulhatnak

A jelen közlemény célja nem a „klasszikus” gyógyszeres fájdalomcsillapítás ismertetése, mert ebben számottevő változás az utóbbi időben nem történt, így elég, ha a magyar nyelven is elérhető szakirodalomra hivatkozunk (10–14), hanem a potenciális új utak ismertetése, a jövő lehetőségeinek áttekintése, már csak azért is, mert az elmúlt 50 évben új hatásmódú, nagy hatású gyógyszer nem került felfedezésre (15). Ez alól talán az egyetlen kivétel a TNF- α elleni terápia, amely azt bizonyítja, hogy az oki kezelés egyben fájdalomcsillapító hatású is reumatoid artritiszben (16). Mi több, az etanercept perispinális adagolása esetén a fájdalomcsillapító hatás már 20 perc múlva érezhető, hamarabb, mint ahogy a betegség oki befolyásolása végbemehet (17).

A FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS GENETIKAI ÉS EPIGENETIKAI CÉLPONTJAI

Ma úgy tartják, hogy a daganatképződés legfontosabb oka és magyarázata a genetikai változásokban rejlik, így érdemes áttekinteni a fájdalom és a genetika vonatkozásait. A fájdalom és genetika összefüggését ikervizsgálatok és populációs vizsgálatok is felvetik (18, 19). Egyes mutációk, például a TrkA (tropomiozin receptor kináz A), vagy a Na_v1.7 Na-csatorna génjén egyértelműen a fájdalompercepció megváltozásával járnak együtt (20, 21). Érdekes, hogy a TrkA-nak van a legnagyobb affinitása az idegi növekedési faktorhoz (nerve growth factor, NGF), amely ellen termeltetett antitest (tanezumab) analgetikus hatású (22). Mindazonáltal az experimentumban talált genetikai elváltozások nagy esetszámú humán tanulmányokban nem bizonyultak relevánsnak (23–25). Így a genetikai célpontok kiaknázása a fájdalomcsillapításban még nem kiforrott. Ennek okait számos tanulmány tárgyalja (26, 27).

A környezet ismert hatása a fájdalomra az epigenetika felé fordította a figyelmet. Az epigenetika a genom azon öröklött változásait tanulmányozza, melyek nem köthetők a DNS-szekvencia változásaihoz. Így szervezetek azonosak lehetnek genotípus szempontjából, azonban a környezeti változásoktól és az epigenetikától függően más lesz a fenotípusuk. Az epigenom reagál az olyan környezeti hatásokra is, mint a mérgek, xenobiotikumok, táplálkozás, vagy akár az anyai gondoskodás. Ezeknek az epigenetikai válaszoknak akár hosszú távú következményei is lehetnek a további generációkat is érintve. Az epigenetika és fájdalom kapcsolatának vizsgálata viszonylag új keletű (28).

A hisztonok az epigenetikai szabályozás egyik célpontja. Kisméretű fehérjék, amelyek poszttranszlációs változásokra (pl. acetiláció, metiláció, foszforiláció stb.) alkalmasak, és ez által a génexpressziót, illetve a kromatindinamikát befolyásolják (29). A hisztonok pozitív töltésűek, és ez lehetővé teszi, hogy a negatív töltésű DNS-hez kötődjenek. Némelyik hiszton szerepe nem más, mint hogy a DNS számára orsót képez, hogy a DNS rácsavarodva kondenzált állapotba tudjon kerülni. A mikroszkóp alatt szemlélve a kromatin olyan, mint egy csomó egy húron. A hisztonok egy része (tail) mintegy kilóg a DNS-hiszton struktúrából, és ezek a farokrészek

az epigenetikus változások hordozói. A hiszton-deacetiláz (HDAC) enzim a hisztonok ϵ -N-acetil-lizinjének acetyl csoportját távolítja el. A deacetiláció pozitív elektromos töltést okoz, ez pedig a hiszton DNS-hez való affinitását növeli, aminek következtében csökken a DNS-transzkripció, mivel a transzkripció faktorok kötődése lehetetlenné válik. A HDAC enzim egyaránt szerepet játszik az immunrendszer működésében és a gyulladásban (30). A deacetiláció a kromatin „tömörödésével” és a transzkripció csökkenésével jár (31). A HDAC-aktivitás befolyásolása hatással van a fájdalom-magatartásra experimentális gyulladásban (32). A HDAC-gátlók intratekális adása antinociceptív hatású gyulladásos fájdalom modellben (Freund-adjuváns) (33). Experimentálisan indukált idegsérülést követően a H3 hiszton hiperacetilációját észlelték (34).

Egy másik epigenetikus folyamat a DNS-metiláció. Ezt a folyamatot a DNS-metiltransferáz (DNMT) enzimek végzik, s elsődleges hatása a transzkripciógátlás. Annak ellenére, hogy a DNS-metilációt számos patológiai állapotban leírták, a fájdalommal kapcsolatos vonatkozásait alig vizsgálták, az első tanulmány 10 éve jelent meg (35). Daganatos fájdalom modellben azt találták, hogy metilációval gátolt gén re-expressziója csillapítja a fájdalommagatartás tüneteit (36). Ugyanez a megközelítési mód neuropátiás modellben is működik (37). Számos gyógyszer áll fejlesztés alatt (pl. HDAC-, DNS-metiláció-gátlók stb.), melyek azonban a klinikai rutinba még nem jutottak el.

RNS-TERÁPIÁK

Hozzávetőleg 3 milliárd bázispárból áll a humán DNS, és ezek 30 000–40 000 gént kódolnak. A gének mintegy felének a funkciója nem ismert. Az orvosi Nobel-díjat 2006-ban ítélték oda azért a felismerésért, hogy a kétszálú RNS-molekulák gátolják a génexpressziót; az ún. siRNS-ek (small interfering RNA) alkalmasak arra, hogy ennek a több ezer génnek a funkcióját és interakcióit meg lehessen fejteni (38). Mivel krónikus fájdalom során számos gén aberráns expresszióját írták le (39), felmerül a lehetőség az siRNS-ek terápiás alkalmazására. Az egyik korai megfigyelés, hogy az RNS-terápia képes a fájdalom befolyásolására, 2004-ben született, amikor leírták, hogy patkány neuropátiás fájdalommodellben az siRNS-sel végzett géncsökkentés csökkentette a patofiziológiai fájdalomválaszt, gátolva az adott idegben expresszálandó géneket (40). Azóta kiderült, hogy az siRNS-terápiával történő géncsökkentés alkalmas arra, hogy új terápiás célpontokat találjanak a fájdalomcsillapítás számára. Rágcsálókban számos, fájdalomban szerepet játszó gén működését blokkolták (pl. delta-opioidreceptor (41), NMDA-receptor (42), transient receptor potential vanilloid-1 [TRPV1]) (43), és szignifikáns fájdalomcsillapító hatást észleltek. A kutatások intenzíven zajlanak, és az RNS-terápia jelenleg ígéretes opciónak tűnik a krónikus fájdalom kezelésére.

Újabb kutatások feltárták, hogy az RNS-interferencia jelensége endogén úton is végbemegy, az egyszerű, rövid láncú,

fehérjét nem kódoló, ún. mikroRNS-ek (miRNS-ek) révén. A miRNS-ek 19–24 nukleotidot tartalmaznak, a szabályozandó gén messenger-RNS-éhez kötődnek, és megakadályozzák az adott génről átírandó fehérjék termelődését (poszttranszkripcionális gátlás) [44]. Manapság azt feltételezik, hogy az emberi szervezetben több ezer mikroRNS expresszálódik, azonban ezernél is kevesebbet írtak le eddig. A legtöbb miRNS a sejteken belül fordul elő, azonban kimutattak keringő miRNS-eket is, illetve az extracelluláris térben, biológiai folyadékokban (pl. könny, anyatej, nyál, vizelet, szérum, likvor stb.) lévőket is [45]. Fontos megérteni, hogy a miRNS-ek terápiás célpontba jutása mai tudásunk szerint komoly kihívást jelent [46]. Tény, hogy experimentális fájdalomvizsgálatokban leírták a miRNS-ek szabályozási zavarait [47–49]. Az első evidenciát, hogy a miRNS-ek szerepet játszanak a fájdalomszignálban, 2010-ben közölték [50].

ÚJ FÁJDALOMRECEPTOROK

A fájdalomcsillapításban szerepet játszó TRPV1 receptort 1997-ben, az NMDA-receptort 1980-ban fedezték fel [51, 52]. Ebben az értelemben tehát nem új receptorokról van szó. Abban az értelemben azonban igen, hogy ezek a receptorok mind a mai napig nem rutin terápiás célpontok a fájdalomcsillapító terápiában.

TRPV1, TRPV4

A transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) vagy más néven kapszaicinreceptor a TRP ion-receptor család tagja, ami hőmérsékletre, pH-változásra és vanilloidokra (pl. kapszaicin) reagál, s mint ilyen, új célpont az analgetikus terápiában. A TRPV1 expressziója a primer szenzoros neuronokon proinflammatorikus neuropeptidok felszabadulásához vezet (substance P, CGRP [calcitonin gene related peptide, neurokinin A]), ami lokálisan neurogén gyulladást eredményez [53]. Ez a gyulladásos kaszkád további tagjainak felszabadulását indukálja (ATP, 5-hidroxi-triptamin, NGF, bradikinin, prosztaglandinok), amely molekulák viszont a TRPV1 térbeli (allosterikus) változását okozzák [54, 55]. A TRPV1 lényegében a „molekuláris erősítő”, amelyet minden egyes stimulus érzékenyít a következőre. Állatkísérletekben a TRPV1-agonisták (deszenzitizálók), illetve -antagonisták egyaránt enyhítik a mechanikus allodiniát és hiperalgéziát a receptor érzékenységének csökkentése, illetve a receptor gátlása következtében. Emiatt klinikai vizsgálatra is kerültek. A deszenzitizálók használata hipertermiával és csökkent hőérzékenységi küszöbvel járt, ami alkalmazásukat jelentősen visszavetette [56]. Az agonisták azonban lokális alkalmazással bekerültek a terápiába (kapszaicintapasz [Qu-tenza]), azonban nem alkalmasak mély viscerális fájdalom kezelésére, csak perifériás neuropátiás fájdalom terápiájára, mint például amit övsömör, HIV-fertőzés vagy gyógyszer okoz.

A TRPV4 mint ozmotikus módon aktiválódó mechanoreceptor került leírásra [57]. Ezt követően a fájdalomérzetben játszott szerepét is tisztázták, sőt úgy vélik, hogy a kemo-

terápia okozta neuropátiás fájdalom egyik oka [58]. Viscerális fájdalomban (pl. vastagbél, hasnyálmirigy) ugyancsak szerepet tölt be [59]. Mindezek alapján a kettős TPRV1- és TPRV4-blokkolók fejlesztés alatt állnak, az előbbi a gyulladást, az utóbbi a fájdalmat csökkenti [60].

NMDA-receptorok

Az N-metil-D-aszparaginsav (NMDA) receptorai ugyancsak fontos szerepet játszanak a fájdalom mediálásában, a posztzinaptikus spinális pályákon, a krónikus nociceptív fájdalomban. Szerepük alapvető a centrális szenzitizáció szempontjából, a neuropátiás fájdalom patogenezisével illetően. Az NMDA-receptorok két alegységből (NR1 és NR2) állnak [61]. Az NMDA-receptor ioncsatorna-protein, mely az idegsejtekben található, a glutaminsav, glicin vagy D-szerin ligandumok kötődése aktiválja. Az aktiváció eredményeképpen pozitív töltésű ionok áramlanak át rajta, a Ca⁺ és Na⁺ a sejt belseje felé, a K⁺ az idegsejtből kifelé. Az NMDA-receptor nevét az agonista ligandum N-metil-D-aszparaginsavról kapta, mivel ez a molekula más glutaminsav típusú receptorhoz nem kötődik. Az NMDA-receptor aktivitását számos pszichoaktív ágens befolyásolja, mint például a fenciklidin, a dextrometorfán, az etanol [62–64]. Itt kell megemlíteni, hogy a ketamin és nitrogénoxid (NO) fájdalomcsillapító hatása is az NMDA-receptorhoz kötött.

A ketamin fájdalomcsillapító hatásával külön is érdemes foglalkozni. Szintetikus ciklohexanon-származék, így normális körülmények között nem található az emberi szervezetben. Ketamint az anesztézia indukciója során alkalmaznak. A pontos mechanizmus nem ismert, de annyi bizonyos, hogy gátolja az NMDA-receptort, esetleg a szigmareceptorokhoz is kötődik. Ugyancsak interakciót mutat az opioid-, monoaminerg- és a muszkarinreceptorokkal, a feszültségfüggő Ca-szenzitív ioncsatornákkal, viszont nem kötődik a GABA-receptorokhoz. Klinikailag számos előnyös tulajdonsága van, a többi anesztetikumhoz hasonlítva kardiorespiratorikus depresszív hatása elenyésző, képes lokális és általános anesztéziát kiváltani. Fontos, hogy szubanesztetikus dózisban potenciózza az opioidanalgéziát [65]. Manapság a ketamin szélesebb körű alkalmazását a képzés hiánya és az elmúlt közel 50 év [1970 óta van forgalomban] ellentmondásos eredményei hátráltatják [66, 67].

Trk receptorok

A Trk receptorok a receptorcsalád (TrkA, TrkB, TrkC, p75NTR) tagjai. A neurotrofinszignálok alapvető szerepet játszanak az idegrendszer működésében és fenntartásában [68, 69]. A TrkA receptor liganduma az NGF, a TrkB-é a BDNF (brain-derived neurotrophic factor) és az NT-4 (neurotrofin-4), a TrkC-é az NT-3, míg a p75NTR-hez valamennyi megelőző ligandum kötődik, illetve hozzákapcsolódhat még proNGF és proBDNF is (az NGF és BDNF „éretlen” formái) [70, 71]. A receptor-ligandum kötődést követően a Trk receptorok dimerizálódnak, majd a citoplazmatikus domén foszforilálódik

és beindul a neurotrofinok intracelluláris szignálkaskádja. Ez fokozza az idegsejtek túlélését és növekedését, modulálja a szinapszisokat. Úgy tűnik, hogy a p75NTR aktiválódása a leírt folyamatok ellen hat. Érdekes, hogy a p75NTR a Trk receptorok dimerizációjakor ko-receptor is lehet, ez viszont fokozza a neurotrofinok kötődési affinitását [72]. Az aktiválódás után a receptorok internalizálódnak, de úgy tűnik, az endoszómában is megmarad a receptorszignalizáció [73]. Az NGF-TrkA kötődés utáni szignálok fokozzák a fájdalomérzetet, illetve az NGF-ellenes terápia fájdalomcsillapító hatású [74]. Az NGF-ellenes monoklonális antitest nem daganatos eredetű fájdalomra már elérhető, tumoros fájdalomra vonatkozóan klinikai vizsgálata folyamatban van. A tanezumab 2017 júniusában az FDA-tól gyorsított eljárást kapott a rendelkezésre álló adatok alapján [75].

Na_v-receptorok

A Na_v-receptorok és a fájdalom közötti kapcsolatot a genetikai vizsgálatok vetették fel, amelyek során azt találták, hogy a Na_v-receptorokban észlelhető mutációk befolyásolják a fájdalomérzetet. Tény, hogy a Na_v1.7, 1.8 és 1.9 receptorok mutációi fájdalommal járnak, míg a Na_v1.7 funkcióvesztő mutációja a fájdalomérzet elvesztésével jár emberben. Érdekes, hogy a naloxon mind egérben, mind emberben antagonizálja a Na_v1.7 funkcióvesztő mutáció analgetikus hatását. Ma úgy tűnik, hogy a Na_v1.7 csatorna alapvetően szükséges a fájdalomérzethez, viszont a vizsgálatok szerint a Na_v1.7-antagonistáknak csak gyenge fájdalomcsillapító hatása van. A Na_v1.7 nemcsak az akciós potenciál tovaterjedésében játszik szerepet, hanem az opioid peptidok expresszióját is szabályozza. Talán ez magyarázza azt a megfigyelést, hogy hatékony fájdalomcsillapítás érhető el, ha a Na_v1.7-antagonistát kis dózisu opioiddal együtt adagolják. Számos Na_v1.7-ellenes molekula van a klinikai vizsgálatok különböző fázisaiban. A versenyfutás indokolt, mert a Na_v1.7 gátlása – úgy tűnik – a mellékhatástól mentes fájdalomcsillapítás esélyét veti fel [76]. A Na_v1.8 és Na_v1.9 szerepét a fájdalomszindrómákban még vizsgálják.

ÚJ KISZERELÉSEK

A betegek egy része minden gyógyszert, amit orvos írt fel receptre, biztonságosan gondol, és segítő szándékkal másnak is továbbadja. Igaz ez a potens opioid fájdalomcsillapítókra is. A saját gyakorlatunkban is volt példa arra, hogy egy hölgy kérte, fejfájására írjunk fel fentaniltapaszt. Magyarozatként elmondta, hogy a szomszédja, aki osztályunk betege volt, adott neki egyet, amikor fáj a feje, és mivel hasznosnak találta (amíg a tapasz rajta volt, nem fájdult meg ismét a feje), így ezt szeretné tovább is alkalmazni. Az ilyen és ehhez hasonló esetek elkerülése érdekében fejlesztik a visszaélésre nem alkalmas kiszerelésű (abuse-deterrent formulation = ADF) készítményeket.

Ennek különös fontosságát az adja, hogy a major opiátok elterjedtek a nem daganatos betegek fájdalomcsillapításában is. Ezzel együtt kialakult egy úgynevezett opioidepidémia, azaz

fokozódott a visszaélések száma, nőtt a függőség előfordulása. Egyrészt, a major opiátok a ma ismert leghatékonyabb fájdalomcsillapítók, tehát ha az enyhébb fájdalomcsillapítók nem kellően hatékonyak, a betegnek lehetőséget kell kapnia használatukra. Másrészt ezek a potens fájdalomcsillapítók veszélyt is jelenthetnek, pl. fatális túladagolás, jatrogén addikció, bűncselekmény (orvos fenyegetése, megtámadása). A probléma lényege, hogy manapság nincs olyan teszt vagy kockázatbecslő módszer, ami biztonsággal előre jelezne az esetleges függőség magas kockázatát [77]. De ha lenne ilyen, akkor is komoly etikai kérdés lenne, hogy ebben az esetben a magas kockázatú egyénektől meg lehetne-e tagadni a leghatékonyabb fájdalomcsillapítókat. Mindezeknek a problémáknak az enyhítésére próbálnak új kiszerelésű készítményeket kifejleszteni.

Az ADF készítmények esetén a gyártástechnológia megváltoztatásával próbálják a gyógyszerrel való visszaélés lehetőségét csökkenteni vagy megakadályozni. Ide tartozik például, ha az alternatív adagolási utakat lehetetlenné teszik, a farmakokinetikát megváltoztatják (pl. biohasznosulás), megakadályozzák az aktív hatóanyag pl. tablettából való kivonását, illetve a hatóanyag koncentrációjának lehetőségét stb. Ennek elérésére alapvetően hét út áll rendelkezésre [78]:

- 1) Fizikai akadály: megakadályozza a megrágást, összetörést, megőrlést, szétvágást stb.
- 2) Kémiai akadály: megakadályozza az opioid kivonását szolvensekkel (pl. víz, alkohol, organikus oldószerek).
- 3) Agonista-antagonista kombináció: az eufória elérését megakadályozza vagy csökkenti, vagy a mellékhatásként kialakult eufóriát megszünteti.
- 4) Averzio kialakítása: a gyógyszer olyan anyagokkal együtt kerül forgalomba, amelyek kellemetlen mellékhatásokat idéznek elő, ha a dózist megváltoztatják (pl. emelik), vagy a készítményt alkalmazás előtt manipulálják.
- 5) A szervezetbe jutást szabályozó technikák: megakadályozzák az abúzus lehetőségét (pl. depo injekció, implantátum).
- 6) Prodrug: a gyógyszer aktív formáját a gasztrointesztinális rendszerben nyeri el, így pl. intravénás alkalmazása lényegében hatástalan.

7) Kombináció: a fenti módszerek közül a kiszerelés egy-nél többet is alkalmaz.

Az ADF készítmények célja a lakosság, illetve a betegek védelme az abúzuspotenciál csökkentése által. Ezek a módszerek azonban még „gyermekcipőben” járnak és széles körben nem terjedtek el. Ennek egyik legvalószínűbb oka, hogy a gyógyszerabúzust legtöbbször nem manipulált készítményekkel, hanem az eredeti kiszereléssel követik el.

Itt kell még megemlíteni a hagyományos gyógyszerek új formában történő alkalmazását is. Példaként említjük az antikonvulzív fenitoin topikális alkalmazását neuropátiás fájdalom esetén. Több fájdalomcsillapítóra is refrakter neuropátiás fájdalommal szenvedő betegek esetén (n=3) a topikális alkalmazás mellett teljes fájdalommentességet értek el. A topikális fenitoin hatásának kialakulásához maximum 30

perc szükséges, mellékhatásokat nem észleltek [79]. A helyi alkalmazás kontrollált, randomizált kivizsgálását javasolják a szerzők. Hasonlóképpen, a ketamin, ambroxol, baclofen és egyéb készítmények, sőt ezek kombinációi is alkalmazhatók topikálisan lokalizált neuropátiás fájdalom esetén [80].

ÚJ KOMBINÁCIÓK

A rutin gyógyszeres terápiára rezisztens fájdalmak esetén egyre inkább szóba jön az adjuváns analgetikumok kombinációja, leggyakrabban neuropátiás fájdalmak kezelése kapcsán. Mivel az adjuváns analgetikumok eltérő hatásmechanizmussal hatnak, kombinációjuk logikusan tervezhető. Azzal együtt, hogy a krónikus fájdalmat elszenvedő betegek több mint fele kettő vagy több gyógyszert kap fájdalomcsillapítás céljából, kevés kontrollált klinikai vizsgálat szolgáltat evidenciát ehhez a terápiás gyakorlathoz [81, 82]. A fájdalom patomechanizmusainak ismerete egyre több terápiás célpontot jelöl ki a gyógyszeres kezelés célpontjaként [83]. Manapság a monoterápiával szemben szinergisztikus hatású, illetve mellékhatásokat csökkentő kezelések klinikai farmakológiai alapon kialakíthatók [84–86]. Az adatok egyre inkább azt igazolják, hogy a farmakológiai racionalitások a terápia szintjén valóban működnek. A gabapentin levetiracetam szinergisztikus hatású, illetve a lamotragin együttes adása fenitoinnal vagy karbamazepinnel előnyös a betegek számára [87, 88]. Rendkívül érdekes, hogy állatkísérletek arra utalnak, hogy a metformin adása mellett kisebb analgetikus dózis szükséges a megfelelő fájdalomcsillapítás eléréséhez [89].

ZICONITID

A ziconitid (Prialt™) 25 aminosavból álló neuropeptid, amit a tengeri csiga faj (kúpcsga, *Conus nemzetség*) neurotoxicus mérgeiből állítottak elő. Az omega-conotoxin (amelybe a ziconitid is tartozik) gátolja a feszültségfüggő kalciumcsatornákat, ezáltal a neurotranszmissziót az idegrendszerben. A nem szteroidok, illetve a lokális anesztetikumok elsősorban a perifériás nociceptorokra hatnak, az opioidok és általános anesztetikumok döntően az agyban fejtik ki hatásukat, a ziconitid a kettő között, az idegvezetésre hat az N-típusú kalciumcsatorna gátlása által. Ezek a csatornák elsősorban az elsődleges nociceptív A-delta afferens és a lassú C-rostokon található a gerincvelő I és II lamináiban. Mint minden gyógyszernek, a ziconitidnek is vannak mellékhatásai. Egy 1254 betegen végzett vizsgálat szerint zavartság 33%-ban, memóriaromlás 22%-ban, beszédzavar 14%-ban, afázia 12%-ban, illetve hallucinációk ugyancsak 12%-ban fordultak elő [90]. Valamennyi hatékonysági vizsgálatban [91–93] a ziconitidot implantált intratekális pumpával folyamatos infúzióban adagolták. Valamennyi beteg súlyos krónikus fájdalomban szenvedett, amely refrakter volt a konvencionális analgetikus terápiákra. A klinikai adatok szerint a ziconitid nem lép át a vér-agy gáton, szinte kizárólagosan az intratekális térben marad [94, 95]. Egy friss közlemény szerint állatkísérletben a ziconitid a likvorba intranazálisan is bejuttatható [96]. A zi-

conitid azoknak a betegeknek lehet jó választás, akik súlyos nociceptív vagy neuropátiás fájdalomban szenvednek, illetve opioidterápiára nem jól reagáltak [97]. Újabb adatok szerint a ziconitid hatékonyabb, ha első választású intratekális kezelésként adják, mintha másod- vagy többedvonalban [98].

KANNABINOIDOK

Az emlősszövetek legalább kétféle kannabinoidreceptort expresszálnak, ezek a CB1 (1990-ben fedezték fel), illetve a CB2 (1993-ban klónozták) [99, 100]. Mindkettő a G-proteinhez kapcsolt receptorok közé tartozik. A CB1 elsősorban az idegrendszerben (centrális és perifériás) expresszálódik, és a neurotranszmitterek felszabadulását gátolja, de kimutatható például az immunsejtekben is. A CB2 elsősorban az immunsejtekben mutatható ki, és a citokinek felszabadulását modulálja [101]. Ennek alapján úgy tűnik, hogy a kannabinoidreceptorok a neuro-immunológiai rendszer kémiai szignáljait szabályozzák. A kannabinoidreceptorok előfordulása az emlősszövetekben felvetette annak valószínűségét, hogy a szervezetek a CB receptorokhoz kötődő endogén ligandumokat is termelnek, és valóban megtalálták az endokannabinoidokat [102]. Jelenleg úgy tűnik, hogy az endokannabinoidok retrográd szimpatikus hírvivők (messengerek) a központi idegrendszerben [103]. Hányáscsillapítóként a kannabinoidok (dronabinol és nabilon) némely országban forgalomban vannak, illetve a dronabinol étvágygerjesztőként is adható (mindkettő delta-9-tetrahidrokannabinol [Δ^9 -THC]). Ezzel szemben korántsem egyértelmű a fájdalomcsillapításban betöltött szerepük. A CB1 receptoragonisták – úgy tűnik preklinikai és anekdotális evidenciák alapján – hatékonyak lehetnek gyulladáscsökkentő és neuropátiás fájdalom esetén, ezzel szemben a CB2 receptoragonistákkal mindkét említett indikációban komolyabb, de nem egyértelmű evidenciák vannak ma már a hatékonyság tekintetében [104, 105]. A Sativexet, ami egy szájnálkahártyára spray formájában alkalmazott, kannabisz növényből kivont extraktum, 27 mg/ml Δ^9 -THC-t és 25 mg/ml kannabidiolt tartalmaz, kilenc vizsgálatban tanulmányozták neuropátiás fájdalomban, amelyek közül mindössze kettő esetén észleltek fájdalomcsillapító hatást [106]. Egyes molekulák, mint például az anandamid és metanandamid kettős hatásúak (kannabinoid- és TPRV1-agonisták), ami fájdalomcsillapító hatásukban szerepet játszhat [107]. A fájdalomcsillapításban a kannabinoidok jelenleg nem játszanak fontos szerepet, további kutatásoknak kell tisztázni az esetleges speciális fájdalomtípusokat, ahol kellő és reprodukálható hatékonyságot mutatnak.

BOTULINUMTOXIN

Különböző *Clostridium botulinum*-törzsek vannak, és valamennyi egymástól különböző neurotoxint termel, a hét különféle toxint A-tól G-ig az ABC betűivel jelölik [108]. A botulinumtoxin potenciális fájdalomcsillapító szerepét 1988-ban közölték először [109]. Alapvetően három mechanizmus lehetősége merült fel, nevezetesen neuromuszkuláris blokád

a SNARE (soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor) fehérjekomplexen keresztül a kolinerg idegvégződéseken, a nociceptív pályák gátlása a CGRP és SP (substance P) modulálása révén, illetve a keringésre kifejtett hatás által. Ezt követően egyéb lehetséges mechanizmusok is felmerültek [110]. Érdekes, hogy betegek esetén, akik botulinumtoxin injekciókat kaptak, hosszú távú elektromiográfiai változásokat észleltek, mind az injekciózott, mind a nem injekciózott izmokban [111, 112]. Az állatkísérletek pozitív eredményei alapján klinikai vizsgálatok is történtek pozitív eredménnyel 2008-ban [113, 114]. Posztherpetikus neuralgiában, fokális neuropátiában a kezelést biztonságosnak, hosszú hatásúnak és kognitív mellékhatásoktól mentesnek találták. Gerincvelő-sérülés esetén kialakuló csillapíthatatlan neuropátiás fájdalomban (n=44) a botulinumtoxin A hatékonyságát észlelték egy randomizált vizsgálatban [115]. A botulinumtoxin, bár nem standard része a fájdalomcsillapításnak, egyre több indikációban kerül bevezetésre [116].

KÖVETKEZTETÉSEK

A krónikus fájdalom a globális egészségügy egyik legnagyobb kihívása. Az adatok szerint a krónikus fájdalom medián időtartama 7 év [117]. A neuropátiás fájdalom komplex szenzoriális zavar, amely a kiváltó októl, sőt az azt elszenvedő egyéntől

is függ, és a neuropátiás fájdalom tünetei dinamikus módon változnak adott időtartam alatt [118]. A daganatos betegek 10–20%-a refrakter a fájdalomcsillapításra, ami azt jelenti, hogy nem reagál megfelelően a major opioid és ko-analgetikus terápiára reális időtartamon belül (egyesek szerint ez 3 hónap) [119]. A terápiarezisztens fájdalom kockázati faktorai között a fiatal életkor, a neuropátiás fájdalom, korábbi tartós opioidhasználat, korábbi addikció, nagyfokú pszichés stressz, kognitív zavar egyaránt szerepel [120].

A fájdalom a betegség tünete, de nem maga a betegség. Ezért minden fájdalmat elszenvedő beteget alaposan ki kell vizsgálni a háttérben álló ok vagy okok felderítése érdekében. Egyes daganatos betegségekben az enyhe fájdalom panasz hónapokkal megelőzheti az egyéb klinikai tünetek kialakulását.

A fájdalom patomechanizmusainak egyre mélyebb megértése újabb és újabb potenciális célpontokat jelöl ki a fájdalomcsillapítás számára is. Jelenleg a viszonylag kevés ismert hatásmechanizmusú gyógyszer alkalmazása is problémát jelent néha. A speciális hatásmódú új analgetikumok piacra kerülése a fájdalomcsillapítás gyakorlatát alapvetően megváltoztatja majd. A közeljövőben az várható, hogy a fájdalomcsillapítás egyre inkább az arra speciálisan képzett szakemberek kezébe kerül.

IRODALOM

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 10:287–333, 2006 2. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence>
- Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: A World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA* 280:147–151, 1998
- Svensson CI, Zattoni M, Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxin inhibit inflammatory pain processing. *JEM* 204:245–252, 2007
- Woolf CJ. Overcoming obstacles to developing new analgesics. *Nat Med* 16:1241–1247, 2010
- Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, et al. Considerations for improving assay sensitivity in chronic pain clinical trials. *Pain* 153:1148–1158, 2012
- Chessell I. Failed Analgesic Programs – Wrong Targets or Wrong Drugs. 2012, <http://www.action.org/static/action12/Chessell.pdf>
- Waterman P. Prescription addiction – the creeping menace. *Aust Pharm* 32:33–35, 2013
- Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 371:270–273, 2008
- Telekes A. A neuropátiás fájdalom és gyógyszeres kezelése. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 17:69–77, 2012
- Telekes A. A fájdalom mérése. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 18:21–25, 2013
- Telekes A. A fájdalomcsillapító tapaszok. *Uroonkológia* 4:81–86, 2012
- Telekes A. Időskori fájdalomk gyógyszeres terápiája *Gyógyszertár* 14:4–7, 2015
- Telekes A. Az opioidok klinikai alkalmazása. In: *Farmakológia és Klinikai Farmakológia egyetemi tankönyv*. Szerk. Gyires K, Fürst Zs, Ferdinándy P. Medicina Könyvkiadó, Budapest 2017, pp. 497–501
- Kissin I. The development of new analgesics over the past 50 years: a lack of real breakthrough drugs. *Anesth Analg* 110:780–789, 2010
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344:1105–1110, 1994
- Tobinick E, Davoodifar S. Efficacy of etanercept delivered by perispinal administration for chronic back and/or neck disc-related pain: a study of clinical observations in 143 patients. *Curr Med Res Opin* 20:1075–1085, 2004
- Hartvigsen J, Nielsen J, Kyvik KO, et al. Heritability of spinal pain and consequences of spinal pain: a comprehensive genetic epidemiologic analysis using a population-based sample of 15,328 twins ages 20–71 years. *Arthritis Rheum* 61:1343–1351, 2009
- Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, et al. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain* 136:21–29, 2008
- Foulkes T, Wood JN. Pain genes. *PLoS Genet* 4:e1000086, 2008
- Nassar MA, Stirling LC, Forlani G, et al. Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for Nav1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:12706–12711, 2004
- Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 363:1521–1531, 2010
- Kim H, Dionne RA. Lack of influence of GTP cyclohydrolase gene (GCH1) variations on pain sensitivity in humans. *Mol Pain* 3:6, 2007
- Walter C, Lotsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain* 146:270–275, 2009
- Hocking LJ, Smith BH, Jones GT, et al. Genetic variation in the beta2-adrenergic receptor but not catecholamine-O-methyltransferase predisposes to chronic pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain* 149:143–151, 2010
- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 10:241–251, 2009
- Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. *New Engl J Med* 360:1759–1768, 2009
- Denk F, McMahon SB. Chronic pain: emerging evidence for the involvement of epigenetics. *Neuron* 73:435–444, 2012

29. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 128:693–705, 2007
30. Shakespear MR, Halili MA, Irvine KM, et al. Histone deacetylases as regulators of inflammation and immunity. *Trends Immunol* 32:335–343, 2011
31. Haberland M, Montgomery RL, Olson EN. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat Rev Genet* 10:32–42, 2009
32. Zhang Z, Cai YQ, Zou F, et al. Epigenetic suppression of GAD65 expression mediates persistent pain. *Nat Med* 17:1448–1455, 2011
33. Bai G, Wei D, Zou S, et al. Inhibition of class II histone deacetylases in the spinal cord attenuates inflammatory hyperalgesia. *Mol Pain* 6:51, 2010
34. Kiguchi N, Kobayashi Y, Maeda T, et al. Epigenetic augmentation of the macrophage inflammatory protein 2/C-X-C chemokine receptor type 2 axis through histone H3 acetylation in injured peripheral nerves elicits neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 340:577–587, 2012
35. Géranton SM, Morenilla-Palao C, Hunt SP. A role for transcriptional repressor methyl-CpG-binding protein 2 and plasticity-related gene serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 in the induction of inflammatory pain states. *J Neurosci* 27:6163–6173, 2007
36. Viet CT, Ye Y, Dang D, et al. Reexpression of the methylated EDNRB gene in oral squamous cell carcinoma attenuates cancer-induced pain. *Pain* 152:2323–2332, 2011
37. Wang Y, Liu C, Guo QL, et al. Intrathecal 5-azacytidine inhibits global DNA methylation and methyl-CpG-binding protein 2 expression and alleviates neuropathic pain in rats following chronic constriction injury. *Brain Res* 1418:64–69, 2011
38. McManus MT, Sharp PA. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. *Nat Rev Drug Discov* 3:737–747, 2002
39. LaCroix-Fralish ML, Austin JS, Zheng FY, et al. Patterns of pain: meta-analysis of microarray studies of pain. *Pain* 152:1888–1898, 2011
40. Dorn G, Patel S, Wotherspoon G, et al. siRNA relieves chronic neuropathic pain. *Nucleic Acids Res* 32:e49, 2004
41. Luo MC, Zhang DQ, Ma SW, et al. An efficient intrathecal delivery of small interfering RNA to the spinal cord and peripheral neurons. *Mol Pain* 1:1–8, 2005
42. Tan P, Yang L, Shih H, et al. Gene knockdown with intrathecal siRNA of NMDA receptor NR2B subunit reduces formalin-induced nociception in the rat. *Gene Ther* 12:59–66, 2005
43. Christoph T, Grunweller A, Mika J, et al. Silencing of vanilloid receptor TRPV1 by RNAi reduces neuropathic and visceral pain in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 350:238–243, 2006
44. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 116:281–297, 2004
45. Sohail MH. Extracellular/circulating microRNAs. Release mechanisms, functions and challenges. *Achievements in the Life Sciences* 10:175–186, 2016
46. Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 9:775–789, 2010
47. Aldrich BT, Frakes EP, Kasuya J, et al. Changes in expression of sensory organ-specific microRNAs in rat dorsal root ganglia in association with mechanical hypersensitivity induced by spinal nerve ligation. *Neuroscience* 164:711–723, 2009
48. von Schack D, Agostino MJ, Murray BS, et al. Dynamic changes in the microRNA expression profile reveal multiple regulatory mechanisms in the spinal nerve ligation model of neuropathic pain. *PLoS One* 6:e17670, 2011
49. Kusuda R, Cadetti F, Ravanelli MI, et al. Differential expression of microRNAs in mouse pain models. *Mol Pain* 7:17, 2011
50. Zhao J, Lee MC, Momin A, et al. Small RNAs control sodium channel expression, nociceptor excitability, and pain thresholds. *J Neurosci* 30:10860–10871, 2010
51. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389:816–824, 1997
52. Watkins JC. Pharmacology of excitatory amino acid transmitters. *Adv Biochem Psychopharmacol* 29:205–212, 1981
53. Dray A. Neuropathic pain: emerging treatments. *Br J Anaesth* 101:48–58, 2008
54. Caterina M, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 24:487–517, 2001
55. Szallasi A, Cortright DN, Blum CA, et al. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nat Rev Drug Discov* 6:357–372, 2007
56. Christoph T, Bahrenberg G, Vry JD, et al. Investigation of TRPV1 loss-of-function phenotypes in transgenic shRNA expressing and knockout mice. *Mol Cell Neurosci* 37:579–589, 2008
57. Liedtke W, Choe Y, Marti-Renom MA, et al. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell* 103:525–535, 2000
58. Alessandri-Haber N, Dina OA, Yeh JJ, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 is essential in chemotherapy-induced neuropathic pain in the rat. *J Neurosci* 24:4444–4452, 2004
59. Cenac N, Cristophe A, Chagman K, et al. Transient receptor potential vanilloid-4 has a major role in visceral hypersensitivity symptoms. *Gastroenterology* 135:937–946, 2008
60. Kanju P, Chen Y, Lee W, et al. Small molecule dual-inhibitors of TRPV4 and TRPV1 for attenuation of inflammation and pain. *Sci Rep* 6:26894, 2016
61. Laube B, Kuhse J, Betz H. Evidence for a tetrameric structure of recombinant NMDA receptors. *J Neurosci* 18:2954–2961, 1998
62. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol* 79:565–575, 1983
63. Boyer E, Burns J. Antitussives and substance abuse. *Subst Abuse Rehabil* 4:75–82, 2013
64. Chandrasekar R. Alcohol and NMDA receptor: current research and future direction. *Front Mol Neurosci* 6:14, 2013
65. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: New uses for an old drug? *Br J Anaesth* 107:123–126, 2011
66. Green SM. Modern anesthesiologists receive limited training with ketamine – Implications for emergency medicine. *Acad Emerg Med* 7:839–841, 2000
67. Advisory Council on the Misuse of Drugs. Ketamine: A review of use and harm, 2013. Report. http://www.gov.uk/government/uploads/ACMD_ketamine_report_dec13.pdf
68. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: Roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem* 72:609–642, 2003
69. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev* 4:299–309, 2003
70. Ip NY, Ibanez CF, Nye SH, et al. Mammalian neurotrophin-4: Structure, chromosomal localization, tissue distribution, and receptor specificity. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3060–3064, 1992
71. Maisonpierre PC, Belluscio L, Friedman B, et al. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: Parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron* 5:501–509, 1990
72. Esposito D, Patel P, Stephens RM, et al. The cytoplasmic and transmembrane domains of the p75 and Trk A receptors regulate high affinity binding to nerve growth factor. *J Biol Chem* 276:32687–32695, 2001
73. Delcroix JD, Valletta JS, Wu C, et al. NGF signaling in sensory neurons: Evidence that early endosomes carry NGF retrograde signals. *Neuron* 39:69–84, 2003
74. Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM, et al. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology* 115:189–204, 2011
75. Kean N. Tanezumab gets fast track designation from FDA for chronic pain conditions. *Practical Pain Management*, 2017. <https://www.practicalpainmanagement.com/resources/news-and-research/tanezumab-gets-fast-track-designation-fda-chronic-pain-conditions>
76. Emery EC, Luiz AP, Wood JN. Nav1.7 and other voltage-gated sodium channels as drug targets for pain relief. *Expert Opin Ther Targets* 20:975–983, 2016
77. Kaye AD, Jones MR, Kaye AM, et al. Prescription opioid abuse in chronic pain: An updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse: Part 1. *Pain Physician* 20:S93–S109, 2017
78. Simon K, Worthy SL, Barnes MC, Tarbell B. Abuse-deterrent formulations: transitioning the pharmaceutical market to improve public health and safety. *Ther Adv Drug Saf* 6:67–79, 2015
79. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM. Topical phenytoin for the treatment of neuropathic pain. *J Pain Res* 10:469–473, 2017
80. Casale R, Symeonidou Z, Bartolo M. Topical treatments for localized neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 21:15, 2017
81. Berger A, Sadosky A, Dukes E, et al. Clinical characteristics and patterns of healthcare utilization in patients with painful neuropathic disorders in UK general practice: a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 12:8, 2012
82. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 150:573–581, 2010

83. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139:267–284, 2009
84. Tallarida RJ. Statistical analysis of drug combinations for synergism. *Pain* 49:93–97, 1992
85. Dickenson AH, Sullivan AF. Combination therapy in analgesia: seeking synergy. *Curr Opin Anaesthesiol* 6:861–865, 1993
86. Gilran I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *Lancet Neurol* 12:1084–1095, 2013
87. Ward S, Jensen M, Royal M, et al. Gabapentin and levetiracetam in combination for the treatment of neuropathic pain. *J Pain* 3(2 suppl 1):38, 2002
88. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 73:223–230, 1997
89. Pecikoza UB, Tomić MA, Micov AM, Stepanović-Petrović RM. Metformin synergizes with conventional and adjuvant analgesic drugs to reduce inflammatory hyperalgesia in rats. *Anesth Analg* 124:1317–1329, 2017
90. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/Apr_PI/Prialt_PI.pdf
91. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: A randomized controlled trial. *JAMA* 291:63–70, 2004
92. Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manag* 31:393–406, 2006
93. Wallace MS, Charapata SG, Fisher R, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuromodulation* 9:75–86, 2006
94. McGivern JG. Ziconotide: A review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatr Dis Treat* 3:69–85, 2007
95. Wermeling D, Drass M, Ellis D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrathecal ziconotide in chronic pain patients. *J Clin Pharmacol* 43:624–636, 2003
96. Manda P, Kushwaha AS, Kundu S, et al. Delivery of ziconotide to cerebrospinal fluid via intranasal pathway for the treatment of chronic pain. *J Control Release* 224:69–76, 2016
97. Saulino M, Kim PS, Shaw E. Practical considerations and patient selection for intrathecal drug delivery in the management of chronic pain. *J Pain Res* 7:627–638, 2014
98. Rauck RL, Caraway D, Leong MF, et al. Efficacy of ziconotide in patients without prior intrathecal therapy. *NY & NJSIPP 2014 Pain Medicine Symposium*, 2014
99. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346:561–564, 1990
100. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365:61–65, 1993
101. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 54:161–202, 2002
102. De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 141:765–774, 2004
103. Pertwee RG, Ross RA. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66:101–121, 2002
104. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 63:569–611, 2001
105. Malan TP, Ibrahim MM, Vanderah TW, et al. Inhibition of pain responses by activation of CB2 cannabinoid receptors. *Chem Phys Lipids* 121:191–200, 2002
106. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 14:162–173, 2015
107. Price TJ, Patwardhan A, Akopian AN, et al. Modulation of trigeminal sensory neuron activity by the dual cannabinoid-vanilloid agonists anandamide, N-arachidonoyldopamine and arachidonyl-2-chloroethylamide. *Br J Pharmacol* 141:1118–1130, 2004
108. Arnon SS. Clinical botulism. In: *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*. Eds. Mitchell F, Brin MHJJ. Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, pp. 145–150
109. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Adv Neurol* 50:599–608, 1988
110. Kim DW, Lee SK, Ahnn J. Botulinum toxin as a pain killer: Players and actions in antinociception. *Toxins* 7:2435–2453, 2015
111. Garner CG, Straube A, Witt TN, et al. Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin. *Mov Disord* 8:33–37, 1993
112. Erdal J, Ostergaard L, Fuglsang-Frederiksen A, et al. Long-term botulinum toxin treatment of cervical dystonia – EMG changes in injected and noninjected muscles. *Clin Neurophysiol* 110:1650–1654, 1999
113. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 64:274–284, 2008
114. Murinson B. Botulinum toxin type A treatment of painful focal neuropathies: new evidence for efference of afferents. *Ann Neurol* 64:236–238, 2008
115. Li G, Lv C, Tian L, et al. A randomized controlled trial of botulinum toxin A for treating neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Medicine* 96:20, 2017
116. Sandrini G, De Icco R, Tassorelli C, et al. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: not just in migraine and trigeminal neuralgia. *J Headache Pain* 18:38, 2017
117. International Association for the Study of Pain. Unrelieved pain is a major global healthcare problem. <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=2908>
118. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139:267–284, 2009
119. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al. Double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol* 30:3611–3617, 2012
120. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL. A „TNM” classification system for cancer pain: the Edmonton Classification System for Cancer Pain [ECS-CP]. *Support Care Cancer* 16:547–555, 2008