

NOVÉ TRENDY V LÉČBĚ BOLESTI

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Bolest je v populaci vysoce prevalentní smyslový vjem. Je-li akutní, je pro naše tělo žádoucí, neboť přináší informaci o nastalém nebo hrozícím poškození. Bohužel u bolesti subakutní či chronické tato informační funkce již není zřejmá, a lze ji proto označit jako zcela nežádoucí. I navzdory nemalým pokrokům ve farmakoterapii stále nejsme schopni ji ani zdaleka vždy efektivně tlumit a pokud snad ano, nezřídka jsme konfrontováni s rizikem nežádoucích účinků zvolených léčiv. Důvodem je etiologická, a tedy i patofyziologická, variabilita fenoménu bolesti. Pravděpodobně jediným možným klíčem k účinnému a současně bezpečnému tlumení bolesti je porozumění dílčím dějům na ose nociceptor – centrální nervový systém – efektor, a to na pozadí známých/teprve poznávaných farmakologických vlastností analgeticky účinkujících látek. Přesně tímto směrem se ubírá preklinický i aplikovaný výzkum, na němž participuji a jehož výsledky předkládám ve své habilitační práci.

Stran mechanismů vzniku a přenosu bolestivého signálu se nám podařilo vnést více jasno do významu jednotlivých izoform cyklooxygenáz (COX). V animálních modelech pooperační a zánětlivé bolesti jsme metodou *real-time* PCR prokázali překvapivě zvýšenou expresi COX-1 i COX-2 v zadních rozích míšních v obou zvolených modelech bolesti, zatímco u zánětlivé bolesti byla patrná zvýšená exprese pouze COX-2. Tato zjištění přitom korespondují s literárně dokládanou vyšší COX-1 imunitivitou v zadních rozích míšních u potkanů s pooperační bolestí. Poměrně zásadně se tak mění nazírání funkce obou izoform, a tedy i účinky užívaných analgetik (zejm. ze skupiny nesteroidních antiflogistik, NSA).

V kontextu dnešní renesance užívání fixních kombinací jsme ohledně inovativních přístupů v léčbě bolesti testovali různé kombinace analgetik. Na podkladě dříve zjištěné komplementarity účinku guaifenezinu s paracetamolem jsme rozšířili, a potvrdili, jeho přínos rovněž se zástupci NSA s ohledem na jejich COX-selektivitu (ibuprofen, nimesulid, celecoxib). Guaifenezin v experimentech výrazně snižoval vnímanou intenzitu bolesti. Další šetření pak prokázalo jeho kladný vliv stran facilitované absorpce analgetik. K analogickým závěrům jsme dospěli rovněž při kombinaci NSA (meloxicamu) s beta-cykloextrinem nebo též v rámci pilotních experimentů kombinace NSA s agonisty kanabinoidních receptorů. Bohužel jsme však současně pozorovali jistou změnu chování experimentálních zvířat v případě aplikovaného kanabinoidu, což by se v budoucnu mohlo ukázat jako významně limitující ve snaze pokračujícího výzkumu směrem do klinické praxe.

Stále zcela nezodpovězena zůstává otázka a význam preemptivní analgésie. Výsledky dosud realizovaných prací jsou poměrně heterogenní, což lze vysvětlit odlišnými farmakologickými vlastnostmi volených léčiv. Ve svých experimentech jsem prokázal signifikantní antihyperalgetický účinek levetiracetamu, a to nejenom oproti fyziologickému roztoku, ale též morfinu.

Rovněž jsem se zabýval možnostmi netradiční aplikace (intranazálně či intrakonjunktiválně) farmak modulujících vnímání bolesti, a sice remifentanilu či oxytocinu u králíka a makaka. V neposlední řadě jsme ve spolupráci s Revmatologickým ústavem v Praze v rámci randomizované klinické studie zjistili možný terapeutický přínos kolagenových injekcí u nemocných s akutní formou LBP (low back pain).

Tři nejvýznamnější publikace:

1. PROCHÁZKOVÁ, Michaela; DOLEŽAL, Tomáš; **SLÍVA, Jiří**; KRŠIAK, Miloslav. Different patterns of spinal cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 mRNA expression in inflammatory and postoperative pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2006, **99**(2), 173-177. **IF: 2,651/2019; Q3/2019** (169 - Pharmacology & Pharmacy)
2. **SLÍVA, Jiří**; DOLEŽAL, Tomáš; PROCHÁZKOVÁ, Michaela; VOTAVA, Martin; KRŠIAK, Miloslav. Preemptive levetiracetam decreases postoperative pain in rats. *Neuroendocrinology Letters*. 2008, **29**(6), 953-957. **IF: 0,750/2019; Q4/2019** (150 - Neurosciences)
3. PAVELKA, Karel; JAROŠOVÁ, Hana; ŠLÉGLOVÁ, Olga; SVOBODOVÁ, Radka; VOTAVOVÁ, Martina; MILANI, L.; PROCHÁZKA, Zdeněk; KOTLÁŘOVÁ, Lucie; KOSTIUK, Pavel; **SLÍVA, Jiří**; MERONI, Alberto M.. Chronic Low Back Pain: Current Pharmacotherapeutic Therapies and a New Biological Approach. *Current Medicinal Chemistry*. 2019, **26**(6), 1019-1026. **IF: 4,184/2019; Q1/2019** (103 - Chemistry, Medicinal); **Q1/2019** (169 - Pharmacology & Pharmacy)