

Farmakologisk behandling av akutte og kroniske smerter

Nye muligheter

Lasse A. Skoglund

Forskningsstrategien for den farmasøytiske industri har inntil nylig vært grunnlagt på kjemisk derivasjon av analgetika med empirisk opprinnelse i naturmedisinen. Målet har vært å øke den ønskede legemiddeleffekt, men samtidig å redusere uønskede bivirkninger. Denne strategien har, med muligvis ett unntak (de non-steroide anti-inflammatoriske legemidlene), ikke ført til noen radikale gjennombrudd innen analgetisk farmakoterapi. Nye metoder innen radioimmunologi, computer- og spesielt genteknologi har revolusjonert forståelsen av og gitt en mengde detaljkunnskap om hvorledes smerte kan oppstå, moduleres og hemmes. Man står nå ovenfor en rekke vanskelige valg om hvilke substanser som kan utvikles til å gi bedre analgetika enn de vi har. Denne artikkelen gir en forenklet oversikt over noen av de mest aktuelle kandidater for industriell utvikling av analgetika.

Ved utgangen av det 20. århundre er bærebjelken i klinisk ambulant smertebehandling, med noen få unntak, fortsatt legemiddelgrupper hvis utgangspunkt er naturlig forekommende planteekstrakter. Den analgetiske (smertelindrende) effekten av disse stoffene ble beskrevet i henholdsvis det 3. århundret før Kristi fødsel (Papaver somniferum → opium) (1), det 18. århundret (Salix alba vulgaris → acetylsalicylsyre) (2) og det 19. århundret (Erythroxylon coca → kokain) (3).

Det kan kanskje være vanskelig å akseptere et slikt pro- voserende utsagn ved første øyekast. Faktum er imidlertid at alle legemidler per i dag, også syntetiske, innenfor hver av gruppene opioide-, non-steroide antiinflammatoriske (forkortes NSAID) og lokalanestetiske legemidler har påfallende like ønskede og til dels uønskede farmakodynamiske effekter som sine naturlig forekommende historiske opphav.

Inntil 1980-årene var innovasjonskraften i den farmasøytiske industri preget av empirisk utvikling. Man satset på utvikling av analoger eller derivater av eksisterende farma- ka med relativt kjent virkning med et tosidig formål. Man ville forsterke legemidlets ønskede effekt (potens), mens en samtidig ønsket å redusere legemidlets bivirkninger. En generell konklusjon på denne utviklingsveien var at man oppdaget og bekreftet dualisme (sammenheng mellom me- kanismene for ønskede og uønskede effekter) for svært mange legemidler. Legemiddeldualisme er som oftest årsak til at bivirkningsproblemer samt manglende analgetisk ef- fekt i forhold til de smertetilstander en behandler, er de to største problemene man sliter med i den kliniske pasientbe- handlingen.

To ting har revolusjonert den farmakologiske utvikling. Betydningen av 1) receptorligand-medierte mekanismer for nocicepsjon (mekanisme for mottagelse og omdannelse av vevsødeleggende (noxiske) eller potensielt noxiske stimuli til neurale impulser og formidling av slike impulser til sentral- nervesystemet (SNS)) i perifere afferente neuroner samt sen- tral impulsbehandling, og 2) molekylærdesign, immunkjemi og genteknologi for peptididentifisering i vev, peptidkarak- terisering og peptidsyntese.

På terskelen til det neste årtusen har det skjedd et gjennom- brudd for forståelsen av peptide og non-peptide signalmole- kylers betydning for nocicepsjonen. Det er syntetisert en rekke peptide og spesielt non-peptide antagonister som gjør at disse med en viss forsiktig optimisme kan betraktes som mulige forstadier til klinisk anvendbare legemidler. Exogent tilførte peptider er imidlertid lite egnet som legemidler pga liten gastrointestinal stabilitet, liten distribusjon over blod- hjerne-barrieren, peptidaseaktiviteten i vev og plasma og kostbar syntese. En tidkrevende farmasøytisk utfordring er å

fremstille non-peptide stoffer med peptidegenskaper som kan brukes som legemidler.

I det etterfølgende skal man gjennomgå en rekke nåværende og antatt kommende farmakologiske behandlingsmuligheter for smerter.

Hvilke perspektiver ser man i farmakologisk smertebehandling?

Nocicepsjon er definert som den mekanisme som sørger for mottagelse og omdannelse av noxiske eller potensielt noxiske stimuli i det perifere nervesystem (PNS) til nerveimpulser samt transmisjon av slike impulser i primære afferente (A-delta og C) fibre til SNS hvor disse impulsene kan moduleres og forårsaker en reaksjon som bestemmer individets adferd.

I stedet for tradisjonell neurofysiologisk inndeling av spesifikke smerteledningsbaner kan det være enklere å sammenfatte tre kliniske og generelle mekanistiske trekk ved all smerte: 1) smerte som kan være dump, brennende eller stikkende, er spontan, 2) smerte som svar på noxisk stimuli kan forsterkes, og 3) smerte kan oppstå pga normale ikke-noxiske stimuli (4).

Klinisk smerte kan inndeles i *inflammatorisk* (forbundet med vevsskade ved akutte eller kroniske patologiske tilstander) eller *neuropatisk* (forbundet med lesjoner eller endringer i PNS eller SNS) smerte. Felles for klinisk smerte er *sensorisk hypersensitivitet*. Denne består av *hyperalgesi* (økt sensitivitet for noxisk stimuli) og *allodyni* (smerte uten noxisk stimuli eller hvor lavgradig stimuli normalt ikke ville forårsake smerte) (4).

Den ovenforstående forenkling gjør det lettere å klassifisere de muligheter som finnes for farmakologisk manipulasjon av nocicepsjonen i følgende generelle strategier: 1) regulering av nociceptive prosesser i PNS, og 2) regulering av nociceptive prosesser i SNS. Med regulering menes enten selektiv økning av antinociceptive prosesser eller hemming av nociceptive prosesser.

Regulering av nociceptive prosesser i PNS

En rekke pro-nociceptive kjemiske mediatorsubstanser (*allogener*) påvirker et primært afferent neuron i PNS ved en inflammasjon. Disse har opphav i det vaskulære apparat, skadet vev, immunceller, sensoriske og sympatiske neuroner (5, 6). Fig. 1 viser en forenklet oversikt over aktivering av algogenproduserende celler og deres virkning på et primært afferent neuron. Algogener i et komplisert samarbeid med inflammasjonsbetinget lav pH (økning i ione konsentrasjonen av H⁺) og andre faktorer som bl a frigjøring av purinnukleotidet ATP (adenosin trifosfat) og lokal temperaturelvasjon (7), utløser nocicepsjon. Det er påfallende hvordan to substanser

(bradykinin og eicosanoidon) dominerer kvalitativt under nocicepsjonen.

Økt betydning av bradykinin og selektiv eicosanoidkaskadehemming ved inflammatorisk nocicepsjon

Det vasoaktive peptidet *bradykinin* har en rekke cellefunksjoner ved siden av å kunne utøve en direkte hyperalgisk effekt via B₂- og sannsynligvis også B₁-receptorer (6, 8). Hemming av bradykinin-receptorene B₁ og B₂ gir mulighet for regulering av et algogen på et meget tidlig og sannsynligvis dominerende biokjemisk trinn i nocicepsjonen. Dette er klinisk svært interessant. Studier med aminosyremutasjoner av klonede B₂-receptorer viser forskjeller mellom agonist- og antagonistbindingsstedene på receptoren (8). Det finnes i dag fremstilt eksperimentelle potente selektive kompetitive B₂-antagonister (D-Arg⁹Leu⁸-bradykinin, D-Arg[Hyp³, Thi⁵, D-Tic⁷, Oic⁸]-D-Arg¹⁰-Kallidin og NPC567, NPC1672, Hoe140) som er peptidanaloger eller non-peptider (8).

Den andre substansgruppen som gjør seg kvalitativt, og muligvis kvantitativt, bemerket under perifer nocicepsjon er *eicosanoidene*. Eicosanoidene er fellesbetegnelsen på kaskadeprodukter som i forskjellige vev dannes via arakidonsyre frigitt fra cellemembranfosfolipider ved bl a fosfolipase A₂ og DAG (diacylglycerol) lipase. Arakidonsyre er eicosanoidkaskadens substrat for to viktige enzymer cyclooxygenase (COX) og 5-lipoxygenase (LOX) som lager ustabile endoperoxyder (med oksygenradikalegenskaper) som igjen benyttes for dannelse av alle eicosanoidkaskadens endeprodukter: COX (prostanoider, tromboxan og prostacyclin) og LOX (leukotriener). Cyclo-oxygenase finnes i to isoformer, COX₁ og COX₂ (6, 9).

COX₁ er alltid tilstede i celler, er involvert i en rekke normale fysiologiske prosesser og har en begrenset (x2-3) induksjonsevne. COX₂ er hittil kun identifisert i små mengder i enkelte vev (8). COX₂-enzymet induseres kraftig (>x20) av TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor-alfa), INF-gamma (Interferon-gamma), og IL-1beta (Interleukin-1beta) ved inflammasjon (8, 9).

LOX-hemmere har vært under utvikling relativt lenge. Legemiddelet zileutin er den molekylære prototype for disse. Fokus for denne forskningen har ikke primært vært å fremstille nye analgetiske legemidler, men snarere nye legemidler mot astma og inflammasjon (10). Som en logisk konsekvens av utvikling av LOX-hemmere har det vært stor aktivitet rundt utvikling av leukotrien-receptor antagonistene (11). Det er kjent at leukotrien-B₄ er et kraftig kjemotaxin som tiltrekker migrerende hvite celler med COX₂-aktivitet. Det er foreløpig ukjent hvilken betydning disse antagonistene kan ha ved inflammasjonsindusert nocicepsjon.

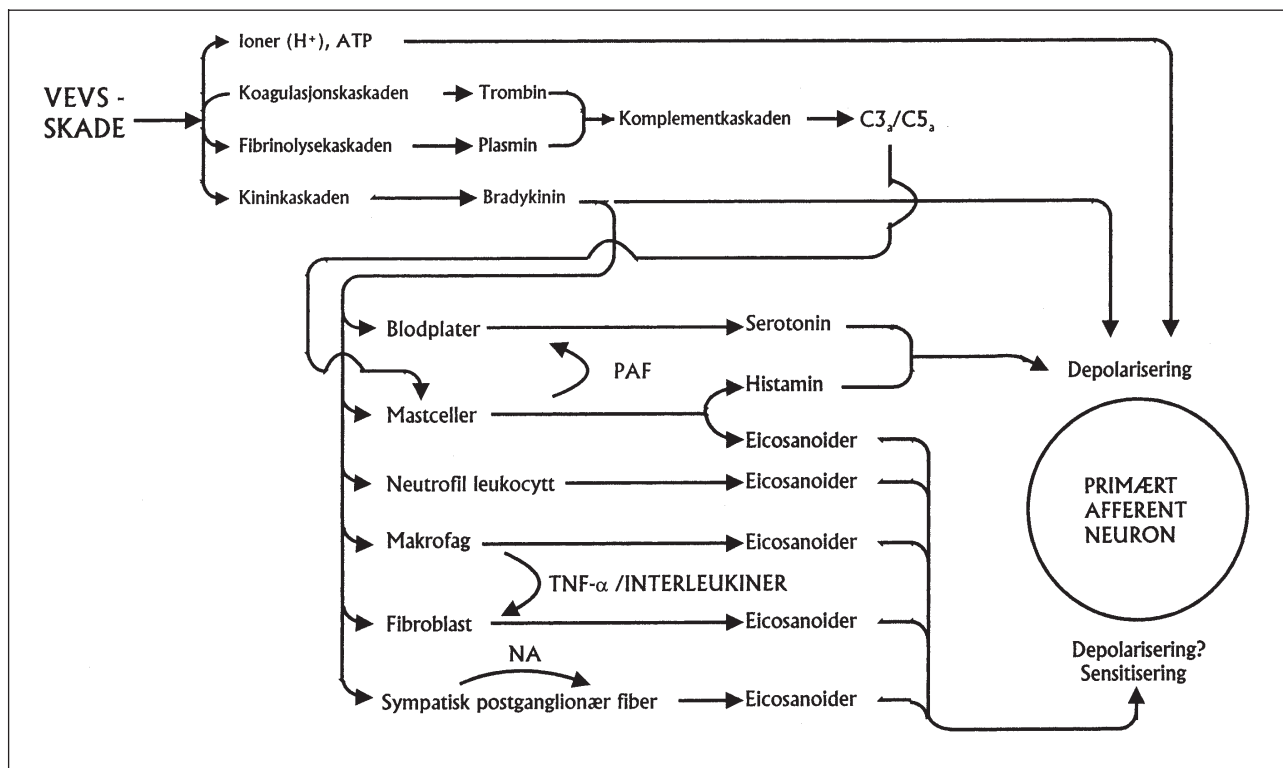


Fig. 1. En forenklet oversikt over de kvalitativt viktigste algogener som bidrar til nocicepsjon (sensitisering og depolarisering) i et primært afferent neuron.

Fig. 1. A simplified schematic overview of the qualitatively most important algogens which contribute to nociception (sensitization and depolarization) in a primary afferent neuron.

NSAID og selektiv eicosanoidkaskadehemming

Den største gruppen av analgetiske legemidler som benyttes i ambulant klinisk smertebehandling, er NSAID. Alle NSAID har enten en direkte eller indirekte, hemmende effekt på eicosanoidkaskaden. Tidligere har en antatt at de eksisterende NSAID til klinisk bruk kun virket på et heterogent COX-system, mens noen få som BW775 og diklofenak (12) også er vist å hemme LOX i antatt terapeutiske doser. Disse NSAID ble derfor kalt *dualhemmere* pga deres hemmingsevne for både COX og LOX.

Nyere forskning har vist at det er forskjeller mellom NSAID mhp selektiv hemmingsevne av COX-isoenzymene. Det er derfor foreslått en ny klassifisering av NSAID etter deres evne til selektiv hemming av COX-isoenzymene (COX-1 : COX-2 hemmingsratio) (Tabell 1) (9). Denne klassifikasjonen tar ikke hensyn til hemmingsevne av LOX.

En viktig klinisk konsekvens ved bruk av selektive COX₂-hemmere synes å være et potensiale for betydelig redusert bivirkningsprofil (plateaggregasjonshemming, redusert nyreperfusjon og gastrointestinale bivirkninger) (13).

Et vanskelig klassifiserbart NSAID, som er i utstrakt bruk, er *paracetamol*. Paracetamol er en svak hemmer av både COX₁ og COX₂ (14).

Mekanismen for eicosanoidkaskadehemming ved paracetamol er anderledes enn for de fleste andre NSAID (med unntak av bl a salicylat og nimesulid) ved at den reduserer oksygenderiverte radikaler som antas å være en stimulerende kofaktor for COX ved det oxygenerende trinn av arakidon-syre under eicosanoidkaskaden (15).

Siden LOX også benytter oksygenderiverte radikaler som kofaktor i likhet med COX under biosyntesen av leukotriener fra arakidonsyre, er det svært sannsynlig at paracetamol svakt hemmer LOX analogt med COX-isoenzymene, og er en »dualhemmer«.

Enantiomere NSAID

Noen NSAID har en molekylstruktur som inneholder et chiralt senter. Dette gjør at legemiddelet kan finnes som to optisk isomere former (S(+)- og R(-)-form). De fleste chirale NSAID med unntak av naproxen og ibuprofen er per i dag kommersi-

Tabell 1. Nytt forslag til klassifikasjon av non-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID) i henhold til ref. 19 og 22.

Eicosanoidkaskadehemmere

Selektive COX₁-hemmere

Acetylsalicylsyre (lav antitrombotisk dose)

Nonselektive COX- (både COX₁ og COX₂) hemmere

Acetylsalicylsyre (høy antiinflammatorisk dose)

Indometacin

Ibuprofen

Flurbiprofen

Piroxicam

Diklofenak

Meklofenamat

Paracetamol (svak)

Selektive COX₂-hemmere

Nimesulid

Salicylat (+ salicylamid og Mg-trisalicilat)

Etodolak

Meloxicam

Høyselektive COX₂-hemmere

SC58125

L745337

CGP28238

NS398

NO-modifiserte NSAID

NO-acetylsalicylsyre

NO-diklofenak

NO-flurbiprofen

NO-ketoprofen

No-naproxen

elt tilgjengelige som racemater (inneholder omtrent like mengder S(+)- og R(-)-enantiomer) (16). En konsekvens av racemater som administrerte legemidler er mulighet for forskjellige farmakokinetiske og farmakodynamiske effekter mellom legemiddelets enantiomere stoffer. Forsøk viser at f eks S(+)-flurbiprofen er en meget effektiv perifer COX-hemmer, mens R(-)-flurbiprofen ikke viser samme aktivitet (17). Det overraskende er at eksperimentelle studier med forskjellige metoder viser omtrent samme hemmingsevne for S(+)-flurbiprofen og R(-)-flurbiprofen mhp nocicepsjon (18). Lignende studier med S(+)- og R(-)-ibuprofen viser samme forhold (19). Disse funn antyder at klinisk bruk av enantiomere NSAID muligvis kan redusere bivirkningsprofilen på perifere vev som epitelet i gastrointestinaltrakten og blodplater mens ønsket analgetisk effekt oppnås ved sentral COX-

hemming. En faktor som begrenser optimismen for bruk av selektive NSAID-enantiomere er metabolsk inversjon hvor R(-)-enantiomer omdannes i forskjellig grad til S(+)-enantiomer (16).

NSAID og nitrogenoksyd (NO)

Det diskuteres om antinocicepsjon ved bruk av NSAID kun alene skyldes COX-hemming. Diklofenak er vist å motvirke hyperalgesi uten perifer eicosanoidhemming, men ved antatt funksjonell nedregulering av sensitisererte perifere afferente fibre via NO (20). NO blir syntetisert fra L-arginin og O₂ av NO-synthase. NO er en perifer og sentral mediatorsubstans med en rekke effekter på forskjellige vev bl a cytoproteksjon og neuronal transmisjon (21). NOs rolle i nocicepsjonen er ikke entydig da studier har vist både hemmende og fremmende effekter. NSAID med NO inkorporert i molekylet (NO-NSAID) har like store COX₁ : COX₂ hemmende potensialer som modersubstansene (Tabell 1), men viser eksperimentelt drastisk reduksjon i gastrointestinal toksisitet (22). Eksperimentelle studier viser at antinociceptiv aktivitet er større for NO-naproxen enn for naproxen alene (23). Paracetamol blokkerer også spinal hyperalgesi ved interaksjon med NO (24). Det vil være av stor interesse å se hvilke farmakodynamiske effekter disse substansene vil ha som alternativ til selektive COX₂-hemmere i klinikken.

Plateaktiverende faktor og inflammatorisk smerte

Plateaktiverende faktor (PAF) syntetiseres i en rekke celler bl a de celler (blodplater, neutrofile og eosinofile granulocytter, monocytter, mastceller) som er assosiert med inflammasjon. PAF er et potent kjemotaxin som tiltrekker polymorfonukleære leukocytter og som stimulerer disse til produksjon av eicosanoider og reaktive oksygenderiverte radikaler. En rekke modifiserte struktur analoger til PAF er syntetisert med antagonisteffekt på PAF-receptor. Terpener fra treet *Ginkgo biloba* er vist å være potente PAF-antagonister (25). Selv om PAF er vesentlig assosiert med inflammasjonstilstander er det ikke umulig at PAF-antagonister kan ha antinociceptive effekter.

Immunceller og cytokiner

En rekke *cytokiner* frigis fra immunceller (fagocyterende og antigenpresenterende celler) tidlig i inflammasjonsprosessen. IL-1beta, IL-6, IL-8 og TNF-alfa induserer eksperimentelt hyperalgesi ved å stimulere til dannelsen og frigivelse av NO, prostanoider og substans P, mens IL-10 og IL-2 har analgetisk potensial da den hemmer genespresjonen av COX₂ (8, 9). Substanser er fremstilt som hemmer syntesen av IL-1beta (SKF86002), og TNF-alfa (8).

Perifere opioidreceptorer

Det finnes bevis for at perifere opioidreceptor antagonist kan gi spesifikke antinociceptiske effekter på primære afferente fibre i PNS i tillegg til deres kjente effekter i SNS. Opioidreceptorer lages i det primære afferente neuronets nucleus og transporteres til neuronets sentrale og terminale ender (Fig. 2) (5). Celler (T- og B-lymfocytter, monocytter, macrofager) som aktiveres under en inflammasjon, syntetiserer opioide peptider (beta-endorfin og met-enkefalin) (19, 26). I tillegg reduserer kappa- og delta-agonister sympatisk fiberaktivitet (27). Perifer opioid agonisme er et meget aktivt farmasøytisk forskningsfelt pga mulighet for perifer opioid selektiv agonisme av primære nociceptive og sympatiske fibre, med mulighet for eksklusjon av de sentrale bivirkninger forbundet med tradisjonelle opioider som sedasjon, kvalme og ikke minst viktig: avhengighetspotensialet (8). Det finnes en rekke eksperimentelle perifere kappa-agonister under klinisk utprøving, men foreløpig med varierende resultater.

Neuronale vekstfaktorer

NGF (*nerve growth factor*) er et *neurotrofin* (motvirker neuronal atrofi og celledød) og vekstregulator som bla stimulerer »axonal sprouting« av primære afferente fibre for å øke fibrenes sensoriske områder. NGF produksjon stimuleres under inflammasjon. NGF frigjøres fra celler (som bla fibroblaster) i vev innervert av primære afferente fibre. NGF fremmer eks-

presjonen av gener som koder for tachykininer (substans P, neurokinin A), og neuropeptidet CGRP (calcitonin genrelatert peptid), vanilloidreceptor og ionekanaler (inkludert TT-r-(Na⁺-kanal) involvert i nocicepsjonen. NGF kan også hemme ekspresjonen av nocicepsjonsassosierte *immediate-early* gener som *c-jun* og *c-fos*. Derved kan produksjonen av en rekke neuropeptider som cholecystokinin (CCK), neuropeptid Y (NPY) og galanin hemmes (19, 28).

Det er derfor meget mulig at NGF derved kan spille en tosidig rolle. Hemming av NGF eller NGF-effekter kan virke antinociceptisk ved inflammatorisk smerte, mens det modsatte kan være tilfelle ved neuropatiske smerter (8).

Membranstabiliserende legemidler

En rekke legemidler virker som *ionekanalhemmere* i neuronmembraner. Sensoriske neuroner har alle TTX-s-(tetrodotoxin-sensitiv) Na⁺-kanaler, mens nociceptorer har TTX-r-(tetrodotoxin-resistente) Na⁺-kanaler (21). TT-r-kanalen kan reguleres av prostanoider. Både antikonvulsive legemidler (karbamazepin, fenytoin, lamotrigin), lokalanestetika og antiarytmiske legemidler (mexilitin) har varierende effekt på Na⁺-kanaler som relativt, også i forhold til bivirkningene, er bedre enn for opioider.

Spenningsregulerte N-kanaler som styrer frigjøring av neurotransmitterer fra perifere og sentrale nerveterminaler, og L-kanaler som bidrar til eksitasjon av sensoriske neuroner, hemmes av dihydropyridiner og endogene substanser som

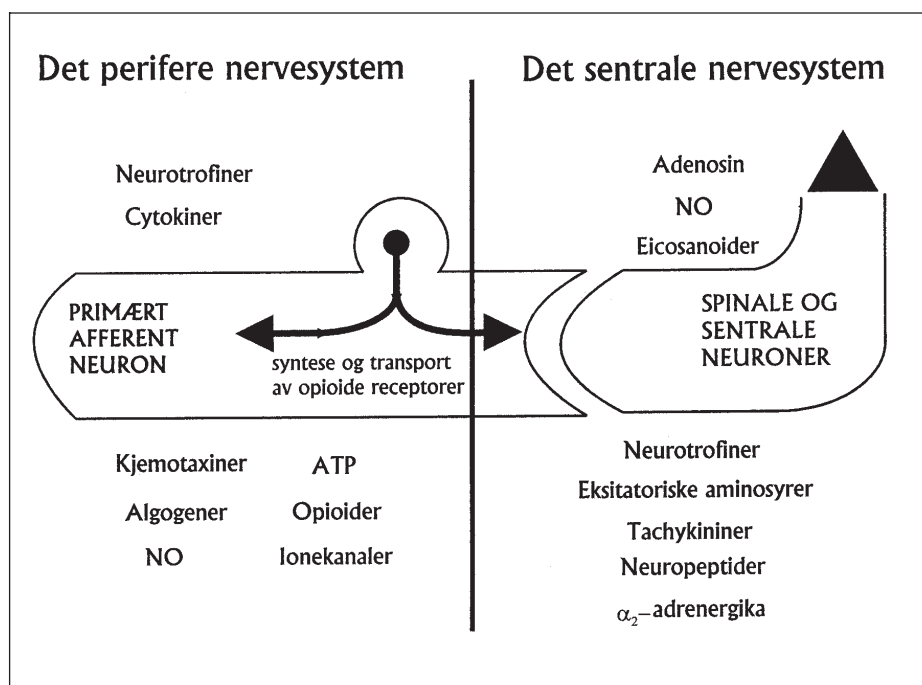


Fig. 2. En forenklet oversikt over de mest interessante mediatorsubstanser som påvirker nocicepsjonen mhp mulig utvikling av nye analgetika (modifisert etter ref. 8 og 9).

Fig. 2. A simplified overview of the most interesting mediator substances which attract interest as potential candidates for development into new analgesics (modified after refs. 8 and 9).

opioider, GABA (GABA_a og GABA_b) og NPY. Nåværende legemidler som blokkerer spenningsregulerte ionekanaler mangler selektivitet for sensoriske neuroner og er lite egnet som spesifikke analgetika.

Substanser som kan aktivere ATP-sensitive K⁺-kanaler forbundet med hyperpolarisering, kan utnyttes som antinociceptive legemidler. Imidlertid foreligger ingen data for klinisk anvendelighet ved f.eks. neuropatiske smerter (8).

Capsaicin (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamid) er en vanilloidreceptor agonist som forårsaker økning av membranpermeabiliteten for kationer ved siden av å tømme lagrene av substans P. Desensitisering med capsaicin er en lovende behandlingsform ved terapieresistente tilstander som sympatisk reflex dystrofi og postherpetisk neuralgi. Ulempen ved capsaicin som legemiddel er den initiale brennende og irriterende følelsen en opplever ved bruk av stoffet. Testing av flere antagonistisk virkende struktur-analoger til capsaicin viser at alle analoger med analgetiske egenskaper til nå også bibeholder en vis agonisteffekt som medfører lokalt ubehag (8, 29).

Regulering av nociceptive prosesser i SNS

Neuropeptider

Tachykininer (stimulerende neuropeptider) inkluderer substans P og neurokinin A som finnes i primære afferente fibre, og neurokinin B. Disse stoffene virker henholdsvis som agonister på NK-1, NK-2 og NK-3 reseptorer hvor mengden av NK-1 og NK-3 reseptorer blir oppregulert ved perifer inflammasjon. Flere høyelektive non-peptide antagonist for NK-1 er blitt syntetisert som viser både analgetiske og antiinflammatoriske effekter. En rekke inhibitoriske neuropeptider finnes spinalt. Dette er stoffer som somatostatin, NPY og galanin. Somatostatin og flere analoger (bl.a. octreotide) har antinociceptiv effekt. Galanin og NPY er peptider som blir oppregulert ved perifer nerveskade og antas å ha en hemmende effekt på neuronal transmisjon (8). Utvikling av non-peptide galanin- og NPY-agonister er mulige mål for å oppnå analgesi ved neuropatiske smerter.

Neuropeptidet CCK motvirker den analgetiske effekten av μ -receptor agonister og forårsaker hyperalgesi når endogene opioider frigjøres. CCK antagonist (lorglumide, devazepide, L365260 og CI988) øker effekten av opioider. Ved inflammasjon blir frigjøring av CCK hemmet og CCK-antagonister er ineffektive. Det er mulig at CCK antagonist kan bidra til å øke effektiviteten til exogent tilførte opioider slik at disse blir effektive på neuropatiske smerter. Deres potensielle adjuvante effekter på opioiders kjente bivirkninger er ikke kjent.

Eksitatoriske aminosyrer og sentral nocicepsjon

Eksitatoriske aminosyrer (EAA) er fellesbetegnelsen på glutamat, aspartat og muligvis homocysteat som er de viktigste transmittorsubstanser i hjernen. Det er karakterisert tre komplekse EAA-receptor subtyper: 1) NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptor, 2) AMPA (alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionisk acid)/kainat-receptor og 3) mGluR (metabotrop glutamatreceptor). Det er utviklet antagonist for NMDA-receptoren som er strukturmodifiserte NMDA-analoger (D-AP5, CCP, CS19755). NMDA-struktur-analogene passerer ikke BBB (*blood-brain-barrier*) og kan derfor ikke i dag utnyttes klinisk. Både NMDA- og AMPA-/kainatreceptoren er koblet til kationkanaler. Ketamin og dizocilpinmaleat (MK801) er selektive hemmere for kationkanalene. Ketamin er et anestesimiddel som i non-anestetiske doser gir en forbløffende rask og kraftig analgetisk effekt. Ketamin virker både på inflammatoriske smerter og på neuropatisk smerte hos pasienter med smertebilde som ikke har vart for lenge etter debut. Både ketamin og MK801 er forbundet med psykotomimetiske effekter samt praktiske farmakokinetiske vanskeligheter som per i dag begrenser bruken av disse stoffene i klinikken.

NMDA-receptoren krever glycin samt glutamat for åpning. Kynurenat og diklorkynurenat er glycinantagonister. Et antiviralt legemiddel memantin har også analgetisk effekt pga NMDA-hemming (8, 30). Quinoxalinet CNQX (6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione) viser en viss agonistisk selektivitet for AMPA/kainatreceptoren.

Glutamat er et meget fleksibelt molekyl som kan finnes i en rekke konformasjoner. Det er syntetisert en rekke struktur-analoger til glutamat med både agonist og antagonist effekt for å identifisere mGluR. L-AP4 er en antagonist til mGluR (subtype 4) og hemmer inflammasjonsindusert sentral eksitasjon (31). Ingen av disse stoffene har klinisk anvendelse i dag.

Purin-derivater

Adenosin dannes ved nedbrytning av ATP og virker på adenosinreseptorene A₁ og A₂. A₁-receptoren hemmer neuronal eksitabilitet, mens A₂-receptoren har eksitatorisk effekt. Stimulering av A₁-receptor ved frigjøring av endogent adenosin (via morfin, adenosinkinasehemmer) eller A₁-agonister gir analgesi. Administrering av A-receptor agonister kan gi kardiovaskulære effekter (hypotensjon og nedsatt hjertefunksjon). Dersom disse bivirkningene kan reduseres har A₁-receptoragonister et analgetisk potensiale.

Adrenoreseptorer og sentral nocicepsjon

Flere *alfa*₂-adrenoreceptor agonister (f.eks. klonidin, dexmedetomin) er vist å gi analgesi, muligvis ved å hemme neuronal

transmisjon (32), hemme spinal eicosanoidsyntese og frisetting av sensorisk transmittorsubstans (f eks substans P). Midlene har bivirkninger (sedasjon og hypotensjon) ved systemisk bruk. Nye alfa₂-agonister (S12813-4) med selektivitet for antatte alfa₂-receptor subtyper kan muligvis vise en mindre bivirkningsprofil (8).

Konklusjon

Nåværende kunnskap om nocicepsjonsprosessen gir overveldende informasjon om mulige utviklingsveier for analgetiske legemidler (Fig. 1 og 2). Det vil være vanskelig å velge hvilke substanser som har det største utviklingsmessige potensiale pga nocicepsjonens kompleksitet og utviskning av skillene mellom perifere og sentrale mekanismer. Man bør heller ikke glemme at veien frem til et kommersielt vellykket legemiddel er meget dyr, lang og brolagt med skuffelser. Inn i årtusenskiftet vil en sannsynligvis se to trender innen analgetikaforskningen som vil trives side om side. Nye syntetiske legemidler med radikalt nye virkningsmåter vil komme fra industrien. Samtidig vil gamle naturmedisiner bli gjenopplaget og brukt ved at ny teknologi har klarlagt virkningsmekanismene.

English summary

Pharmacological treatment of acute and chronic pain. New perspectives

The major groups of drugs against acute and chronic pain are empirically derived from herbal medicine. The research strategy of the pharmaceutical industry has until recently emphasized on chemical innovation. The main goal was to develop derivatives of drugs with known pharmacodynamic effect with the aim of improving their beneficial effects while reducing the side effect profile. This strategy seen with a critical view has not, possibly with one exception (the non-steroidal antiinflammatory drugs), lead to any radical pharmaceutical breakthrough with respect to analgesics. New research tools such as radioimmunoassays, computer-aided molecular design and analysis, and especially genetechnology have revolutionized the understanding of nociceptive processes. Targeted biochemical research on agonists and antagonists influencing receptor-mediated nociception has revealed a wealth of detailed knowledge about peripheral and especially central nociceptive mechanisms. The pharmaceutical industry faces several difficult choices regarding which substances to choose for development into better analgesics compared with existing ones. One should never forget that the road to success is very long, expensive, and paved with disappointment. Entering the next millennium two trends related to analgesic research may be observed. One

will be the development of drugs with radical new modes of action. The other will be the rediscovery of old, traditional medicines where the mode of action can be explained. This paper aims to give a simplified overview of some of the most exciting candidates for industrial development as analgesic drugs.

Litteratur

1. Jaffe JH, Martin W. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 485.
2. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, editors. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. New York: MacMillan Publ Co; 1980. p. 682.
3. Murdoch Ritchie J, Greene NM. Local anesthetics. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: MacMillan Publ Co; 1990. p. 311.
4. Woolf CJ. A new strategy for the treatment of inflammatory pain – prevention or elimination of central sensitization. *Drugs* 1994; 47 (Suppl 5): 1-9.
5. Skjelbred P, Løkken P. Pain and other sequela after surgery – mechanisms and management. In: Andreasen JO, Petersen JK, Laskin DM, editors. Textbook and color atlas of tooth impactions. Diagnosis, treatment and prevention. Copenhagen: Munksgaard; 1997. p. 369-437.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. Local hormones, inflammation and allergy. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. p. 214-45.
7. Reeh P. Transitions from acute to chronic pain – contributions of the periphery. Abstracts. 8th World Congress of Pain, August 17-22, 1996. Seattle: IASP Press; 1996. p. 105.
8. Dray A, Urban L. New pharmacological strategies for pain relief. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 253-80.
9. Frölich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Tr Pharmacol Sci* 1997; 18: 30-34.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. The respiratory system. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. p. 351-66.
11. Snyder DW, Fleisch JH. Leukotriene receptor antagonists as potential therapeutic agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 123-43.
12. Ku EC, Lee W, Kothari HV, Scholer DW. Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade. *Am J Med* 1986; 80 (4B): 18-23.
13. Cronstein BN, Weissmann G. Targets for antiinflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 449-62.
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995; p. 246-66.
15. Lands WE. Actions of anti-inflammatory drugs. *Tr Pharmacol Sci* 1981; 2: 78-80.

16. Mather LE. Do the pharmacodynamics of the nonsteroidal antiinflammatory drugs suggest a role in the management of postoperative pain? *Drugs* 1992; 44 (Suppl 5): 1-13.
17. Brune K. Spinal cord effects of antipyretic analgesics. *Drugs* 1992; 44 (Suppl 5): 21-27.
18. McCormack K. The spinal actions of nonsteroidal antiinflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesics effects. *Drugs* 1992; 44 (Suppl 5): 28-45.
19. Jurna I. Opioid and nonopioid analgesic agents: Some aspects of central (spinal) and peripheral actions. *Pain Rev* 1997; 4: 205-29.
20. Tonussi CR, Ferreira SH. Mechanism of diclofenac analgesia: Direct blockade of inflammatory sensitization. *Eur J Pharmacol* 1994; 251: 173-9.
21. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology. Nitric oxide*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. p. 203-13.
22. Wallace JL, Calignano A, Cirino G. Potential of new NSAIDs as analgesics. *Pain Rev* 1997; 4: 230-7.
23. Davies NM, Roseth AG, Appleyard CB, McKnight W, Del Soldato P, Calignano A, et al. NO-naproxen vs. naproxen: Ulcerogenic, analgesic and antiinflammatory effects. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 69-79.
24. Björkman R, Hallman KM, Hedner J, Hedner T, Henning M. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 1994; 57: 259-64.
25. Campbell WB. Lipid-derived autocooids: eicosanoids and platelet-activating factor. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990; p. 600-17.
26. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182-91.
27. Taiwo YO, Levine JD. Kappa- and deltaopioids block sympathetically dependent hyperalgesia. *J Neurosci* 1991; 11: 928-32.
28. Hefli F. Pharmacology of neurotrophic factors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 239-67.
29. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid receptors: New insights enhance potential as a therapeutic target. *Pain* 1996; 68: 195-208.
30. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology. Chemical transmission and drug action in the central nervous system*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995; p. 491-518.
31. Conn PJ, Pin J-P. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 205-37.
32. Nicholas AP, Hökfelt T, Pieribone VA. The distribution and significance of CNS adrenoreceptors examined with in situ hybridization. *Tr Pharmacol Sci* 1996; 17: 245-54.

Forfatter

Lasse A. Skoglund, professor, dr.scient. et cand.odont.

Farmakologisk Institutt, Seksjon for Odontologisk Farmakologi og Farmakoterapi, Universitetet i Oslo, Norge