

Ból przewlekły jest poważnym problemem zdrowotnym w populacji globalnej, który znacząco wpływa na stan zdrowia i jakość życia pacjentów, co stanowi poważny problem kliniczny, społeczny i ekonomiczny. W krajach Unii Europejskiej na leczenie przewlekłego bólu wydaje się rocznie 300 miliardów euro. Badania potwierdziły, że ból i choroby związane z bólem, są główną przyczyną niepełnosprawności na świecie. Ból neuropatyczny to zaburzenie spowodowane uszkodzeniami lub chorobami somatosensorycznego układu nerwowego, podczas którego ból traci swoją funkcję ochronną i adaptacyjną, i paradoksalnie prowadzi do zwiększonej wrażliwości. Obecnie nie ma w klinice leku, który wykazywałby długoterminową skuteczności. Ponadto, ten rodzaj bólu jest uznawany za szczególnie trudny do leczenia. Dane epidemiologiczne wykazały, że ból neuropatyczny dotyczy 6,9-10% populacji, dotykając częściej kobiet (8%) niż mężczyzn (5,7%). Pomimo większego zrozumienia tej patologii, 40% pacjentów nie osiąga zadowalającej ulgi w bólu. Dlatego terapie farmakologiczne tego schorzenia są uważane za niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Pomimo postępów w zrozumieniu mechanizmów leżących u podstaw bólu neuropatycznego, skuteczne terapie pozostają nieuchwytnie, a opioidy nadal dominują w zapobieganiu bólu, pomimo poważnych skutków ubocznych, wśród których są hiperalgezia wywołana opioidami (OIH), tolerancja, depresja oddechowa, hiperlokomocja czy ośrodkowy bezdech senny. OIH to stan zwiększonej nocycepcji obserwowany po podaniu opioidów, co stanowi poważny problemem klinicznym o wciąż nieznanym mechanizmie. Słabo kontrolowany ból przewlekły powoduje eskalację stosowania leków opioidowych. Dane z ostatnich lat podkreślają zwiększone ryzyko zgonu z powodu przedawkowania związanego z terapią bólu opartą na opioidach. Jednak sytuacja stała się jeszcze bardziej alarmująca w czasie pandemii COVID-19, kiedy wzrost przedawkowania opioidów przypisano ograniczonemu dostępowi do systemu opieki zdrowotnej. Co więcej, potencjalnie śmiertelne skutki uboczne związane z opioidami mogą ograniczać stosowanie ich jako leków przeciwbólowych, co skutkuje niewystarczającym leczeniem bólu. Dlatego rozwój w tej dziedzinie jest kluczowy dla zrozumienia mechanizmu przejścia opioidów z leków przeciwbólowych na „leki” pro-bólowe, ze szkodliwymi skutkami ubocznymi.

Nasze ostatnie wyniki wskazują, że receptor histaminowy 3 (H_3R) jest obiecującym celem badań nad nowymi lekami przeciwbólowymi w terapii bólu neuropatycznego. Odkryliśmy, że antagoniści H_3R mają silne działanie przeciwbólowe. Co ciekawe, farmakologiczna blokada H_3R powodowała silniejszą ulgę w bólu u samic neuropatycznych. Ponadto nasze badania farmakologiczne wykazały, że antagonisty H_3R nasilał analgezję morfinową. Badania wskazują, że leki działające na różne cele molekularne oraz za pomocą różnych mechanizmów mogą pomóc ograniczyć zwiększenie dawek opioidów. Stosowane niższych dawek leków, skutkuje zmniejszeniem skutków ubocznych i zapewnia skuteczną interwencję farmakologiczną w bólu neuropatycznym i OIH. Wyniki naszych wstępnych badań wykazały, że klinicznie stosowany lek, pitolisant, wywołał silne działanie przeciwbólowe u myszy neuropatycznych i zmniejszył hiperlokomocję wywołaną morfiną. Pitolisant (Wakix®, Ozawade®) jest pierwszym wprowadzonym na rynek antagonistą H_3R , stosowanym w terapii narkolepsji i obturacyjnego bezdechu sennego. W 2023 r. został zatwierdzony u nastolatków i dzieci w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia. Pitolisant to substancja o dużym potencjale terapeutycznym, ale obecnie jest bardzo słabo zbadana w kontekście bólu przewlekłego i analgezji opioidowej.

W przeciwieństwie do poprzednich strategii, nasze podejście wykorzystuje połączenie pitolisantu z morfiną (klinicznie stosowanym analgetykiem opioidowym). Stosując kompleksowe podejście, łącząc testy behawioralne (m.in. innowacyjne klatki z badaniami elektrofizjologicznymi i nowymi technikami molekularnymi (takimi jak obrazowa cytometria masowa i analiza proteomiczna niezależna od danych), uzupełnią braki w molekularnym mechanizmie działania H_3R w bólu neuropatycznym i rozwoju OIH. Innym nowatorskim podejściem jest zbadanie różnic związanych z płcią w działaniu antagonistów H_3R w przebiegu analgezji i hiperalgezji opioidowej, co pozostaje w pełni niezbadanym problemem. Wierzmy, że uzyskanie unikalnych wyników wzbogaci naszą wiedzę i stworzy podstawy nowego podejścia do zwiększania skuteczności opioidów w leczeniu przewlekłego bólu.