

Lokálne podávaný kapsaicín na zmiernenie bolesti

S. Bittner Fialová

Súhrn

Boleť je nepríjemný emocionálny a zmyslový zážitok, ktorý je spojený s potenciálnym alebo skutočným poškodením tkaniva, alebo sa ako taký opisuje. Je najčastejším dôvodom, prečo pacient vyhľadá lekársku pomoc alebo navštívi lekára ako najrýchlejšiu a najjednoduchšiu možnosť. Poznaním viacerých nežiaducich účinkov, ktoré so sebou prinášajú COX-2 inhibítory, ako aj neselektívne nesteroidové antiflogistiká, upriamuje sa liečba bolesti na iné možnosti, napr. prírodné analgetiká. Medzi také patrí kapsaicín obsiahnutý v plodoch štiplavej papriky (čili paprika). Používanie kapsaicínu na zmiernenie bolesti svalov je dobrou voľbou, ako odstrániť bolesť bez vedľajších účinkov. Rastlinné lieky s obsahom kapsaicínu na lokálnu aplikáciu sa používajú pri liečbe bolesti. Bezpečnosť a účinnosť prípravkov s nízkou koncentráciou kapsaicínu sú potvrdené metaanalýzami viacerých štúdií.

Kľúčové slová

boleť – kapsaicín – nociceptory

Summary

Locally administered capsaicin to relieve pain. Pain is an unpleasant emotional and sensory experience that is associated with potential or actual tissue damage or as such is described. It is the most common reason why a patient seeks medical help or visits a pharmacy as the fastest and easiest option. By recognizing the many undesirable effects associated with COX-2 inhibitors as well as non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, the treatment of pain looks for other options, e.g. natural analgesics. Capsaicin of red hot pepper (chili pepper) fruits belongs to the natural agents in pain treatment. The usage of capsaicin to relieve muscle pain is a good option to remove pain without side effects. Topical capsaicin formulations are used for pain management. Safety and efficacy of low-concentration capsaicin formulations are supported by meta-analyses of numerous studies.

Key words

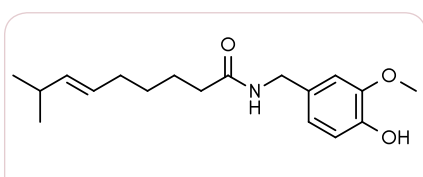
pain – capsaicin – nociceptors

Komplexná starostlivosť o pacienta s bolesťou si vyžaduje dôkladné poznanie fyziologických procesov bolesti, ako aj metód farmakologickej liečby. Boleť, najmä chronická patologická bolesť, vážne ovplyvňuje kvalitu života a má ťažký dopad na pacienta a jeho okolie. Efektívna terapia, ktorá zahŕňa rôzne farmakologické i nefarmakologické prístupy, bola a je predmetom intenzívneho skúmania, či už ako súčasť základného výskumu alebo klinických štúdií.

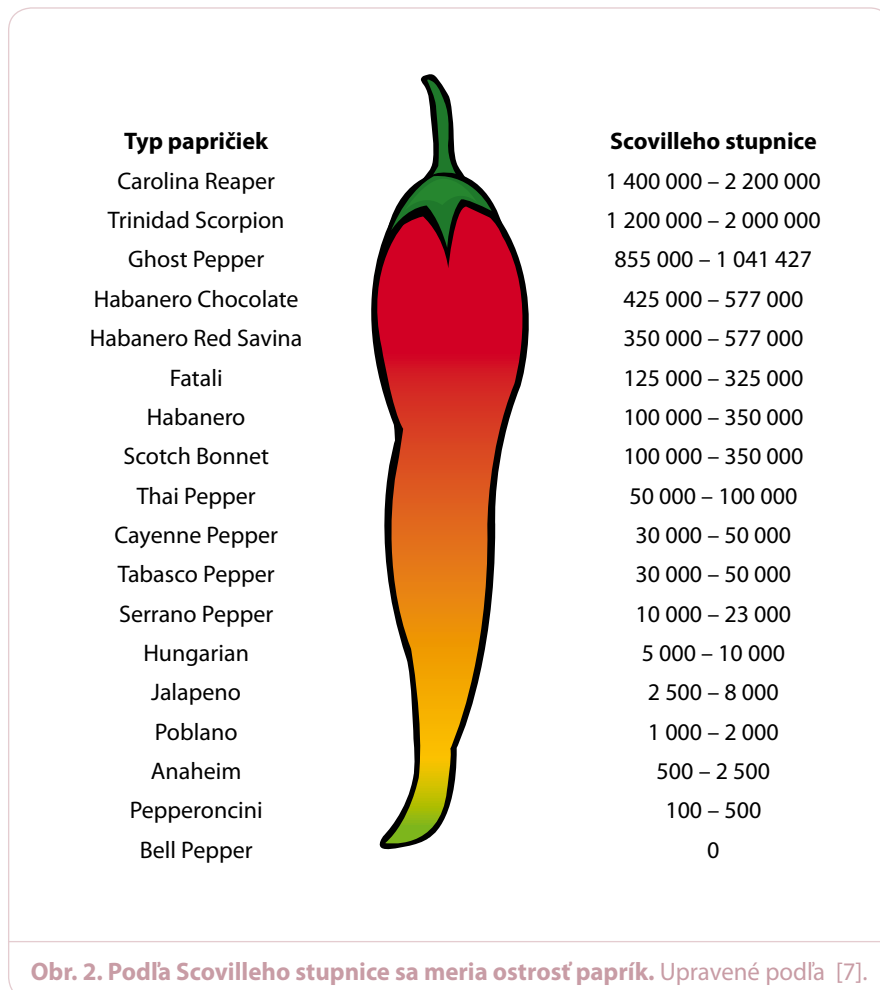
Boleť ako taká je iniciovaná aktiváciou špecifických aferentných senzitivných nervových vlákien, nociceptorov, čo sú tenké nemyelinizované vlákna C. Tieto vlákna prenášajú informáciu z periférie do mozgu. Výsledkom ich podráždenia (aktivácie) je bolesť. Jedným z veľkých objavov v mechanizme fungovania nociceptorov bola charakterizácia TRP (Transient Receptor Potential) iónových kanálov, konkrétne TRPV – citlivých na vaniloidy, teda skupinu prírodných agonistov, ako sú vanilín, kyselina vanilová, alebo kapsaicín, látky nachádzajúce sa v niektorých rastlinách. Prostredníctvom TRP-kanálov vnímajú nociceptory rôzne stimuly vrátane tlaku, pH, teploty, jednoduchých chemických zlúčenín a biologicky aktívnych makromolekúl. Zo siedmich v súčasnosti identifikovaných teplotne citlivých TRP-kanálov

detekciu bolestivých podnetov podmieňujú dva teplom aktivované vaniloidné receptory: TRPV1 (≥ 42 °C), TRPV2 (≥ 52 °C) a jeden chladom aktivovaný ankyrinový receptor TRPA1 (≤ 17 °C). Tieto kanály sú typické zložitým a zatiaľ neznámym mechanizmom pôsobenia. TRPV sú membránové kanály, cez ktoré môžu prechádzať rôzne katióny, ale majú vyššiu selektivitu pre ióny vápnika [1,2].

Nociceptory sú charakteristické svojou citlivosťou na kapsaicín (obr. 1), prírodnú látku zo skupiny kapsaicinoidov, ktorá vo svojej molekule obsahuje amidovú skupinu. Vystavením nociceptorov pôsobeniu kapsaicínu dochádza nielen k excitácii týchto neurónov, ale aj k uvoľneniu zápalových mediátorov, čo je dôležité pri detekcii bolesti ako aj zápalu tkaniva [3].



Obr. 1. Chemická štruktúra kapsaicínu.



Obr. 2. Podľa Scovilleho stupnice sa meria ostrosť papriek. Upravené podľa [7].

Kapsaicín je typickou obsahovou látkou tzv. čili papričiek. Paprika ročná (*Capsicum annuum* L. s.l. syn. *C. frutescens* L. s.l.) z čeľade Ľuľkovité (Solanaceae) je vo svete známa ako „chilli“ paprika. Názov *C. annuum* v sebe zahŕňa množstvo variet a kultivarov [4].

Medzi obsahové látky plodov papriky patria kapsaicinoidy (kapsaicín, 6,7-dihydrokapsaicín, nordihydrokapsaicín, homodihydrokapsaicín, homokapsaicín). Iné časti rastliny obsahujú aj steroidové alkaloidné glykozidy (solanín, solanidín, solasodín). V semenách sú prítomné steroidové glykozidy (kapsikozid A až D, furostanol). Paprika je tiež bohatým zdrojom karotenoidov, vrátane kapsantínu, kapsorubínu, luteínu, β-karoténu, zeaxantínu a kukurbitaxantínu A. Z ďalších látok sú prítomné skopoletín, fenolové kyseliny, flavonoidy (najmä rutín), masťné kyseliny (linolénová), triacylglyceroly, silica (gáfor, karvón, lina-

lol), vitamíny a minerály. Plody papriky sú bohatým zdrojom vitamínu C a zinku [5].

Pozostatky používania divo rastúcej čili papriky sa našli v jaskyni Guila Naquitz v údolí Oaxaca v Mexiku. Uvádza sa, že sú staré 8 000 rokov. Domestikácia papriky a následne jej pestovanie siaha do obdobia Mezoameriky, ktoré sa datuje približne do čias pred 6 000 rokmi. Semená rozširovali divoké vtáky, zatiaľ čo selekcia a domestikácia zostala v rukách ľudí, a tak za tých niekoľko tisíc rokov vzniklo množstvo variet a kultivarov, ktorých plody majú rôznu morfológiu a stupeň ostrosti [6]. Medzi najznámejšie odrody čili papriek patria Habanero, Jalapeno a Tabasco. Štiplavosť/ostrosť papriky sa vyjadruje v tepelných jednotkách Scoville (SHU) (obr. 2). Organoleptický test Scoville bol prvým spoľahlivým meraním ostrosti papriek. Tento test absolvovalo päť ľudí, ktorí ochutnali vzorku čili a potom zazname-

nali hladinu ostrosti. Vzorka bola riedená, až kým už nebolo možné rozpoznať ostrosť. Organoleptická metóda alebo chuťový test bol štandardnou metódou pre analýzu štiplavosti. Aj keď sa táto metóda široko používa, má obmedzenia. Jednotlivci musia byť vyškolení a ich schopnosť otestovať veľa vzoriek je obmedzená ostrosťou testovaného roztoku. Preto bol organoleptický test Scoville nahradený inštrumentálnymi metódami, napr. HPLC [8].

Kapsaicín, ako hlavná obsahová látka papriky ročnej, bol po prvý raz izolovaný v roku 1846 a v roku 1919 bola objasnená jeho štruktúra. Jedna z prvých publikácií opisujúca analgetické účinky kapsaicínu sa objavila už v roku 1850 ako odporúčanie na používanie alkoholového extraktu zo štiplavej papriky na pálenie alebo svrbenie končatín [9].

Kapsaicín (chemicky trans-8-metyl-N-vanilyl-6-nonenamid) nemá špecifickú vôňu, je rozpustný v tukoch a veľmi rýchlo a ľahko dokáže prechádzať cez pokožku. V paprike je pôvodcom štiplavej chuti. Pri kontakte s pokožkou alebo sliznicou vyvoláva pálenie. Nachádza sa najmä v plodoch a semenách. Pre rastlinu predstavuje ochranu pred bylinožravcami [10].

Podľa odporúčania Európskej liekovej agentúry (EMA) sa extrakt z papriky ročnej s obsahom kapsaicínu používa na zmiernenie bolesti svalov, ako napr. bolesť krížovej oblasti chrbtice. Pri **lokálnej aplikácii** vykazuje kapsaicín mierne analgetický účinok. U človeka najprv vyvoláva pocit pálenia a svrbenia, po ktorom paradoxne nasleduje lokálne znecitlivenie. Vysvetľuje to mechanizmus účinku kapsaicínu, ktorý sa viaže na TRPV1 nachádzajúce sa v plazmatických bunkách senzitívnych neurónov. Aktivácia TRPV1 vedie k otvoreniu vápnikového kanála a k iniciácii depolarizácie sprostredkovanej inflúxom sodíkových a vápnikových iónov. Akčný potenciál zo senzitívnych neurónov je vedený do miechy a následne do mozgu, čo sa prejaví pocitom pálenia, pichania, svrbenia. Môžeme to pripísať neurogénemu zápalovému procesu

a vysvetľuje sa to uvoľňovaním neurotransmitera substancie P. V druhej etape je pôsobenie kapsaicínu spojené s antinociceptívnymi účinkami (zníženie vnímania bolesti), ktorých trvanie sa pohybuje v rozmedzí niekoľkých hodín až týždňov. Výsledkom aktivácie TRPV-receptorov je teda analgézia. Vysoká koncentrácia kapsaicínu alebo jeho opakovaná aplikácia vedie k pretrvávajúcemu lokálnemu účinku na kožné nociceptory. Najlepším označením tohto stavu je defunkcionalizácia, zníženie spontánnej aktivity a strata citlivosti na širokú škálu senzorických stimulov. Tiež sa uvádza, že vysoká dávka kapsaicínu alebo opakovaná lokálna aplikácia nižších dávok môžu znefunkčnúť aj mitochondrie následkom vápnikového preťaženia a inhibície metabolizmu, čo ďalej môže viesť ku kolapsu nervových zakončení, ktoré tak nie sú schopné vysielat impulzy do mozgu [9]. Každopádne presný mechanizmus účinku zatiaľ nie je jasne definovaný.

Lokálne aplikovaný kapsaicín sa dobre vstrebáva do pokožky a rýchlo sa dosiahne maximálna koncentrácia. Jeho biologický polčas je približne 24 hod. Do stratum corneum kože sa dostane v priebehu 1 min. Všetky kapsaicinoidy sa metabolizujú prostredníctvom cytochrómu p450 na makrocyclické, alkyldehydrogenované, omega- a omega-1 hydroxylované produkty. Hlavným produktom kapsaicínu je dihydrokapsaicín, ktorý sa vylučuje obličkami do moču.

Analgetický účinok kapsaicínu je možné využiť na zmiernenie chronickej bolesti svalov a kĺbov. Jedným z ochorení, ktoré sprevádza chronická bolesť, je postherpetická neuralgia, ktorá je následkom pásového oparu (herpes zoster). Je veľmi častá u pacientov nad 60 rokov. Vo dvoch randomizovaných placebo kontrolovaných štúdiách sa preukázalo výrazné zmiernenie chronickej postherpetickej bolesti po lokálnej aplikácii kapsaicínu (0,075% krém). Ďalším ochorením sprevádzaným chronickou bolesťou je diabetická neuropatia. Dve zo štyroch klinických štúdií preukázali signifikantný benefit pou-

žívania prípravkov s obsahom kapsaicínu na zmiernenie bolesti pri diabetickej neuropatii. Krém obsahoval 0,075 % kapsaicínu a bol aplikovaný 4-krát denne počas 4 – 8 týždňov [11]. V literatúre je uvedených množstvo štúdií s lokálne aplikovaným kapsaicínom. Bolesť zmiernujúci účinok na kĺby sa preukázal aj u pacientov trpiacich osteoartrítidou [12]. Z viacerých štúdií vyplýva, že hlavnou klinickou indikáciou kapsaicínu je bolesť rôzneho pôvodu.

Na lokálnu aplikáciu sa odporúčajú polotuhé formy (napr. krém) s obsahom 0,6 – 1,9 g paprikového extraktu zodpovedajúcemu množstvu 40 – 53 mg kapsaicinoidov (vyjadrených ako kapsaicín) na 100 g. Polotuhý extrakt sa odporúča aplikovať 2 – 4-krát denne v tenkej vrstve na postihnutú oblasť počas 3 týždňov. Lokálne aplikovaný paprikový extrakt s obsahom kapsaicínu spôsobuje zvýšenie prekrvenia, ktoré sprevádza sčervenenie kože a pocity tepla. Táto reakcia je bežným farmakologickým účinkom. Nežiaduce účinky nie sú výrazné. Môže sa vyskytnúť precitlivenosť kože a alergické reakcie (napr. žihľavka, pluzgieriky alebo pluzgiere v mieste aplikácie), najčastejšie ide o svrbenie [13].

INÉ ÚČINKY KAPSAICÍNU

Okrem topicky aplikovaného kapsaicínu, ktorý zvyšuje prekrvenie v mieste aplikácie, sa využíva aj perorálna aplikácia. Systémovo aplikovaný kapsaicín zvyšuje prekrvenie končatín, ako aj tráviaceho traktu. Na sliznici žalúdka zlepšuje mikrocirkuláciu a zachováva protektívny účinok prostacyklínu. Predpokladá sa, že kapsaicín podávaný lokálne alebo systémovo má ochranný vplyv na sliznicu žalúdka voči pôsobeniu nesteroidových antiflogistík a iných ulcerogénnych agensov, vedúcich k rozvoju gastritídy [14]. Kapsaicín preukázal svoju účinnosť v regulácii termogenézy. Perorálne podávanie kapsaicínu zvyšuje produkciu tepla a využitie získanej energie. V tomto prípade je produkcia tepla spojená so zvýšením spaľovania tukov. V holandskej štúdii z roku 2006 sa uvádza, že kapsaicín efektívne podporuje

spaľovanie tukov a odporúča sa pre ľudí trpiacich obezitou. Pre túto indikáciu je možné často nájsť kombináciu kapsaicínu so zeleným čajom. Predpokladaným miestom účinku kapsaicínu v organizme je tzv. medulla rostralis ventrolateralis. V tejto oblasti sa nachádzajú neuróny regulujúce činnosť srdca, cievny tonus svalov, kože a vnútorných orgánov, renálnu sympatickú aktivitu a aktivitu drene nadobličiek [15]. Pri kapsaicíne sa zaznamenal aj hypolipidemický a súčasne aj silný antioxidantný účinok, čo možno využiť v prevencii kardiovaskulárnych ochorení. V poslednom období sa veľa diskutuje o protirakovinovom účinku kapsaicínu. Ukázalo sa, že kapsaicín spôsobuje apoptózu (bunková smrť) niektorých línii rakovinových buniek a môže mať chemopreventívny účinok. Vedecké štúdie ukazujú, že je schopný zastaviť rast a transformáciu niektorých typov bunkových línii, vrátane leukemických buniek prostredníctvom indukcie zastavenia bunkového cyklu a indukcie apoptózy. Tiež sa ukazuje ako perspektívny chemoterapeutický agens pri rakovine močového mechúra, hrubého čreva, prsníka a prostaty, zároveň však nepoškodzuje zdravé bunky [16].

Napriek tomu, že kapsaicín možno označiť za archaickú molekulu, stále zostáva predmetom záujmu vedeckej komunity a predstavuje širokú perspektívu sľubných terapeutických benefitov.

Literatúra

1. Satheesh NJ, Uehara Y, Fedotova J et al. TRPV currents and their role in the nociception and neuroplasticity. *Neuropeptides* 2016; 57: 1–8. doi: 10.1016/j.npep.2016.01.003.
2. Maršáková L. Modulační mechanismy nociceptivních TRP kanálů. Dostupné na: <https://is.cuni.cz/webapps/zpp/detail/138058/?lang=en>.
3. Tominaga M, Julius D. Capsaicin receptor in the pain pathway. *Jpn J Pharmacol* 2000; 83(1): 20–24.
4. The Plant List. Available at: www.theplantlist.org.
5. Syeda Nishat Fathima et al. *Ijppr Human* 2015; 4(3): 51–68. Available at: www.ijppr.humanjournals.com
6. García-Gaytán V, Gómez-Merino FC, Trejo-Téllez LI et al. The chilhuacle chili (*Capsicum annum* L.) in Mexico: description of the variety, its cultivation, and uses. *Int J Agronomy* 2017; 5641680: 1–13. doi: 10.1155/2017/5641680.

7. Scoville Pepper Scale. Available et: <https://www.spicyaddict.com/facts/scoville-scale>.
8. Bosland PW. Capsicums: Innovative uses of an ancient crop. In: Janick J. (ed.) Progress in new crops. Arlington: ASHS Press 1996: 479–487. Available at: <https://hort.purdue.edu/newcrop/proceedings1996/V3-479.html#PUNGENCY>.
9. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Brit J Anaesth* 2011; 107(4): 490–502. doi: 10.1093/bja/aer260.
10. Košťálová D, Fialová S, Račková L. Fytoterapia v súčasnej medicíne. Martin: Osveta 2012.
11. Hayman M, Kam PC. Capsaicin: A review of its pharmacology and clinical applications. *Curr Anaesth Crit Care* 2008; 19: 338–343. doi: 10.1016/j.cacc.2008.07.003.
12. Laslett L, Jones G. Capsaicin treatment for osteoarthritis pain: A metaanalysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2014; 22: S422. Abstract 761.
13. European Union herbal monograph on *Capsicum annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser and small fruited varieties of *Capsicum frutescens* L., fructus. 2015 EMA/HMPC/674139/2013, HMPC. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2015/06/WC500188825.pdf.
14. Mózsik G, Szolcsányi J, Rácz I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World J Gastroenterol* 2005; 11(33): 5180–5184.
15. Osaka T, Lee TH, Kobayashi A et al. Thermogenesis mediated by a capsaicin-sensitive area in the ventrolateral medulla. *Neuroreport* 2000; 11(11): 2425–2428.
16. Patowary P, Pathak MP, Zaman K et al. Research progress of capsaicin responses to various pharmacological challenges. *Biomed Pharmacother* 2017; 96: 1501–1512. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.124.

PharmDr. Silvia Bittner Fialová, PhD.

Katedra farmakognózie a botaniky
Farmaceutická fakulta UK v Bratislave
fialova@fpharm.uniba.sk