

Vesa K. Kontinen ja Eija Kalso

Tehoavatko jänniteherkkien natriumkanavien selektiiviset salpaajat kipuun ilman vakavia haittavaikutuksia?

Ensimmäinen uudentyyppinen kipulääke 20 vuoteen

Uudella mekanismilla vaikuttavia kipulääkkeitä on tullut kliiniseen käyttöön harvoin. Nykypäivän tärkeimpien kipulääkkeiden analgeettinen vaikutus havaittiin empiirisesti (opiumi ja pajunkuori) tuhansia vuosia sitten. Tulehduskipulääkkeiden osalta uusi kehitysaskel oli COX-2-selektiivisten lääkkeiden kehitys. Opioideista on kehitetty erilaisia molekyyliä ja niille antoreittejä, mutta niistä ei ole saatu muokattua turvallista kipulääkettä. Opioidikriisi johti suureen panostukseen ei-addiktiivisten kipulääkkeiden tutkimukseen.

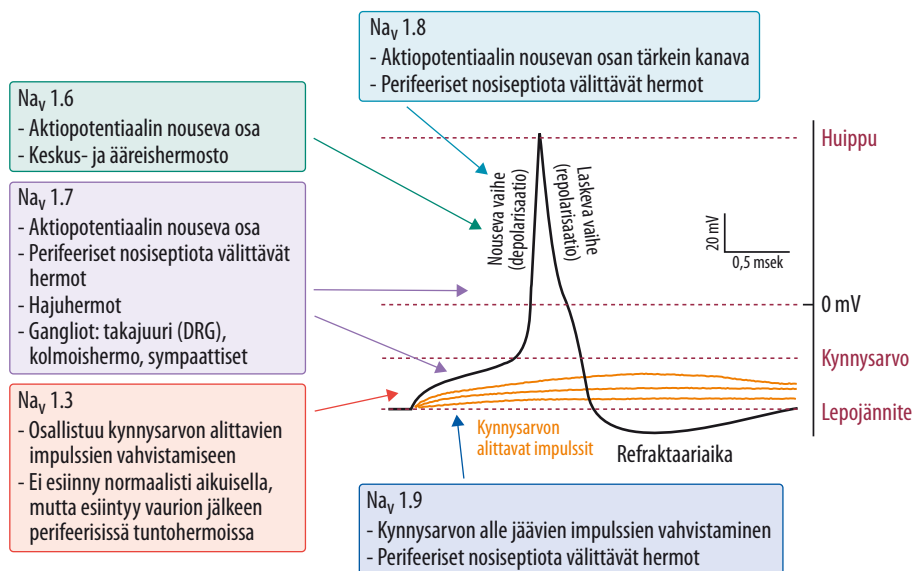
Nosiseption fysiologian ymmärtäminen on luonut useita kipulääkekandidaatteja, jotka eivät kuitenkaan ole päässeet kliiniseen käyttöön asti. P-aineen kohdereseptorin (neurokiniini 1, NK-1) antagonistista (aprepitantti) tulikin pahoinvointilääke, ei kipulääkettä. Hermokasvutekijän (NGF) vasta-aineen teho kliinisissä kolmannen vaiheen tutkimuksissa oli erinomainen, mutta haitat estivät sen hyväksymisen kliiniseen käyttöön. TRP-kanaviin kohdennettujen lääkkeiden kehitys on toistaiseksi tuottanut vain TRPV1-kanavaan (transient receptor potential vanilloid 1 channel) vaikuttavan kapsaiisiinikälvon paikalliseen lääkitykseen. Viimeisin, ensisijaisesti neuropaattiseen kipuun tarkoitettu lääke, jänniteherkkien kalsiumkanavien $\alpha_2\delta_1$ -alaysikköön vaikuttava pregabaliini tuli klinikkaan yli 20 vuotta sitten. Nyt Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA on antanut myyntiluvan kipulääkkeelle, joka salpaa tiettyjä Na_v -kanavia.

Puudutteet salpaavat jänniteherkkiä natriumkanavia (Na_v), jotka estävät hermojen aktiopo-

tentiaalin syntyä. Lidokaiini kehitettiin puudutteeksi 1940-luvulla. Laskimoon annettuna lidokaiini lievittää hermovauriokipua, mutta sen terapeuttinen alue on kapea, koska se on epäselektiivinen natriumkanavan salpaaja (1). Epilepsialääkkeistä natriumkanavan salpaajia, karbamatsepiinia ja lamotrigiinia, on käytetty valikoitujen potilaiden neuropaattisen kivun hoidossa. Amitriptyliini on hermovauriokivun ensilinjan lääke. Senkin tehosta osa perustuu natriumkanavien salpaukseen.

Ärtyvissä soluissa on runsaasti jänniteherkkiä natriumkanavia, jotka ovat välttämättömiä aktiopotentiaalin synnylle: hermoimpulssi etenee solukalvolla, kun natriumioneja virtaa hermosolun sisään (**KUVA**). Kullakin Na_v -alatyypeillä on hieman erilainen tehtävä hermoimpulssin välittämisessä, ja niiden jakauma hermosoluissa ääreishermostossa (Na_v 1.6, 1.7, 1.8 ja 1.9) ja keskushermostossa (1.1, 1.2 ja 1.6), luurankolihasissa (1.4) sekä sydänlihaksessa (1.5) vaihtelee (2,3).

Kun Na_v 1.7 -kanavaa säätelevän geenin (SCN9A) harvinaisten pistemutaatioiden osoitettiin liittyvän joko täydelliseen kivuttomuuteen tai vaikeisiin synnynnäisiin kiputiloihin (4–6), tuli tästä kanavasta suurimman mielenkiinnon kohde lääketutkimuksessa. Na_v 1.7 -kanavia on kuitenkin myös tuovissa autonomisissa C-hermosyissä ja vievissä sympaattisissa hermoissa, ja niiden toimintaa vahvistaviin mutaatioihin on liittynyt autonomisia kardiovaskulaarisia haittoja. Na_v 1.7:n estäjä MK-2075 aiheutti annoksen mukaan apinoiden sykkeen hidastumista ja ihmisten ortostaattisen verenpaineen



KUVA. Jänniteherkkien natriumkanavien (Na_v) alatyypit Na_v 1.7, 1.8., 1.9, 1.3. ja 1.6 mahdollistavat hermoimpulssin etenemisen perifeerisissä kipuhermoissa (nosiseptiiviset primaariset afferentit) päästämällä natriumionit virtaamaan kalvojännitteen suuntaan solun sisälle (depolarisaatio). Alatyypeillä on kullakin hieman erilainen tehtävä aktiopotentiaalin muodostumisessa. Lääke, joka vaikuttaa selektiivisesti vain perifeerisissä hermoissa esiintyviin kanavatyyppihin, ei aiheuta keskushermostoon tai sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia kuten epäselektiiviset Na_v-salpaajat, esimerkiksi lidokaiini. Natriumkanavia tuotetaan perifeeristen hermojen soluruumiissa (sooma), jotka sijaitsevat takajuuren ganglioissa (DRG) ja kolmoishermon gangliossa. Sieltä niitä kuljetaan hermon solukalvolle. Kanavaa Na_v 1.7 tuotetaan myös sympaattisissa ganglioissa, mihin liittynevät siihen vaikuttavien kanavasalpaajien kardiovaskulaariset haittavaikutukset (5).

laskua (7). Lääkekehityksen kohteeksi valikoitui Na_v 1.8, mutta saattaa olla, että tehokas antinoseptio edellyttää sekä Na_v 1.7- että -1.8-kanavien vaimentamista (8).

Ensimmäinen FDA:n hyväksymä selektiivinen Na_v 1.8 -salpaaja on Vertex Pharmaceuticalsin kehittämä sutsetrigiini (VX-548). Se sai myyntiluvan 50 mg:n tabletilla 30.1.2025 Yhdysvalloissa kohtalaisen ja kovan akuutin kivun hoitoon. Lääkkeestä 99 % sitoutuu plasman proteiineihin. Eliminaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-3A -isoentsyymien kautta, jota sutsetrigiini myös indusoi. Eliminaation puoliintumisaika on 24 tuntia ja aktiivisella aineenvaihduntatuotteella (M6-SUZ) 33 tuntia. Sutsetrigiiniin ei toistaiseksi ole liitetty vakavia haittavaikutuksia. Yleisimmät haitat ovat olleet kutina (2,1 % potilaista), lihasspasmit (1,3 %), kreatiiniinikinaasipitoisuuden suurentuminen (0,5 %) ja ihottuma (9).

Sutsetrigiinin teho akuutin kivun lievityksessä abdominoplastian ja bunionektomian jälkeen oli 100 mg:n vuorokausiannoksella

suunnilleen sama kuin hydrokodonin ja parasetamolien yhdistelmävalmisteella (5/325 mg) (10,11). Sutsetrigiini lievitti kipua merkittävästi keskimäärin 2–4 tunnin kuluttua. Tutkimuspotilaista 85–98 % oli naisia. Myyntiluvan perustana olleita tutkimuksia on arvosteltu lyhyestä seuranta-ajasta, heikon opioidin käytämisestä verrokkina, tulehduskipulääkkeiden käytön raportoimatta jättämisestä ja tutkimusten leikkaustyyppien valinnasta (12).

Suurimmat tämäntyyppiseen lääkkeeseen kohdistuvat toiveet liittyvät kroonisen hermovauriokivun hoitoon. Toistaiseksi päättyneissä pitkittyneen kivun tutkimuksissa sutsetrigiinin teho lanneselän radikulopatiakivun lievittämisessä ei eronnut lumeesta 12 viikon seurannassa (julkaistu vain yhtiön tiedotteessa). Kivuliaan diabeettisen neuropatian hoidossa sutsetrigiinin teho annoksilla 23–69 mg vuorokaudessa oli suunnilleen sama kuin pregabaliinin annoksella 300 mg vuorokaudessa (13). Sutsetrigiinin teho tässä tutkimuksessa ei riippunut käytetystä annoksesta. Lisää pitkitty-

neen kivun tutkimuksia on rekisteröity ainakin kivuliaan diabeettisen neuropatian hoidosta.

Sutsetrigiini on ensimmäinen myyntiluvan saanut kipulääke laajemmasta joukosta Na_v-salpaajia, joita eri lääkeyhtiöt kehittävät (3). Sen teho on kuitenkin vaatimaton, ja mahdolliset farmakokineettiset yhteisvaikutukset sekä hidas eliminaatio huolestuttavat. Yhdysvalloissa on ollut valtava paine saada vaihtoehto opioideille, toivottavasti kiire ei jatkossa kostaudu.



VESA K. KONTINEN, LT
Ylilääkäri, linjaohjaja
Leikkaussalit ja tehohoito, HUS
Apulaisprofessori, lääketieteellinen
tiedekunta, Helsingin yliopisto



EIJA KALSO, LKT
Emeritaprofessori ja tutkimusjohtaja
farmakologian osasto, lääketieteellinen
tiedekunta, Helsingin yliopisto
Tutkija, leikkaussalit ja tehohoito, HUS

Orion keskeytti marraskuussa 2024 Na_v 1.8:n estäjä ODM-111:n tutkimusohjelman. Ratkaisu perustui uusiin toksikologisiin tuloksiin ja niiden perusteella tehtyyn riski-hyötyanalyysiin molekyylin turvallisuusominaisuuksista pitkäaikaisen altistuksen yhteydessä.

Kipulääkkeet ovat taas aktiivisen lääkekehityksen kohde, mutta vain hyvin pieni osa tutkituista molekyyleistä pääsee lopulta kliiniseen käyttöön. ■

SIDONNAISUUDET

Vesa K. Kontinen: Luottamustoimet (Suomen Kivuntutkimusyhdistys, tutkimustoimikunnan puheenjohtaja)

Eija Kalso: Hankkeet (STM PALKO, vierimittausmenetelmän kehittämishanke kipulääkepitoisuuksien mittaamiseksi yhteistyössä Aalto yliopiston ja Canatun kanssa)

KIRJALLISUUTTA

1. Kalso E, Tramér MR, McQuay HJ, ym. Systemic local-anaesthetic-type drugs in chronic pain: a systematic review. *Eur J Pain* 1998;2:3–14.
2. Bennett DL, Clark AJ, Huang J, ym. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev* 2019;99:1079–51.
3. Alsoulou M, Dib-Hajj S, Page D, ym. Voltage-gated sodium channels in excitable cells as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2025;24:358–78.
4. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, ym. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006;444:894–8.
5. Yang Y, Wang Y, Li S, ym. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha unit, in patients with primary erythralgia. *J Med Genet* 2004;41:171–4.
6. Fertleman CR, Baker ME, Parker KA, ym. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron* 2006;52:767–74.
7. Regan CP, Morissette P, Kraus RL, ym. Autonomic dysfunction linked to inhibition of the Nav1.7 sodium channel. *Circulation* 2025;149:1394–6.
8. Vasylyev DV, Zhao P, Schulman BR, ym. Interplay of Nav1.8 and Nav1.7 channels drives neuronal hyperexcitability in neuropathic pain. *J Gen Physiol* 2024;156:e202413596.
9. Rind DM, McQueen B, Nikitin D, ym. Suzetrigine for acute pain. Boston: Institute for Clinical and Economic Review 2024. <https://icer.org/assessment/acute-pain-2025/>
10. Jones J, Correll DJ, Lechner SM, ym. Selective inhibition of Nav1.8 with VX-548 for acute pain. *N Engl J Med* 2023;389:393–405.
11. Bertoch T, D'Aunno D, McCoun J, ym. Suzetrigine, a nonopioid Nav1.8 inhibitor for treatment of moderate-to-severe acute pain: two phase 3 randomized clinical trials. *Anesthesiology* 2025;142:1085–99.
12. Karri J, D'Souza RS, Cohen SP. Between promise and peril: role of suzetrigine as a non-opioid analgesic. *BMJ Medicine* 2025;4:e001431.
13. Freeman R, Rauck R, Argoff C, ym. Suzetrigine, a selective pain signal inhibitor of Nav1.8 shows proof-of-concept for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy (S11.002) *Neurology* 2025;104:202.