

Lokálne použitie kapsaicínu v klinickej praxi

S. Bittner Fialová

Súhrn

V roku 2021 bola udelená Nobelova cena za fyziológiu a medicínu americkým vedcom Davidovi Juliusovi a Ardemovi Patapoutianovi za „objavy receptorov teploty a hmatu“. Práve vďaka objavu TRP-receptorov citlivých na teplo sa podarilo objasniť mechanizmus účinku niektorých prírodných látok, ako je napr. kapsaicín alebo mentol. Kapsaicín, prírodná látka z pálivej papriky, je selektívny aktivátor TRPV1 (the transient receptor potential vanilloid 1) receptora. TRPV1-receptor je bohato zastúpený v primárnych aferentných nociceptoroch a zodpovedá za mechanizmus pálivej bolesti vyvolanej kapsaicínom. Paradoxom je, že kapsaicín je dlhodobo známy ako analgetikum; práve jeho analgetický účinok je predmetom daného súhrnu, ktorý nadväzuje na článok v časopise *Súčasná klinická prax* z roku 2018.

Kľúčové slová

bolesť – kapsaicín – nociceptory – lokálne použitie – neuropatická bolesť

Summary

Topical use of capsaicin in clinical practice. In 2021, American scientists David Julius and Ardem Patapoutian won the Nobel Prize in Physiology and Medicine for their “discoveries of receptors for temperature and touch”. Thanks to the discovery of heat sensitive TRP receptors, it was possible to clarify the mechanism of action of some natural substances, such as capsaicin or menthol. Capsaicin, a natural substance from hot peppers, is a selective activator of the TRPV1 (the transient receptor potential vanilloid 1) receptor. The TRPV1 receptor is abundantly represented in primary afferent nociceptors and it is responsible for the mechanism of capsaicin-induced burning pain. It is a paradox that capsaicin has been known as an analgesic drug for a long time; that’s why its analgesic effect is the subject of this summary which follows an article published in the journal “Current Clinical Practice” in 2018.

Key words

pain – capsaicin – nociceptors – topical application – neuropathic pain

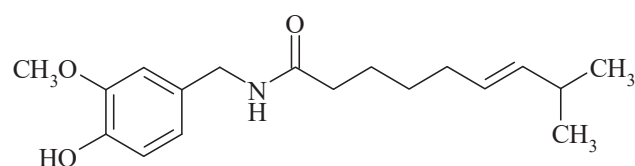
Kapsaicín je látka pálivej chuti obsiahnutá v tzv. chili (čili) paprike (*Capsicum annuum s. l.*). Patrí do skupiny kapsaicinoidov, rastlinných sekundárnych metabolitov s obsahom amidovej skupiny v molekule (obr. 1).

Európska lieková agentúra (EMA) uvádza dobre zaužívané liečebné použitie pre rastlinné prípravky z drogy *Capsici fructus* (plod papriky) s obsahom kapsaicinoidov. Tieto prípravky sa odporúčajú na zmiernenie bolesti svalov, najmä v krížovej oblasti chrbta. Na liečbu možno použiť liečivú náplasť s obsahom extraktu z papriky so štandardizovaným obsahom kapsaicinoidov (11 mg, resp. 4,8 mg) vyjadrených ako kapsaicín alebo ako polotuhý prípravok (masť, krém, gél), ktorého 100 g obsahuje 40–53 mg kapsaicinoidov.

Náplasť sa zvyčajne aplikuje raz denne na 4 až 12 hodín. Polotuhý prípravok sa nanáša v tenkej vrstve na postihnuté (bolestivé) miesto 2- až 4-krát denne. Liečba väčšinou trvá do vymiznutia bolesti, niekedy aj tri týždne, po ktorých sa vyžaduje dvojtýždňové prerušenie liečby. Prípravky sa nesmú aplikovať na porušenú kožu, rany, ekzém, do okolia očí či slizníc.

Počas liečby sa neodporúča ošetrované miesta ďalej zahrievať (slnečné či infračervené žiarenie, hrejivé podložky, teplá voda). Kapsaicinoidy spôsobujú zvýšenie cirkulácie krvi v mieste aplikácie spojené so sčervenaním pokožky a s pocitom tepla.

Pri používaní prípravkov s obsahom kapsaicinoidov sa môžu vyskyt-



Obr. 1. Chemická štruktúra kapsaicínu.

núť nežiaduce účinky v podobe alergickej reakcie alebo zvýšenej citlivosti kože (urtikária, pľuzgiere alebo vezikulácia v mieste aplikácie). Najmä v prvých dňoch liečby sa vyskytuje pocit pálenia, štípania alebo svrbenia. V prípade výrazných nežiaducich reakcií by sa liečba mala prerušiť. Použitie u osôb mladších ako 18 rokov nie je podložené údajmi o účinnosti a bezpečnosti. Kapsaicín sa nesmie aplikovať do oblasti očí, na sliznicu, porušenú pokožku, rany či ekzém. Tehotné alebo dojčiacie ženy môžu použiť prípravky s extraktom papriky iba po dôkladnom zvážení pomeru riziko-benefit [1].

Analgetický účinok topicky aplikovaného kapsaicínu je založený na jeho interakcii s TRPV1-receptorom, ktorý patrí do skupiny TRP (transient receptor potential) receptorov. V posledných rokoch sa práve TRP-receptorom venovala veľká pozornosť a bolo publikovaných množstvo prác vysvetľujúcich ich funkciu v organizme. Široká verejnosť sa o ich veľkom význame mohla presvedčiť v roku 2021, kedy Nobelova cena za fyziológiu a medicínu bola udelená americkým vedcom Davidovi Juliusovi a Ardemovi Patapoutianovi práve za objav a výskum týchto receptorov.

TRPV1 je vlastne neselektívny katiónový iónový kanál, ktorého aktiváciou (napr. kapsaicínom) dochádza k influxu sodíka a vápnika do bunky a následne k depolarizácii neurónov a vzniku akčného potenciálu. V mechanizme účinku sú okrem vápnikových iónov dôležité aj kaplaíny (Ca^{2+} -dependentné cysteinové proteázy), preto analgetický mechanizmus účinku kapsaicínu možno označiť ako TRPV1/ Ca^{2+} /kaplaínom sprostredkovaná ablácia axonálnych zakončení. TRPV1-receptory sú vysoko exprimované primárne na C a na niektorých A δ nociceptoroch (receptory pre vnímanie bolesti a poškodzujúcich podnetov). Výsledkom aktivácie TRPV1 je vnímanie tepla a bolesti (nocicepcia). Lokálne aplikovaný kapsaicín najprv zvýši vnímanie tepla a bolesti, avšak následne dochádza k zníženiu tohto vnemu. Kapsaicín spôsobuje desenzibilizáciu až defunkcio-

nalizáciu TRPV1. Všetko závisí od dávky a doby pôsobenia. Nízka dávka topicky aplikovaného kapsaicínu vedie k zníženiu vnímania bolesti, ale ide o reverzibilný stav pretrvávajúci niekoľko hodín. Tento stav možno označiť ako desenzibilizácia alebo tachyfyllaxia. Iný stav nastáva pri aplikácii vysokých dávok kapsaicínu, keď dochádza k dlhodobej strate vnímania bolesti, ktorá môže trvať aj mesiace. Daný stav sa označuje ako defunkcionalizácia a podľa dávky môže byť krátkodobá alebo dlhodobá. Dlhodobá defunkcionalizácia predstavuje štrukturálnu abláciu aferentných nervových zakončení, vyžaduje si teda pomerne vysoké dávky, ale analgetický účinok pretrváva dlhobejšie. Kapsaicín teda nielen aktivuje, ale tiež indukuje degeneráciu primárnych aferentných neurónov. Tento proces je však reverzibilný [2].

Pri neuropatickej, skeletomuskulárnej bolesti či postherpetickej neuralgii preukázali vyššie dávky kapsaicínu (8 %) analgetický účinok až porovnateľný s konvenčnou terapiou (napr. duloxetínom, gabapentínom alebo pregabalínom) a zároveň sa zaznamenal len nízky výskyt systémových nežiaducich účinkov. Efektivita a dobrá tolerabilita kapsaicínu sú veľkou výhodou pre dobrú spoluprácu (compliance) zo strany pacienta [3–5].

Bolesť spojená s diabetickou periférnou neuropatiou (DPN) výrazne zasahuje do života pacienta a podstatne znižuje jeho kvalitu. Súčasnou stratégiou liečby bolesti spojenej s DPN je vyhnúť sa systémovým analgetikám, a znížiť tým zaťaženie organizmu časťmi nežiaducimi účinkami. Ako uvádzajú Yang et al, viaceré klinické štúdie potvrdzujú účinnosť a bezpečnosť topicky aplikovaného kapsaicínu v liečbe bolesti súvisiacej s DPN, či už v podobe náplasti (8% kapsaicín), kde je účinok rýchly a pretrváva dlhší čas, alebo pravidelnou aplikáciou gélových prípravkov (0,025–0,250 % kapsaicínu). V jednej štúdií 8-týždňová aplikácia krému s obsahom 0,075 % kapsaicínu priamo na bolestivú oblasť potvrdila zmierňujúce

pôsobenie kapsaicínu na bolesť v prípade DPN a zároveň preukázala jeho bezpečnosť. Aj v prípade bolesti vyvolanej DPN však existujú štúdie, ktorých výsledok účinnosti lokálne aplikovaného nízкодávkového kapsaicínu v topickom gélovom prípravku bol porovnateľný s placebom, čo môže podčiarkovať aj individualitu pacientov [6–9].

Liečba bolesti však nemusí byť jediná indikácia pre lokálne použitie kapsaicínu. Z dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej pilotnej štúdie Deanovej et al (2020) vyplýva, že lokálne aplikovaný krém s obsahom kapsaicínu (0,1 %) signifikantne redukuje nevoľnosť u pacientov trpiacich syndrómom kanabinoidnej hyperemézy [10]. Ako uvádzajú Schäffer et al vo svojej štúdií (2022), kapsaicín je účinný aj pri hojení rán, nakoľko zlepšuje mikrocirkuláciu, čím dochádza k zlepšeniu kožnej saturácie kyslíkom [11]. Na pokožku aplikovaný kapsaicín znižuje okrem bolesti aj pocit svrbenia, čím prispieva k liečbe dermatóz, ako je prurigo nodularis a psoriáza [12].

Ako uvádzajú Arora et al vo svojej prehľadovej práci, kapsaicín „nie je pre každého“. Neznamená to, že niektoré skupiny ho nemôžu používať, ale to, že u každého človeka môže byť jeho účinok odlišný. Autori vysvetľujú, prečo u jedného pacienta je liečba vysoko účinná a u iného menej. Potenciálnymi prediktormi vyplývajúcimi z klinických štúdií v tomto prípade sú:

- pohlavie (ženy reagovali na liečbu lepšie než muži),
- vek (vyššia účinnosť bola u mladších pacientov),
- trvanie bolesti (kapsaicín bol účinnejší pri akútnej alebo krátkodobej bolesti),
- a typ/symptómy bolesti (liečba bola účinnejšia, ak išlo o bolesť reagujúcu na teplo/chlad, prípadne o bolesť, ktorú bolo možné potlačiť lidokaínom a podobne) [2].

ZÁVER

Kapsaicín na lokálne použitie je účinný na liečbu stavov, pri ktorých je hyper-

algézia lokalizovaná a riadená hyperexcitabilnými nociceptormi. Topický kapsaicín pomáha nielen pri spontánnej bolesti, ale aj v prípade mechanickej hyperalgézie a mechanickej alodýnie. Viaceré klinické štúdie potvrdzujú jeho účinnosť a bezpečnosť v rámci odporúčaného použitia.

Literatúra

1. European Union herbal monograph on *Capsicum annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser and small fruited varieties of *Capsicum frutescens* L., *fructus*. 2015 [online]. Dostupné z https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-capsicum-annuum-l-var-minimum-miller-heiser-small-fruited_en.pdf.
2. Arora V, Campbell JN, Chung MK. Fight fire with fire: Neurobiology of capsaicin-induced analgesia for chronic pain. *Pharmacol Ther* 2021; 220: 107743. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107743.
3. Bonezzi C, Costantini A, Cruccu G et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. Expert opinion on pharmacotherapy. Expert Opin Pharmacother 2020; 21(11): 1377–1387. doi: 10.1080/14656566.2020.1759550.
4. Campbell BK, Fillingim RB, Lee S et al. Effects of High-Dose Capsaicin on TMD Subjects: A Randomized Clinical Study. *JDR Clin Trans Res* 2017; 2(1): 58–65. doi: 10.1177/2380084416675837.
5. Romero V, Rodrigues Lara J, Otero-Espinar F et al. Capsaicin topical cream (8%) for the treatment of myofascial pain syndrome. *Braz J Anesthesiol* 2019; 69(5): 432–438. doi: 10.1016/j.bjan.2019.06.008.
6. Abrams RMC, Pedowitz EJ, Simpson DM. A critical review of the capsaicin 8% patch for the treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy of the feet in adults. *Expert Rev Neurother* 2021; 21(3): 259–266. doi: 10.1080/14737175.2021.1874920.
7. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain*. 2017; 18(1): 42–53. doi: 10.1016/j.jpain.2016.09.008.
8. Yang XD, Fang PF, Xiang DX et al. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Experimental and Therapeutic Medicine*. *Exp Ther Med* 2019; 17(3): 1963–1976. doi: 10.3892/etm.2019.7173.
9. Kulkantrakorn K, Chomjit A, Sithinamsuwan P et al. 0.075% capsaicin lotion for the treatment of painful diabetic neuropathy: A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *J Clin Neurosci* 2019; 62, 174–179. doi: 10.1016/j.jocn.2018.11.036.
10. Dean DJ, Sabagha N, Rose K et al. A Pilot Trial of Topical Capsaicin Cream for Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. *Acad Emerg Med* 2020; 27(11): 1166–1172. doi: 10.1111/acem.14062.
11. Schäfer RC, Sohn A, Kersten A et al. Quantification of Dermal Microcirculatory Changes after Topical Administration of Capsaicin: A Randomized Placebo-Controlled Study in 46 Subjects. *J Invest Su* 2022; 1–6. doi: 10.1080/08941939.2022.2091694.
12. Reimann S, Luger T, Metz D. Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain. *Hautarzt* 2000; 51(3): 164–172. doi: 10.1007/s001050051014.

Autorka článku nedeklarovala žiaden konflikt záujmov.

**doc. PharmDr. Silvia Bittner
Fialová, PhD.**

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