

ZNAČAJ PALMITOILETANOLAMIDA U TERAPIJI BOLNIH STANJA

**Dane A. Krtinić 1,2, Gorana G. Nedin Ranković 1, Dragana S. Stokanović 1,
Dragana S. Milijašević 3,4, Hristina M. Jovanović 1, Hristina S. Trajković 1,
Jovana M. Cvetković 5,6, Marija R. Jevtić 2, Vuk Z. Pejčić 7, Milan V. Čevrljaković 2**

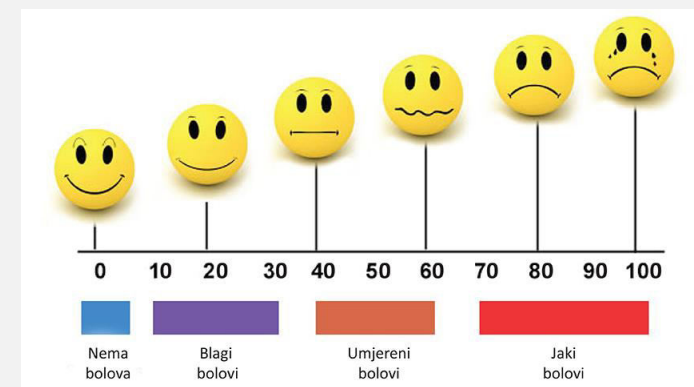
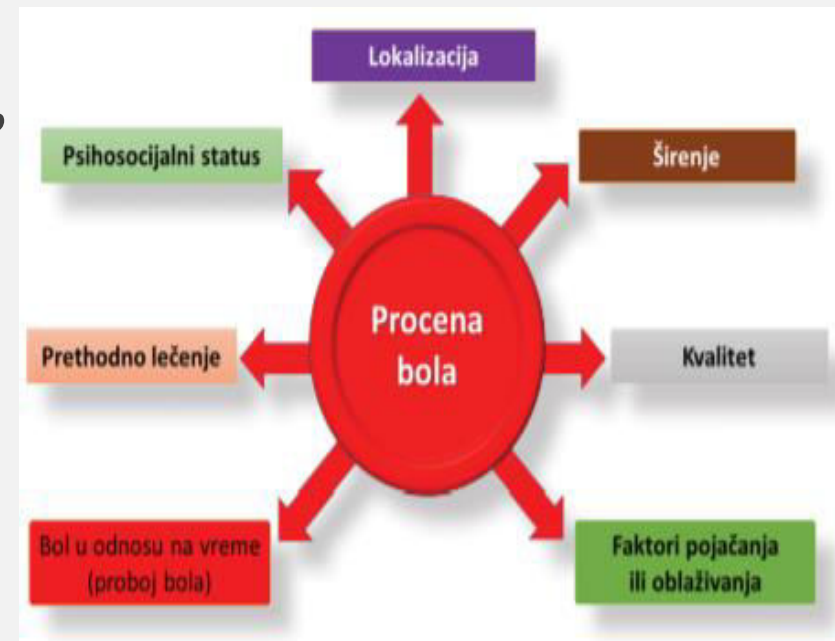
1 – Katedra za farmakologiju sa tokiskologijom, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, 2 – Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, 3 – Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, 4 – Institut za javno zdravlje Vojvodine, 5 – Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu 6 – Klinika za reumatologiju, Institut za lečenje i rehabilitaciju “Niška Banja”, 7 - Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Univerzitetski klinički centar Niš

Sekcija za kliničku farmakologiju “dr Srdjan Djani Marković, Srpskog lekarskog društva

28-29 decembar 2024

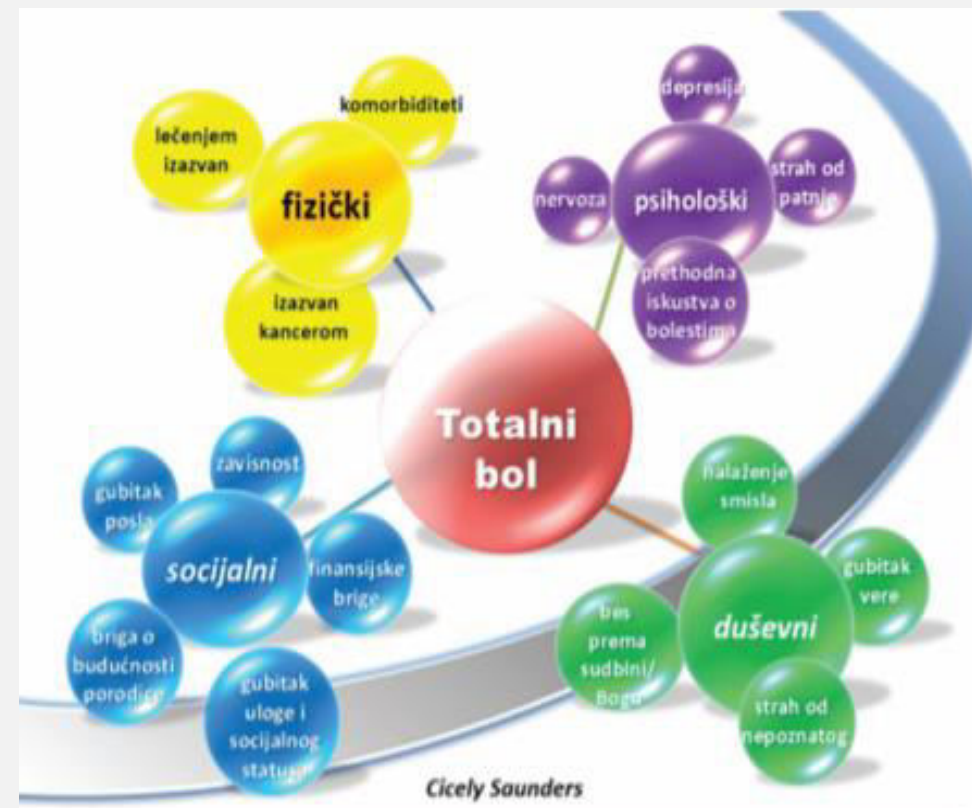


- Bol je subjektivni osećaj tako da je izmeriti bol teško, ali postoje principi za evaluaciju bola.
- Verovati bolesniku kada kaže da oseća bol!!!
- Proceniti težinu bola primenom odgovarajućih orudja.
- Neophodni su podaci o:
 - lokalizaciji i širenju bola
 - intenzitetu i kvalitetu bola (pritisak, žarenje, paljenje, probadanje)
 - dužini trajanja bola (povremen i stalan bol)
 - faktorima koji ublažavaju i pojačavaju bol



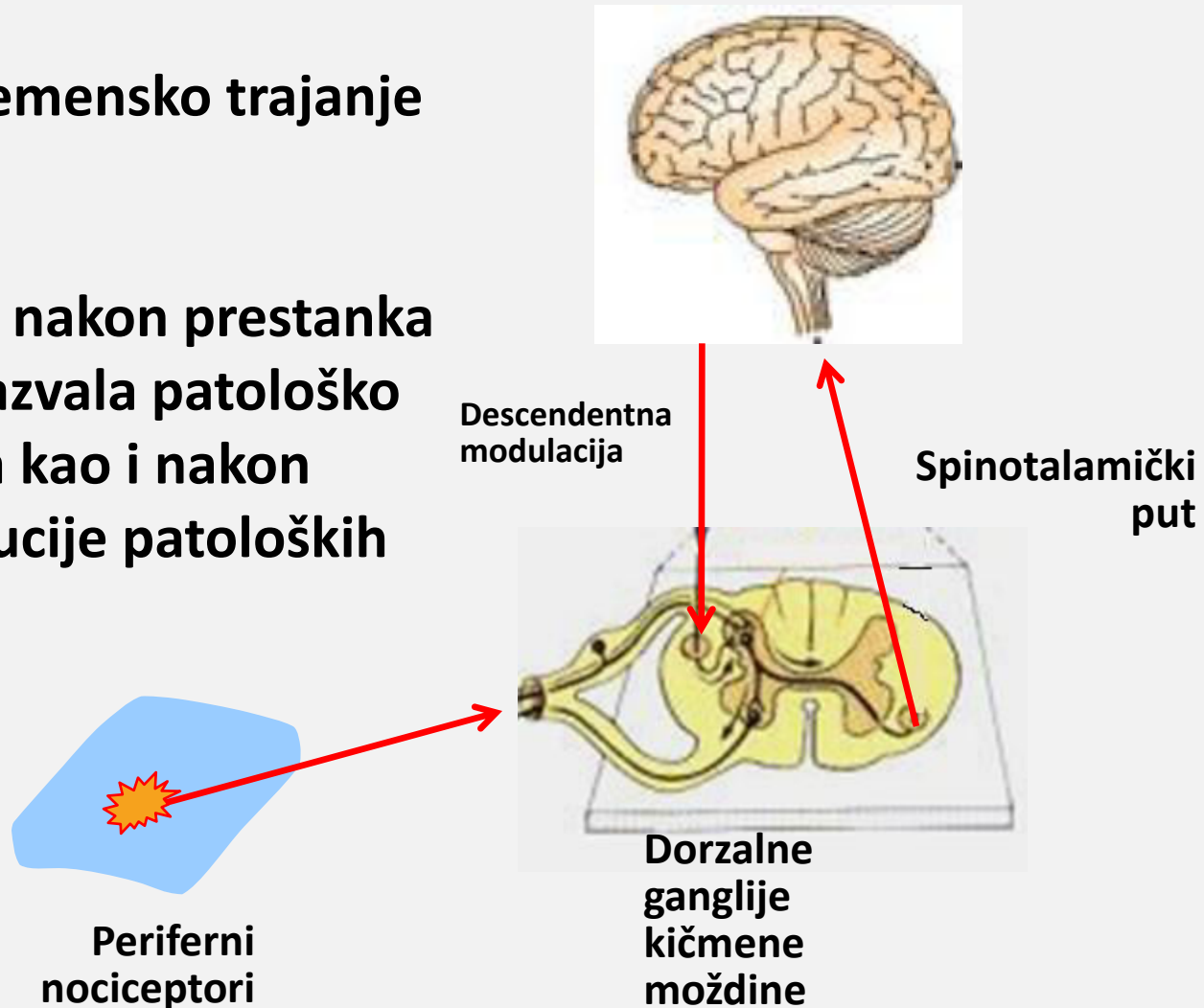
CILJEVI FARMAKOLOŠKOG LEČENJA BOLNIH STANJA

- Smanjenje intenziteta bola
- Otklanjanje nesanice - poboljšanje sna
- Otklanjanje udružene depresije i anksioznosti
- Poboljšanje kvaliteta života (socijalni i emotivni)



Neuropatski bol

- prevazilazi vremensko trajanje bolne draži
- nastaje i traje i nakon prestanka draži koja je izazvala patološko oštećenje tkiva kao i nakon potpune restitucije patoloških promena.



SIMPTOMATOLOGIJA NEUROPATSKOG BOLA

Negativni simptomi i znaci



SIMPTOMATOLOGIJA NEUROPATSKOG BOLA

Spontani Pozitivni simptomi

Paraesthesia

**Bezbolni abnormalni
osećaj trnjenja ili
mravinjanja**

Paroksizmalni bol

**Udarni kratkotrajni
osećaj strujanja
poput električnog
udara**

Površni bol

**Bolni površni osećaj
pečenja ili žarenja**

Najnovije preporuke za farmakoterapiju neuropatskog bola odraslih

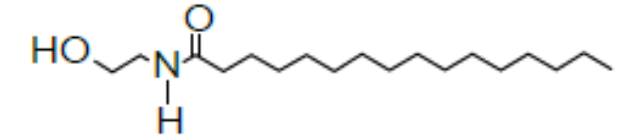
Table 2. Recommendations from Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated Special Interest Group on Neuropathic Pain recommendations.

Pharmacotherapy	NNT (95% CI)	NNH (95% CI)
First-line drugs		
Gabapentin	6.3 (5.0–8.3)	25.6 (15.3–78.6)
Gabapentin-extended release/enacarbil	8.3 (6.2–13)	31.9 (17.1–230)
Pregabalin	7.7 (6.5–9.4)	13.9 (11.6–17.4)
SNRIs	6.4 (5.2–8.4)	11.8 (9.5–15.2)
TCAs	3.6 (3.0–4.4)	13.4 (9.3–24.4)
Second-line drugs		
Capsaicin 8% patches	10.6 (7.4–19)	Inconsistent
Lidocaine patches	Undetermined	Safety – excellent
Tramadol	4.7 (3.6–6.7)	12.6 (8.4–25.3)
Third-line drugs		
Strong opioids	4.3 (3.4–5.8)	11.7 (8.4–19.3)
Botulinum toxin A	1.9 (1.5–2.4)	Safety – excellent

NNH: Numbers needed to harm; NNT: Numbers needed to treat; SNRI: Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor; TCA: Tricyclic antidepressant.
Data taken from [98].

Magee D, Bachtold S, Brown M, Farquhar-Smith P. Cancer pain: where are we now? Pain Manag. 2019 Jan 1;9(1):63-79.

PALIMITOILETANOLAMID (PEA)



- Palmitoiletanolamid (palmitoylethanolamide, PEA) je endogeni amid palmitinske kiseline sličan **endokanabinoidnom anandamidu** (endogeni kanabinoidni neurotransmitter).
- Interesovanje za PEA se povećalo nakon otkrića da ova supstanca poseduje sposobnost da inhibira oslobađanje upalnih medijatora iz aktiviranih mastocita i da smanji infiltraciju i aktivaciju na mestu povrede nerava.
- Efikasnost PEA pri postojanju simptoma hroničnog i neuropatskog bola potvrđena je u više od 30 kliničkih istraživanja sa preko 6000 pacijenata.

PEA KAO AUTOKOID

- **Autokoidi** su bioaktivni molekuli koji mogu kontrolisati različite biološke funkcije. Za njih je karakteristično da se sintetišu, deluju i razgrađuju na lokalnom nivou i zato se ponekad nazivaju i „**lokalnim hormonima**“.
- Koncept da lipidni N-aciletanolamini kao PEA deluju autokoidnim mehanizmom prvi put je predložila **Rita Levi-Montalcini**,

dobitnik Nobelove nagrade (Rita Levi-Montalcini).
- Prema ovom mehanizmu, PEA se sintetiše kao posledica povrede ili upale kako bi se telo izborilo sa ovim patološkim stanjem.

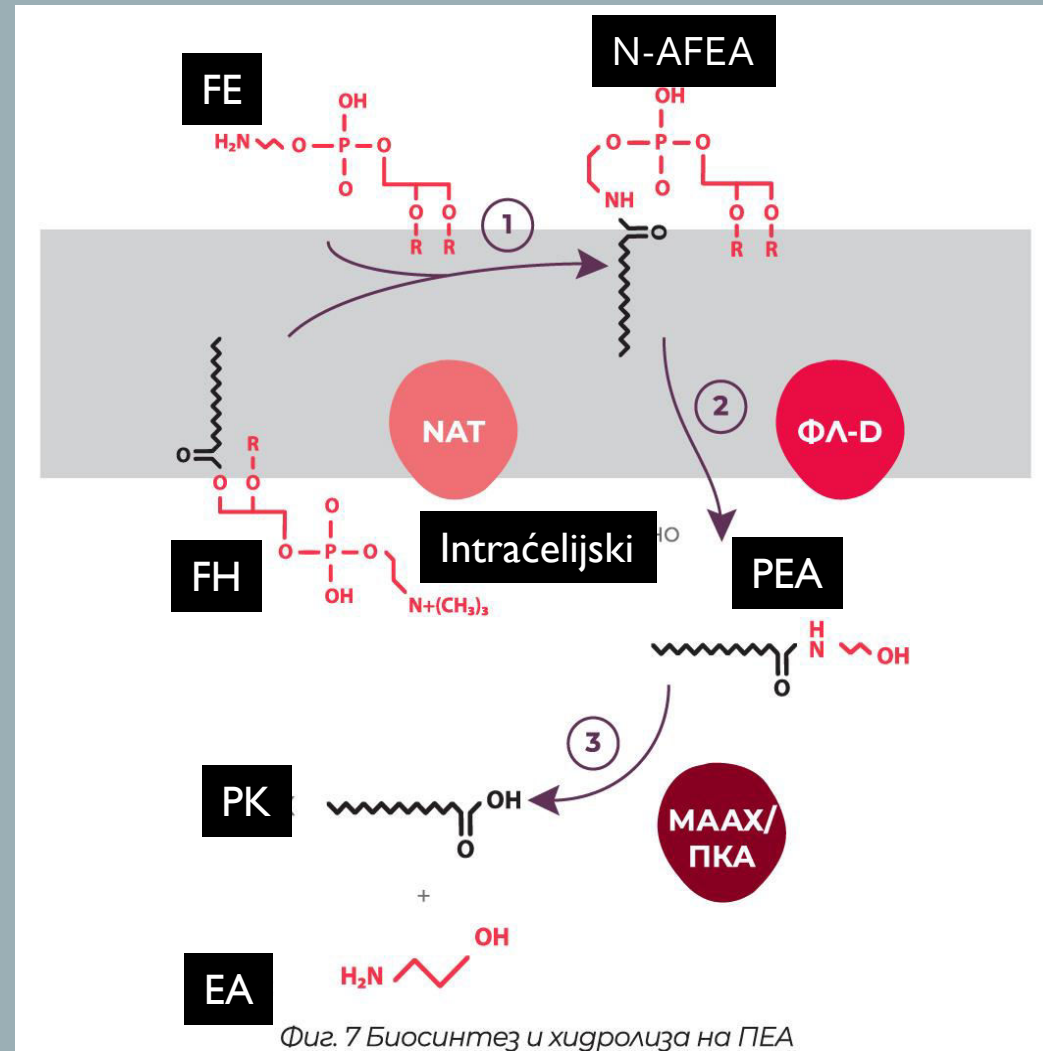


BIOSINTEZA I HIDROLIZA PEA

Biosinteza PEA se vrši u dva koraka :

1. Od fosfatidilholina (FH) i fosfatidiletanolamina (FE) nastaje N-acilfosfatidil-etanolamin (N-AFEA).
2. Hidroliza N-AFEA dovodi do oslobađanja PEA posredovanog fosfolipazom D.

PEA se hidrolizuje hidrolazom amida masne kiseline (MAAH) ili PEA kiselom amidazom (PKA) pri čemu se formira palmitinska kiselina (PK) i etanolamin (EA).



MEHANIZAM DEJSTVA PEA NA ČELIJSKOM NIVOU

- Fiziološki stimulansi koji regulišu nivo PEA kod sisara nisu u potpunosti razjašnjeni, ali mnoga istraživanja pokazuju da se ovaj lipid akumulira tokom ćelijskog stresa, a posebno mnogo nakon oštećenja tkiva.
- Na ćelijskom nivou, PEA ispoljava svoje efekte tako što **smanjuje migraciju i degranulaciju mastocita, privlačenje neutrofila i prekomernu aktivaciju astrocita i glijalnih ćelija.**
- Na taj način se pod dejstvom PEA mastociti i glijalne ćelije transformišu iz aktiviranih imunih ćelija u ćelije u mirovanju.

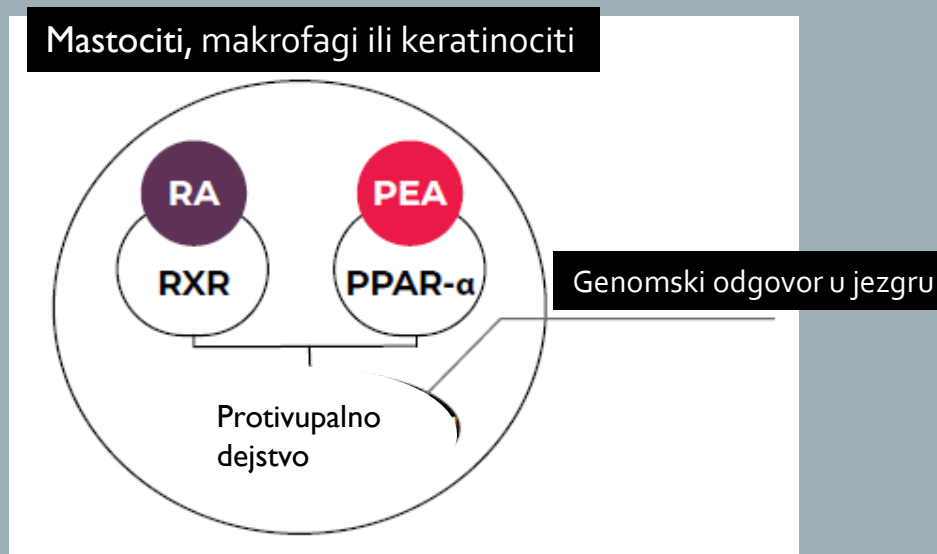
MEHANIZAM DEJSTVA PEA NA MOLEKULARNOM NIVOU

1. PEA KAO PROINFLAMATORNI AGENS

- PEA smanjuje ekspresiju proinflamatornih enzima kao što su COX-2 i proinflamatornih citokina: IL-1, prostaglandin E2 i TNF- α .
- PEA ispoljava afinitet prema raznim receptorima kao što je **vaniloidni** receptor **TRPV₁**, koji se smatra molekulskim vratima bola i nuklearni receptor PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor-alpha: receptor aktiviran proliferatorom peroksizoma), čija aktivacija dovodi do inhibicije proinflamatornog signalnog puta posredstvom nuklearnog faktora NF- κ B (proteinski kompleks koji kontroliše DNK transkripciju, produkciju citokina i održavanje ćelija u životu)

Slika - Aktivacija PPAR- α od strane PEA ima protivupalno dejstvo^{1,2}.

Ligacija PPAR- α iz PEA rezultira heterodimerizacijom ligacijskih receptora retinoične kiseline (RA) tj RXR-a (retinoid x receptor), formirajući tako aktivirani receptorski kompleks, koji prelazi u ćelijsko jezgro da bi se vezao za PPAR- α odgovarajući element (PPARE) i smanjio upalu.



Mehanizam dejstva PEA na molekularnom nivou

2. PEA i endokanabinoidni sistem

- Palmitoiletanolamid (PEA) se oslobađa paralelno sa anandamidom iz uobičajenog prekursora fosfolipida i ispoljava afinitet prema kanabinoidnim receptorima GPR55 i GPR119.
- Drugi efekat PEA na kanabinoidni sistem je kroz tzv. „propratni efekat“ prema kojem PEA konkuriše endogenom opioidu anandamidu za degradaciju od strane enzima hidrolaze amida masne kiseline (MAAH), povećavajući na taj način nivo anandamida.
- Iz tog razloga, PEA se ponekad naziva i **kanabinomimetikom**.

ZAŠTO JE VAŽAN OBLIK PEA?

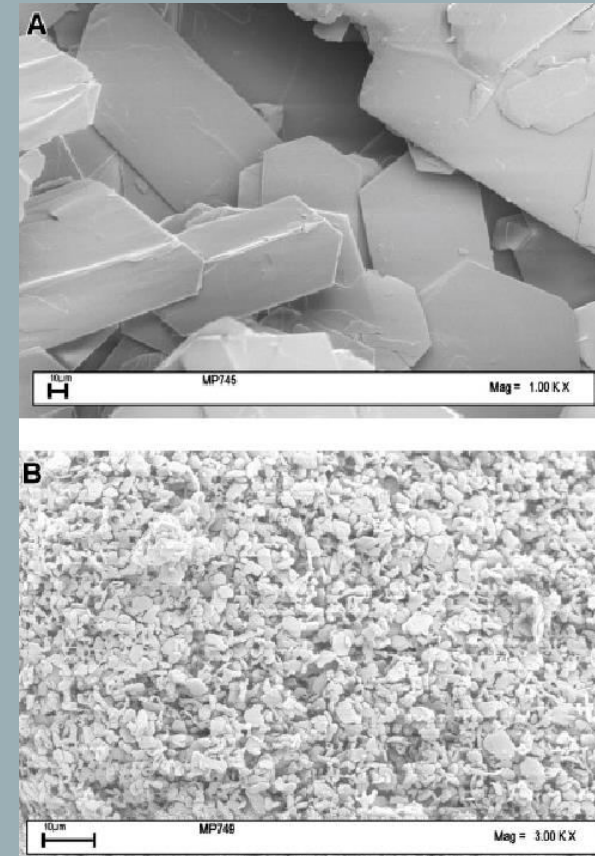
MIKRONIZOVANI PEA ILI NEMIKRONIZOVANI PEA

- Kliničke studije sprovedene na velikom broju pacijenata koji pate od neuropatskog bola koji je posledica patologije različite etiologije pokazale su antiinflamatorno i analgetsko dejstvo PEA, koji je **mikronizovan**, tj. sa veličinom čestica od 2,0 do 10,0 μm .

- Veličina čestica PEA važna je iz dva razloga:

1. PEA je kristalno i visoko lipofilno jedinjenje što je preduslov za slabu rastvorljivost u vodi;

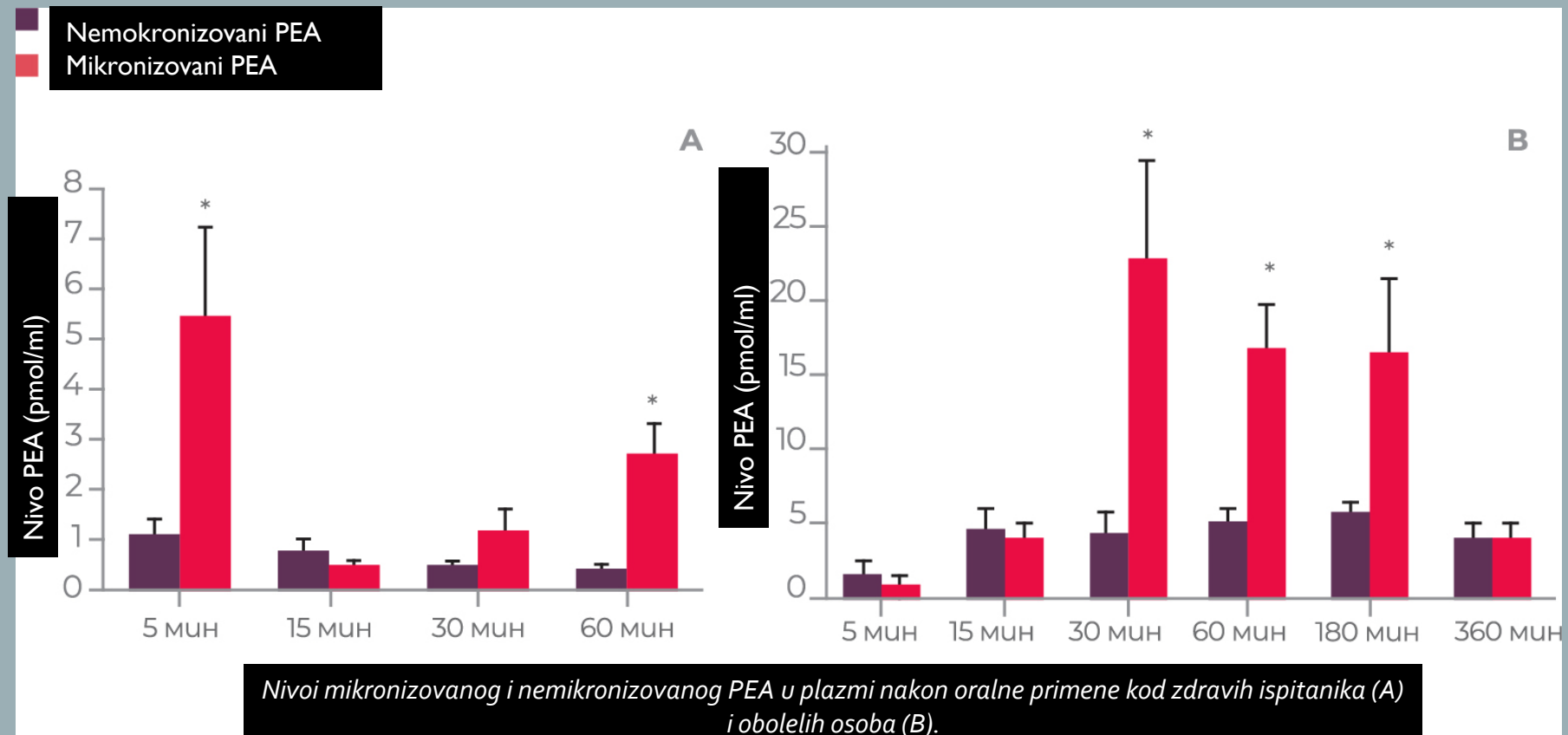
2. Povećavanje rastvorljivosti u vodi PEA je **preduslov** za **povećanje bioraspoloživosti** do perifernih i centralnih tkiva.



PEA nemikronizovani (A) i mikronizovani (B) posmatrani pod elektronskim mikroskopom²⁷.

ZAŠTO JE VAŽAN OBLIK PEA?

MIKRONIZOVANI PEA ILI NEMIKRONIZOVANI PEA



LITERATURA

1. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance, O. van Hecke, N. Torrance and B. H. Smith, British Journal of Anaesthesia 111 (1): 13–18 (2013)
2. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide (um-PEA) in geriatric patients with chronic pain: study protocol for a series of N-of-1 randomized trials, Marcucci et al., Trials (2016) 17:369
3. The economic costs of pain in the United States, Gaskin DJ, Richard P. J, Pain. 2012;13(8):715–24.
4. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment, Breivik H, et al., Eur J Pain. 2006 May;10(4):287-333.
5. Chronic Neuropathic Pain Mechanisms, Diagnosis, and Treatment, R. Norman Harden, MD, The Neurologist • Volume 11, Number 2, March 2005
6. Treating Chronic Pain: New Knowledge, More Choices, Christine E Whitten et al., The Permanente Journal/ Fall 2005/ Volume 9 No. 4
7. Palmitoylethanolamide in the Treatment of Chronic Pain Caused by Different Etiopathogenesis, Antonio Gatti, et al., Pain Medicine 2012; 13: 1121–1130
8. New Targets in Pain, Non-Neuronal Cells, and the Role of Palmitoylethanolamide, Jan M. Keppel Hesselink, The Open Pain Journal, 2012, 5, 12-23
9. Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis, Antonella Paladini et al., Pain Physician: February 2016: 19:11-24
10. TRP channels and pain, Daniel N. Cortright*, James E. Krause, Daniel C. Broom, Biochimica et Biophysica Acta 1772 (2007) 978–988
11. Mast cell–glia axis in neuroinflammation and therapeutic potential of the anandamide congener palmitoylethanolamide, Stephen D. Skaper* and Laura Facci, Phil. Trans. R. Soc. B (2012) 367, 3312–3325
12. The search for the palmitoylethanolamide receptor, J. LoVerme et al., Life Sciences 77 (2005) 1685–1698
13. Palmitoylethanolamide, a neutraceutical, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome, Jan M Keppel Hesselink and David J Kopsky, Journal of Pain Research 2015:8 729–734
14. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids, Antonio Calignano, Giovanna La Rana, Andrea Giuffrida, Daniele Piomelli, Nature volume394, pages277–281 (16 July 1998)
15. Micronized Palmitoylethanolamide Reduces the Symptoms of Neuropathic Pain in Diabetic Patients, Chiara Schifilliti et al., Pain Research and Treatment, Volume 2014, Article ID 849623, 5 pages
16. Palmitoylethanolamide versus a Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug in the Treatment of Temporomandibular Joint Inflammatory Pain, Ida Marini et al., Journal of Orofacial Pain, Volume 26, Number 2, 99-104, 2012
17. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring disease modifying agent in neuropathic pain, Skaper S. et.al, Inflammopharmacology (2014), 22: 79-94
18. Oral Ultramicronized Palmitoylethanolamide: Plasma and Tissue Levels and Spinal Anti-hyperalgesic Effect, Stefania Petrosino et al., Frontiers in Pharmacology | March 2018, Volume 9, Article 249
19. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights, Anitra C. Carr and Cate McCall, J Transl Med (2017) 15:77
20. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy, Linda Gabrielsson, Sofia Mattsson and Christopher J. Fowler, Br J Clin Pharmacol (2016) 82 932–94.