

Suzetrigin je po jakosti protibolečinskega delovanja primerljiv z opiodi, vendar za razliko od le-teh ne povzroča odvisnosti in drugih neprijetnih neželenih učinkov opiodnih analgetikov. Suzetrigin ni prva učinkovina, ki deluje protibolečinsko z zaviranjem natrijevih kanalčkov. Spojini, kot sta prokain in lidokain, se uporabljata za ta namen že več kot stoletje, vendar sta za razliko od suzetrigina neselektivna zaviralca natrijevih kanalčkov, zato ju lahko uporabljamo zgolj lokalno, da se izognemo sistemskim neželenim učinkom. V devetdesetih letih 20. stoletja so odkrili, da se trije od devetih podtipov natrijevih kanalčkov izražajo izključno v bolečinskih nevronih; to so kanalčki Nav1.7, Nav1.8 in Nav1.9. Ker se ne izražajo v možganih in srcu, bi imela zdravila, ki delujejo na njih, veliko manj neželenih učinkov. Zato se je veliko farmacevtskih podjetij lotilo iskanja selektivnih zaviralcev Nav1.7, Nav1.8 in Nav1.9. Genetske študije v prvem desetletju 21. stoletja na osebah s kroničnim bolečinskim sindromom in posameznikih, ki so neobčutljivi na bolečino, so identificirale kanalček Nav1.7 kot glavni regulator percepcije bolečine, vendar so bili rezultati iskanja njegovih zaviralcev nezadovoljivi. Ravno tako so se študije kanalčka Nav1.9 v laboratoriju izkazale za težavne. Zato se je pozornost raziskovalcev usmerila v Nav1.8, kar je privedlo do odkritja suzetrigina. Le-ta za razliko od opiodov, ki zmanjšajo prenos bolečinskega signala v možganih, zavira natrijeve kanalčke v perifernih živcih in tako prepreči prenos bolečinskih signalov iz le-teh v možgane. Na ta način se izognemo učinkom v centralnem živčnem sistemu, ki povzročajo odvisnost.

V tretji fazi kliničnih preskušanj je 80 % preiskovancev ocenilo, da je suzetrigin učinkovito odpravil po-operativno bolečino ali bolečino zaradi poškodbe. Izkazalo se je, da je zdravilo izredno varno, z nizko incidenco neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki so bili slabost, glavobol, omotica in zaprtost. Pri večini preiskovancev so bili omenjeni neželeni učinki blagi, edini neželeni učinek, ki se je pojavil pri več kot 5 % preiskovancev, je bil glavobol.

Kljub obetavnim rezultatom še ni jasno, ali bo suzetrigin v prihodnosti lahko nadomestil opioide za zdravljenje kronične bolečine, saj je bil zaenkrat registriran za zdravljenje akutne bolečine. Za odgovor na to vprašanje bodo potrebna nadaljnja klinična preskušanja na bolnikih s kronično bolečino. Ali se bo suzetrigin lahko uporabljal za zdravljenje kronične bolečine, je odvisno tudi od njegove cene, ki trenutno znaša 15,5 \$ na tableto. Ta je sicer večja kot je cena generičnih opiodov, ampak še vedno dovolj nizka, da v zdravstvenem sistemu odtehta stroške, ki nastanejo zaradi morebitne odvisnosti od opiodov.

Nekatera farmacevtska podjetja že razvijajo zaviralce Nav1.8 naslednje generacije, kot je na primer spojina LTG-001 (Latigo Biotherapeutics, Thousand Oaks, California, ZDA), ki se hitreje absorbira v kri kot suzetrigin in zato doseže hitrejši protibolečinski učinek. Odkritje novega razreda selektivnih zaviralcev Nav1.8 predstavlja revolucijo v zdravljenju bolečine, saj bo zagotovilo učinkovito, a varnejšo protibolečinsko terapijo.

Viri:

1. Dolgin E. US drug agency approves potent painkiller - the first non-opioid in decades. *Nature*. 2025 Feb;638(8050):304-305
2. Osteen, J.D., Immani, S., Tapley, T.L. et al. Pharmacology and Mechanism of Action of Suzetrigine, a Potent and Selective Nav1.8 Pain Signal Inhibitor for the Treatment of Moderate to Severe Pain. *Pain Ther* (2025). <https://doi.org/10.1007/s40122-024-00697-0>

VPLIV KAVE NA SESTAVO ČREVESNE FLORE PRI ČLOVEKU

Nataša Karas Kuželički

V zadnjem desetletju se je povečalo število študij, ki proučujejo povezavo sestave črevesne flore oziroma mikrobioma na pojavnost različnih bolezni pri človeku. Hkrati pa zelo malo vemo o tem, kaj vse vpliva na sestavo črevesne flore. Eden najbolj očitnih vplivov je vrsta prehrane pri posamezniku, saj naj bi določena živila pospeševala ali zavirala rast določenih vrst bakterij v prebavnem traktu. Z vplivom prehrane na človekov mikrobiom se ukvarja tudi članek, ki so ga objavili v reviji *Nature Microbiology*. Avtorji članka so preverjali vpliv uživanja kave na človeški mikrobiom in odkrili, da je uživanje kave močno povezano z vrsto črevesne bakterije *Lawsonibacter (L.) asaccharolyticus*, ki so jo prvič odkrili v človeškem mikrobiomu šele leta 2018. Metagenomska študija črevesne flore je bila največja doslej in je zajemala 22.867 posameznikov iz ZDA in Velike Britanije. Od preiskovancev so pridobili tudi podrobne informacije o uživanju kave skozi daljše časovno obdobje. Raziskovalci so preiskovance razdelili v tri skupine glede na količino zaužite kave: na tiste, ki kave ne uživajo (manj kot 3 skodelice na mesec), na tiste, ki jo uživajo zmerno (več kot 3 skodelice na mesec in manj kot 3 na dan), in na tiste, ki jo uživajo v velikih količinah (več kot 3 skodelice na dan). Z uporabo metod, kot so metagenomika, metatranskripto-



mika in metabolomika, so raziskali biokemijske interakcije med uživanjem kave in mikrobiomom posameznikov, pri čemer so upoštevali vpliv tako kofeinske kot brezkofeinske kave.

Študija je ugotovila, da je mikrobiom oseb, ki pijejo kavo, izrazito drugačen od mikrobioma tistih, ki je ne uživajo. Največje razlike so ugotovili v zastopanosti bakterije *L. asaccharolyticus*, saj je bila njena prisotnost v prebavnem traktu pri pivcih kave v povprečju 4,5- do 8-krat večja, kot pri posameznikih, ki kave ne uživajo. Potrebno je poudariti, da so bile razlike v količini *L. asaccharolyticus* največje med osebami, ki niso uživale kave, in tistimi, ki so jo uživale v velikih količinah, razlike med zmernimi in pogostimi pivci kave pa so bile statistično neznailne. Omenjena povezava ni bila odvisna od geografske lokacije ali vrste kave (kofeinska ali brezkofeinska).

Vpliv kave na rast *L. asaccharolyticus* so raziskovalci potrdili tudi z eksperimenti v laboratoriju. Eksperimenti *in vitro* so pokazali, da kava neposredno spodbuja rast *L. asaccharolyticus*. Raziskava je pokazala, da so učinki kave na mikrobiom večinoma neodvisni od kofeina. Tudi brezkofeinska kava je spodbujala rast *L. asaccharolyticus*, kar kaže na vpliv drugih komponent v kavi, kot so polifenoli (npr. klorogenska kislina).

Na splošno je bila prevalenca *L. asaccharolyticus* višja v državah z večjo porabo kave na prebivalca. Analiza sestave

mikrobioma in povprečne porabe kave na prebivalca v 43 državah je pokazala, da je *L. asaccharolyticus* bolj razširjen (prevalenca 75 %) v zahodnih urbanih populacijah, kjer je uživanje kave zelo razširjeno. V podeželskem okolju v manj razvitih državah, kjer je tudi dostop do kave omejen, je ta bakterija redka (prevalenca 2,4 %), kar nakazuje, da ima kava ključno vlogo pri njeni zastopanosti v človeškem mikrobiomu. Zanimivo je, da omenjene bakterije niso našli v mikrobiomu dojenčkov in majhnih otrok, zelo redko pa je bila prisotna pri višjih primatih. Vse to podpira hipotezo o vplivu kave na rast *L. asaccharolyticus*.

Znanstveniki domnevajo, da bi *L. asaccharolyticus* lahko imel vlogo pri posredovanju nekaterih že predhodno ugotovljenih pozitivnih učinkov kave, kot so zmanjšanje tveganja za kardiovaskularne bolezni, sladkorno bolezen tipa 2 in rakava obolenja. Pomembno pa je, da rezultati študije nakazujejo, da bi lahko bili omenjeni pozitivni učinki kave neodvisni od kofeina.

Viri:

1. Manghi, P., Bhosle, A., Wang, K. et al. Coffee consumption is associated with intestinal *Lawsonibacter asaccharolyticus* abundance and prevalence across multiple cohorts. *Nat Microbiol* 9, 3120–3134 (2024).