

UNIwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Medyczne Centrum
Kształcenia Podyplomowego

Ośrodek ds. Kształcenia podyplomowego na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM w
Krakowie

Mgr farm. Barbara Hołyst

**Nowe leki w anestezjologii: przegląd substancji i ich mechanizmów działania w
zarządzaniu bólem oraz w znieczuleniu ogólnym**

Praca poglądowa w ramach specjalizacji z farmakologii

Kierownik specjalizacji:
dr hab. n farm. Magdalena Jastrzębska-Więsek

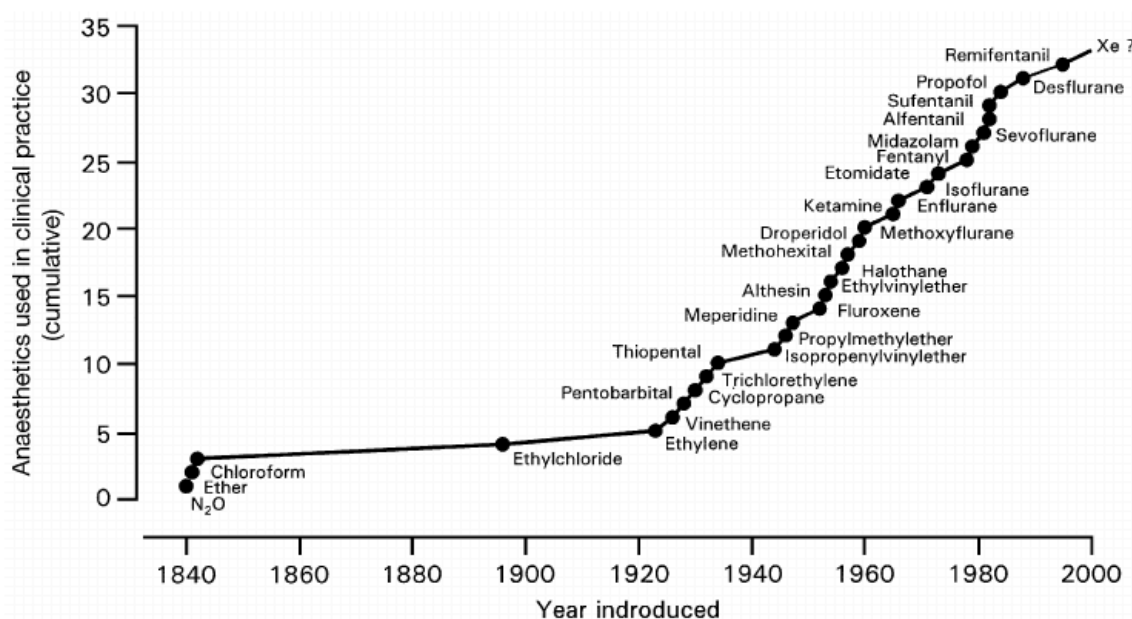
Cieszyn 2025

Spis treści

1. Wstęp.....	3
1.1. Cel pracy.....	5
2. Nowe leki stosowane w analgezji i sedacji.....	6
2.1. Deksmetomidyna.....	6
2.2. Remimazolam.....	9
2.3. Olicerodyna.....	12
2.4. Suzetrygina.....	15
3. Aktualne badania kliniczne i perspektywy rozwoju.....	17
3.1. Anestetyki.....	17
3.1.1. Pochodne propofolu.....	17
3.1.1.1. Ciprofol.....	17
3.1.1.2. Fospropofol.....	17
3.1.2. Metoksyetyloetomidat (MET-26).....	18
3.1.3. Alfaksalon.....	19
3.2. Analgetyki.....	20
3.2.1. Substancje wpływające na kanały jonowe.....	20
3.2.2. Substancje wpływające na nieopiodowe receptory sprzężone z białkiem G (GPCR).....	22
3.2.3. Substancje hamujące wychwyt zwrotny neuroprzekaźników.....	23
3.2.4. Nowe substancje wpływające na receptory opiodowe.....	23
4. Podsumowanie.....	27
5. Piśmiennictwo.....	28
6. Spis tabel i rycin.....	35
7. Wykaz skrótów.....	36

1. Wstęp

Znieczulenie i analgeza stanowią kluczowe dziedziny medycyny, mające fundamentalne znaczenie dla przeprowadzania procedur chirurgicznych oraz łagodzenia bólu u pacjentów. Wczesne metody leczenia bólu obejmowały akupunkturę, masaż, różnicę temperatur, podawanie substancji roślinnych, a nawet trepanację czaszki. Jednym z kamieni milowych w historii anestezji było zastosowanie eteru etylowego przez Williama Mortona podczas publicznej operacji w 1846 roku [1,2].



Ryc.1 Daty wprowadzenia leków stosowanych w anestezji i analgezji [3].

XX wiek był okresem dynamicznego rozwoju chemii, farmakologii oraz technologii syntezy związków chemicznych, co umożliwiło wprowadzenie do praktyki klinicznej skutecznych leków, w tym anestetyków i analgetyków. Przyczyniły się one do zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów, zmniejszenia śmiertelności oraz umożliwiły bardziej komfortowe przeprowadzanie procedur medycznych [4]. Obecnie opieka anestezjologiczna, w tym analgosedacja, opiera się na kompleksowym podejściu, które łączy monitorowanie stanu pacjenta, stosowanie wytycznych klinicznych, indywidualizację planów leczenia oraz interdyscyplinarną współpracę zespołów medycznych. Wdrożenie tych elementów w praktyce klinicznej pozwala nie tylko na zapewnienie bezpieczeństwa w okresie okołoperacyjnym, lecz także wspiera długoterminową rekonwalescencję pacjenta, ograniczając przewlekły ból, przedłużoną rehabilitację i inne powikłania pooperacyjne. Postępy te widoczne są między innymi w

zastosowaniu analgezji multimodalnej, protokołów Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) oraz spersonalizowanych planów znieczulenia uwzględniających analgezję z wyprzedzeniem [5]. Personel medyczny jest zobowiązany do systematycznej oceny skuteczności leczenia. Dostępnych jest kilka skal oceny sedacji, z których najczęściej stosowanymi są Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) oraz Sedation-Agitation Scale (SAS). U pacjentów, którzy są w stanie się komunikować, najbardziej wiarygodnymi narzędziami do oceny bólu są skala słowna (VRS, Verbal Rating Scale), numeryczna skala oceny bólu (NRS, Numeric Rating Scale) oraz wzrokowa skala analogowa (VAS, Visual Analogue Scale). U pacjentów nieprzytomnych rekomenduje się obserwację zachowań w celu wykrycia bólu, m.in. mimiki twarzy, ruchów kończyn górnych oraz współpracy pacjenta z wentylacją mechaniczną. Zalecanymi narzędziami oceny są BPS (Behavioral Pain Scale) i CPOT (Critical Care Observation Tool) [55]. Wymogi akredytacyjne szpitali podkreślają konieczność prawidłowego prowadzenia znieczuleń oraz oceny i leczenia bólu. Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 6 września 2024 r. “w sprawie standardów akredytacyjnych dla działalności leczniczej w rodzaju całodobowe i stacjonarne świadczenia zdrowotne szpitalne” stanowi, że “pacjenci nie powinni cierpieć z powodu bólu, dlatego należy opracować zasady monitorowania i leczenia bólu zgodne z aktualną wiedzą medyczną”. Dokument wskazuje ponadto, że “szpital powinien opracować i wdrożyć procedurę oceny stanu pacjenta przed zabiegiem, prowadzoną przez operatora i anestezjologa” oraz “należy starannie zaplanować i przeprowadzić przedoperacyjną ocenę stanu pacjenta, w tym ocenę ryzyka zabiegu i znieczulenia; zaplanować rodzaj zabiegu i znieczulenia oraz określić zakres opieki pooperacyjnej”. Reasumując wdrożenie właściwych procedur analgosedacji, wraz z odpowiednim doбором leków, jest kluczowym elementem obowiązujących standardów opieki szpitalnej [56].

1.1. Cel pracy

Celem pracy jest przegląd najnowszych osiągnięć farmakologicznych w dziedzinie anestezji i analgezji, szczególnie u pacjentów hospitalizowanych. W pracy omówiono zarówno nowe, wprowadzone do terapii, dożylne leki znieczulające ogólnie, uspokajające i leki przeciwbólowe stosowane u pacjentów hospitalizowanych w okresie okołozabiegowym, jak i wyniki badań klinicznych nad potencjalnymi cząsteczkami o podobnych właściwościach. Praca powstała na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa naukowego. Podczas zbierania materiału użyto wyszukiwarek Pubmed oraz Google Scholar i następujących słów kluczowych: “history of anesthesia”, “dexmedetomidine”, “remimazolam”, “olicecidine”, “suzetrigine”, “novel analgesics”, “novel anesthetics”, “new drugs in anesthesia”, “new opioids”.

2. Nowe leki stosowane w analgezji i sedacji

2.1. Deksmedetomidyna

Deksmedetomidyna została zatwierdzona przez Europejską Agencję Leków (EMA) w 2011 roku do sedacji dorosłych pacjentów na oddziale intensywnej terapii (OIT), ponad 10 lat po jej pierwszym zatwierdzeniu w Stanach Zjednoczonych. Jest selektywnym agonistą receptorów alfa 2. Hamuje uwalnianie noradrenaliny w zakończeniach nerwów współczulnych zmniejszając aktywację miejsca sinawego - struktury w pniu mózgu fizjologicznie odpowiedzialnej za kontrolę czuwania. Deksmedetomidyna charakteryzuje się unikalnym profilem sedacyjnym. Daje możliwość wprowadzenia pacjenta w stan uspokojenia, łatwej wybudzalności na bodziec głosowy i zdolności do współpracy z personelem pielęgniarskim i lekarskim [6].

Obecnie, zgodnie z ChPL (Charakterystyką Produktu Leczniczego) deksmedetomidyny dopuszczonej do obrotu w Polsce, wskazaniem do zastosowania jest dożylna sedacja dorosłych pacjentów na OIT wymagających poziomu sedacji nie głębszego niż pobudzenie w reakcji na głos (odpowiada poziomowi od 0 do -3 w skali RASS). Jest to produkt leczniczy przeznaczony do sedacji niezaintubowanych pacjentów przed i (lub) podczas procedur diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych wymagających sedacji, np. sedacji proceduralnej/ z zachowaniem świadomości. Stosowana jest w zakresie dawek od 0,2 do 1,4 $\mu\text{g/kg}$ m.c./h, indywidualnie dostosowywanych w zależności od odpowiedzi pacjenta [7].

Opublikowane w 2023 r przez Kong i wsp. badanie bibliometryczne, obejmujące 2 299 publikacji z ostatnich dwóch dekad na temat deksmedetomidyny, wskazało główne kierunki badań nad tym lekiem. Przeprowadzona przez Autorów analiza współcytowań oraz częstości występowania słów kluczowych wskazała, że dominującymi tematami są farmakokinetyka i farmakodynamika, sedacja w oddziałach intensywnej terapii i jej wpływ na wyniki leczenia, leczenie bólu wraz z blokadami nerwowymi oraz premedykacja i zastosowanie u pacjentów pediatrycznych [9].

Rola deksmedetomidyny stanowi także interesujący temat badań, odkąd wykazano szereg jej właściwości pozaanalgetycznych. Dane przedkliniczne na zwierzętach wykazały, że deksmedetomidyna istotnie zmniejszała reakcje zapalne oraz neurodegenerację po urazach neurologicznych [20]. Istnieją także doniesienia kliniczne, że wykazała ona korzyści w okresie okołoperacyjnym u pacjentów w zakresie

poprawy pooperacyjnej funkcji poznawczej oraz zmniejszenia odpowiedzi zapalnej. Korzystne efekty w zakresie poprawy wyników pooperacyjnej skali MMSE (Mini-Mental State Examination) oraz redukcji stężenia interleukiny 6 (IL-6) w surowicy uzyskano przy zastosowaniu dawki nasycającej 1 µg/kg, a następnie dawki podtrzymującej 0,6 µg/kg/h. Z kolei najbardziej efektywny schemat w kontekście obniżenia stężenia czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) po zabiegu obejmował podanie dawki nasycającej 0,3 µg/kg oraz dawki podtrzymującej 0,2 µg/kg/h [14]. W randomizowanych badaniach klinicznych sugerowano, że deksmedetomidyna zwiększała poziom neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), a dzięki temu chroniła mózg przed uszkodzeniem niedokrwiennym. Potrzebne są jednak dalsze badania w celu weryfikacji zdolności deksmedetomidyny do działania przeciwzapalnego i ochrony neuronów przed uszkodzeniem [20].

Liczne, nowo prowadzone badania kliniczne mają na celu ocenę również potencjalnej skuteczności i bezpieczeństwa deksmedetomidyny przy zastosowaniu alternatywnych dróg jej podania, w tym podania donosowego, domięśniowego, doustnego oraz inhalacji [10]. Między innymi porównano skuteczność donosowej deksmedetomidyny w dawce od 2 do 3 µg/kg z innymi środkami sedacyjnymi stosowanymi w populacji pediatrycznej. Odsetek pomyślnie zakończonych procedur medycznych u dzieci, którym podano donosową deksmedetomidynę, wynosił 83% i był porównywalny z innymi środkami sedacyjnymi, a istotne klinicznie działania niepożądane występowały rzadko [11]. W Meta-analizie opublikowanej przez Wu i wsp., obejmującej 15 randomizowanych badań klinicznych, dostarczono informacji, że donosowa deksmedetomidyna w dawce od 1 do 2 µg/kg u dzieci mogła znacząco zmniejszać częstość występowania pobudzenia i majaczenia poanestetycznego [12]. W meta-analizie przedstawionej przez Hunt i wsp., uwzględniającej 12 randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania deksmedetomidyny u dorosłych po operacjach kardiochirurgicznych, wskazano, że dożylne podawanie deksmedetomidyny może być związane ze zmniejszeniem częstości pooperacyjnego delirium; jednak rzeczywisty wpływ u dorosłych nie został jeszcze jednoznacznie określony [13].

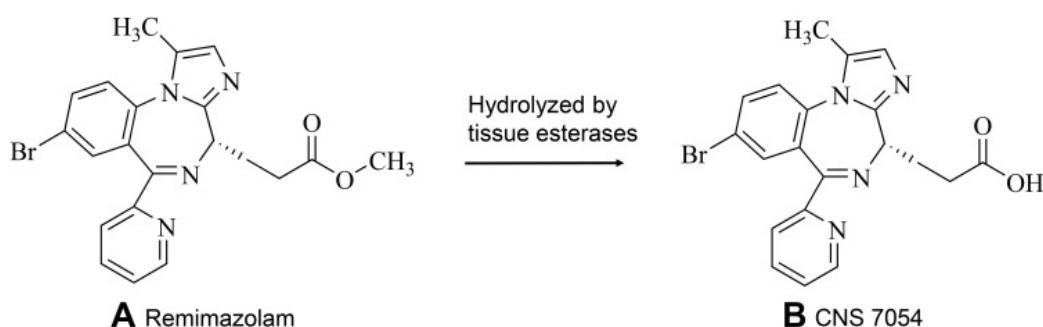
Warto również zwrócić uwagę, że w 2022 roku Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL), na podstawie wyników badania SPICE III, opublikował komunikat dotyczący zwiększonego ryzyka zgonu u pacjentów w wieku ≤ 65 lat hospitalizowanych na OIT. Stosowanie deksmedetomidyny w tej grupie wiekowej

wiązało się z wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu z innymi lekami uspokajającymi (iloraz szans 1,26; 95% przedział ufności: 1,02–1,56). Chociaż mechanizm tego zjawiska pozostaje nie do końca poznany, zróżnicowany wpływ deksmedetomidyny na śmiertelność w zależności od wieku był najbardziej widoczny u pacjentów hospitalizowanych z powodów innych niż opieka pooperacyjna. Ryzyko zgonu wzrastało wraz z wyższą punktacją w skali APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) oraz malejącym wiekiem pacjentów. W drukach informacyjnych produktów zawierających deksmedetomidynę zaktualizowano ostrzeżenie odnoszące się do powyższego komunikatu [15].

Ciekawym przykładem nowego wskazania terapeutycznego deksmedetomidyny jest podjęzykowa forma leku (IGALMI™), zatwierdzona w 2022 roku przez FDA (Food and Drug Administration) do stosowania w leczeniu ostrego pobudzenia u dorosłych pacjentów z rozpoznaną schizofrenią lub chorobą afektywną dwubiegunową typu I lub II przeznaczona do leczenia tej formy pobudzenia w warunkach ambulatoryjnych. Podjęzykowa/policzkowa droga podania leku umożliwia szybkie wchłanianie do krwiobiegu i szybki początek działania. W badaniach dawki 180 µg i 120 µg znacząco obniżyły wyniki w skali PEC (Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component) po 2 godzinach od podania, w porównaniu z placebo. Profil bezpieczeństwa deksmedetomidyny podanej taką drogą okazał się korzystny, a najczęstszym obserwowanym działaniem niepożądanym była senność [8]. Producent deksmedetomidyny dąży do rozszerzenia wskazań leku poprzez przeprowadzenie badania klinicznego fazy 3 SERENITY At-Home — podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania mającego na celu ocenę bezpieczeństwa dawki 120 µg w ostrym leczeniu pobudzenia związanego z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi lub schizofrenią w warunkach domowych [19]. 27 sierpnia 2025 roku opublikowano informację o zakończeniu badania. Lek wykazał dobrą tolerancję i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu pacjentów w wyżej wymienionych wskazaniach w warunkach domowych. Nie odnotowano przerw terapii związanych z nietolerancją leku. Wstępne dane wskazały na utrzymujący się efekt sedatywny i spójne korzyści przy powtarzanych dawkach. Podczas badania leczono ponad 2400 epizodów pobudzenia. Firma planuje rozszerzenie wskazań zastosowania deksmedetomidyny na leczenie ambulatoryjne, bez nadzoru pracownika służby zdrowia, w pierwszym kwartale 2026 roku [53].

2.2. Remimazolam

Remimazolam został zatwierdzony przez FDA w 2020 roku, a rok później w Unii Europejskiej przez EMA, do stosowania u dorosłych pacjentów w celu indukcji i podtrzymywania sedacji w trakcie krótkotrwałych procedur medycznych. Jest to krótko działający benzodiazepinowy lek sedacyjny. Mechanizm jego działania polega na przyłączaniu się z dużym powinowactwem cząsteczki leku do miejsc wiążących benzodiazepiny w receptorach kwasu γ -aminomasłowego typu A [GABA A]. W efekcie nasila się działanie hamujące GABA, prowadząc do hiperpolaryzacji neuronów i zmniejszenia ich pobudliwości elektrycznej. Remimazolam posiada strukturę chemiczną zbliżoną do midazolamu, leku bezodiazepinowego o krótkim czasie działania o znanej i ugruntowanej pozycji w sedacji okołoperacyjnej. Cząsteczka midazolamu została zmodyfikowana poprzez wprowadzenie grupy estrowej w pierścieniu diazepinowym. W organizmie ta grupa estrowa jest szybko rozkładana przez karboksyloesterazy wątrobowe do metabolitu CNS7054, który wykazuje 300 razy mniejsze powinowactwo do receptorów GABA A. Ten szybki metabolizm odpowiada za krótki czas działania remimazolamu. Po podaniu leku maksymalny efekt sedacji osiąga się w ciągu 3 minut, a czas do osiągnięcia pełnej przytomności wynosi 10 minut dla dawki 0,075 mg/kg. Powstałe metabolity w niewielkim stopniu mogą ulegać reakcjom sprzęgania z endogennymi związkami, takimi jak kwas glukuronowy, u zdrowych osób co najmniej 80% dawki zostaje wydalone z moczem w postaci pierwotnego metabolitu - jako CNS7054 w ciągu 24 godzin [16, 17].



Ryc.2 Struktury chemiczne remimazolamu oraz jego nieaktywnego metabolitu CNS7054 [16].

Skuteczność kliniczna remimazolamu jest przedmiotem rosnącego zainteresowania i intensywnych badań. Na jego sukces wpłynęły charakterystyczne właściwości

farmakologiczne, takie jak szybki początek i krótki czas działania oraz przewidywalna zależność dawka–odpowiedź [22].

Zgodnie z ChPL remimazolam jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w ramach dożylniej sedacji zabiegowej. Stosowany jest zarówno do indukcji jak i podtrzymania znieczulenia. Dawkowanie remimazolamu zależy od wieku i stanu pacjenta, masy ciała oraz równoczesnego stosowania opioidów. Szczegółowy schemat dawkowania przedstawiono w Tabeli 1. Podczas sedacji lekiem nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek dowolnego stopnia oraz u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Natomiast należy zwrócić szczególną uwagę na rozłożenie w czasie kolejnych dawek u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdyż efekt kliniczny może być silniejszy i dłużej trwający. Podczas sedacji dostępny powinien być zestaw do resuscytacji wraz z flumazenilem odwracającym działanie benzodiazepin [17].

	Dorośli w wieku <65 lat	Osoby starsze w wieku ≥ 65 lat i (lub) w grupie III-IV klasyfikacji stanu ogólnego według American Society of Anesthesiologists i (lub) o masie ciała <50kg
Sedacja zabiegowa z opioidem	<u>Indukcja</u> Podać opioid Odczekać 1-2 min Dawka początkowa: Wstrzyknięcie: 5 mg w ciągu 1 min Odczekać 2 min <u>Utrzymanie/dostosowanie</u> Wstrzyknięcie: 2,5 mg w ciągu 15 s maksymalna dawka całkowita podana w badaniach klinicznych wynosiła 33 mg	<u>Indukcja</u> Podać opioid Odczekać 1-2 min Dawka początkowa: Wstrzyknięcie: 2,5-5 mg w ciągu 1 min Odczekać 2 min <u>Utrzymanie/dostosowanie</u> Wstrzyknięcie: 1,25-2,5 mg w ciągu 15 s maksymalna dawka całkowita podana w badaniach klinicznych wynosiła 17,5 mg
Sedacja zabiegowa bez opioidu	<u>Indukcja</u> Wstrzyknięcie: 7 mg w ciągu 1 min Odczekać 2 min <u>Utrzymanie/dostosowanie</u> Wstrzyknięcie: 2,5 mg w ciągu 15 s maksymalna dawka całkowita podana w badaniach klinicznych wynosiła 33 mg	<u>Indukcja</u> Wstrzyknięcie: 2,5-5 mg w ciągu 1 min Odczekać 2 min <u>Utrzymanie/dostosowanie</u> Wstrzyknięcie: 1,25-2,5 mg w ciągu 15 s maksymalna dawka całkowita podana w badaniach klinicznych wynosiła 17,5 mg

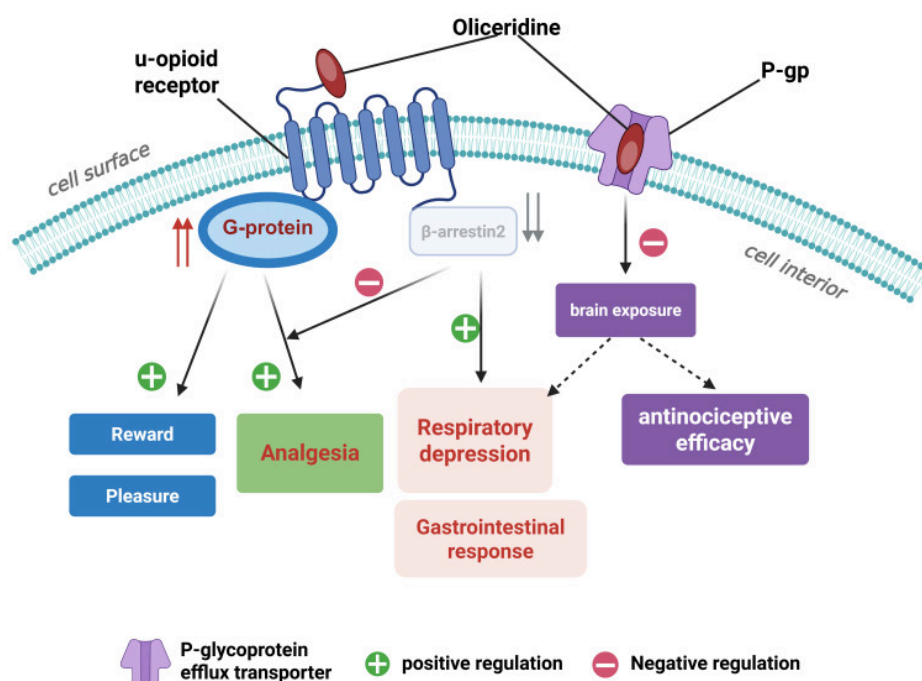
Tab.1 Wytyczne dotyczące dawkowania remimazolamu u dorosłych [17].

W badaniach klinicznych remimazolam zapewniał podobny odsetek skutecznych sedacji w porównaniu z innymi lekami takimi jak propofol, midazolam, deksmedetomidyna czy etomidat [21]. Ponadto remimazolam nie zwiększał ryzyka wystąpienia pooperacyjnych nudności i wymiotów w porównaniu z propofolem, a w porównaniu ze środkami wziewnymi redukował częstość ich występowania, przy jednocześnie wyższym poziomie satysfakcji pacjentów [18]. W okresie okołoperacyjnym stosowanie remimazolamu może redukować ryzyko wystąpienia pooperacyjnego delirium u pacjentów. Niemniej jednak, jego skuteczność nie przewyższała działania deksmedetomidyny ani propofolu. W porównaniu z tymi lekami remimazolam wykazywał natomiast korzyści w zakresie zapobiegania hipotensji, bradykardii i bólu w miejscu wkłucia [23, 24].

Remimazolam jest skutecznym i bezpiecznym środkiem sedacyjnym w endoskopii przewodu pokarmowego (w tym gastrokopii i kolonoskopii) oraz bronchoskopii. Badania kliniczne fazy II i III wskazują na jego szybkie działanie, krótszy czas wybudzenia oraz mniejszą liczbę działań niepożądanych w porównaniu z midazolamem i placebo, przy zachowaniu stabilnych parametrów hemodynamicznych w wymienionych procedurach. Aktualnie lek jest zarejestrowany do stosowania u dorosłych, ale w serwisie ClinicalTrials.gov zidentyfikowano badania kliniczne oceniające zastosowanie remimazolamu w sedacji okołozabiegowej u pacjentów pediatrycznych [22, 25,26].

2.3. Oliceridyna

Oliceridyna została zatwierdzona przez FDA w 2020 roku do stosowania u dorosłych w leczeniu ostrego bólu o nasileniu wymagającym zastosowania dożylnego opioidu, gdy inne metody leczenia okazują się niewystarczające. To nowy agonista receptorów opioidowych typu μ . Obecnie dostępne silne opioidy, takie jak morfina, oksykodon i fentanyl, wywierają swoje działanie przeciwbólowe poprzez wiązanie się z receptorem opioidowym μ i aktywowanie jego dalszego szlaku sygnalizacyjnego z udziałem białek G. Jednak aktywowany receptor opioidowy μ może także stymulować alternatywną drogę transdukcji sygnału, zależną od β -arrestyny, która została powiązana z depresją oddechową wywołaną opioidami, powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego oraz osłabieniem efektu przeciwbólowego. Wykazano to w badaniach na myszach pozbawionych β -arrestyny, które po podaniu morfiny doświadczały silniejszego działania przeciwbólowego, rzadziej doświadczały depresji oddechowej oraz powikłań żołądkowo-jelitowych w porównaniu z myszami typu dzikiego. Przyjęto hipotezę, że agoniści preferencyjnie działający przez białko G mogą zapewniać skuteczne działanie przeciwbólowe przy mniejszej liczbie działań niepożądanych. Taki mechanizm posiada oliceridyna (Ryc.3). Pobudza ona sygnalizację związaną z białkiem G i wykazuje znacznie niższą aktywność w szlaku β -arrestyny (in vitro około 14%) w porównaniu z morfina [27, 28, 29].



Ryc.3 Mechanizm działania oliceridyny [28].

1 mg oliceryny podawanej dożylnie jest równoważny działaniu 5 mg morfiny podawanej dożylnie. Po podaniu oliceryny działanie przeciwbólowe pojawia się szybko (w ciągu 1–2 minut), osiąga szczyt w czasie 6–12 minut i utrzymuje się przez około 1–3 godziny. Oliceryna może być podawana zarówno w postaci przerywanych bolusów, jak i za pomocą urządzenia PCA (Patient-Controlled Analgesia, analgezji sterowanej przez pacjenta), przy zalecanej dawce początkowej 1,5 mg oraz maksymalnej dobowej dawce wynoszącej 27 mg. Oliceryna jest metabolizowana przez wątrobowe enzymy cytochromu P450, głównie CYP3A4 i CYP2D6, z drugorzędnym udziałem CYP2C9 i CYP2C19. Około 70% metabolitów jest wydalone z moczem, a pozostała część z kałem [29, 33]. U pacjentów z niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne. Również u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby dawka początkowa nie wymaga zmiany, natomiast u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej i ocenić potrzebę kolejnych dawek w zależności od stanu klinicznego [57].

W badania fazy I sugerowano, że stosowanie oliceryny może wiązać się z niższym ryzykiem depresji oddechowej oraz powikłań ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z morfiną, ale częstość występowania tych działań niepożądanych nie była bezpośrednio badana w fazie III. Ten etap badań nad oliceryną był przede wszystkim zaprojektowany w celu oceny skuteczności przeciwbólowej, dlatego po wprowadzeniu oliceryny do obrotu ważne są dalsze badania prospektywne w celu porównania profilu działań niepożądanych z tradycyjnymi opioidami oraz oceny opłacalności jej stosowania [29].

W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń oddechowych i hipoksemii była niższa w grupie pacjentów otrzymujących olicerynę w porównaniu z morfiną [30,31]. W jednym z nowszych prospektywnych badań kohortowych VOLITION, opublikowanym w 2025 roku, przedstawiono dane, że u 23% pacjentów, u których mediana skumulowanej dawki oliceryny wynosiła 33 mg (zakres: 1,5–75 mg), odnotowywano epizody zaburzeń oddechowych, jednak nie stwierdzono żadnych zgonów ani poważnych działań niepożądanych związanych z oliceryną. W żadnym przypadku nie zachodziła konieczność interwencji z użyciem naloksonu - antagonisty odwracającego działanie leku pobudzającego receptory opioidowe [34]. Ponadto wskazano, że

olicerydyna może być skutecznym i bezpiecznym dożylnym lekiem przeciwbólowym stosowanym u pacjentów z bólem pooperacyjnym. W najnowszych danych sugerowano niższy odsetek pooperacyjnych nudności i wymiotów podczas stosowania olicerydyny w leczeniu ostrego bólu w porównaniu z morfiną i hydromorfonem. Jednak już w porównaniu z placebo olicerydyna była istotnie częściej związana z występowaniem tych objawów. Analogicznie zaobserwowano istotnie rzadsze występowanie zawrotów głowy w grupie olicerydyny w porównaniu do morfiny, co może przyspieszyć powrót pacjentów do sprawności i obniżyć ryzyko upadków. Dodatkowo olicerydyna była związana z mniejszą częstością występowania świądu w pierwszych dniach terapii przeciwbólowej po zabiegu w porównaniu z terapią morfiną. Z drugiej strony, chociaż lek wykazał mniejszą częstość występowania wielu typowych działań niepożądanych charakterystycznych dla opioidów, wiadomo, że w dawce dobowej powyżej 27 mg może powodować wydłużenie odstępu QT, co stanowi zagrożenie szczególnie dla pacjentów z już wydłużonym odstępem QT [30, 31, 32]. Należy również wspomnieć o ostrzeżeniach dotyczących stosowania tego produktu leczniczego, które powinny być uwzględnione przy planowaniu terapii olicerydyną. Jej stosowanie wiąże się z ryzykiem uzależnienia, nadużywania i niewłaściwego stosowania, co może prowadzić do przedawkowania, a w konsekwencji do zgonu, natomiast są to typowe ostrzeżenia dla tej klasy leków, a nie swoiste jedynie dla olicerydyny. Ponadto, chociaż wyniki badań wskazują na mniejsze ryzyko depresji oddechowej w porównaniu z morfiną, zgodnie z treścią ulotki produktowej nadal istnieje możliwość wystąpienia poważnej, zagrażającej życiu depresji oddechowej, zwłaszcza na początku terapii lub po eskalacji dawki [57].

Olicerydyna nie została dotychczas zatwierdzona przez EMA. Ostatecznie, to, czy może stać się istotnym elementem multimodalnego schematu leczenia bólu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak podeszły wiek, otyłość czy obturacyjny bezdech senny, zależy od jej zdolności do zmniejszenia częstości opioidowych działań niepożądanych w porównaniu do już zarejestrowanych opioidowych analgetyków [33].

2.4. Suzetrygina

Suzetrygina to najnowszy lek przeciwbólowy, zatwierdzony przez FDA w styczniu 2025 roku do leczenia umiarkowanego do silnego ostrego bólu u osób dorosłych. Reprezentuje klasę nieopiodowych analgetyków i charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania od dotychczas stosowanych środków przeciwbólowych takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne czy opioidy. Działa poprzez selektywne blokowanie kanałów sodowych bramkowanych napięciem typu NaV1.8, obecnych w obwodowych neuronach czuciowych, wiąże się z domeną VSD2 białka (second voltage sensing domain) tego kanału, co stabilizuje zamknięty stan kanału NaV1.8. W konsekwencji dochodzi do zahamowania szybkiego napływu do komórki jonów sodu i powstawania potencjałów czynnościowych. Prowadzi to do zablokowania przekazywania sygnałów bólowych. Kanały NaV1.8 znajdują się w obwodowym układzie nerwowym na włóknach czuciowych w zwojach korzeni grzbietowych, gdzie ich rolą jest przewodzenie sygnałów bólowych [35,39]. M6-SUZ, główny aktywny metabolit, jest inhibitorem kanału NaV1.8 o 3,7 razy mniejszej sile działania niż suzetrygina [41]. Dzięki selektywnemu blokowaniu kanału NaV1.8, suzetrygina minimalizuje ryzyko działań niepożądanych związanych z hamowaniem innych podtypów kanałów sodowych, w odróżnieniu od nieselektywnych blokerów kanałów sodowych zależnych od napięcia, takich jak lidokaina, które mogą powodować działania niepożądane zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w układzie sercowo-naczyniowym [58].

Zalecana dawka początkowa suzetryginy to 100 mg doustnie, na czczo. Po 12 godzinach od dawki początkowej należy przyjmować 50 mg doustnie co 12 godzin. Tabletki należy połykać w całości. Stosowanie leku w uśmierzaniu umiarkowanego do silnego ostrego bólu nie było badane dłużej niż przez 14 dni [41].

Skuteczność i bezpieczeństwo suzetryginy potwierdzono w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach kontrolowanych z użyciem placebo oraz aktywnego leku porównawczego (hydrokodon w połączeniu z paracetamolem), dotyczących jej zastosowania w terapii ostrego bólu pooperacyjnego — po plastyce brzucha (abdominoplastyce) oraz po operacji palucha koślawego (bunionektomii). Operacje te były odpowiednio modelami bólu z tkanek miękkich i twardych, wykorzystanymi do oceny klinicznego potencjału badanego leku przeciwbólowego w leczeniu szerokiego

spektrum ostrego bólu. Do badań kwalifikowano pacjentów, którzy w skali VRS zgłaszali umiarkowany lub silny ból oraz osiągnęli wynik ≥ 4 w skali NRS, w ciągu 4 godzin po zakończeniu abdominoplastyki lub w ciągu 9 godzin po zakończeniu znieczulenia regionalnego po bunionektomii. Po zakwalifikowaniu pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej doustnie suzetryginę, placebo lub hydrokodon w połączeniu z paracetamolem przez okres 48 godzin. Suzetrygina wykazała skuteczność w redukcji bólu w porównaniu do placebo, jednak jej efektywność była zbliżona do hydrokodonu/paracetamolu w badaniu pacjentów po abdominoplastyce, natomiast u pacjentów po bunionektomii niższa. Aktualnie suzetrygina jest już w fazie 3 badań klinicznych dotyczących leczenia bolesnej cukrzycowej neuropatii obwodowej, a faza 2 badań klinicznych nad leczeniem rwy kulszowej została zakończona, z możliwością przejścia do fazy 3 [41,37,38].

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w związku z terapią suzetryginą są świąd, skurcze mięśni, podwyższony poziom kinazy kreatynowej we krwi oraz wysypka [41]. Kanał NaV1.8 nie jest obecny w ludzkim mózgu ani rdzeniu kręgowym, dlatego lek ten nie powinien wywoływać działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, charakterystycznych dla nioselektywnych blokerów kanałów sodowych takich jak lidokaina czy fenytoina [40]. Lek ten jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A, ponieważ zwiększają one stężenie suzetryginy i jej aktywnego metabolitu M6-SUZ [41].

Aktualnie suzetrygina nie jest dopuszczona do obrotu przez EMA. Substancja ta stanowi nową opcję leczenia bólu ostrego, wyróżniającą się innowacyjnym mechanizmem działania. Dotychczasowe badania kliniczne nie wykazały jej przewagi nad opioidami, a dane dotyczące długoterminowej skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa są wciąż ograniczone. W związku z tym konieczne są dalsze badania porejestracyjne, które pozwolą lepiej ocenić potencjał suzetryginy [38,59].

3. Aktualne badania kliniczne i perspektywy rozwoju

3.1. Anestetyki

3.1.1. Pochodne propofolu

3.1.1.1. Ciprofol

Ciprofol to pochodna propofolu, który jest obecnie uważany za złoty standard w anestezji. Ciprofol został zatwierdzony przez Chińską Narodową Administrację Produktów Medycznych w 2020 roku, początkowo do sedacji podczas endoskopii przewodu pokarmowego, a następnie, po przeprowadzeniu badań klinicznych, uzyskał kolejne wskazania: sedację podczas bronchoskopii, indukcję i utrzymanie znieczulenia ogólnego oraz sedację w intensywnej terapii [60]. Mimo sukcesów w badaniach, poza Chinami nadal jest lekiem eksperymentalnym — nie posiada jeszcze formalnych zatwierdzeń FDA ani EMA [42]. Działa jako pozytywny modulator allosteryczny receptora GABA A. Wprowadzenie grupy cyklopropylowej do struktury propofolu zwiększa siłę działania znieczulającego. Zgodnie z wynikami badań, jego zdolność wiązania z receptorami GABA-A jest 4–5 razy wyższa niż propofolu w eksperymentach whole-cell patch-clamp [43, 60]. W badaniach klinicznych fazy I–IV wykazano, że ciprofol jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla propofolu. W fazie I ustalono bezpieczne dawki dożylnie. W fazach II–III potwierdzono nie gorszą skuteczność ciprofolu w endoskopii, bronchoskopii, znieczuleniu ogólnym i sedacji w OIT, przy niższym ryzyku bólu przy wstrzyknięciu i lepszej tolerancji. W badaniach fazy IV stwierdzono mniejszą częstość działań niepożądanych w porównaniu z propofolem. Ciprofol jest stosunkowo nowym lekiem, a dane dotyczące jego długotrwałego stosowania pozostają ograniczone, tym bardziej że nie jest on dostępny na rynku europejskim ani na amerykańskim. Anestezjologowie dysponują większym doświadczeniem w stosowaniu propofolu, który wciąż pozostaje standardowym środkiem w anestezji dożylnej [44, 60].

3.1.1.2. Fospropofol

Fospropofol został zatwierdzony przez FDA w 2008 roku jako alternatywa dla propofolu, jednak z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa i niskiej sprzedaży został wycofany z rynku w 2012 roku i widnieje jako lek wycofany („discontinued”) [45]. Nie został również dopuszczony do obrotu przez EMA. Mimo to, w Chinach w 2021 roku zarejestrowano nową formulację fospropofolu wskazaną do indukcji znieczulenia ogólnego u dorosłych. Jest to ester fosforanowy, a jako substancję

pomocniczą zastosowano mannitol. Preparat jest liofilizowany i rozpuszczalny w wodzie lub 0,9% roztworze chlorku sodu. Fospropofol jest prolekiem propofolu. Jako organiczny związek fosforowy jest metabolizowany przez fosfatazy alkaliczne do fosforanu i formaldehydu oraz aktywnego metabolitu, propofolu. W badania klinicznych wykazano, że może stanowić bezpieczną i skuteczną, nielipidową alternatywę dla propofolu. Jednak obecnie nadal istnieje szereg ograniczeń w zastosowaniu leku, takich jak wysokie ryzyko parestezji, brak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa, a także opóźnione występowanie niedociśnienia i depresji oddechowej. Dodatkowym istotnym problemem jest fakt, że w trakcie metabolizmu fospropofol uwalnia formaldehyd – substancję potencjalnie toksyczną, choć w badaniach wykazano, że przy krótkotrwałym stosowaniu jego poziomy są porównywalne do endogennych i nie stanowią istotnego zagrożenia. Niemniej, obecność formaldehydu budzi uzasadnione obawy. Zastrzeżenia FDA dotyczące bezpieczeństwa oraz brak przewagi nad propofolem ograniczają jego szersze zastosowanie na świecie. Problemy te mogłyby zostać rozwiązane jedynie w przypadku przeprowadzenia nowych, wysokiej jakości badań klinicznych, które jednoznacznie wykazałyby lepszy profil bezpieczeństwa i skuteczności niż propofol w określonych wskazaniach klinicznych. Do tego czasu jego wprowadzenie do powszechnej praktyki klinicznej będzie trudne i ograniczone [46].

3.1.2. Metoksyetyloetomidat (MET-26)

MET-26 jest analogiem etomidatu opracowanym w celu zmniejszenia supresji kory nadnerczy przy jednoczesnym zachowaniu działania anestetycznego i stabilności hemodynamicznej. W badaniu klinicznym I fazy z udziałem zdrowych ochotników oceniono bezpieczeństwo, tolerancję, efekty kliniczne oraz farmakokinetykę dożylnego MET-26 w porównaniu z etomidatem i placebo. W uzyskanych wynikach wskazano, że substancja ta charakteryzuje się szybkim początkiem działania oraz krótkim czasem trwania utraty przytomności, przy braku ciężkich działań niepożądanych. Pacjenci w trakcie podawania MET-26 mieli stabilne parametry hemodynamiczne i oddechowe. Najczęściej obserwowano przemijające mioklonie i ból w miejscu iniekcji. Lek charakteryzuje się liniową farmakokinetyką opisywaną modelem dwukompartamentowym. Wyniki te sugerują, że ET-26 może stanowić korzystną alternatywę wobec etomidatu, szczególnie ze względu na zachowaną stabilność hemodynamiczną i mniejszą supresję kory nadnerczy. Należy jednak podkreślić, że są

to wyniki badania I fazy, dlatego konieczne są dalsze badania kliniczne na większych i zróżnicowanych populacjach pacjentów. W szczególności przyszłe analizy powinny koncentrować się na dokładnym określeniu profilu działań niepożądanych, takich jak mioklonie, oraz na potwierdzeniu bezpieczeństwa i skuteczności ET-26 w warunkach klinicznych [47].

3.1.3. Alfaksalon

W latach 1972–1984 alfaksalon był stosowany w codziennej praktyce anestezjologicznej do indukcji i podtrzymania znieczulenia, jednak został wycofany z powodu reakcji nadwrażliwości na substancję pomocniczą Cremophor EL®, które objawiały się obwodowym rozszerzeniem naczyń, zaczerwienieniem skóry, obrzękiem, pokrzywką, spadkiem ciśnienia tętniczego oraz skurczem oskrzeli. Od tego czasu alfaksalon stosowany jest głównie w praktyce weterynaryjnej. Ze względu na wysoką lipofilność alfaksalonu trudne jest opracowanie jego postaci odpowiedniej do podania dożylnego u ludzi. W celu poprawy formulacji przy jednoczesnym zachowaniu korzystnego profilu klinicznego alfaksalonu u ludzi opracowano jego nową postać wodnego roztworu w 13% 7-sulfobutylovym eterze β -cyklodekstryny. W badaniu I fazy, porównującym nową formulację alfaksalonu z propofolem, szybkość i jakość wybudzenia została zmierzona za pomocą skali RASS w odstępach 5-minutowych, od 5 do 30 minuty po dożylnym podaniu anestetyku. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami leczenia w wynikach RASS, z wyjątkiem 5. minuty po podaniu leku, kiedy większy odsetek uczestników leczonych alfaksalonem pozostał w stanie czuwania i spokoju. Po tym czasie profil wybudzenia był podobny w obu grupach, a uczestnicy szybko odzyskali funkcje poznawcze. U badanych w grupie alfaksalonu nie obserwowano obturacji dróg oddechowych wymagającej uniesienia żuchwy, a depresja krążeniowa była mniejsza w porównaniu z propofolem. Dodatkowo ochotnicy w grupie alfaksalonu nie zgłaszali bólu w miejscu wstrzyknięcia. Podsumowując, nowa formulacja alfaksalonu wykazała potencjał jako dożylny środek anestetyczny, zapewniając porównywalny czas początku i ustępowania znieczulenia do propofolu, przy jednoczesnej ograniczonej depresji krążeniowo-oddechowej, mniejszym ryzyku obturacji dróg oddechowych oraz braku bólu przy podaniu. Konieczne są dalsze badania kliniczne w celu potwierdzenia jej bezpieczeństwa i skuteczności [48,42].

3.2. Analgetyki

Zakres prowadzonych badań nad poszukiwaniem nowych leków przeciwbólowych jest bardzo szeroki, a ich rozwój cechuje się dużą dynamiką – obejmuje zarówno klasyczne grupy, na przykład opioidy, jak i nowoczesne terapie ukierunkowane na kanały jonowe czy receptory sprzężone z białkiem G. Poniżej przedstawiono zwięzły przegląd wybranych badań prowadzonych obecnie w tym zakresie.

3.2.1. Substancje wpływające na kanały jonowe

Jak wspomniano wcześniej, pierwszym zarejestrowanym lekiem działającym jako selektywny inhibitor kanału sodowego NaV1.8 w leczeniu bólu była suzetrygina [38]. Obecnie prowadzone są liczne badania nad substancjami, których mechanizm działania polega na modulacji kanałów jonowych, w tym NaV1.7 i NaV1.8, kanałów potasowych KV7, kanałów wapniowych CaV2.2, termowrażliwych kanałów przejściowego potencjału (TRP, Transient receptor potential channel), takich jak TRPA1, TRPV1, TRPM8 i TRPC5, receptorów purynergicznym P2X4, P2X7 oraz GABA A. Częsteczki te są oceniane pod kątem zastosowania w terapii bólu, między innymi w bólu pooperacyjnym, neuralgiach, bólu ostrym jak i przewlekłym. Tabela 2 przedstawia aktualne substancje o potencjale przeciwbólowym w badaniach klinicznych [49].

Punkt uchwytu	Mechanizm działania	Badane cząsteczki	Wskazanie	Faza badań klinicznych
NaV1.7	Blokier napięciowo zależnych kanałów sodowych	ANP-390,	Ból obwodowy	I
		DSP-3905,	Neuralgia	I
		DWP-17061	Ból w przebiegu artretyzmu	I
		RG-7893	Ból	I
		OLP-1002	Ból w przebiegu artretyzmu	II
		Raxatrigine hydrochloride	Neuralgia	III
NaV1.8	Blokier napięciowo zależnych kanałów sodowych	HBW-004285	Ból	I
		VX-128	Ból ostry	I
		VX-150	Ból ostry	I
		JMKX-000623	Ból; neuralgia	II
		VX-993	Ból ostry	II
		HRS-4800	Ból ostry; ból pooperacyjny	II
		LTG-001	Ból ostry; ból pooperacyjny	II

NaV1.7 + NaV1.8	Bloker napięciowo zależnych kanałów sodowych	Funapide	Neuralgia; neuralgia po półpaści; ból pooperacyjny	II
TRPA1	Potencjalny antagonista	LD2020	Ból w przebiegu artretyzmu	I
		LY-3526318	Ból neuropatyczny związany z cukrzycą; ból pleców; ból przewlekły	II
TRPV1	Potencjalny antagonista	MDR-652	Ból pleców; neuralgia	I
		Ser-014	Neuralgia	I
		ACD-440	Ból neuropatyczny związany z cukrzycą	II
		Parentide	Neuralgia	II
		Resiniferatoxin	Ból stawów; ból przewlekły; ból nowotworowy; ból mięśniowo-szkieletowy	III
TRPM8	Potencjalny antagonista	NRX-325008	Ból	II
TRPC5	Potencjalny antagonista	QR060127	Ból przewlekły; ból zapalny	I
KV7	Aktywator napięciowo zależnych kanałów potasowych	KB-3061	Ból	I
CaV2.2	Bloker kanału wapniowego	CNV-2197944	Neuralgia	II
P2X4	Antagonista receptora purynergicznego	NC-2600	Neuralgia	I
P2X7	Antagonista receptora purynergicznego	LY-3857210	Ból pleców; przewlekły ból; obwodowy neuropatyczny ból cukrzycowy	II
GABAA	Agonista	Laflunimus	Neuralgia	II
		Sepranolone	Migrena	II

Tab.2 Aktualne badania kliniczne nad cząsteczkami wpływającymi na kanały jonowe [49].

Znaczna część tych substancji znajduje się już w różnych fazach badań klinicznych – od wstępnych badań fazy I, przez oceny skuteczności w fazie II, aż po zaawansowane badania rejestracyjne w fazie III. Tak szeroki zakres zaawansowania badań klinicznych

świadczy o rosnącym zainteresowaniu substancjami wpływającymi selektywnie na kanały jonowe, co w nadchodzących latach może skutkować dopuszczeniem do obrotu nowych produktów leczniczych [49].

3.2.2. Substancje wpływające na nieopiodowe receptory sprzężone z białkiem G (GPCR)

Badania wykazały, że wiele GPCR uczestniczy w regulacji różnych modeli bólu. Istnieje szeroki zakres nieopiodowych GPCR, w tym receptory kannabinoidowe, receptory angiotensyny typu 2, receptory peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP), receptory 5-hydroksytryptaminy (5-HT), receptory neurokininy 1. Tabela 3 przedstawia przykłady związków ukierunkowanych na GPCR, znajdujących się w badaniach klinicznych we wskazaniach związanych z bólem [49].

Punkt uchwytu	Mechanizm działania	Badane cząsteczki	Wskazanie	Faza badań klinicznych
CB	Modulator receptora kannabinoidowego	TPT-0301	Ból przewlekły	I
		ONO1110	Fibromialgia, neuralgia	II
AT2R	Bloker receptora angiotensyny typu 2	CFTX-1554	Ból neuropatyczny	I
CGRP	Antagonista peptydu związanego z genem kalcytoniny	JS-010	Migrena	I
5-HT	5-HT 2B oraz 2C antagonist	AMAP-102	Ból mięśniowo-szkieletowy	II
NK1	Antagonista receptora neurokininy 1	APR-102	Ból	I

Tab.3 Cząsteczki wpływające na GPCR będące w badaniach klinicznych [49].

Postępy w biologii strukturalnej pozwalają na identyfikację miejsc allosterycznych w ligandach GPCR, co wspiera projektowanie nowych nieopiodowych leków przeciwbólowych. Związki oddziałujące na receptory GPCR znajdują się obecnie w badaniach klinicznych fazy I i II, w których oceniane są ich bezpieczeństwo i skuteczność w różnych rodzajach bólu [49].

3.2.3. Substancje hamujące wychwyt zwrotny neuroprzeźników

Monoaminowe neuroprzeźniki również odgrywają istotną rolę w percepcji bólu. Aktualnie trwają badania nad cząsteczką pudafensine, której mechanizm działania

polega na hamowaniu wychwytu zwrotnego dopaminy, norepinefryny i serotoniny. W badaniu klinicznym fazy I u 24 zdrowych ochotników oceniono wpływ pudafensine na ból wywołany podskórnym podaniem kapsaicyny. Pudafensine wykazała statystycznie istotną redukcję allodynii oraz efekt zależny od dawki w badanych parametrach bólu. Wyniki wskazały na potencjał pudafensine jako leku modulującego odczuwanie bólu. Pudafensine będzie badana w leczeniu vulvodynii w ramach planowanego badania klinicznego fazy 2a, randomizowanego i kontrolowanego placebo, mającego ocenić działanie przeciwbólowe oraz bezpieczeństwo substancji u kobiet z przewlekłym bólem sromu [61, 49].

3.2.4. Nowe substancje wpływające na receptory opioidowe

Obok dobrze znanych leków z grupy opioidów nadal rozwijane są nowe cząsteczki, które mają szansę znaleźć zastosowanie kliniczne w terapii silnego bólu. Przykładem jest tu cebranopadol, który został odkryty w 2014 roku, a jego mechanizm działania łączy agonizm receptorów opioidowych typu μ oraz receptorów dla peptydu opioidowego nocyceptyny (nociceptin opioid peptide, NOP). Aktywacja receptora opioidowego μ jest powszechnie uznawana za kluczowy mechanizm odpowiedzialny za działanie przeciwbólowe opioidów. Receptory NOP odgrywają rolę w modulacji bólu oraz w rozwoju tolerancji na opioidy. Wykazano, że jednoczesna aktywacja receptorów NOP oraz klasycznych receptorów opioidowych prowadziła do obniżenia motywacji do przyjmowania agonistów opioidowych. W badaniach przedklinicznych na gryzoniach cebranopadol znacząco zmniejszał samopodawanie heroiny. Ponadto cebranopadol osłabiał zachowania gryzoni związane z poszukiwaniem heroiny w modelu zwierzęcym, w którym johimbina została zastosowana jako czynnik prowokujący nawrót. W badaniach klinicznych I fazy oceniających potencjał nadużywania u nieuzależnionych użytkowników opioidów stwierdzono, że dawki 200 i 400 μg nie różniły się od placebo, a wyższa dawka 800 μg powodowała reakcje słabsze niż hydromorfon, co wskazało na zmniejszone ryzyko nadużywania w porównaniu z klasycznymi agonistami receptora opioidowego μ [50,62]. W badaniach klinicznych cebranopadol wykazał istotne działanie przeciwbólowe w przewlekłym bólu dolnego odcinka kręgosłupa oraz bólu nowotworowym, przy częstości działań niepożądanych poniżej 10% w bólu nienowotworowym i porównywalnej do morfiny w bólu nowotworowym. W długoterminowej terapii (26 tygodni) lek charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a obserwowane działania niepożądane miały przeważnie łagodny do

umiarkowanego charakter; jedynym nieoczekiwanym efektem był obrzęk obwodowy. W badaniach pacjentów pooperacyjnych cebranopadol przewyższał skutecznością morfinę w pierwszych godzinach po zabiegu, natomiast w ocenie potencjału uzależniającego wykazał profil zbliżony do placebo w dawkach ≤ 400 μg i podobny do 8mg hydromorfonu przy dawce 800 μg . W badaniu fazy IIa u pacjentów po zabiegu bunionektomii dawki 400 i 600 μg cebranopadolu były istotnie skuteczniejsze od placebo w łagodzeniu bólu pooperacyjnego, a pacjenci zgłaszali większą satysfakcję z działania leku niż osoby przyjmujące morfinę w dawce 60 mg o kontrolowanym uwalnianiu. Dane te sugerują, że cebranopadol może stanowić bezpieczną i skuteczną alternatywę wobec klasycznych opioidów. Ryzyko nadużycia to poważny efekt uboczny agonistów opioidowych, który ogranicza ich potencjał terapeutyczny. Cebranopadol stwarza nową perspektywę w leczeniu bólu o umiarkowanym i nasilonym stopniu, jednocześnie ograniczając ryzyko uzależnienia. Konieczne są dalsze badania w celu dokładnej oceny bezpieczeństwa i skuteczności leku [50,51,62].

Kolejnym badanym związkiem jest HSK21542, selektywny agonista receptora opioidowego κ działający głównie obwodowo. Umożliwia on skuteczne łagodzenie bólu i świądu przy minimalnym wpływie na ośrodkowy układ nerwowy. W badaniach na zwierzętach HSK21542 nie wykazał potencjału do wywoływania uzależnienia psychicznego ani fizycznego. Skuteczność i bezpieczeństwo tego leku oceniano u pacjentów z bólem pooperacyjnym po zabiegach chirurgii jamy brzusznej w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy przeprowadzonych w Chinach. Leczenie z zastosowaniem HSK21542 prowadziło do istotnego zmniejszenia nasilenia bólu pooperacyjnego u pacjentów poddawanych planowym operacjom jamy brzusznej w znieczuleniu ogólnym [52].

W 2017 roku w Tajwanie został wprowadzony sebacynian dinalbufiny (DNS), będący prolekiem nalbufiny. Nalbufina jest półsyntetycznym opioidem, który od wielu lat znajduje szerokie zastosowanie u ludzi, jednak jej czas działania wynosi 3-6h, co wskazuje na konieczność jej częstego podawania w celu utrzymania efektu analgetycznego. Związek ten jest częściowym antagonistą receptorów μ oraz silnym agonistą receptorów κ . DNS ulega konwersji do nalbufiny pod wpływem endogennych esteraz. W celu przezwyciężenia ograniczenia związanego z krótkim okresem półtrwania nalbufiny opracowano formułę olejową DNS. Jednorazowe wstrzyknięcie 150 mg DNS zapewnia przedłużone uwalnianie substancji czynnej, umożliwiając

skuteczne łagodzenie umiarkowanego do silnego bólu pooperacyjnego przez okres do 7 dni. W badaniach klinicznych nad DNS potwierdzono jego skuteczność i bezpieczeństwo jako długodziałającego analgetyku. W badaniu fazy I wykazano, że po domięśniowym podaniu DNS względna biodostępność nalbufiny porównana z chlorowodorkiem nalbufiny wynosiła 85,4%, a pełne wchłonięcie do krwiobiegu następowało w ciągu około 6 dni, co umożliwiało przedłużone działanie przeciwbólowe. W badaniu fazy III obejmującym 221 pacjentów pojedyncza iniekcja 150 mg DNS 12–36 godzin przed hemoroidektomią istotnie zmniejszała natężenie bólu do 7 dni po zabiegu, przy dobrej tolerancji leczenia. Kolejne badania faz II/III i IV potwierdziły skuteczność DNS jako uzupełnienia standardowej analgezji po operacjach bariatrycznych i laparotomii, wykazując znaczną redukcję bólu pooperacyjnego oraz poprawę jakości życia. DNS dzięki przedłużonemu uwalnianiu może stanowić wartościowy element terapii multimodalnej w leczeniu bólu pooperacyjnego [54].

Trwają również badania nad inhibitorami enkefalinazy. Met- i leu-enkefaliny są endogennymi ligandami opioidowymi, które aktywują receptory opioidowe μ i δ (z silniejszym powinowactwem do receptorów δ), wywołując między innymi analgezję. Podwójne inhibitory enkefalinaz, takie jak STR-324, PL37 i PL265, działają poprzez blokowanie obu głównych enzymów degradujących enkefaliny – neprylizyny i aminopeptydazy N. Hamowanie to prowadzi do wyższych stężeń enkefalin w synapsach oraz zwiększonej stymulacji receptorów opioidowych zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym. W wynikach przedklinicznych na zwierzętach wskazano na ich obiecujące działanie przeciwbólowe i mniejszą liczbę działań niepożądanych w porównaniu do klasycznych opioidów. Dotychczas jedynym opublikowanym badaniem klinicznym u ludzi było randomizowane, podwójnie zaślepienie badania fazy I z udziałem 78 ochotników, oceniające STR-324. Dane z badania sugerowały korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji u zdrowych mężczyzn. Dokładnych parametrów farmakokinetycznych nie udało się określić z powodu trudności w oznaczeniu stężeń w osoczu. W badaniu nie zaobserwowano spójnego działania przeciwbólowego STR-324. Aktualnie zarejestrowano już kilka badań faz I–II dla STR-324, PL37 i PL265, które są potrzebne w celu oceny skuteczności inhibitorów enkefalinaz [54].

Kolejnym związkiem w badaniach jest analog endomorfiny-1 – związek o akronimie CYT-1010. CYT-1010 wykazuje się wysoką selektywnością do receptorów μ .

Endomorfina-1 jest endogennym opioidem. Ze względu na to, że endomorfiny cechują się niestabilnością metaboliczną oraz słabą przenikalnością przez barierę krew–mózg i błonę śluzową przewodu pokarmowego ich zastosowanie kliniczne jest ograniczone. Jednak CYT-1010 wykazał długotrwałą stabilność *in vitro* w badaniach prowadzonych na surowicy i osoczu zwierzęcym oraz w błonach hepatocytów. W badaniach przedklinicznych na gryzoniach związek wykazał mniejsze ryzyko rozwoju uzależnienia w porównaniu z morfiną. CYT-1010 wykazał dobrą tolerancję w badaniach klinicznych fazy I. Zgłaszane działania niepożądane obejmowały zawroty głowy, uderzenia gorąca i przemijającą tachykardię, które nasilały się w zależności od dawki. Wszystkie działania niepożądane miały charakter łagodny do umiarkowanego. Nie odnotowano nieprawidłowości w badaniach krwi. Niezbędne są dalsze badania kliniczne ukierunkowane na ocenę potencjału uzależniającego w populacji klinicznej, a także na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa związku z tradycyjnymi opioidami [54].

4. Podsumowanie

W dziedzinach anestezjologii i analgezji ciągle poszukuje się skuteczniejszych i bezpieczniejszych rozwiązań terapeutycznych, odpowiadających na rosnące wymagania współczesnej medycyny.

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój zarówno nowych cząsteczek, jak i rewizję zastosowań znanych leków. Przykładem jest deksmedetomidyna, która zyskała nowe, pozasedatywne wskazania kliniczne oraz remimazolam – nowy lek benzodiazepinowy o szybkim i przewidywalnym profilu działania, odpowiadający na potrzeby współczesnej anestezji. Z kolei olicerdydyna reprezentuje innowacyjne podejście do terapii opioidowej, selektywnie aktywując szlak G-białkowy bez angażowania β -arrestyny, co potencjalnie ogranicza działania niepożądane związane ze stosowaniem „tradycyjnych” opioidów. Szczególnie obiecującym kierunkiem jest rozwój leków działających poza ośrodkowym układem nerwowym, takich jak suzetrygina, która jest selektywnym inhibitorem kanału sodowego NaV1.8. Równocześnie prowadzone są intensywne badania nad nowymi cząsteczkami, z których wiele znajduje się obecnie w zaawansowanych fazach badań klinicznych. Najwięcej uwagi koncentruje się na substancjach przeciwbólowych o innowacyjnym mechanizmie działania – zarówno receptorowym, jak i nie receptorowym. Złożoność leczenia bólu wynika z różnorodnych mechanizmów leżących u podstaw poszczególnych typów bólu, które wymagają odmiennych strategii terapeutycznych dostosowanych do konkretnych szlaków biologicznych. Ból przewlekły, zapalny i neuropatyczny wiążą się z różnymi procesami biologicznymi, co sprawia, że uniwersalne podejście jest niewystarczające. Podkreśla to potrzebę innowacyjnych terapii ukierunkowanych na konkretne mechanizmy działania.

Dalsze badania nad nowymi związkami jak i już dopuszczonymi produktami leczniczymi mogą zmienić praktykę kliniczną oraz wyznaczyć nowe standardy w leczeniu bólu i w prowadzeniu znieczulenia.

5. Piśmiennictwo

1. Macheta A, Frączek-Gębczyk A. The genesis of anesthesia in prehistory. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(5):330–332. doi:10.5603/AIT.2018.0044
2. Stachowiak A. History of pain treatment. *Farmacja Współczesna*. 2020;13:35–41.
3. Urban BW, Bleckwenn M. Concepts and correlations relevant to general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2002;89:3–16. doi:10.1093/bja/ae164
4. Abhyankar RS, Jessop KM. From craft to profession: the development of modern anesthesiology: part II. *Mo Med*. 2022;119(1):14–20.
5. Fu G, Xu L, Chen H, Lin J. State-of-the-art anesthesia practices: a comprehensive review on optimizing patient safety and recovery. *BMC Surg*. 2025;25(1):32. doi:10.1186/s12893-025-02763-6
6. Weatherall M, Aantaa R, Conti G, Garratt C, Pohjanjousi P, Lewis MA, Moore N, Perez-Gutthann S. A multinational, drug utilization study to investigate the use of dexmedetomidine (Dexdor®) in clinical practice in the EU. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2066–2076. doi:10.1111/bcp.13293
7. Dexdor. Charakterystyka Produktu Leczniczego. European Medicines Agency; [online]. Dostęp: 25 lipca 2025. Dostępne na: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/dexdor-epar-product-information_pl.pdf
8. Smith CM, Santalucia M, Bunn H, Muzyk A. Sublingual dexmedetomidine for the treatment of agitation in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023;21(2):215–221. doi:10.9758/cpn.2023.21.2.215
9. Kong H, Li M, Deng CM, Wu YJ, He ST, Mu DL. A comprehensive overview of clinical research on dexmedetomidine in the past 2 decades: a bibliometric analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1043956. doi:10.3389/fphar.2023.1043956
10. Liu X, Li Y, Kang L, Wang Q. Recent advances in the clinical value and potential of dexmedetomidine. *J Inflamm Res*. 2021;14:7507–7527. doi:10.2147/JIR.S346089
11. Tervonen M, Pokka T, Kallio M, Peltoniemi O. Systematic review and meta-analysis found that intranasal dexmedetomidine was a safe and effective sedative drug during paediatric procedural sedation. *Acta Paediatr*.

2020;109(10):2008–2016. doi:10.1111/apa.15348

12. Wu H, Wu P, Xiang L, Huang Q, Xiang Y, Zhang J, Zhao Z, Xu T. Effect of different intranasal dexmedetomidine doses on pediatric postoperative delirium and agitation: network meta-analysis. *Pediatr Res*. 2025; [Epub ahead of print]. doi:10.1038/s41390-025-03851-2
13. Hunt T, Payne T, Brophy JM, Irons J, Wang AY, Cartwright C, Moran B, Loadman JA, Sanders RD. Perioperative dexmedetomidine for the prevention of postoperative delirium after cardiac surgery: a systematic review, Bayesian meta-analysis, and Bayesian re-analysis of the DECADE trial. *Br J Anaesth*. 2025;134(6):1671–1682. doi:10.1016/j.bja.2025.02.031
14. Huang C, Yang R, Xie X, Dai H, Pan L. Effects of dexmedetomidine on early postoperative cognitive function and postoperative inflammatory response: a systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol*. 2024;15:1422049. doi:10.3389/fneur.2024.1422049
15. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Komunikat Prezesa URPL w sprawie deksmedetomidyny z 16 czerwca 2022 r.; [online]. Dostęp: 1 sierpnia 2025. Dostępne na: <https://archiwum.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Dexmedetomidine%2016.06.2022.pdf>
16. Hu Q, Liu X, Wen C, Li D, Lei X. Remimazolam: an updated review of a new sedative and anaesthetic. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:3957–3974. doi:10.2147/DDDT.S384155
17. Byfavo. Charakterystyka Produktu Leczniczego. European Medicines Agency; [online]. Dostęp: 26 lipca 2025. Dostępne na: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/byfavo-epar-product-information_pl.pdf
18. Kim SY, Sim KM, Na HS, Koo BW, Shin HJ. Effect of remimazolam for general anesthesia on postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesiologie*. 2024;73(10):685–693. doi:10.1007/s00101-024-01454-w
19. BioXcel Therapeutics, BioXcel Therapeutics submits pre-supplemental new drug application..., [online], lipiec 2025, dostęp: 5 sierpnia 2025, <https://ir.bioxceltherapeutics.com/news-releases/news-release-details/bioxcel-the-rapeutics-submits-pre-supplemental-new-drug>

20. Liaquat Z, Xu X, Zilundu PLM, Fu R, Zhou L. The current role of dexmedetomidine as a neuroprotective agent: an updated review. *Brain Sci.* 2021;11(7):846. doi:10.3390/brainsci11070846
21. Pingel L, Maagaard M, Tvarnø CD, Sorenson S, Bukhari S, Andersen LPK, Andersen JH, Mathiesen O. Remimazolam for procedural sedation: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Eur J Anaesthesiol.* 2025;42(4):298–312. doi:10.1097/EJA.0000000000002126
22. Zhang H, Li H, Zhao S, Bao F. Remimazolam in general anesthesia: a comprehensive review of its applications and clinical efficacy. *Drug Des Devel Ther.* 2024;18:3487–3498. doi:10.2147/DDDT.S474854
23. Wang M, Liu J, Liu W, Zhang X, Zhang G, Sun L, Bi Y, Wang H, Dong R. Effectiveness of perioperative remimazolam in preventing postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2025;30(1):122. doi:10.1186/s40001-025-02383-z
24. Wegner BM, Wegner GM, Spagnol LW, Costa LA, Spagnol VW, Paiva DF. Comparison between hemodynamic effects of remimazolam and propofol during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2024;90(10):901–911. doi:10.23736/S0375-9393.24.18041-8
25. Lee M, Lee C, Choi GJ, Kang H. Remimazolam for procedural sedation in older patients: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Pers Med.* 2024;14(3):276. doi:10.3390/jpm14030276
26. Koo BW, Na HS, Park SH, Bang S, Shin HJ. Comparison of the safety and efficacy of remimazolam and propofol for sedation in adults undergoing colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(4):646. doi:10.3390/medicina61040646
27. Markham A. Oliceridine: first approval. *Drugs.* 2020;80(16):1739–1744. doi:10.1007/s40265-020-01414-9. Erratum in: *Drugs.* 2020;80(17):1871. doi:10.1007/s40265-020-01425-6
28. Yi K, Sun W, Yu W, Chen S. Overview and prospects of the clinical application of oliceridine. *Drug Des Devel Ther.* 2025;19:5415–5430. doi:10.2147/DDDT.S525471
29. Tan HS, Habib AS. Oliceridine: a novel drug for the management of moderate to severe acute pain – a review of current evidence. *J Pain Res.* 2021;14:969–979. doi:10.2147/JPR.S278279

30. Niu J, Hu W, Lu Y, Tang H. Efficacy and safety of oliceridine treatment in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16(6):589–599. doi:10.1080/17512433.2023.2213889
31. Liu Y, Zhu Y, Fu H. Tolerability of different doses of oliceridine versus traditional opioids in acute pain management: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2025;15(1):11470. doi:10.1038/s41598-025-95978-9
32. Biskupiak J, Oderda G, Brixner D, Wandstrat TL. Gastrointestinal adverse effects associated with the use of intravenous oliceridine compared with intravenous hydromorphone or fentanyl in acute pain management utilizing adjusted indirect treatment comparison methods. *J Comp Eff Res.* 2024;13(5):e230041. doi:10.57264/cer-2023-0041
33. Daksla N, Wang A, Jin Z, Gupta A, Bergese SD. Oliceridine for the management of moderate to severe acute postoperative pain: a narrative review. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:875–886. doi:10.2147/DDDT.S372612
34. Sessler DI, Ayad S, Bakal O, Disher NS, Duran JA, Weingarten TN, Dahan A, Demitrack MA, Kim J, Khanna AK; VOLITION Study Team. Oliceridine for postoperative pain and opioid-related complications: the intravenous oliceridine and opioid-related complications (VOLITION) prospective cohort study. *J Clin Anesth.* 2025;105:111870. doi:10.1016/j.jclinane.2025.111870
35. Keam SJ. Suzetrigine: first approval. *Drugs.* 2025;85(6):845–851. doi:10.1007/s40265-025-02178-w
36. Amaral S, Marques N, Tapioca V, Pereira E, Americo A, Gadsden J. Suzetrigine for acute postoperative pain: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Br J Anaesth.* 2025;S0007-0912(25)00375-7. doi:10.1016/j.bja.2025.06.014
37. Beninger P. Journavx (suzetrigine). *Clin Ther.* 2025;47(5):400–401. doi:10.1016/j.clinthera.2025.02.008
38. Hu S, Lyu D, Gao J. Suzetrigine: the first Nav1.8 inhibitor approved for the treatment of moderate to severe acute pain. *Drug Discov Ther.* 2025;19(1):80–82. doi:10.5582/ddt.2025.01010
39. Osteen JD, Immani S, Tapley TL, Indersmitten T, Hurst NW, Healey T, Aertgeerts K, Negulescu PA, Lechner SM. 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;14(2):655–674. doi:10.1007/s40122-024-00697-0
40. Bertoch T, D'Aunno D, McCoun J, Solanki D, Taber L, Urban J, Oswald J, Swisher MW, Tian S, Miao X, Correll DJ, Negulescu P, Bozic C, Weiner SG. Suzetrigine, a nonopioid NaV1.8 inhibitor for treatment of moderate-to-severe acute pain: two phase 3 randomized clinical trials. *Anesthesiology.* 2025;142(6):1085–1099. doi:10.1097/ALN.0000000000005460
 41. U.S. Food and Drug Administration. Journavx (suzetrigine) tablets – Prescribing Information. Vertex Pharmaceuticals; [online], 2025, dostęp: 7 sierpnia 2025, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219209s000lbl.pdf
 42. Vellinga R, Valk BI, Absalom AR, Struys MMRF, Barends CRM. What's new in intravenous anaesthesia? New hypnotics, new models and new applications. *J Clin Med.* 2022;11(12):3493. doi:10.3390/jcm11123493
 43. Durai Samy NK, Taksande K. Exploring ciprofol alternatives: a comprehensive review of intravenous anesthesia options. *Cureus.* 2024;16(4):e57581. doi:10.7759/cureus.57581
 44. Petkar S, Bele A, Priya V, Bawiskar D. Pharmacological insights and clinical applications of ciprofol: a narrative review. *Cureus.* 2024;16(8):e68034. doi:10.7759/cureus.68034
 45. U.S. Food and Drug Administration. Lusedra (fospropofol disodium) – Prescribing Information. Eisai Inc.; [online], 2025, dostęp: 9 sierpnia 2025, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022244>
 46. Zou C, Chen H, Qiu Y. Clinical use of fospropofol disodium: evaluation of pharmacology, safety, and efficacy. *Drug Des Devel Ther.* 2025;19:5453–5460. doi:10.2147/DDDT.S516789
 47. Yin Q, Yang Y, Liu J, Li L, Yang X, Diao L, Sun Y, Zhang W, Deng X. Phase 1 single-centre placebo- and etomidate-controlled study in healthy volunteers to assess safety, tolerability, clinical effects, and pharmacokinetics of intravenous methoxyethyl etomidate hydrochloride (ET-26). *Br J Anaesth.* 2025;134(1):80–88. doi:10.1016/j.bja.2024.09.009
 48. Monagle J, Siu L, Worrell J, Goodchild CS, Serrao JM. A phase 1c trial comparing the efficacy and safety of a new aqueous formulation of alphaxalone with propofol. *Anesth Analg.* 2015;121(4):914–924.

doi:10.1213/ANE.0000000000000856

49. Liu X, Deng C, Deng Y, Luo X, Zhang W. Molecule-rich solutions for achieving novel non-opioid analgesics. *Drug Discov Today*. 2025;30(4):104329. doi:10.1016/j.drudis.2025.104329
50. Edinoff AN, Flanagan CJ, Roberts LT, Dies RM, Kataria S, Jackson ED, DeWitt AJ, Wenger DM, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. Cebranopadol for the treatment of chronic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2023;27(10):615–622. doi:10.1007/s11916-023-01148-9
51. Coluzzi F, Rullo L, Scerpa MS, Losapio LM, Rocco M, Billeci D, Candeletti S, Romualdi P. Current and future therapeutic options in pain management: multi-mechanistic opioids involving both MOR and NOP receptor activation. *CNS Drugs*. 2022;36(6):617–632. doi:10.1007/s40263-022-00924-2
52. Zhong Y, Xu Y, Lei Q, Yang M, Wang S, Hu X, Xie H, Li Y, Qin Z, Gu Z, Zhang J, Wang Y, Wu J, Wang H, Ming Y, Xia Z, Zhai H, Jiang K, Zhang P, Wang Z, Wang L, Li L, Cheng Z, Jiang H, Wang G, Chen J, Zhao Z, Chen X, Yan M. HSK21542 in patients with postoperative pain: two phase 3, multicentre, double-blind, randomized, controlled trials. *Nat Commun*. 2025;16(1):4830. doi:10.1038/s41467-025-60013-y
53. BioXcel Therapeutics. BioXcel Therapeutics Announces SERENITY At-Home Pivotal Phase 3. [online], dostęp: 7 października 2025, <https://ir.bioxceltherapeutics.com/news-releases/news-release-details/bioxcel-the-rapeutics-announces-serenity-home-pivotal-phase-3>
54. Wang A, Murphy J, Shteynman L, Daksla N, Gupta A, Bergese S. Novel opioids in the setting of acute postoperative pain: a narrative review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;17(1):29. doi:10.3390/ph17010029
55. Lia E, Pucci V, Raccagna C, Sebastiani S, Dekel B. Analgosedation management in the intensive care unit: a narrative systematic review. *Open Anesthesia J*. 2023;17:e25896458275320
56. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 6 września 2024 r. w sprawie standardów akredytacyjnych dla działalności leczniczej w rodzaju całodobowe i stacjonarne świadczenia zdrowotne. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia*. [online], dostęp: 10 września 2025, https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/73/oryginal/akt.pdf
57. U.S. Food and Drug Administration. OLINVYK (oliceridine) injection. Trevena,

- Inc.; [online], dostęp: 10 września 2025, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210730s000lbl.pdf
58. Wood JN, Yan N, Huang J, Zhao J, Akopian A, Cox JJ, Woods CG, Nassar MA. Sensory neuron sodium channels as pain targets; from cocaine to Journavx (VX-548, suzetrigine). *J Gen Physiol.* 2025;157(4):e202513778. doi:10.1085/jgp.202513778
59. Robinson CL, Schatman ME, Hasoon J, Chung M, Emerick T, Lo Bianco G, Ashina S, Yong RJ. Suzetrigine: is this what we have been waiting for or just the beginning? *J Pain Res.* 2025;18:2047-2049. doi:10.2147/JPR.S527710
60. Lu M, Liu J, Wu X, Zhang Z. Ciprofol: a novel alternative to propofol in clinical intravenous anesthesia? *Biomed Res Int.* 2023;2023:7443226. doi:10.1155/2023/7443226
61. Initiator Pharma. Pudafensine – Science. [online], dostęp: 20 września 2025, <https://www.initiatorpharma.com/en/science/pudafensine/>
62. Cannella N, Lunerti V, Shen Q, Li H, Benvenuti F, Soverchia L, Narendran R, Weiss F, Ciccocioppo R. Cebranopadol, a novel long-acting opioid agonist with low abuse liability, to treat opioid use disorder: preclinical evidence of efficacy. *Neuropharmacology.* 2024;257:110048. doi:10.1016/j.neuropharm.2024.110048

6. Spis tabel i rycin

SPIS TABEL

Tab.1 Wytyczne dotyczące dawkowania remimazolamu u dorosłych.

Tab.2 Aktualne badania kliniczne nad cząsteczkami wpływającymi na kanały jonowe.

Tab.3 Cząsteczki wpływające na GPCR będące w badaniach klinicznych.

SPIS RYCIN

Ryc.1 Daty wprowadzenia leków stosowanych w anestezji i analgezji.

Ryc.2 Struktury chemiczne remimazolamu oraz jego nieaktywnego metabolitu CNS7054.

Ryc.3 Mechanizm działania olicerodyny.

7. Wykaz skrótów

5-HT	5-hydroksytryptamina
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BDNF	neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego
BPS	Behavioral Pain Scale
CGRP	receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPOT	Critical Care Observation Tool
DNS	sebacynian dinalbufiny
EMA	Europejska Agencja Leków
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
FDA	Food and Drug Administration
GABA	kwasy γ -aminomasłowy
GPCR	receptory sprzężone z białkami G
IL-6	interleukina 6
MMSE	Mini-Mental State Examination
NOP	nociceptin opioid peptide
NRS	Numeric Rating Scale
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
PCA	Patient-Controlled Analgesia
PEC	Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SAS	Sedation-Agitation Scale
TNF- α	czynnik martwicy nowotworów α
TRP	transient receptor potential channel
VAS	Visual Analogue Scale
VRS	Verbal Rating Scale

VSD second voltage sensing domain