

Пришло время обезболивания, которое не вызывает зависимости

Глубоко изучение природы боли может помочь определить цели воздействия лекарств

Тило Гроссер, Клиффорд
Дж. Вулф, Гаррет Э. Фитцджеральд

В последнее время многое написано о распространении и случаев хронической боли (1), значительному увеличению числа рецептов на опиоиды в Соединенных Штатах за последние 15 лет, сопутствующем росту физиологической и психологической зависимости от опиоидов и множества смертей от злоупотребления опиоидами.

Хотя без них нельзя обойтись при облегчении и/or тройной боли, вызванной травмами, и боли у паллиативных пациентов, большинство опиоидов выписываются или томатологами, или врачами, общими практиками для лечения боли, не связанными с злокачественными опухолями. Опиоиды вызывают потребление телями на рынке для лечения последней, несмотря на отсутствие научных доказательств в пользу того, что подобное лечение эффективно проводит в течение 12 недель (1). Наоборот, постоянно применение опиоидов само по себе может привести к возникновению боли. Большинство злоупотреблений (вероятно, 70%) связано с тем, что опиоиды принимают те больные, которым они выписаны, а другие люди — это проблема использования препаратов не по назначению.

В Соединенных Штатах системы здравоохранения ответили на этот кризис, чтобы ввести программы обучения для пациентов и врачей, назначающих лечение, предприняты попытки ограничить рекламируемые артикулы искусственных препаратов с стороны фармацевтических компаний напрямую потребителям и Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медицинских изделий (Food and Drug Administration, FDA) США предложило Стратегии оценки и недопущения рисков [применения опиоидов] (COHP). К сожалению, COHP не лишен недостатков, что связано с неоднородностью данных (несуществует национальной системы отслеживания злоупотреблений опиоидами) и тем, что преодоление зависимости может уйти продолжительное время. Вызывающие зависимость препараты, такие как опиоиды, являются причиной аддиктивных изменений в процессе экспрессии генов в областях мозга,

которые отвечают за удовольствие.

Запускается механизм формирования резистентности, привыкания, а также пристрастий к негативным эмоциональным реакциям.

Этот механизм продолжает действовать, несмотря на прекращение употребления опиоидов, что создает почву для срыва (2).

Поскольку измерить эффективность применения подобных препаратов трудно, необходимо изучить возможность не предвиденных последствий их приема. К примеру, из-за легализации марихуаны, которая сегодня доступна примерно в трети населения США для использования вне запрещенных медицинских случаев для облегчения боли

большей социальной сплоченностью тем, что в Европе существует более надежная система помощи безработным, поддерживаемая государством (4). Однако даже в Соединенных Штатах имеются местопоразительные различия в фиксируемых ходе употребления опиоидами и уровне смертности от них между соседними штатами и между разными группами населения.

FDA для нормализации ситуации пересмотрел систему маркировки лекарств, одобрило определенные составы препаратов (в том числе:

препаратов, высвобождение которых замедлено для задержки их поступления в мозг; смешанных опиоидных препаратов — агонистов и антагонистов рецепторов; препаратов, защищенных от незаконного использования; инъекции бупренорфина в форме депо (замедленного высвобождения), которая используется для лечения зависимости), предложило образовательные инициативы и стало осуществлять сбор и хранение неиспользованных медикаментов. FDA также обратилась к группе из сотрудинников Национальных академий наук, инженерии и медицины.

Эта группа рассматривает вопрос о том, что при одобрении техники лекарственных препаратов необходимо учитывать не только их пользу и риски для конкретного человека, но и влияние на общество в целом. Неясно, насколько эффективными окажутся эти меры.

Применение препаратов замедленного высвобождения стало основной причиной кризиса, поскольку их необходимо принимать в высоких дозах, что может привести к злоупотреблению.

Чтобы продвинуться в решении проблемы, описаны инициативы, которые должны дополнять существующие меры. Для этого разработаны программы по усовершенствованию обезболивающих препаратов (6). Особенное внимание уделяется глубокому пониманию природы боли, ее проявлениям и упаковке пациентов, расширению ассортимента обезболивающих, не вызывающих зависимости, а также стимуляции фокусированного и тщательного анализа разнообразных реакций на препараты, например, развивая персонализированные динамические схемы



New nonaddictive analgesic drugs are needed.

Необходимы новые, не вызывающие зависимости обезболивающие препараты

ли, наркокартели снизили цены на героин и синтетический опиоид фентанил (3) и увеличили объемы их поставок. Кроме того, ужесточились ограничения, имеющие целью недопустить выписывания опиоидов без необходимости.

Поэтому причинами произошел переход на прием героина, который вскоре смешивается с фентанилом, и повысился уровень зависимости от этих наркотических средств.

То, что в Европе по сравнению с США нет эпидемии злоупотребления опиоидами, объясняют различиями в практике выписывания препаратов, отсутствием в Европе рекламы лекарств на прием опиоидов, ориентированностью на медикаментозные подходы в лечении боли,

рационального обращения с медикаментами.

ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛИ

Боль — это синдром, о котором мало что известно. Исследования боли плохо финансируются, потому что их проводят малоисточников и дорого, особенно когда дело касается людей с разрушеными жизнями.

того, что человек, испытывая боль, теряет способность жить активно.

Запоследние 5 лет не было одобрено ни одного обезболивающего, которое бы имело новую цель воздействия. Необходимо разработать более глубоко осмыслить механизмы, которые на молекулярном уровне не снижают болевой порог (целью уменьшения травматизма), искают восприятие боли и вызывают самопривыкание. Это нужно, чтобы разработать лечение, способное предотвращать или потенциально устранять подобные нарушения, происходящие в нервной системе. Среди вопросов, требующих тщательного изучения, следующие:

проявляются ли воспалительная и нейропатическая боль обособленно или линакладываются друг к другу (7, 8); каким образом при отсутствии патологии первичной нервной системы возникает общая хроническая боль; какое значение для боли имеет наследственность, если по законам Менделея по этому поводу нет четкого объяснения (2, 9), и как происходит переход от острой к хронической боли. Так же ясно, каким образом поливозрастные люди могут влиять на восприятие боли.

Крайне важно выявить количественные биомаркёры, которые позволяют перевести больнее облегчение и связь катеретических моделей на языки человеческий. Чтобы ответить на все эти вопросы, необходимо разрабатывать новые модели проявления боли — модели естественные, а не надуманные — возникающие в ответ на инициирующие реакции, предлагать модели, которые наряду с функциональными учитывают органический ответ на боль, те, в которых оцениваются как аффективные, так и когнитивные составляющие боли.

Благодаря точному молекулярному фенотипированию моделей боли у животных и людей эти модели в конечном счете станут в высшей степени прогностически достоверными в отношении конкретных фенотипов человеческой боли.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВ

Хотя обезболивающие, которые воздействуют на гетероримерные, сопряженные с G-белком опиоидные рецепторы, вызывают запоры и угнетение дыхания, в ходе исследований, проведенных на мышах, выяснилось, что активация рецептора без связывания рецепторов с β-аррестином имела обезболивающий эффект и при этом ослабила негативное действие препаратов на дыхательную систему и ЖКТ. Подобные несимметричные лиганды сейчас находятся в процессе клинических

исследований (10). Доклинические исследования агонистов смешанных μ- и δ-опиоидных рецепторов, а также агонистов смешанных μ-рецепторов агонистов опиоидных рецепторов позволяют надеяться на то, что возможно лишить обезболивающие препараты их опасного потенциала, связанного со злоупотреблениями. (11).

В настоящем времени качественные альтернативы опиоидам используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), воздействующие на энзимы циклооксигеназы (ЦОГ).

Энзимы ЦОГ подавляются синтез простагландинов E₂ и простациклина (ПГ12), которые вызывают боль, активизируя нейроны на пути передачи болевых сигналов. ЦОГ-2 действует селективно, что снижает частоту побочных явлений со стороны ЖКТ.

Новейшие данные показывают, что синтез ПГ12, который является ингибитором агрегации тромбоцитов, расширяет сосуды, а такой эффект ЦОГ-2 может быть опасен для сердечно-сосудистой системы. Однако в ходе недавних клинических исследований выяснилось,

что эффективность НПВП может сохраняться долгое время, тогда как риск для сердечно-сосудистой системы снижается при воздействии на макрофагальную микросомальную синтазу простагландинов. Ниже энзимов ЦОГ (12). Хорошая новость заключается в том, что существуют объекты, лекарственно воздействующие на них и позволяющие снимать боль. Этим числе-

ния потенциал зависит от наработки кальциевого канала (такие, как Nav1.7 и Cav2.2), калиевые каналы, катионный

канал транзисторного рецепторного потенциала TRPV1, каннабиноидный рециптор типа 1, моторные аминокислотные рецепторы, фактор роста нервов, противовоспалительные цитокины (такие, как интерлейкин-6 и синтаза оксида азота), и энзимы, задействованные в синтезе тетрагидробиотерина (кофактор, участвующий в синтезе нескольких нейротрансмиттеров). Кроме того, что касается находящихся в разработке и использующихся обезболивающих, было полезно исследовать две другие области.

Есть необходимость понять природу реакции организма на плацебо (13), чтобы максимально использовать эти сведения. Методы, дополняющие прием обезболивающих препаратов, — акупунктура, йога, поведенческие и экспериментальные техники, а также медитация должны быть строго оценены, чтобы выяснить, действуют ли они только как плацебо или имеют еще какую-то ценность, и чтобы определить, эффективны ли они для конкретных пациентов.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ РЕАКЦИИ НА ПРЕПАРАТЫ

Главный вопрос состоит в том, как оценивать и анализировать различные реакции организма на препараты. Важно определить, какие процессы современных методами, исследования дистанционно-сборных данных могут быть объединены с изучением сенсорных нейронов, нейронов спинного мозга, таламических и кортикальных нейронов, которые извлечены из индуцированных плорипотентных стволовых клеток пациентов, испытывающих боль. Это позволит разделить больных на группы, основываясь на данных о молекулярном фенотипе их боли.

Подобный подход так же может анализировать изменчивость реакции организма, которые происходят из-за введения препаратов по отдельности и в комбинации. Изучение реакций на препараты подразделение пациентов на группы может помочь в основу исследований новых обезболивающих. Благодаря этим новым исследованиям можно было бы это чно оценивать аддитивный потенциал лекарственных реагентов на них.

Масштабные исследования, которые проводились на коммерческой основе, участники которых отбирались случайным образом, до настоящего времени не привнесли сведений о том, насколько опасны или полезны НПВП для конкретных людей. Чтобы понять, как проявляется боль на индивидуальном уровне, необходимо распознать биомаркёры, отвечающие за эффективность лекарств и вызывающие негативные реакции. Углубленная работа по фенотипированию должна дополниться масштабным сбором данных. Например, информация, полученная по методу краудсорсинга, или исследования электронных медицинских карт, которые находятся в банке генетической информации, могут использоваться для того, чтобы описать, как часто встречаются различные субфенотипы боли. Эти данные помогут определить, что является приоритетным в дальнейших исследованиях хивпланировании клинических испытаний.

ЦЕНАВСЕГО

Описанный научный план действий амбициозен и дорогостоящ, однако выполнить его необходимо, если мы хотим выбрать из углубляющегося опиоидного кризиса. Главная цель — разработка новых, невызывающих зависимостей обезболивающих препаратов, не может быть до стигнута лишь путем перераспределения средств из бюджета Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH). Вместо этого надо значительно увеличить вложения со стороны NIH, а также со стороны частных

инвесторов в исследования обезболивающих. Опийная эпидемия стала США примерно 80 млрд долларов (15), тогда как объем продажного опиоидного консигна составляет около 35 млрд долларов. Эти цифры, вероятно, увеличиваются несмотря на то, что осведомленность людей о существующем кризисе растет. К примеру, когда продажи опиоидов в США упали, владелец цыкомпании *Purdue Pharma*, производящей его, начали разрабатывать стратегии продвижения препарата за рубежом. За это компания была оштрафована в Соединенных Штатах. Мы предполагаем,

нижшатака. Минредполагаcem, что благодаря сотрудничеству общественности и частных лиц будет сформировано исследование я 10 млрд долларов, которое в течение последующих 5 лет будет уточняться НИИ поддержки инноваций, описанной в данной статье. Эти средства станут дополнением к миллиарду долларов, выделенному в соответствии с Законом о лекарствах XXI века на борьбу (в широком смысле) с опиоидной эпидемией.

Учитывая причину опиоидной эпидемии, фармацевтическая отрасль обязана перед общество вмнестивкладв решении проблемы. Иск, поданный Чикаго против производителей опиоидных препаратов в 2014 году, атакже соглашение, недавно заключенное с городом компанией Pfizer, являются доказательствами того, что индустрия несет некоторую юридическую ответственность за рекламные заявления, которые вводят потребителей в

заблуждение. Однако, даже если не брать в расчет юридическую ответственность, вложения с обеих сторон фармацевтических фирм в целом не только будут способствовать формированию положительной репутации, но и, вероятно, послужат финансовым интересам компаний, поскольку благодаря инвестициям на рынке могут появиться новые, не вызывающие зависимости обезболивающие препараты.

В сложившейся ситуации стоит читывать то, чему мы научились во время кризиса, связанного со СПИДом. Каки в случае с опиоидной эпидемии, во время того кризиса потребовалось вмешательство различных групп людей на мно гих уровнях — социальном, образовательном, культурном, медицинском, политическом и финансовом, чтобы не допустить ухудшения ситуации. Что касается распространения СПИ Да, това выделение значительных финансовых средств на использование и поддержку клинических, клинических популяционных исследований было связано с совместной работой активистов, политиков и ученых из академических кругов и промышленной сферы. Обнадеживает то, что это широкомасштабная стратегия, которая работала, смерть от СПИ Далее стала быть неизбежной, и он начал восприниматься как хроническое заболевание, которое можно достичь до хоро шо контролировать.

овать. Вдохновляет тот факт, что подобные инициативы принесли пользу не только США, но и всему здравоохранению в целом, поскольку позволили сдержать распространение СПИДа и облегчили медицинское и социальное бремя эпидемии для всего мира. Если мы хотим справиться с кризисом, нам необходимо, чтобы обе партии в Конгрессе, а также представители фармацевтической индустрии, академических кругов и сотрудники FDA поддержали масштабное вложение средств в изучение боли и ускоренную разработку новых, невызывающих зависимости обезболивающих средств, которые будут использоваться разумно и окажутся финансово доступными для потребителей. ■

ЛИТЕРАТУРА

1. V. H. Murthy, *JAMA*317, 133 (2017).
 2. N. D. Volkow, A.T. McLellan, *N. Engl. J. Med.*374, 1253 (2016).
 3. D. Winslow, "El Chapo and the Secret History of the Heroin Crisis," *Esquire Magazine*, 9 August 2016.
 4. W. Hauser et al., *Pain Manag.*6, 249 (2016).
 5. Institute of Medicine, *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research* (National Academies Press, Washington, DC, 2011).
 6. P. Skolnick, N. D. Volkow, *Neuron*92, 294 (2016).
 7. I. M. Chiu et al., *Nature*501, 52 (2013).
 8. K. M. Smith-Edwards et al., *eLife*5, e20527 (2016).
 9. Z. Trost et al., *Pain*156, 514 (2015).
 10. M. R. Bruchas, B. L. Roth, *Trends Pharmacol. Sci.*37, 279 (2016).
 11. N. Levy-Cooperman et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*359, 471 (2016).
 12. L. Chen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*111, 6828 (2014).
 13. R. L. Nahin et al., *Mayo Clin. Proc.*91, 1292 (2016).
 14. P. Tetreault et al., *PLOS Biol.*14, e1002570 (2016).

<http://stm.science.org/content/scitransmed/7/305/305ra145.full>
<http://stm.science.org/content/scitransmed/7/305/305ra145.full>
<http://stm.science.org/content/scitransmed/7/287/ra72.full>