

PAIN RESEARCH

Пришло время обезболивания, которое не вызывает зависимости

Глубокое изучение природы боли может помочь определить цели воздействия лекарств

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

В последнее время много написано о распространении случаев хронической боли (1), значительном увеличении числа рецептов опиоидов в Соединенных Штатах за последние 15 лет, сопутствующем росте физиологической и психологической зависимости от опиоидов и множении в четыре раза количества смертей от злоупотребления опиоидами. Хотя без них нельзя обойтись при лечении тройной боли, вызванной травмами, и биопалиативных пациентов, большинство опиоидов выписываются илисто матологами, или врачами общей практики для лечения боли, несвязанной со злокачественными опухолями. Опиоиды навязываются потребителям на рынках для лечения последней, несмотря на отсутствие научных доказательств в пользу того, что подобно лечению эффективно приводит к большему количеству недель (1). Наоборот, постоянное применение опиоидов само по себе может привести к возникновению боли. Большинство злоупотреблений (вероятно, 70%) связано с тем, что опиоиды принимают больные, которым они выписаны, а другие люди — это проблема использования препаратов не по назначению.

В Соединенных Штатах система здравоохранения ответила на этот кризис тем, чтобы были введены программы обучения для ациентов и врачей, назначающих лечение, предприняты попытки ограничить рекламу лекарственных препаратов со стороны фармацевтических компаний напрямую потребителям, и а Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медицинских изделий (Food and Drug Administration, FDA) США предложило Стратегию оценки и недопущения рисков [применения опиоидов] (COHR). К сожалению, COHR не лишены недостатков, что связано с неоднородностью данных (несуществование национальной системы отслеживания злоупотреблений опиоидами) и с тем, что на преодоление зависимости может уйти продолжительное время. Вызывающие зависимость препараты, такие как опиоиды, являются причиной вызывающих аддитивных аддитивных изменений и изменений в процессе эксп-

рессии геннов в областях мозга, которые отвечают за удовольствие. Запускается механизм формирования резистентности, привыкания, а также пристрастий и негативных эмоциональных реакций.

Этот механизм продолжает действовать еще долгое время после прекращения употребления опиоидов, что создает пощину для срыва (2).

Поскольку измерить эффективность применения подобных препаратов трудно, необходимо также иметь в виду возможные непредвиденные последствия их приема. К примеру, из-за легализации марихуаны, которая сегодня доступна примерно трети населения США для использования вне запрещенных или медицинских случаев для облегчения бо-



ли, наркотики снижены на героин и синтетический опиоид фентанил (3) и увеличили объемы их поставок. Кроме того, к этому их подтолкнуло также ужесточение ограничений, имеющиеся и имеющие целью не допустить уменьшение числа неоправданных назначений и выписывания опиоидов без необходимости. По этим причинам произошел переход на прием в результате выросли продажи героина, который в настоящее время является смешивают с фентанилом, и новые препараты с высокой степенью распространения зависимости от этих наркотических веществ наркотиков.

То, что в Европе по сравнению с США нет эпидемии злоупотребления опиоидами, объясняют различиями в практике

выписывания препаратов, отсутствием в Европе рекламы лекарств напрямую потребителям, ориентированностью на немедицинские подходы к лечению боли, большей социальной сплоченностью и тем, что в Европе существует более надежная система помощи безработным, поддерживаемая государством (4). Однако даже в Соединенных Штатах имеют местопоразительные различия в фиксируемых злоупотреблениях опиоидами и уровне смертности от них между соседними штатами и между разными группами населения.

FDA для нормализации ситуации пересмотрел систему маркировки лекарств, одобрил определенные составы препаратов в (в том числе: препараты; замедленного высвобождения высвобождения, чтобы снизить скорость, которую замедлено для задержки поступления наркотического вещества в мозг; уменьшения опиоидных препаратов — агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов; препаратов, защищенных от незаконного использования; инъекции бупренорфина в форме дено (замедленного высвобождения), которая используется для лечения зависимости), предложило образовательные инициативы и стало осуществлять сбор и хранение уничтожение неиспользованных медикаментов. FDA также собрал рабочую группу из сотрудников Национальной академии наук, инженерии и медицины.

Эта группа рассматривает вопрос о том, что при одобрении химических лекарственных препаратов необходимо учитывать не только их пользу 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 из-за высокого содержания препарата в одной таблетке, что может привести к злоупотреблениям.

Чтобы продвинуться в решении проблемы, описанные инициативы должны дополняться логичными средствами исследования боли и разработки по усовершенствованию обезболивающих препаратов (6). Особенно важно достичь более глубокого понимания природы б-

Примечание [N1]: Лучше - мишени

олиисе проявлений у пациентов, расширить ассортимент обезболивающих, не вызывающих зависимости, а также сместить фокус разработок лекарственных препаратов, например, развить персонализированные динамические схемы рационального обращения к медицинским препаратам применения лекарственных средств.

ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛИ

Боль — это синдром, о котором мало что известно. Исследования боли инно финансируются скупо, а поскольку боль распространена чрезвычайно широко, за эту проблему поэтому что их проведение является дорогостоящим, приходится дорого платить, в том числе разрушенными жизнями и утратой продуктивности. особенно когда дело касается людей с разрушенными жизнями.

того, что человек, испытывая боль, теряет способность жить активно. За последние 5 лет было одобрено одно обезболивающее, которое было новой целью-мишенью действия. Необходимо разоблачить глубокие механизмы, которые на молекулярном уровне снижают болевой порог (целью уменьшения травматизма), искажают восприятие боли и вызывают самопронизвольную боль, — это нужно, чтобы разработать лечение, способное предотвращать или потенциально устранять подобные нарушения, происходящие в нервной системе. Средств вопросов, требующих тщательного изучения, следующие: проявления и механизмы воспалительной и невоспалительной боли, обособленные механизмы развития или эти механизмы и как накладываются друг на друга (7, 8); как образом при отсутствии патологии и периферической нервной системы возникает обширно распространённая хроническая боль; каково значение для боли имеет наследственность, если нет четкой схемы по законам Менделя по этому поводу нет четкого объяснения (2, 9), и как происходит переход от острой боли трансформируется в хроническую хроническую боль. Также ясно, как образом поливозрастлияют на восприятие боли как взаимосвязь между соматической и психической. Крайне важно выявить количественные биомаркеры, которые позволяют применять результаты исследований на экспериментальных моделях у перевести больнее облегчение с языка теоретических моделей на язык человека каждого. Чтобы ответить на все эти вопросы, необходимо крайне важно разрабатывать новые модели проявления боли, прежде всего спонтанной, а не индуцированной — модели естественные, а не искусственные — возникающие в ответ на естественные реакции в сильными раздражителями, которые позволили бы предлагать модели, которые наряду с учетом функциональным функциональным учитывают органический ответ на боль, те, которых оцениваются как в том числе эффективные и неэффективные, — так и когнитивные когнитивную составляющую боли.

Благодаря точному молекулярному фенотипированию моделей боли у животных и людей ежедневно моделирование конечного счета станут в высшей степени прогностически достоверными в отношении конкретных фенотипов человеческой боли.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВ

Хотя обезболивающие,

которые воздействуют на гетеротримерные, сопряженные с G-белком опиоидные рецепторы, вызывают запоры и угнетение дыхания, в ходе исследований, проводившихся на мышах, выяснилось, что активация рецептора без связывания рецепторов с β -аррестином имела обезболивающий эффект и при этом ослабила негативное воздействие препаратов на дыхательную систему и ЖКТ. Подобные несимметричные лиганды сейчас находятся в процессе клинических исследований (10). Доклинические исследования смешанных агонистов смешанных μ - и δ -опиоидных рецепторов, а также смешанных агонистов смешанных μ -рецепторов и антагонистов опиоидных рецепторов возможны надеяться на то, представляют многообещающим и возможно лишь план разработки обезболивающих обезболивающих препаратов — препаратов, лишенных способности вызывать зависимость и их определённого потенциала, связанного с ее злоупотреблениями. (11). В настоящее время чаще всего в качестве альтернативы опиоидам по умолчанию используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), воздействующие на энзимы ферменты циклооксигеназы (ЦОГ). Энзимы ЦОГ подавляют синтез простагландина в (ПГ) e_2 и интермедиатора (ПГ 12), которые вызывают боль, активизируя нейроны на пути передачи болевых сигналов. ЦОГ-2 действует селективно и вызывает что еже чаще побочных явлений со стороны ЖКТ. Несмотря на то, что все равно подавляет синтез ПГ 12 и ПГ 2 , который является ингибитором агрегации тромбоцитов и расширяет сосуды, а такой эффект ЦОГ-2 что может быть еже опасно для сердечно-сосудистой системы. Однако в недавних доклинических исследованиях выяснилось, что можно сохранить эффективность НПВП могут сохранять еже в то же время, тогда как одновременно снизили риск для сердечно-сосудистой системы, если ни какая при воздействовать на макрофагальную микросомальную синтазу простагландина Е, находящуюся в каскаде синтеза простагландинов ниже энзимов ЦОГ (12). Хорошая новость заключается в том, что существуют объекты лекарственно-воздействующие на некоторые на на не позволяет иметь боль обнаружены новые возможные мишени для действия обезболивающих препаратов. Этот в том числе потенциал зависит от ионных каналов натриевого и кальциевого каналов (такие, как Nav1.7 и Cav2.2), кальциевых каналов, катонных каналов транзисторных рецепторных и ионных рецепторов TRPV1,

каннабиноидный рецептор типа 1, могут быть аминокислотные рецепторы возбуждающих аминокислот, фактор роста нервов, противовоспалительные цитокины (такие, как интерлейкин-6 и NO-синтаза оксида азота), и энзимы ферменты, задействованные в синтезе тетрагидробиоптерина (кофактора, участвующий участвующего в синтезе нескольких нейротрансмиттеров и ромелиаторов). Кроме того, что касается одна находящаяся в разработке и используемых обезболивающих, — было бы полезно исследовать две два другие объекта аспекта, касающихся как новых, так и уже существующих обезболивающих препаратов. Без этого невозможно понять природу и эффект и организма эффекта плацебо (13), чтобы максимально использовать эти исследования. Во вторых, нужно тщательно исследовать немедикаментозные дополнительные метода обезболивания — Методы, дополняющие прием обезболивающих препаратов, — акупунктура, йога и йогу, когнитивно-поведенческие психологические терапию и практики, направленные на формирование осознанных интегральных техники, атак же медитация должны быть тщательно оценены и использованы только как плацебо или имеют еще какую-то ценность, и чтобы определить, эффективны ли они для конкретных пациентов.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВАРИАбельность РЕАКЦИИ НА ПРЕПАРАТЫ

Главный вопрос состоит в том, как ценить и анализировать различную различную и реакцию реакции организма пациента на препараты. В длительности и решения можно объединить мультиномика мультиномика, визуализация внутренних процессов современными методами методы визуализации, исследования дистанционно собранных данных могут быть объединены с изучением сенсорных нейронов, нейронов спинного мозга, таламических таламуса и кортикальных нейронов головного мозга, которые изучены получены из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов, испытывающих боль. Это позволит разделить больных на группы провести стратификацию пациентов по основываясь на данных о их молекулярном фенотипе фенотипу и боли. Подобный подход так же может анализировать изменчивость вариабельность реакции на лекарства и возможные сбои в работе организма, которые происходят из-за введения препаратов по отдельности и в комбинации. Изучение реакций на препараты и разделение пациентов на группы Такой анализ и стратификация могут улучшить

Отформатировано: Отступ: Первая строка: 0,39 см

Отформатировано: Русский (Россия)

Отформатировано: Русский (Россия)

Отформатировано: Русский (Россия)

в основу исследований поиска новых обезболивающих. Благодаря этим новым исследованиям можно было бы более точно оценивать аддиктивный потенциал лекарственных веществ, способность препаратов вызывать зависимость и нежелательные реакции организма на них.

Масштабные рандомизированные исследования, которые проводились на коммерческой основе участниками которых отбирались случайным образом финансируемые фармацевтическими компаниями, до настоящего времени их пор не принесли сведений о том, насколько опасны или полезны НПВП для конкретных людей. Чтобы понять, как проявляется боль на индивидуальном уровне, необходимо распознать биомаркеры, отвечающие за эффективность лекарств и вызывающие негативные

реакции. Углубленная работа по фенотипированию должна дополняться масштабным сбором данных. Например, для того, чтобы описать, как часто встречаются различные субфенотипы боли, может использоваться информация, полученная методом краудсорсинга, или сведения из электронных медицинских карт, которые находятся в приватных киобанке — банк генетической информации, могут использоваться для того, чтобы описать, как часто встречаются различные субфенотипы боли. Эти данные помогут определить, что является приоритетным в дальнейших исследованиях в планировании — разработке дизайна клинических испытаний.

ЦЕНА ВСЕГО ПРОСА

Оннеанный описанный грандиозные научные планы действенны и амбициозны, дорог и в осуществлении, однаковыполнить его не необходимо, если мы хотим выработать из углубляющего себя опиоидного кризиса. Главная цель — разработка новых, невызывающих зависимости обезболивающих препаратов, которые бы до стигнули алишпуть перераспределения средств из бюджета Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH). Вместо этого надо значительно увеличить вложения с его стороны финансирования NIH, а также с его стороны привлечь частных инвесторов в исследования обезболивающих препаратов. Опиоидная эпидемия опиоидной зависимости уже обошла с ее пика США примерно в 80 млрд

долларов (15), тогда как объем продаж одного экентонина — оксикодона составляет около 35 млрд долларов. Эти цифры, вероятно, увеличатся несмотря на то, что осведомленность людей о существующем кризисе растет.

К примеру, когда продажи экентонина оксикодона в США упали, владельцы компании Purdue Pharma, производящего, начали разрабатывать стратегию продвижения препарата зарубежом. Зато компания была оштрафована в Соединенных Штатах. Мы предполагаем, что благодаря сотрудничеству общественности и частных лиц удастся собрать на исследования 10 млрд долларов, которые в течение последующих 5 лет будут расходоваться на поддержку научных инициатив, описанных в данной статье. Эти средства станут дополнением к миллиарду долларов, выделенному в соответствии с Законом о лекарстве в течение 10 лет на борьбу с опиоидной эпидемией и опиоидной зависимости.

Учитывая причины опиоидной эпидемии опиоидной зависимости, фармацевтическая отрасль обязана перед обществом вложить средства в решение проблемы. Иск, поданный Чикаго против 5 производителей опиоидных препаратов в 2014 году, атака соглашения, недавнее заключение города с компанией Pfizer, является доказательством в пользу того, что индустрия производителей могут нести некую юридическую ответственность за рекламные заявления, которые вводят потребителей в заблуждение. Однако, даже если не брать в расчет юридическую ответственность, вложения с стороны фармацевтических фирм в целом только будут способствовать формированию их положительной репутации, но и, вероятно, послужат финансовым интересам компаний, некоему — благодаря инвестициям — на рынке — могут появиться создавая рынок для новых, не вызывающих зависимости обезболивающих препаратов.

В сложившейся ситуации стоит учитывать, чему мы научились во время извлечения уроков из кризиса, связанного со СПИДом. Каки в случае опиоидной — эпидемии опиоидной зависимости, во время того кризиса потребовалось

вмешательство различных заинтересованных групп людей на многих уровнях

социальном, образовательном, культурном, медицинском, политическом и финансовом, чтобы не допустить ухудшения ситуации. Что касается распространения СПИДа,

то выделение значительных финансовых средств в их использование на поддержку клинических, клинических и популяционных исследований было связано с совместной работой активистов, политиков ученых из академических кругов и промышленной сферы.

Обнадеживает то, что это широкомасштабная стратегия работала, смерть от СПИДа означает уже не верную смерть, а не стала бы неизбежной, не начал военным — как хроническое заболевание, которое можно достаточно хорошо контролировать. Вдохновляет тот факт, что подобные инициативы принесут пользу олько США,

но и всему здравоохранению в целом, поскольку позволили сдержать распространение СПИДа и облегчили медицинское социальное бремя этой болезни для всего мира. Если мы хотим справиться с кризисом, нам необходимо, чтобы обе партии в Конгрессе, атаке представители фармацевтической индустрии, академических кругов и сотрудники FDA подержали 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, "EiChapo and the Secret History of the Heroin Crisis," *Esquire Magazine*, 9 August 2016.
4. W. Hauser et al., *Pain Manag.* 6, 249 (2016).
5. I. 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. Nahinet et al., *Mayo Clin. Proc.* 91, 1292 (2016).
14. P. Tetreault et al., *PLOS Biol.* 14, e1002570 (2016).

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