

## PAINRESEARCH

# Пришло время обезболивания, которое не вызывает зависимости

Глубокоизучениеприродыболиможетпомочьопределитьцеливоздействиялекарств

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

В последние времена много написано о распространении случаев хронической боли (1), значительно увеличении числа рецептов на опиоиды в Соединенных Штатах за последние 15 лет, сопутствующем росте физиологической и психологической зависимости от опиоидов и умножении в четыре раза количества смертей от злоупотребления опиоидами. Хотя без них нельзя обойтись при облегчении острой боли, вызванной травмами, боли у паллиативных пациентов, боли томологами, или врачами общей практики для лечения боли, несвязанной с опухолью. Опиоиды вызывают потребность в них на рынке для лечения последней, несмотря на отсутствие научных доказательств в пользу того, что подобно лечению эффективно проводит больше 12 недель (1). Наоборот, постоянное применение опиоидов само по себе может привести к возникновению боли. Большинство злоупотреблений (вероятно, 70%) связано с тем, что опиоиды принимают не по назначению.

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

которые отвечают за удовольствие. Запускается механизм формирования резистентности, привыкания, эмоциональных реакций.

Этот механизм продолжает действовать еще долгое время после прекращения употребления опиоидов, что создает почву 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, 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. Поэтим причинам произошел переход на прием героина, который все чаще смешивается с фентанилом, и повысился уровень зависимости от этих наркотических средств.

То, что в Европе по сравнению с США нет эпидемии злоупотребления опиоидами, объясняют различия в практике выписывания препаратов, отсутствии в Европе рекламы лекарств напрямую потребителям, ориентированностью на медицинские подходы в лечении боли,

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

FDA для нормализации ситуации пересмотрела систему маркировки лекарств, одобрила 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 собрал рабочую группу из сотру-

дников Национальных академий наук, инженерии и медицины. Эта группа рассматривает вопросы о том, что при одобрении новых лекарственных препаратов необходимо учитывать не только их пользу и риск 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 злоупотреблениям.

Чтобы продвинуться в решении проблемы, описанные инициативы должны дополняться вложением средств в исследование боли и в разработке по усовершенствованию обезболивающих препаратов (6). Особенно важно достичь более глубокого понимания природы боли и ее проявления у пациентов, расширить ассортимент обезболивающих, не вызывающих зависимости, а также сместить фокус в разработку лекарств на тщательный анализ разнообразных реакций на препараты, например, развить персонализированные динамические схемы

рационального обращения с медикаментами.

## **ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛИ**

Боль — это синдром, о котором мало что известно. Исследования боли плохо финансируются, потому что их проводится мало и стоят дорого, 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 имело новую цель воздействия. Необходимо гораздо более глубоко осмыслить механизмы, которыми на молекулярном уровне снижают боль евой порог (с целью уменьшения травматизма), искажают восприятие боли и вызывают самопривольную боль, — 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 накладываются друг на друга (7, 8); каким образом при отсутствии патологии и гиперической нервной системы возникает обостренная хроническая боль; каково значение для боли имеет наследственность, если по законам Менделя по этому поводу нет четкого объяснения (2, 9), и как происходит переход от острой к хронической боли. Также не ясно, каким образом поливозрастлияют на восприимчивость боли как вавзаимосвязь между соматической и висцеральной болью. Крайне важно выявить количественные биомаркеры, которые позволят перевести боль в более объективный язык теоретических моделей на язык человеческий. Чтобы ответить на все эти вопросы, необходимо разрабатывать новые модели проявления боли — модели естественные, а не надуманные — возникающие в ответ на естественные реакции, предлагать модели, которые наряду с функциональным учитывают и 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 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  $\beta$ -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 агонистов смешанных  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов, а также агонистов смешанных  $\mu$ -рецепторов агонистов-опиоидных рецепторов позволяют надеяться на то, что возможно лишь обезболевательные препараты их опасного потенциала, связанного со злоупотреблениями. (11). В настоящее время в качестве альтернативы опиоидам используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), воздействующие на энзимы циклооксигеназы (ЦОГ). Энзимы ЦОГ подавляют синтез простагландинов  $E_2$  и простаглицина (ПГ<sub>12</sub>), которые вызывают боль, активизируя нейроны на пути передачи болевой информации. ЦОГ-2 действует селективно, что снижает частоту побочных явлений в состоянии ЖКТ. Новое же время на подавляет синтез ПГ<sub>12</sub>, который является ингибитором агрегации тромбоцитов и расширяет сосуды, а такой эффект ЦОГ-2 может быть опасен для сердечно-сосудистой системы. Однако в ходе недавних доклинических исследований выяснилось, что эффективность НПВП может сохраняться даже в долгосрочном периоде, тогда как риск для сердечно-сосудистой системы снижается при воздействии на макрофагальную микросомальную синтазу простагландина Е ниже энзимов ЦОГ (12). Хорошая новость заключается в том, что существуют объекты, лекарственно воздействуют на которые потенциально позволяют снимать боль. Это в том числе потенциалы зависимых натриевых каналов, калиевых каналов, катионный канал транзисторных рецепторных потенциалом TRPV1, каннабиноидный рецептор типа 1, моторные аминокислотные рецепторы, фактор роста нервов, противовоспалительные цитокины (такие, как интерлейкин-6 и синтеза оксида азота), и энзимы, задействованные в синтезе тетрагидробиоптерина (кофактор, участвующий в синтезе нескольких нейротрансмиттеров). Кроме того, что касается находящихся в разработке существующих обезболивающих, было бы 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 ментальные 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 различную реакцию организма на препараты. В его решении мультиномика, визуализация в тренных процессах современными методами, исследования дистанционно собранных данных могут быть объединены с изучением сенсорных нейронов, нейронов спинного мозга, таламических и кортикальных нейронов, которые извлечены из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов, испытывающих боль. Это позволит разделить больных на группы, основываясь на данных о молекулярном фенотипе их боли. Подобный подход также может анализировать изменчивость реакции на лекарства в возможных сферах работы организма, которые происходят из-за введения препаратов по отдельности и в комбинации. Изучение реакций на препараты и подразделение пациентов на группы могут лечь в основу исследований новых обезболивающих. Благодаря этим новым исследованиям можно было бы более точно оценивать аддиктивный потенциал лекарств и нежелательные реакции организма на них. Масштабные исследования, которые проводились на коммерческой основе и участники которых отбирались случайным образом, до настоящего времени 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, информация, полученная по методу краудсорсинга, или сведения из 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 и планировании клинических испытаний.

### ЦЕНА ВСЕГО

Описанный научный план действий амбициозен и дорог в осуществлении, однако выполнить его необходимо, если мы хотим обратиться к углубляющемуся опиоидному кризису. Главная цель по разработке новых, не вызывающих зависимости обезболивающих препаратов не может быть достигнута лишь путем перераспределения средств из бюджета Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH). Вместо этого надо значительно увеличить вложения с стороны NIH, а также с стороны частных

инвесторов исследования обезболивающих. Опиоидная эпидемия стоила США примерно 80 млрд долларов (15), тогда как объем продаж опиоидов составил около 35 млрд долларов. Эти цифры, вероятно, увеличатся несмотря на то, что осведомленность людей о существующем кризисе растет. К примеру, когда продажи оксикодона в США упали, владельцы компании Purdue Pharma, производящей его, начали разрабатывать стратегию продвижения препарата за рубежом. 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 NIH на поддержку инициатив, описанных 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 причины опиоидной эпидемии, фармацевтическая отрасль обязана перед обществом внести вклад в решение проблемы. Иск, поданный Чикаго против 5 производителей опиоидных препаратов в 2014 году, а также соглашение, недавно заключенное с городом компанией Pfizer, являются доказательством того, что индустрия несет некоторую юридическую ответственность за рекламные заявления, которые вводят потребителей в

заблуждение. Однако, даже если брать в расчет юридическую ответственность, вложения со стороны фармацевтических фирм в целом не только будут способствовать формированию их 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 учитывать то, чему мы научились во время кризиса, связанного со СПИДом. Как в случае опиоидной эпидемии, во время того кризиса потребовалось вмешательство различных 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 и их использование на поддержку клинических, клинических и популяционных исследований было связано с совместной работой активистов, политиков и ученых из академических кругов и промышленной сферы. Обнадуживает то, что это широкомасштабная стратегия сработала, смертность СПИДа перестала быть неизбежной, и он начал восприниматься как хроническое заболевание, которое можно достаточно хорошо контролировать

овать. Вдохновляет тот факт, что подобные инициативы принесут пользу не только США, но и всему здравоохранению в целом, поскольку позволили сдержать распространение СПИДа и облегчили медицинское и социальное бремя этой болезни 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 подержали масштабное вложение средств в изучение боли и ускоренную разработку новых, не вызывающих 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. Nahinet et al., *Mayo Clin. Proc.* 91, 1292 (2016).
14. P. Tetreault et al., *PLOS Biol.* 14, e1002570 (2016).

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