

ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

PERSONALIZED MEDICINE IN PAIN MANAGEMENT

**E. Golubenko
E. Silina
A. Orlova**

Summary. The effectiveness and specificity of modern analgesics are insufficient. Studies of genetic polymorphisms associated with pain syndromes and the metabolism of drugs foreshadow a new therapeutic approach with targeted analgesia and fewer side effects. The purpose of this work is to assess the association of the patient's genetic profile and its response to perception, the onset of pain and the therapeutic response to analgesics.

Keywords: pain syndrome, targeted analgesia, genetic profile, pain pharmacogenetics, opioid analgesics, antiepileptic drugs, cyclic antidepressants.

Голубенко Екатерина Олеговна

ФГБОУ ВО Первый московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский университет)
kate.akorova@yandex.ru

Силина Екатерина Владимировна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Первый московский
государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет)
silinaekaterina@mail.ru

Орлова Александра Сергеевна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО Первый московский
государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет)

Аннотация. Несмотря на достижения здравоохранения, существующие на сегодняшний день анальгетики не всегда обладают достаточной специфичностью и эффективностью в отношении пациента. Исследования генетических полиморфизмов, связанных с болевыми синдромами и метаболизмом лекарственных средств, предвещают новый терапевтический подход с целевым обезболиванием и меньшим количеством побочных эффектов. В данной связи цель настоящей работы — провести оценку ассоциации генетического профиля пациента и его реакции на восприятие, возникновение боли и терапевтического ответа на анальгетики.

Ключевые слова: болевой синдром, целевое обезбоживание, генетический профиль, фармакогенетика боли, неопиоидные анальгетики, опиоидные анальгетики, противоэпилептические препараты, циклические антидепрессанты.

Введение.

Согласно определению экспертов Международной ассоциации по изучению боли, боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения [3]. Несмотря на негативизм, боль является одним из главных компонентов защитной системы, проявляя реакции организма, мобилизующие различные функциональные системы для его защиты от воздействия патогенного фактора. Однако при определённых условиях, боль, сыграв свою информационную роль, становится частью патологического процесса, нередко более опасного, чем вызвавшее её повреждение. Длительная боль сопровождается изменением физиологических параметров (артериальное давление, ЧСС, вегетативные, гормональные изменения и др.), что, в свою

очередь, нарушая гомеостаз, приводит к расстройству функций и систем органов, порождая, таким образом, порочный круг развития различных заболеваний — «болевого болезни» [4].

Формирование боли можно разделить на 4 последовательных этапа: 1) Инициация и восприятие боли, болевое раздражение; 2) Передача боли от болевых рецепторов по нервным окончаниям распространяется к спинному и головному мозгу; 3) Преобразование боли; 4) Осознание боли в головном мозге, который воспринимает болевой сигнал и анализирует его. Важная роль в этом процессе отводится антиноцицептивной системы, с которой связан индивидуальный порог болевой чувствительности.

Каждый из этапов является мишенью для фармакологического воздействия на боль, которую, как извест-

Таблица 1. Белки, экспрессия генов которых участвует в уменьшении интенсивности боли.

COMT	Катехол-О-метилтрансфераза
GCH1	Гуанозинтрифосфат — циклогидролаза1
MC1R	Меланокортин-1 рецептор
TRPV1	Рецептор транзиторного катионного потенциала
OPRM1	m-опиоидный рецептор

Таблица 2. Участки хромосом, ассоциированные с возникновением боли и зависимости от анальгетиков

Участок хромосомы 5p15.2	Ассоциирован с 30% возникновения хронических болей
Участок хромосомы 1p31	Ассоциирован с болями в тяжелых стадиях остеоартрита
Гены, кодирующие серин / треонин протеинкиназы	Коррелируется с увеличением частоты возникновения послеоперационных болей
Участки хромосом 2q33–2q34	Стойко связаны с необходимостью назначения послеоперационных опиоидных анальгетиков
Метаботропные глутаматные рецепторы mGluR6 и mGluR8, ядерный рецептор NR4A2	Доказано участие в возникновении героиновой зависимости
Гены метаболических путей кальция и калия	Множественные ассоциации с опиоидной зависимостью

но, терпеть нельзя. Однако несмотря на достижения здравоохранения, существующие на сегодняшний день анальгетики не всегда обладают достаточной специфичностью и эффективностью в отношении пациента. Исследования генетических полиморфизмов, связанных с болевыми синдромами и метаболизмом лекарственных средств, предвещают новый терапевтический подход с целевым обезболиванием и меньшим количеством побочных эффектов [3].

В данной связи **цель** настоящей работы — провести оценку ассоциации генетического профиля пациента и его реакции на восприятие, возникновение боли и терапевтического ответа на анальгетики.

Фармакогенетическую терапию болевых синдромов можно разделить на два аспекта: генетическая основа чувствительности к боли и генетические особенности эффективности анальгезии [15].

Генетическая основа чувствительности к боли

Индивидуальная чувствительность и переносимость болевого синдрома связана с множеством причин. Одной из основных является генетические вариации, влияющие на восприятие боли, включая определяемые ими различные механизмы ноцицептивной, невропатической и висцеральной боли. Это означает, что в будущем значительно повысить эффективность лечения может подбор препарата и его дозы в зависимости от генотипа пациента [5].

Возраст, пол, тяжесть патологии, окружающая среда, уровень активности и внимания, адекватность циркад-

ного ритма, дистресс — факторы, которые объясняют некоторые различия в восприятии боли. Например, фибромиалгия, головные боли напряжения, синдром раздраженного кишечника являются функциональными болевыми состояниями. В то же время, далеко не все болевые синдромы могут быть объяснены вышеперечисленными причинами. Сегодня все шире признается, что сложные взаимодействия генетических и экологических факторов могут формировать индивидуальные особенности обработки и восприятия боли [9]. Ожидается, что генетические исследования прольют свет на то, почему боль сохраняется у некоторых пациентов и проходит у других после одинакового повреждения тканей и лечения [13].

На сегодняшний день выделено 200 генов-кандидатов, которые могут участвовать в восприятии и обработке боли. Эти гены могут кодировать цитокины (IL6, IL10, TNF), ферменты (COMT, GCH1, CYP2D6), ионные каналы (KCNK1, CACNG2), рецепторы (OPRM1, ADRA2, DRD2), белки-транспортёры (DAT1, 5HTT, ABCB1) и др. Интересно, что экспрессия некоторых из этих 200 генов уменьшает интенсивность боли [17]. В табл. 1 представлены примеры таких веществ.

Сегодня определены участки хромосом, экспрессия генов которых может влиять на возникновение и интенсивность боли, а также формирование зависимости от анальгетиков [17] (табл. 2).

В качестве примера рассмотрим наличие генетического компонента в возникновении нескольких распространенных заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом.



Рис. 1. Схематичное представление концепции «Адаптация дозы на основе фармакогенетики»

Мигрень

Доказано X-хромосомное наследование мигрени, в частности, в локусе хромосомы Xq24–28. Это заболевание действительно чаще встречается у женщин (17,1%), чем у мужчин (5,6%). Но выявлено также и некоторое количество локусов, локализованных в соматических хромосомах: 8q22.1, 2q37.1, 12q13.3, 1p36.32.34. Известно также, что мигрень с аурой чаще встречается у женщин, тогда как мигрень без ауры — у мужчин, что демонстрирует разнонаправленное проявление одного и того же болевого синдрома у разных полов [16]

Дорсопатия

Боль в пояснице является широко распространенной проблемой. Причин много, но чаще всего основную роль отводят механическим факторам, которые приводят к дегенерации позвоночника и межпозвоночных дисков. В исследованиях последних лет выяснено, что важны также генетические и биохимические механизмы. В частности, определенный полиморфизм аллеля Trp2 COL9A2, кодирующий α2 цепь коллагена IX, связан с 4-кратным увеличением риска развития дегенеративной болезни межпозвоночного диска и формированием грыж [7]. Кроме того, для генов, связанных с возникновением и восприятием боли, была выявлена высокая конкордантность в монозиготных по сравнению с дизиготными близнецами, что соответствует до 68% наследуемости для боли в пояснице и до 58% при боли в шее.

Фибромиалгия

Фибромиалгии (ФМ) характеризуются диффузными мышечно-скелетными болями и наличием тендерных точек. Страдают примерно 2% населения; женщины более восприимчивы, чем мужчины. Исследования показывают, что ФМ более распространены в определенных семьях, чем в разнородной популяции. Существует ряд доказательств того, что ФМ является аутосомно-доминантным расстройством. Ассоциация гена этого заболевания с человеческим лейкоцитарным антигеном подтверждается исследованиями, проведенными в 40 семьях с ФМ. Полиморфизм T102C гена серотонинового рецептора 5-HT_{2A} может способствовать снижению порога восприятия боли. Гены, затронутые в патогенезе фибромиалгии: транспортера серотонина (SLC6A4), интерлейкин-1 (IL1RN), меланокортин-1 (MC1R), гены (IL6 и TNF-α), ген катехол-О-метилтрансферазы [11].

Генетические особенности эффективности анальгезии

Существует несколько способов воздействия на фармакогенетику боли: через ферменты метаболизма лекарственного средства; опиоидные или другие рецепторы болеутоляющих средств; транспортные системы; структуры, участвующих в восприятии и обработке боли [3,4,5]. При этом реакция на анальгетики варьирует в широких пределах. Изменчивость клинического эффекта у различных групп пациентов подчеркивает необходимость проводить фармакогенетические тесты перед на-

значением препарата. В данной связи концепция «Адаптация дозы на основе фармакогенетики» [16] является чрезвычайно перспективной (рис. 1).

Ферменты метаболизма, влияющие на фармакогенетику боли

Метаболизм препаратов и других ксенобиотиков часто разделяется на несколько фаз. Ферменты фазы I отвечают за химические модификации препаратов. Они включают такие вещества, как цитохром P450 (CYP), цитохром b5 и никотинамидадениндинуклеотидфосфат, P450 редуктазы. Ферменты фазы II участвуют в конъюгации активных метаболитов (S-трансферазы глутатиона, арилсульфатаза и уридинглюкуронозил-трансфераза) [9].

Печеночные цитохромы являются мультигенным семейством ферментов, которые играют критическую роль в метаболизме многих лекарственных средств. При этом каждый изотип цитохрома демонстрирует восприимчивость к индукции и ингибированию определенных экзогенных химических веществ. Один из наиболее распространенных цитохромов, вовлеченных в метаболизм лекарственных средств, представляет собой цитохром P450, семейство 2, подсемейство D, 6 (CYP2D6). Скорость его метаболизма может различаться в 100 раз между аллельными вариантами, выраженными в разных этнических группах. Например, примерно 10% населения Кавказа несет аутосомно-рецессивный признак, который приводит к низкой функциональности этого пептида. Пациенты, гомозиготные по этому варианту, известны как «медленные» метаболизаторы. Они могут иметь либо более высокий риск неблагоприятных побочных эффектов из-за передозировки препарата, либо отсутствие лекарственной эффективности из-за плохой трансформации пролекарства в активный метаболит. Напротив, в ультрабыстрых метаболизаторах амплификация гена CYP2D6 коррелирует с повышенной ферментативной активностью и ультрареактивным метаболизмом, что может снизить оптимальную дозировку [10].

Рассмотрим влияние генетического профиля пациента на фармакогенетику боли на примере M-опиоидного рецептора (OPRM1) — основной сайт связывания опиоидных препаратов. Он является трансмембранным белком, который принадлежит к семейству родопсинов. Передача сигналов M-опиоидных рецепторов в нисходящем направлении осуществляется через взаимодействие с гетеротримерными G-белками.

Более 100 генетических полиморфизмов были обнаружены в гене OPRM1. Наиболее распространенный и изученный — нуклеотидный полиморфизм rs1799971, который расположен в экзоне 1. Он приводит к замене

аденозина (A) на гуанозин (G). Было обнаружено, что полиморфизм связан с эффектами опиоидных препаратов. Функциональное исследование показало, что создается новый сайт метилирования. В результате подавляется увеличение уровня экспрессии OPRM1, что, как правило, происходит после длительного применения опиоидов. Пациенты с таким полиморфизмом могут извлечь выгоду из k-агониста, такого как бупренорфин вместо m-агониста, такого как морфин. В зависимости от этнической принадлежности полиморфизм может быть обнаружен в пропорции от 2% до почти 50% [11].

Неопиоидные анальгетики

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу неопиоидных анальгетиков, используемых для лечения острой или хронической боли. Их применение ограничено всем известными побочными эффектами, включая желудочно-кишечные кровотечения и сердечно-сосудистые осложнения после длительного приема. Доказано, что полиморфизмы CYP2C9 может играть значительную роль в эффективности и токсичности традиционных НПВП. Для НПВП, используемых в качестве анальгетиков, лечение должно начинаться с половины самой низкой рекомендованной дозы для «медленных» метаболизаторов, чтобы избежать неблагоприятных осложнений [13].

Циклические антидепрессанты в качестве ко-анальгетиков

Циклические антидепрессанты подавляют депрессию, регулируя уровни нейротрансмиттеров в мозге. В настоящее время основная проблема лечения трициклическими антидепрессантами — их узкий терапевтический спектр, что приводит к их замене другими антидепрессантами, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Однако из-за значительной эффективности циклических антидепрессантов для лечения боли, их часто используются в качестве «ко-анальгетиков» в лечение хронической боли, особенно нейропатической и профилактики мигрени. Некоторые из наиболее часто встречающихся amitриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, доксефин, кломипрамин и протриптилин. Мапротилин и амоксапин являются более новыми соединениями.

Циклические антидепрессанты активируются в печени после гидроксирования CYP2D6 и деметилирования CYP2C19.62 CYP2D6. «Медленные» метаболизаторы имеют более высокие концентрации циклических антидепрессантов в плазме, чем «экстенсивные» метаболизаторы, а значит риск побочных эффектов для них наиболее высок. Поэтому «медленные» метаболизаторы должны снизить дозу на 60%, чтобы избежать аритмии

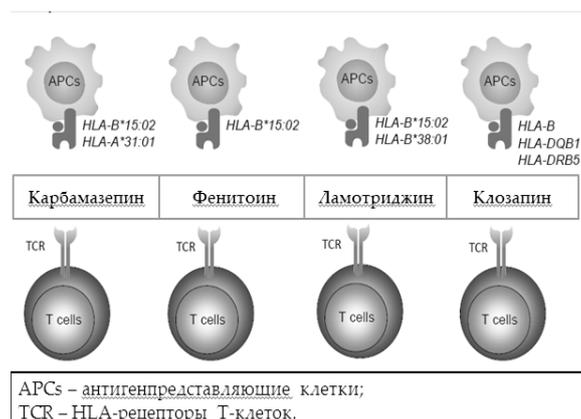


Рис. 2. HLA-ассоциация лекарственно-индуцированной цитотоксичности.

и миелосупрессии. У «ультрабыстрых» метаболизаторов, напротив, наблюдаются более низкие концентрации лекарственного средства и менее эффективный терапевтический ответ. [15]

Противоэпилептические препараты обычно назначают при эпилепсии или для лечения некоторых психических расстройств. Эти ЛС, в частности карбамазепин, трилептал, ламотриджин, габапентин и топирамат, также могут быть использованы для лечения некоторых болей, таких как постгерпетическая невралгия, фибромиалгия, профилактика мигрени. Однако противосудорожные средства часто являются причиной кожных побочных эффектов. Спектр их варьируется от экзантемы до опасных для жизни тяжелых реакций, таких как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса Джонсона (смертность до 35%). Эти опасные для жизни состояния нельзя было предсказать и предотвратить до недавнего продвижения фармакогеномики и обнаружения сильной ассоциации между аллелем HLA (HLA-B*15:02) и индуцированным карбамазепином токсическим эпидермальным некролизом [8].

Сильная генетическая ассоциация предполагает непосредственное участие HLA в патогенезе гиперчувствительности к препарату. Было показано, что такая молекула HLA приводит к клональному расширению и активации цитотоксических T-клеток CD8. Фармакогеномическое исследование также идентифицировало необычную форму гранулизына, секретируемую этими цитотоксическими T-лимфоцитами и NK-клетками, ответственных за быструю кератиноцитарную смерть при токсическом эпидермальном некролизе.

Высокая чувствительность и специфичность генетических маркеров обеспечивает правдоподобную основу для разработки тестов с целью выявления лиц, подверженных риску гиперчувствительности к данным лекарственным средствам. Большое проспективное

исследование показало, что скрининг на эти типы HLA до назначения карбамазепина может эффективно снизить заболеваемость индуцируемым карбамазепином токсическим эпидермальным некролизом. Применение генотипирования HLA-B*15:02 в качестве инструмента для скрининга в настоящее время рекомендуются группам высокого риска, принимающим карбамазепин многими регулирующими органами по всему миру, включая США, Тайланд, Гонконг и Сингапур. Эта генетическая ассоциация, хотя и слабее, также была обнаружена с фенитоином и ламотриджином [8] (рис. 2).

Клозапин и HLA-ассоциированный индуцированный клозапином агранулоцитоз

Клозапин является антипсихотическим средством второго поколения, которое принадлежит к бензодиазепиновой группе. Он применяется для лечения резистентной шизофрении или шизоаффективного расстройства и других психотических состояний. Хотя клозапин обладает несколькими преимуществами по сравнению с традиционными антипсихотиками, риск агранулоцитоза ограничивает его использование. Исходя из ретроспективного исследования, индуцированный клозапином агранулоцитоз связан с двумя редкими полиморфизмами: HLA-DQB1 (126Q) и HLA-B (158T). Фармакогенетический тест с использованием этих двух полиморфизмов имеет чувствительность 36% и специфичность 89% [16].

Хотя польза от фармакогенетических исследований высока и уже были достигнуты явные успехи в клинической реализации фармакогенетики, есть ряд факторов, которые замедляют ее внедрение в ежедневную клиническую практику [1]. Например, длительное время обработки генетических тестов, их дороговизна и недостаточное количество персонала, умеющего с ними работать [2,6].

Заключение

Таким образом, не вызывает сомнения, что индивидуальный генетический профиль влияет на восприятие и возникновение боли, поэтому подбор адекватной таргетной терапии боли является чрезвычайно перспективным направлением, требующим проведения фундаментальных и клинических исследований в кооперации со специалистами различного профиля. Так,

исследования генетики боли и метаболизма лекарственных средств могут обеспечить возможность целевого обезболивания и предотвращение возникновения побочных эффектов. Чем точнее будут известны эффекты определенных групп препаратов в зависимости от генетического профиля пациентов, тем шире возможность подобрать индивидуальную дозу с максимальным терапевтическим эффектом и минимальными побочными эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Тюльпаков А. Н., Чехонин В. П. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Российская Федерация.
2. Манак Н. А. Персонализированная и трансляционная медицина: новые подходы к лечению. «Актуальные проблемы медицины 9\2014, стр. 41–45.
3. Министерство Здравоохранения РФ «О направлении методических рекомендаций «Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях» от 26 февраля 2015 года N17-7/10/1-797.
4. Силина Е.В., Котов А. С., Елисеев Ю. В. Боль (учебное пособие). М.: МНИКИ, 2013. — 42 с
5. Сычев Д.А., Клиническая фармакогенетика: Учеб. пособие. Москва 2007, стр. 20.
6. Шляхто Е.В., Трансляционная медицина: от науки к практике. Электронный ресурс: <https://www.internist.ru/>
7. Battie MC, Videman T, Levalhti E, et al. Heritability of low back pain and the role of disc degeneration. Pain 2015;131(3):272–80.
8. French L. E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Jonson syndrome our current understanding. Allergol Int. 2006; 55: 9–16.
9. Lariviere WR, Young EE, Belfer I. Genetic basis of pain variability: recent advances. J Med Genet 2012;49(1):1–9.
10. Manworren RC. Multimodal pain management and the future of a personalized medicine approach to pain. AORN J. 2015 Mar;101(3):308–14;
11. Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, et al. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. Mol Psychiatry 2014; 19(1):55–62.
12. Peters M.J., Broer L, Willems HL, et al. Genome-wide association study metaanalysis of chronic widespread pain: evidence for involvement of the 5p15.2 region. Ann Rheum Dis 2013;72(3):427–36.
13. Relling M.W., Evans W. E. Pharmacogenomics in the clinic. Nature 2015; 526: 343–50.
14. Seltzer Z, Wu T, Max MB, et al. Mapping a gene for neuropathic pain-related behavior following peripheral neurectomy in the mouse. Pain 2001;93(2): 101.
15. Spina E., Scordo M. G. Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly. Drug Aging 2002; 19: 299–320.
16. Tai-Ming K., Chih-Shung W. Pharmacogenomics for personalized pain medicine. Acta Anaesthesiologica Taiwanica xxx (2016) 1–7.
17. Webster L. R., Belfer I. Pharmacogenetics and Personalized Medicine in Pain Management. Clin Lab Med. 2016 Sep;36(3):493–506. doi: 10.1016/j.cl.2016.05.007. Epub 2016 Jun 22.

© Голубенко Екатерина Олеговна (kate.akorova@yandex.ru), Силина Екатерина Владимировна (silinaekaterina@mail.ru), Орлова Александра Сергеевна.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)