

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.212.7.03:616.8-009.7-036.12-02:616-006.04

Боброва О.П.^{1,2}, Шнайдер Н.А.¹, Дыхно Ю.А.^{1,2}, Петрова М.М.¹

ОПИОИД-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРАЛГЕЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», 660133, г. Красноярск, Россия

Представлен обзор русско- и англоязычных статей в научных базах PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, посвящённых изучению механизмов возникновения опиоид-индуцированной гипералгезии у пациентов с хроническим болевым синдромом онкологического генеза. Показано значение генетических факторов, предопределяющих развитие опиоид-индуцированной гипералгезии. Показана ключевая роль фармакологических препаратов для купирования хронической боли в условиях имеющейся опиоид-индуцированной гипералгезии.

Ключевые слова: обзор; опиоид-индуцированная гипералгезия; хронический болевой синдром; онкология; генетический полиморфизм.

Для цитирования: Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Петрова М.М. Опиоид-индуцированная гипералгезия у пациентов с хроническим болевым синдромом онкологического генеза. *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (2): 107–112. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-107-112>

Для корреспонденции: Боброва Ольга Петровна, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО¹, клинический фармаколог². E-mail: bop_351971@mail.ru.

Bobrova O.P.^{1,2}, Shnayder N.A.², Dykhno Yu.A.^{1,2}, Petrova M.M.²

OPIOID-INDUCED HYPERALGESIA IN PATIENTS WITH CHRONIC PAIN SYNDROME OF ONCOLOGICAL GENESIS

¹V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation;

²A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Krasnoyarsk, 660133, Russian Federation

The role of mechanisms of the onset of opioid-induced hyperalgesia in patients with chronic pain syndrome of oncological genesis is highlighted according to the review of results of the search for Russian and English articles in the scientific bases of PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary. The importance of genetic factors predetermining the development of opioid-induced hyperalgesia is shown. The key role of pharmacological preparations for relief of chronic pain in the conditions of opioid-induced hyperalgesia is presented.

Key words: review; opioid-induced hyperalgesia; chronic pain syndrome; oncology; genetic polymorphism.

For citation: Bobrova O.P., Shnayder N.A., Dykhno Yu.A., Petrova M.M. Opioid-induced hyperalgesia in patients with chronic pain syndrome of oncological genesis. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2018; 23 (2): 107–112. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-107-112>

For correspondence: Olga P. Bobrova, MD, Ph.D., Associate Professor of the Department of pharmacology and pharmaceutical counseling with a course of postgraduate education of the V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; clinical pharmacologist of A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Krasnoyarsk, 660133, Russian Federation. E-mail: bop_351971@mail.ru.

Information about authors:

Bobrova O.P., <http://orcid.org/0000-0002-1779-9125>; Shnayder N.A., <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>;

Dykhno Yu.A., <http://orcid.org/0000-0003-0075-215X>; Petrova M.M., <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 25 January 2018

Accepted 20 February 2018

Опиоидные анальгетики, используемые в течение тысячелетий, остаются жизненно важными лекарственными средствами для контроля над болью, являясь эталонной терапией острого и хронического болевого синдромов в различных областях практического здравоохранения во всём мире [1]. Опиоиды являются наиболее часто используемыми и эффективными анальгетиками для лечения умеренной и сильной боли в клинической онкологии [2]. Однако множественные клинические исследования демонстрируют реализацию нежелательных побочных реакций (НПР) на фоне применения опиоидов в виде

угнетения дыхания, тошноты, запора, кожного зуда, ксеростомии, сонливости, физической и психологической зависимости, толерантности, а также парадоксального увеличения боли на фоне долгосрочной опиоидной терапии [3].

Опиоид-индуцированная гипералгезия (ОИГ) представляет собой состояние повышенной болевой чувствительности как результат ноцицептивной сенситизации у пациентов с хронической опиоидной терапией [4]. Решающее значение ОИГ у пациентов с хронической болью для проведения эффективной анальгетической опиоидной терапии представляется

актуальным с точки зрения клинической фармакологии и онкологии [5].

Цель работы – анализ отечественных и зарубежных исследований механизмов возникновения ОИГ при длительном лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных, а также возможностей терапии данного осложнения.

Материал и методы

Проведён поиск русско- и англоязычных статей в научных базах PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary по ключевым словам: опиоид-индуцированная гипералгезия; хронический болевой синдром; онкология; генетический полиморфизм; opioid-induced hyperalgesia; chronic pain syndrome; oncology; genetic polymorphism.

Результаты и обсуждение

Механизмы реализации ОИГ

Механизмы, отвечающие за ОИГ, формируются в периферической и центральной нервной системе; они сложны и разнообразны, и у людей они на данный момент изучены недостаточно [6]. Согласно существующим гипотезам, сенсибилизация первичных афферентных нейронов с увеличением уровня проноцицептивных пептидов, а также активация рецепторов к N-метил-D-аспартату (NMDA) глутаматом приводят к сенсибилизации нейронов спинного мозга, что частично объясняет развитие ОИГ [7]. Спинальные диорфины также могут играть роль в развитии ОИГ путём повышения активности нейропептидов, усиливающих ноцицепцию [8]. Другой предполагаемый механизм развития ОИГ подразумевает активацию нисходящих путей боли от рострального вентромедиального мозга, которые проецируются на нейроны задних рогов спинного мозга и соответственно усиливают или подавляют синаптическую передачу ноцицептивного импульса [9]. К факторам, которые могут влиять на возникновение ОИГ, относят: тип боли, психосоциальное состояние пациента, генетическую предрасположенность, пол и этническую принадлежность пациента [10].

Известно, что опиоидные анальгетики, помимо их прямого взаимодействия с опиоидными рецепторами, экспрессируемыми на глиальных и нейрональных клетках, могут взаимодействовать с другими рецепторами и активировать нейрогенные клетки, включая глию, посредством активации толл-подобного рецептора (TLR4), который связан с ОИГ. Эта ассоциация хорошо изучена за последнее десятилетие [11]. Активация TLR4 связана с высвобождением провоспалительных посредников: оксид азота, интерлейкины, интерфероны, хемокины (второй, пятый, десятый), простагландин E2. Было показано, что морфин и оксикодон связываются с белком MD2 на поверхности клеток для активации TLR4-пути [12], обеспечивающим формирование ОИГ. TLR4 являются рецепторами, экспрессируемыми на различных типах клеток, в том числе присутствующих в центральной нервной системе (ЦНС), и представляют собой жизненно важное звено между иммунной системой и ЦНС [13]. Участие TLR2 и TLR4 в онкологической боли в последнее время было освещено в исследованиях на животных моделях [14]. В дополнение к хорошо изученной роли TLR4 при ОИГ и

нейропатической боли, другие TLR, такие как TLR2 и TLR3, также участвуют в потенцировании боли в доклинических моделях боли [15]. D. Kim и соавт. (2011) предположили, что глиальные клетки, активированные ноцицептивными нейронами, участвуют в процессах, ведущих к гиперчувствительности к боли посредством прямой активации TLR2, что было подтверждено у мышей [16]. Микроглиальные клетки составляют приблизительно 15% всей ЦНС [17]. Нейроглия, наряду со структурной поддержкой нейронов, способна модулировать боль и играть важную роль в гендерной болевой чувствительности [18]. Однако в некоторых современных исследованиях не отмечено гендерных особенностей формирования ОИГ [19]. С другой стороны, не вызывает сомнений, что активированные микроглиальные клетки высвобождают провоспалительные медиаторы, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин 6 (IL-6) и другие, которые способны активировать соседние глиальные и нейронные клетки, потенцируя нейровоспалительный ответ, который может приводить к гипералгезии [20] путём усиления проводимости возбуждающих ионотропных каналов, регулируемых глутаматными рецепторами, тропными к α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоте (AMPA-рецепторы), и снижения проводимости тормозных ионотропных каналов, регулируемых рецепторами к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) [21]. Известно, что ОИГ наблюдается не только при длительном применении опиоидов, но и у хирургических пациентов в периоперационном периоде [22]. ОИГ также часто сопровождается аллодинией – болью, вызванный стимулом, который обычно не вызывает боли [23].

Исследования показали, что несколько широко используемых в клинической практике опиоидных препаратов, включая фентанил, ремифентанил и морфин, обладают способностью индуцировать ОИГ [24], причём ремифентанил вызывает гипералгезию и толерантность к опиоидам дозозависимым образом: при увеличении дозы возрастает риск возникновения ОИГ [25]. Пролекарство кодеин, метаболизируясь до морфина, гипотетически должен в меньшей степени (в сравнении с морфином) вызывать гипералгезию при длительном применении опиоидов, так как только незначительная доля дозы кодеина преобразуется в морфин [26]. Результаты исследований показывают, что кодеин (аналогично морфину) может вызывать ОИГ, что не исключает его способность связываться с TLR4 [27].

В целом развитие ОИГ возможно у людей при различных типах боли, таких как послеоперационная боль, боль в нижней части спины, боль при раке [28], скелетно-мышечная боль; а также у здоровых добровольцев и у лиц с опиоидной зависимостью.

Опиоидная толерантность и гипералгезия

Большой клинической проблемой является дифференциация между опиоидной толерантностью и ОИГ. Толерантность к опиоидам, развившаяся в процессе длительной опиоидной терапии, у онкологических больных характеризуется снижением или отсутствием эффективности ранее используемой дозы. Скорость формирования толерантности к опиоидам прямо пропорционально зависит от длительности

терапии и плазменной концентрации используемого опиоида [29]. В клинической онкологии первостепенное значение имеет появление признаков опиоидной толерантности у пациентов, которая может носить частичный или полный характер.

Эскалация дозы используемого опиоида при развитии толерантности, как правило, приводит к повышению эффективности проводимого лечения опиоидами. Напротив, особенностью ОИГ является парадоксальное усиление боли после введения опиоидов и отсутствие эффективности препарата при неоднократной эскалации дозы [27]. Для клинического подтверждения ОИГ необходимы следующие условия: отсутствие признаков прогрессирования онкологического процесса [3]; рационально проводимая многокомпонентная почасовая анальгетическая терапия, исключающая синдром прорыва боли из-за недостаточной плазменной концентрации опиоида в конце периода полувыведения анальгетика-опиоида; отсутствие опиоидной толерантности; отсутствие клинической эффективности при наращивании дозы опиоидов. Таким образом, ОИГ предопределяет снижение дозы опиоидов или их отмену на высоте интенсивности хронической боли как патогенетически обоснованный способ преодоления данного осложнения, что на практике вызывает большую настороженность.

Роль генетических факторов в формировании ОИГ

Ген *OPRM1*, кодирующий μ -опиоидный рецептор (MOR), является молекулярной мишенью для опиатной анальгезии и имеет важное значение для развития индуцированных длительным приёмом опиатов НПР, таких как ОИГ и опиоидная толерантность [11]. Было выдвинуто несколько научных гипотез, объясняющих механизмы, лежащие в основе толерантности к опиоидам и ОИГ, включая подавление опиоидных рецепторов, десенситизацию рецепторов и/или снижение эффективности связи G-белка [30]. Однако экспериментальные исследования, проведённые с участием здоровых добровольцев, свидетельствуют о том, что эндогенная опиоидная система, в отличие от вводимых опиоидов, не модулирует развитие ОИГ [10]. MOR является мишенью как для эндогенных, так и для экзогенных опиоидных анальгетиков, опосредующих ноцицепцию. Показана роль конкретных популяций MOR в развитии ОИГ [31]. Результаты генетических исследований показали наличие не описанных ранее экзонов, ассоциированных с индивидуальной изменчивостью чувствительности к боли и ответами на морфин. Представляет интерес недавно идентифицированный функциональный подкласс изоформы MOR, который состоит из шести трансмембранных спиралей (6TM) и может играть важную роль в передаче сигналов посредством активации MOR. Имеются данные о том, что 6TM MOR обеспечивает передачу сигнала через разные клеточные пути и опосредует возбуждающие клеточные эффекты нейронов, а не классические ингибирующие эффекты, вызываемые стимуляцией основной (7TM) изоформы данного рецептора. Изоформа 6TM MOR – это не просто другая альтернативно сплайсированная форма *OPRM1*: она имеет существенные отличия в клеточном распределении, вызываемых клеточных реакциях, в ответе на опиоиды; участвует в гипералгезирующих и анальгезирующих отве-

тах. Экзоны, кодирующие шестой трансмембранный домен (6TM), объединены в вариант гена *OPRM1* с названием *MOR1K*. Изоформа MOR1K характеризуется отсутствием внеклеточного N-конца и первого цитоплазматического домена, наличием цитоплазматического N-конца, за которым следуют 6 трансмембранных доменов и C-конец, гомологичный MOR1. MOR1K способствует гипералгезирующим эффектам агонистов MOR посредством активации клеточных ноцицептивных путей. Результаты генетических исследований показали, что MOR1K и MOR1 экспрессируются в нейронах лобной доли, продолговатом мозге, островке, прилежащем ядре, мосте, спинном мозге и ганглиях заднего спинномозгового корешка. В отличие от MOR1, активация MOR1K морфином приводила к значительному дозозависимому увеличению уровня оксида азота (NO). Важно отметить, что морфинзависимое высвобождение NO способствует уменьшению опиоидной анальгезии, а также увеличению риска развития анальгетической толерантности и ОИГ на животных моделях [32]. Показано, что однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs563649 вносит большой вклад в изменчивость болевой чувствительности в сторону увеличения и уменьшения анальгезии морфином у мышей [32]. В целом разработка соединений, селективных к изоформам 6TM и 7TM MOR, представляет собой новую и захватывающую возможность лучше понять механизмы действия и фармакодинамические свойства нового класса опиоидов. MOR1K может представлять собой новую молекулярную мишень, которая опосредует механизмы развития ОИГ и опиоидной толерантности.

Морфин при введении в организм метаболизируется путём глюкуронирования с образованием морфина 3-глюкуронида (M3G) и морфина 6-глюкуронида (M6G) [33]. M6G связывается с MOR и не вовлечён в формирование ОИГ, а M3G противодействует анальгезии и повышает ноцицепцию, являясь медиатором гипералгезии, индуцированной морфином [34]. Интересно отметить, что морфин повышает экспрессию провоспалительных цитокинов, опосредующих TLR4-активацию ноцицептивных путей, а также транскрипционный фактор NF- κ B в микроглии и увеличение нейротропного фактора мозга BDNF в микроглии TLR4-независимым путём [35]. Индуцированная морфином активация MOR1K увеличивает продукцию возбуждающих медиаторов и соединяется с Gas, а не Gai (с которым классически соединяется основная изоформа MOR1) [30], опосредуя молекулярные процессы, лежащие в основе развития ОИГ и опиоидной толерантности. По сравнению с 7TM MOR изоформа 6TM испытывает недостаток из 100 аминокислотных остатков в области N-конца, включая внеклеточный домен, а также первую трансмембранную спираль (TMH1). Открытая поверхность мембраны 6TM MOR характеризуется разным распределением заряда и различиями в связывании лиганда и активации белка G по сравнению с изоформами дикого типа [36].

Исследования показали, что тепловая болевая чувствительность также зависит от VGLUT2 глутаматергической нейротрансмиссии, опосредованной везикулярным глутаматным транспортёром в нейронах, зависимых от TRPV1 (ванилоидный рецептор 1), участвующих в развитии ОИГ [37].

Расположенный в кодирующей области гена *COMT* ОНП (*COMT*val158met, rs4680) контролирует активность фермента. Существует три возможных генотипа этого полиморфизма: met/met, met/val и val/val, представляющие замену аминокислот валин на метионин в кодоне 158 [38]. Распад дофамина и норадреналина в 4 раза выше для валинового аллеля по сравнению с метиониновым, что приводит к разным уровням синаптического дофамина/норадреналина после высвобождения нейротрансмиттера в синаптическую щель. Фермент *COMT* влияет на центральную болевую модуляцию. Последнее подтверждается результатами более низкой активации μ -опиоидной системы при устойчивом усилении боли у met/met-индивидуумов по сравнению с val/val. Кроме того, повышенный потенциал связывания с μ -опиоидным рецептором был обнаружен в некоторых областях мозга у met/met-индивидуумов по сравнению с val/val, который интерпретировался как компенсаторный механизм, что означает, что полиморфизм val158met может повлиять не только на ответ на опиоидные препараты, но и на способность к регулированию антиноцицептивных путей. Эффект различных генотипов *COMT*val158met тем сильнее, чем больше он связан с лобными корковыми структурами, тропными к допамину, поскольку полиморфизм val158met является ключевым регулятором дофаминергической нейротрансмиссии. Кора головного мозга человека является ключевым модулятором для нисходящего торможения боли, который частично опосредуется эндогенными опиоидами и катехоламинергическими механизмами. Однако на сегодняшний день влияние *COMT* на реализацию ОИГ требует дальнейшего изучения.

Р-гликопротеин (*Pgp*) представляет собой крупный трансмембранный белок с мол. массой 170 кДа, состоящий из 1280 остатков аминокислот, выполняющий функцию переноса большинства опиоидов через биологические мембраны, за исключением оксикодона и трамадола [2]. Ещё одной группой переносчиков, локализующихся в ЦНС, является суперсемейство энергетически независимых *SLC*-транспортёров, включающее в себя более 300 представителей, сгруппированных в 48 семейств. Основной функцией указанных переносчиков является транспорт веществ с высокой степенью гидрофильности или ионизации, которые не могут проникнуть через гематоэнцефалический барьер другим путём (например, оксикодон и трамадол) [2]. Генетические вариации в виде ОНП генов, кодирующих транспортные белки, могут изменять степень поглощения или выведения из клетки лекарственных средств и их метаболитов [39]. Известно, что ингибирование белков-переносчиков может играть существенную роль в индукции, поддержании и тяжести ОИГ, может привести к быстрой эскалации и/или достижению высоких концентраций опиоидов в цереброспинальной жидкости. Основными ингибиторами *Pgp* являются: спиронолактон, сертралин, амиодарон, дексаметазон, кетоконазол, пентазоцин, метадон, флуоксетин, шелковица белая, лимонник китайский, барбарис обыкновенный [7]. Несмотря на расширяющийся интерес к значению лекарственных переносчиков, данные литературы об их возможном влиянии на возникновение ОИГ противоречивы, что требует дальнейшего изучения.

Ген *Mpdz*, обнаруженный у мышей и других млекопитающих, участвует в развитии опиоидной

толерантности и ОИГ [40]. Ген *Mpdz* локализован у мышей на хромосоме 4 и кодирует многокомпонентный доменный белок 1 (*MUPP1*). Носительство ОНП *H1767N*, приводящее к изменению структуры белка *MUPP1*, имеет решающее значение для взаимодействия с кальций/кальмодулинзависимой протеинкиназой Pa (*CaMKII*), которая имеет решающее значение для развития опиоидной толерантности и ОИГ [41]. В частности, *MUPP1* находится с *NMDA*-рецептором, *CaMKII* и синаптическим *RasGTPase*-активирующим белком 1 (*SynGAP*) в тесной постсинаптической близости, что приводит к активации *AMPA*-рецепторов и облегчению глутаматного сигнала. Известно, что рецептор нетрин-1 (*netrin-1*, англ.), кодируемый геном *Dcc* у мышей, также влияет на риск развития ОИГ и опиоидной толерантности. Взрослые мыши, гетерозиготные по мутациям в гене *Dcc*, имели значительно меньшую тенденцию к развитию ОИГ, но становились толерантными или демонстрировали зависимость от хронического воздействия морфина [42].

Таким образом, имеющиеся данные исследований последних лет свидетельствуют о том, что в основе развития ОИГ лежит взаимодействие двух противостоящих процессов – анти- и проноцицептивного, – приводящих к сенсibilизации проноцицептивных путей [7] и проявлению боли вдали от первичного очага, что связано с центральной сенсibilизацией.

Методы лечения ОИГ

Несмотря на то что механизмы, лежащие в основе ОИГ, до сих пор полностью неизвестны, в литературе сообщается о центральной сенсibilизации ноцицептивной системы через активацию *NMDA*-рецепторов (*NMDAR*) [43]. Экспериментальные и клинические исследования у животных и людей показали, что антагонисты *NMDAR* предотвращают развитие вторичной гипералгезии и ОИГ [44]. Бупренорфин, как и кетамин, противодействует индуцированной ремифентанилом гипералгезии в малых дозах (0,15 мг внутривенно) [45]. Возможные объяснения для антигипералгезии бупренорфина включают его антагонизм, который может блокировать проноцицептивную *NMDA*-опосредованную активность через механизм, опосредуемый динорфинами [46], а также усиление активности нисходящих антиноцицептивных путей. Так, результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют о том, что бупренорфин, вводимый в низкой дозе во время общей анестезии пациентам с раком лёгкого, подвергающимся торакотомии, предотвращает послеоперационную гипералгезию и уменьшает вторичную гипералгезию. Риск развития гипералгезии значительно ниже у пациентов, получавших бупренорфин, чем в контрольной группе (27% против 87%) [34].

Другое возможное объяснение применения бупренорфина при развитии ОИГ заключается в его частичном агонизме с μ -опиоидными рецепторами и антагонизме с κ -рецепторами [7], что, благодаря диморфин-опосредованному механизму, может блокировать проноцицептивный *NMDA*-эффект. Добавление вспомогательных адъювантных лекарственных средств, таких как нестероидные противовоспалительные средства (*НПВС*), ацетаминофен, антиконвульсанты/или антидепрессанты, может по-

мочь уменьшить проявления ОИГ. Кетамин, являясь NMDA-антагонистом, демонстрирует антигипералгезический эффект и также используется у пациентов, которые получают большие дозы опиоидов [47]. Декстрометорфан, метадон – опиоидный агонист со слабыми свойствами NMDA-антагонизма [48], также является антагонистом NMDAR. Ультранизкие дозы налоксона, используемого во время операций с ремифентанилом, могут снизить риск развития опиоидной толерантности, но не изменяют ОИГ [49]. Габипентиноиды, пропофол и ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) могут играть важную роль в модулировании ОИГ, оказывая воздействие на различные механизмы формирования гипералгезии: прегабалин – в тканях нейронов, пропофол – в ГАМК-рецепторах, НПВС – путём ингибирования синтеза простагландинов. NMDA-антагонисты, α_2 -агонисты, НПВС и габипентиноиды способны уменьшать ОИГ [22]. В целом ОИГ сопоставима по механизму развития с невропатической болью. Связь между MOR и NMDA-рецепторами (NMDARs) с гиперфункцией NMDAR имеет отношение также к клиническому лечению опиоид-резистентной невропатической боли: NMDAR оказывают отрицательное влияние на функцию MOR. Увеличение плотности NMDAR приводит, в свою очередь, к усилению NO-синтазного каскада и отрицательной функциональной регуляции морфина. Активация NMDAR также может приводить к подавлению обратного захвата глутамата – механизма, ведущего к центральной сенситизации [24].

К основным мероприятиям при развитии ОИГ можно отнести: увеличение дозы опиоидов с оценкой динамики эффективности (для исключения опиоидной толерантности); уменьшение дозы опиоида с оценкой динамики боли (для исключения ОИГ) согласно существующим рекомендациям [50]; использование опиоидов с наименьшим риском развития ОИГ (бупренорфин, метадон); совместное применение NMDAR-антагонистов (кетамин, габипентиноиды); добавление НПВС, а при возбуждении – дексметомидина (α_2 -агониста, гипнотика с супраспинальным и спинальным обезболиванием без респираторной токсичности). ОИГ может проявляться на конкретный опиоидный анальгетик, предопределяя эффективность ротации опиоидов в преодолении ОИГ [51]. Другие исследования показывают, что ротация опиоидной терапии или полное прекращение не всегда позволяют купировать ОИГ, а более эффективной является детоксикация [52], так как эскалация дозы опиоидов ассоциируется с плохими функциональными результатами, более высокими показателями передозировки и смертности [53].

Заключение

Таким образом, доступные результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что терапия ОИГ требует индивидуального подхода с проведением комплексного анализа возможных генетических и внешнесредовых факторов риска и профиля безопасности опиоидов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Kenan K., Mack K., Paulozzi L. Trends in prescriptions for oxycodone and other commonly used opioids in the United States, 2000 – 2010. *Open Med.* 2012; 6(2): 41–7.
2. Drewes A.M., Jensen R.D., Nielsen L.M., Droney J., Christrup L.L., Arendt-Nielsen L., Riley J., Dahan A. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 75(1): 60–78. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04317.x
3. Low Y., Clarke C.F., Huh B.K. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med. J.* 2012; 53(5): 357–60.
4. Yi P., Prybylowski P. Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain Medicine.* 2015; 16: 32–6. DOI: 10.1111/pme.12914
5. Hooten W.M., Mantilla C.B., Sandroni P., Townsend C.O. Associations between heat pain perception and opioid dose among patients with chronic pain undergoing opioid tapering. *Pain Med.* 2010; 11: 1587–98. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.00962.x
6. Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2006; 104: 570–87. PMID:16508405.
7. Lee M., Silverman S.M., Hansen H., Patel V.B., Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011; 14(2): 145–61. PMID: 21412369.
8. Bannister K., Lee Y.S., Goncalves L., Porreca F., Lai J., Dickenson A.H. Neuropathic plasticity in the opioid and non-opioid actions of dynorphin A fragments and their interactions with bradykinin B2 receptors on neuronal activity in the rat spinal cord. *Neuropharmacol.* 2014; 85: 375–83. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.06.005
9. Fletcher D., Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2014; 112: 991–1004. DOI: 10.1093/bja/aeu137
10. Chu L.F., Dairmont J., Zamora A.K., Young C.A., Angst M.S. The endogenous opioid system is not involved in modulation of opioid-induced hyperalgesia. *J. Pain.* 2011; 12: 108–15. DOI: 10.1016/j.jpain.2010.05.006
11. Roedel L.A., Le Coz G.M., Gaveriaux-Ruff C., Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience.* 2016; 338:160–82. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.029
12. Shah M., Anwar M.A., Yesudhas D., Krishnan J., Choi S. A structural insight into the negative effects of opioids in analgesia by modulating the TLR4 signaling: an in silico approach. *Sci. Rep.* 2016; 6: 39271. DOI: 10.1038/srep39271
13. Nicotra L., Loram L.C., Watkins L.R., Hutchinson M.R. Toll-like receptors in chronic pain. *Exp. Neurol.* 2012; 234: 316–29. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.09.038
14. Jurga A.M., Rojewska E., Piotrowska A., Makuch W., Pilat D., Przewlocka B., Mika J. Blockade of toll-like receptors (TLR2, TLR4) attenuates pain and potentiates buprenorphine analgesia in a rat neuropathic pain model. *Neural. Plast.* 2016; 2016: 5238730. DOI: 10.1155/2016/5238730
15. Shi X.Q., Zekki H., Zhang J. The role of TLR2 in nerve injury-induced neuropathic pain is essentially mediated through macrophages in peripheral inflammatory response. *Glia.* 2011; 59(2): 231–41. DOI: 10.1002/glia.21093
16. Kim D., You B., Lim H., Lee S.J. Toll-like receptor 2 contributes to chemokine gene expression and macrophage infiltration in the dorsal root ganglia after peripheral nerve injury. *Mol. Pain.* 2011; 7: 74. DOI: 10.1186/1744-8069-7-74
17. Graeber M.B., Streit W.J. Microglia: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119(1): 89–105. DOI: 10.1007/s00401-009-0622-0
18. Hutchinson M.R., Shavit Y., Grace P.M., Rice K.C., Maier S.F., Watkins L.R. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63(3): 772–810. DOI: 10.1124/pr.110.004135
19. Doyle H.H., Murphy A.Z. Sex differences in innate immunity and its impact on opioid pharmacology. *J. Neurosci. Res.* 2017; 95(1-2): 487–99. DOI: 10.1002/jnr.23852
20. Ben Achour S., Pascual O. Glia: the many ways to modulate synap-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- tic plasticity. *Neurochem. Int.* 2010; 57(4): 440–5. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.02.013
21. Eidson L.N., Murphy A.Z. Blockade of toll-like receptor 4 attenuates morphine tolerance and facilitates the pain relieving properties of morphine. *J. Neurosci.* 2013; 33(40): 15952–63. DOI: 10.1523/jneurosci.1609-13.2013
 22. Akbari E. The role of cyclo-oxygenase inhibitors in attenuating opioid-induced tolerance, hyperalgesia, and dependence. *Med. Hypotheses.* 2012; 78(1): 102–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.10.003
 23. Bravo-Hernández M., Cervantes-Durán C., Pineda-Farías J.B., Barragán-Iglesias P., López-Sánchez P., Granados-Soto V. Role of peripheral and spinal 5-HT(3) receptors in development and maintenance of formalin-induced long-term secondary allodynia and hyperalgesia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012; 101: 246–57. DOI: 10.1016/j.pbb.2012.01.013
 24. Lenz H., Raeder J., Draegni T., Heyerdahl F., Schmelz M., Stubhaug A. Effects of COX inhibition on experimental pain and hyperalgesia during and after remifentanyl infusion in humans. *Pain.* 2011; 152(6): 1289–97. DOI: 10.1016/j.pain.2011.02.007
 25. Richebé P., Pouquet O., Jelacic S., Mehta S., Calderon J., Picard W., Rivat C., Cahana A., Janvier G. Target-controlled dosing of remifentanyl during cardiac surgery reduces postoperative hyperalgesia. *J. Cardiothor. Vasc. Anesthesia.* 2011; 25 (6): 917–25. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.03.185
 26. Johnson J.L., Rolan P.E., Johnson M.E., Bobrovskaya L., Williams D.B., Johnson K., Tuke J., Hutchinson M.R. Codeine-induced hyperalgesia and allodynia: investigating the role of glial activation. *Transl. Psychiatry.* 2014; 4: e482. DOI: 10.1038/tp.2014.121
 27. Johnson J.L., Hutchinson M.R., Williams D.B., Rolan P. Medication-overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: a review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment. *Cephalalgia.* 2013; 33(1): 52–64. DOI: 10.1177/0333102412467512
 28. Carullo V., Fitz-James I., Delphin E. Opioid-Induced hyperalgesia: a diagnostic dilemma. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy.* 2015; 29 (4): 378–84. DOI:10.3109/15360288.2015.1082006
 29. Von Korf M.R. Long-term use of opioids for complex chronic pain. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2013; 27(5): 663–72. DOI: 10.1016/j.berh.2013.09.011
 30. Gris P., Gauthier J., Cheng P., Gibson D.G., Gris D. et al. A novel alternatively spliced isoform of the mu-opioid receptor: functional antagonism. *Molecular Pain.* 2010; 6: 33. <http://www.molecularpain.com/content/6/1/33>
 31. Corder G., Tawfik V.L., Wang D., Sypek E.I., Low S.A. et al. Loss of mu opioid receptor signaling in nociceptors, but not microglia, abrogates morphine tolerance without disrupting analgesia. *Nat. Med.* 2017; 23: 164–73. DOI: 10.1038/nm.4262
 32. Convertino M., Samoshkin A., Gauthier J., Gold M.S., Maixner W. et al. Mu-opioid receptor 6-transmembrane isoform: a potential therapeutic target for new effective opioids. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2015; 62: 61–7. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.11.009
 33. Bobrova O.P., Shnyder N.A., Zyryanov S.K., Modestov A.A. Asotsiatsiya polimorfizma gena opioidnykh retseptorov OPRM1 s fenotipicheskimi raznoobraziyami khronicheskogo bolevoogo sindroma onkologicheskogo geneza. *Meditsinskaya genetika.* 2017; 16(6): 3–8 (in Russian). / Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Модестов А.А. Ассоциация полиморфизма гена опиоидных рецепторов OPRM1 с фенотипическим разнообразием хронического болевого синдрома онкологического генеза. *Медицинская генетика.* 2017; 16(6): 3–8.
 34. Roeckel L.-A., Utard V., Reiss D., Mouheiche J., Maurin H., Robé A., Audouard E., Wood J.N., Goumon Y., Simonin F., Gaveriaux-Ruff C. Morphine-induced hyperalgesia involves mu opioid receptors and the metabolite morphine-3-glucuronide. *Sci. Rep.* 2017; 7: 10406. DOI: 10.1038/s41598-017-11120-4
 35. Gessi S., Borea P.A., Bencivenni S., Fazzi D., Varani K., Merighi S. The activation of mu-opioid receptor potentiates LPS-induced NF- κ B promoting an inflammatory phenotype in microglia. *FEBS Lett.* 2016; 590(17): 2813–26. DOI: 10.1002/1873-3468.12313
 36. Wise H. The roles played by highly truncated splice variants of G protein-coupled receptors. *J. Mol. Signal.* 2012; 7: 1–13.
 37. Lagerström M.C., Rogoz K., Abrahamsen B., Persson E., Reinius B. et al. VGLUT2-dependent sensory neurons in the TRPV1 population regulate pain and itch. *Neuron.* 2010; 68: 529–42. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.016
 38. Fernández-de-las-Peñas C., Fernández-Lao C., Cantarero-Villanueva I., Ambite-Quesada S., Rivas-Martínez I. et al. Catechol-O-methyltransferase genotype (Val158met) modulates cancer-related fatigue and pain sensitivity in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 133(2): 405–12. DOI: 10.1007/s10549-011-1757-y
 39. Kotlovskiy M.Yu., Pokrovskiy A.A., Kotlovskaya O.S., Osedko A.V., Osedko O.Ya., Titova N.M., Titov V.N., Kotlovskiy Yu.V., Trifonova O.Yu., Dygay A.M. Gen SLCO1B1 v aspekte farmakogenetiki. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015; (1): 5–15. (in Russian) / Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., Оседко А.В., Оседко О.Я., Титова Н.М., Титов В.Н., Котловский Ю.В., Трифонова О.Ю., Дыгай А.М. Ген *SLCO1B1* в аспекте фармакогенетики. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015; 1: 5–15.
 40. Berta T., Liu Y.-C., Xu Z.-Z., Ji R.-R. Tissue plasminogen activator contributes to morphine tolerance and induces mechanical allodynia via astrocytic IL-1 β and ERK signaling in the spinal cord of mice. *Neuroscience.* 2013; 247: 376–85. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.018
 41. Chen Y., Yang C., Wang Z.J. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II α is required for the initiation and maintenance of opioid-induced hyperalgesia. *J. Neurosci.* 2010; 30 (1): 38–46. DOI: 10.1523/jneurosci.4346-09.2010
 42. Liang D.-Y., Zheng M., Sun Y., Sahbaie P., Low S.A. et al. The Ntrn-1 receptor DCC is a regulator of maladaptive responses to chronic morphine administration. *BMC Genomics.* 2014; 15: 345. DOI: 10.1186/1471-2164-15-345
 43. Oladosu F.A., Conrad M.S., O'Buckley S.C., Rashid N.U. et al. Mu Opioid Splice Variant MOR-1K Contributes to the Development of Opioid-Induced Hyperalgesia. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0135711. DOI: 10.1371/journal.pone.0135711
 44. Gaveriaux-Ruff C. Opiate-induced analgesia: contributions from mu, delta and kappa opioid receptors mouse mutants. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 7373–81. PMID: 23448470.
 45. Ellis A., Grace P.M., Wieseler J., Favret J., Springer K. et al. Morphine amplifies mechanical allodynia via TLR4 in a rat model of spinal cord injury. *Brain. Behav. Immun.* 2016; 58: 348–56. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.08.004
 46. Arout C.A., Caldwell M., Rossi G., Kest B. Spinal and supraspinal N-methyl-D-aspartate and melanocortin-1 receptors contribute to a qualitative sex difference in morphine-induced hyperalgesia. *Physiol. Behav.* 2015; 147: 364–72. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.05.006
 47. Forero M., Chan P.S., Restrepo-Garcés C.E. Successful reversal of hyperalgesia/myoclonus complex with lowdose ketamine infusion. *Pain Pract.* 2012; 12(2): 154–8. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2011.00475.x
 48. Salpeter S.R., Buckley J.S., Bruera E. The use of very-low-dose methadone for palliative pain control and the prevention of opioid hyperalgesia. *J. Palliat. Med.* 2013; 16(6): 616–22. DOI: 10.1089/jpm.2012.0612
 49. Aguado D., Abreu M., Benito J., Garcia-Fernandez J., Gómez de Segura I.A. Effects of naloxone on opioid-induced hyperalgesia and tolerance to remifentanyl under sevoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology.* 2013; 118(5): 1160–9. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182887526
 50. Berna C., Kulich R.J., Rathmell J.P. Tapering long-term opioid therapy in chronic noncancer pain: Evidence and recommendations for everyday practice. *Mayo. Clin. Proc.* 2015; 90: 828–42. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.04.003
 51. Mercadante S., Ferrera P., Arcuri E., Casuccio A. Opioid-induced hyperalgesia after rapid titration with intravenous morphine: switching and re-titration to intravenous methadone. *Ann. Palliat. Med.* 2012; 1(1): 10–3. DOI: 10.3978/j.issn.2224-5820.2012.01.02
 52. Monterubbiansi M.C., Capuccini J., Ferioli I., Tassinari D., Sarti D., Raffaelli W. High opioid dosage rapid detoxification of cancer patient in palliative care with the Raffaelli model. *J. Opioid Manag.* 2012; 8(5): 292–8. DOI: 10.5055/jom.2012.0129
 53. Gomes T., Mamdani M.M., Dhalla I.A., Paterson J.M., Juurlink D.N. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171(7): 686–91. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.117

Поступила 25.01.18
Принята к печати 20.02.18