

DOI: 10.31636/pmjua.v4i1.3

Опіюїди в лікуванні неспецифічного гострого та хронічного болю

Дмитрієв Д. В., Залецька О. А., Бортнік Д. І.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Резюме. Прочитавши цю статтю, читач буде ознайомлений з загальними класами агоністів опіюїдів і частковими агоністами, основами фармакокінетики і фармакодинаміки опіюїдів, ризиками опіюїдної терапії і вимогами щодо безпечного й ефективного використання опіюїдів при гострому і хронічному болю. Використання опіюїдів під час хірургічних процедур або анестезії не обговорюється. Також не обговорюються різні доступні антагоністи опіюїдів, які використовуються для лікування передозування та різних розладів, пов'язаних з їх використанням (включаючи налоксон і налтрексон). Опіюїди є доступними, найбільш потужними й ефективними анальгетиками і стали прийнятними препаратами для лікування гострого і ракового болю. Тим не менше, існує занепокоєність щодо їх використання при хронічному болю, якщо відсутнє ракове захворювання, через те що вони неефективні в довгостроковій перспективі, але для купірування цього болю вони підходять найкраще. Необхідно контролювати призначення опіюїдів для кращого використання. Хронічний біль створює дискомфорт для таких пацієнтів, знижуючи їх продуктивність і працездатність, що, у свою чергу, може призвести до економічних проблем у країні. Вибір Налбуфіну обумовлений наступними причинами: опіюїд, який за анальгетичним потенціалом зіставний з морфіном, але володіє кращим профілем безпеки стосовно нудоти, блювоти й пригнічення дихання; не підлягає строгому предметно-кількісному обліку (виписка на рецептурному бланку форми 1); в Україні значно обмежений вибір опіюїдних анальгетиків.

Ключові слова. Опіюїди, налбуфін, хронічний біль, гострий біль, аналгезія.

Вступ

Опіюїдні агоністи ("опіюїди") являють собою групу препаратів, які стимулюють опіюїдні рецептори й імітують відомі ендогенні опіюїдні пептиди, відомі як ендорфіни [1, 2]. Опіюїди найчастіше використовуються для лікування гострого болю, включаючи передопераційну седацию, травми, діагностичні й хірургічні процедури, пологи і такі невідкладні стани, як ниркова і жовчна колька. Вони також зазвичай використовуються при

лікуванні помірного або важкого хронічного ракового і неракового болю, який недостатньо адекватно лікується неопіюїдними препаратами.

Причини розумного використання опіюїдів у правильно підібраних пацієнтів – це їх відносна безпечність, множинні шляхи виведення, легкість титрування, надійність і ефективність при соматичному, вісцеральному і невропатичному болю. Метою застосування

опіоїдів є оптимізація ефективності (в т.ч. знеболення і покращення якості життя) і мінімізація недостатності дозування та зменшення побічних ефектів. Центр США за контролем і профілактикою захворювань, Американська спільнота лікарів з питань лікування болю і Адміністрація за контролем продуктів і ліків входять у число тих організацій, які випустили керівні принципи для надання допомоги при призначенні опіоїдів в амбулаторних умовах [3–8]. Серйозну проблему охорони здоров'я США становить неправильне використання і розповсюдження опіоїдів. Широке використання опіоїдів призвело до збільшення смертності за останні 20 років [9, 10], а потім усе змінилось, коли було розроблено методи правильного використання опіоїдів. Існує велика кількість федеральних і державних нормативних актів, які стосуються призначення опіоїдів, і кожний лікар повинен бути з ними ознайомлений при випусканні ліків у тому чи іншому штаті.

Основи фармакокінетики та фармакодинаміки. Опіоїди можуть бути справжніми агоністами (наприклад, морфін, оксикодон, фентаніл), частковими агоністами (наприклад, бупренорфін) або змішаними агоністами-антагоністами (наприклад, буторфанол,

пентазоцин, налбуфін). Справжні агоністи, як правило, використовують для боротьби з болем, оскільки їх не вистачає для максимальної аналгезії; те саме відбувається з частковими агоністами і змішаними агоністами-антагоністами. Анальгетичний ефект опіоїдів є насамперед результатом їх зв'язування з опіоїдними μ -рецепторами, хоча зв'язування також відбувається в рецепторах κ і δ з різними фізіологічними ефектами. Основними ділянками дії є мозок, стовбур мозку, спинний мозок і кишечник, хоча в периферичних нервах також є рецептори. Важливою особливістю терапевтичної опіоїдної аналгезії є те, що вона перебігає без втрати свідомості, хоча пацієнти можуть стати сонними або ейфоричними [1]. Хоча первинною анальгетичною дією є центральна нервова система (ЦНС), лише невелика кількість опіоїдів проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Опіоїди класифікуються на ті, які зустрічаються в природі, напівсинтетичні або синтетичні, і ця диференціація в першу чергу важлива при виборі сечового тесту на наркотики. Їх можна вводити різними шляхами. Загальні опіоїди з доступними шляхами і методами введення знаходяться в Таблиці 1. **Примітка:** деякі опіоїди доступні тільки в комбінації з іншими

Таблиця 1. Класифікація опіоїдів за класом, за рецептами та шляхами введення

Опіоїд	Натуральний чи синтетичний	Шляхи введення	Рецептура
Бупренорфін	Синтетичний	IV, IM, SC, SD, TM, TD	Трансмукозально; Розчин для IV або IM; трансдермально; SC; SD імплант
Буторфанол	Синтетичний	IM, IV, NS	Розчин для IV або IM; назальний спрей
Кодеїн	Натуральний	PO	IR; оральна суспензія
Фентаніл	Синтетичний	IM, IV, NS, TD, TM	IV; трансдермально; трансмукозально; назальний спрей
Гідрокодон	Натуральний	PO	IR; оральна суспензія
Гідроморфін	Напівсинтетичний	IM, IV, PO, R, SC	IR; оральний розчин; супозиторії, звичайний або концентрований розчин для IV або SC
Леворфанол	Синтетичний	PO	IR
Меперидин	Синтетичний	IM, IV, PO, SC	IR; розчин для IV, IM, або SC; оральний розчин
Метадон	Синтетичний	IM, IV, PO, SC	IR; звичайний або концентрований оральний розчин; розчин для IV, IM або SC
Морфін	Натуральний	EP, IM, IT, IV, PO, R, SC, TM	IR; звичайний або концентрований оральний розчин; супозиторії; розчин для EP, IT, IV, або SC; ліпосомальна суспензія для епідуральної ін'єкції; автоін'єкція; мультифункціональна ручка для SC-ін'єкції; гранули для TM-використання
Налбуфін	Синтетичний	IM, IV, SC	Розчин для SC, IM, IV
Оксикодон	Синтетичний	PO	IR; звичайний або концентрований оральний розчин
Оксиморфон	Напівсинтетичний	IM, IV, PO, SC	IR; оральний розчин; розчин для IV, IM, або SC

Опіоїд	Натуральний чи синтетичний	Шляхи введення	Рецептура
Пентазоцин	Синтетичний	IM, IV, PO, SC	IR; розчин для IM, IV або SC
Суфентаніл	Синтетичний	IV	Розчин для IV
Тапентадол	Синтетичний	PO	IR; оральний розчин
Трамадол	Синтетичний	IV, PO	IR

Застосування: EP – епідурально, IM – внутрішньом'язово, IR – таблетки або капсули, IT – інтратекально, IV – внутрішньовенно, NS – назальний спрей, PO – перорально, R – ректально, SC – підшкірно, SD – субдермально, TD – трансдермально, TM – трансмукозально.

сполуками. Це може підвищити ефективність і викликати менше побічних ефектів, але може бути обмежена дози через комбінацію. В еквівалентних дозах більшість опіоїдів повинні створювати аналогічну аналгезію. Вибір конкретного опіоїду зазвичай базується на фармакокінетичних факторах, таких як бажаний шлях введення, тривалість дії (тобто період напіввиведення), метаболізм (включаючи генетично обумовлені індивідуальні відповіді) і розвиток побічних ефектів. Для порівняння опіоїдів використовують еквівалент міліграма морфіну (ММЕ) з урахуванням їх потенції. Але "еквівалентні" дози є змінними і вимагають моніторингу та оцінки пацієнта. Після введення опіоїди швидко виводяться з крові і розподіляються по скелетних м'язах, ЦНС, нирках, легенях і плаценті. Вони піддаються метаболізму переважно в печінці, але меншою мірою можуть метаболізуватися в нирках, тонкому кишечнику, легенях і плаценті. Вони в основному виділяються з сечею у вигляді незміненого препарату і метаболітів. З цієї причини необхідно звернути увагу на можливість застосування у пацієнта з порушенням функції нирок або печінки. Фармакокінетика вибраного лікарського засобу може відрізнитися в межах пацієнта (внутрішньоіндивідуальна варіабельність) і між пацієнтами (міжіндивідуальна варіабельність). Поглинання, розподіл, метаболізм і екскреція є первинними фармакокінетичними параметрами, які вимірюються. Фармакокінетична мінливість обумовлена екологічними та генетичними факторами. Фактори навколишнього середовища можуть включати взаємодію з лікарським засобом та взаємодії з харчовими препаратами [11]. Генетичні фактори включають транспортування ліків через слизову оболонку кишечника та гематоенцефалічний бар'єр, ферменти цитохрому P450 та метаболічні ферменти фази II (реакції кон'югації, які каталізуються ферментами трансферази, такими як глутатіон S-трансфераза). Кількість фармакокінетичної мінливості може змінюватися в широких межах [12]. Існує значна міжіндивідуальна варіабельність ефективності та переносимості, що призводить до виникнення про-

блем у терапевтичному застосуванні [13]. Наприклад, концентрації оксикодону в плазмі, які впливають на аналгезію, можуть змінюватися більш ніж у 100 разів між індивідуумами [14]. Деякі з численних факторів, які сприяють цій мінливості, включають фармакогенетику, фактори навколишнього середовища та взаємодії з лікарськими засобами [15]. У таблиці 2 перераховані опіоїди, які зазвичай використовуються у дорослих разом з вибраними фармакокінетичними та фармакогенетичними властивостями. Хоча більшість опіоїдів переважно метаболізуються цитохромом P450, CYP3A, CYP2D6 проявляє найбільший поліморфізм з клінічним значенням. Опіоїди, які значною мірою метаболізуються за допомогою CYP2D6, можуть мати значні зміни як за ефективністю, так і за токсичністю на основі генетичної конституції окремого пацієнта. Характеристики пацієнтів впливають на толерантність до болю, а концентрації в сироватці, необхідні для знеболювання, змінюються залежно від віку, початкової тривожності, больової чутливості, впливу нікотину, гепаторенальної функції, легеневої функції та наявності хронічного болю. Фармакодинамічні ефекти включають не тільки первинний бажаний результат знеболювання, але й несприятливі наслідки седатції, ейфорії, дисфорії, нудоти, блювоти, гіпотензії, шлунково-кишкової гіпомоторики (запор), подовження QT (наприклад, метадон), пригнічення дихання, свербіж та затримку сечовипускання [16]. Часто призначаючи лікарський препарат, потрібно титрувати дозу, щоб збалансувати бажану фармакодинамічну реакцію і попередити небажані побічні ефекти.

Безпечність і ефективність використання

Лікувальні схеми повинні бути специфічними для пацієнта, орієнтованими на пацієнта та індивідуалізованими на основі клінічних даних. Опіоїди не є первинним вибором для амбулаторних пацієнтів. Ризики та переваги застосування опіоїдів слід завжди зважувати

Таблиця 2. Фармакокінетичні та фармакогеномні властивості опіоїдів, які часто використовуються

Опіоїд	Час, за який препарат активується при різних методах введення (год)	Основний шлях метаболізму	Шлях виведення	Особливі фармакодинамічні властивості
Бупренорфін	TD: 16–27 TM: 24–35 IV: 1,2–7,2	Печінка (CYP3A 2 фаза)	Фекалії від 70% до 90%, нирки від 10% до 30%	Має вплив у вигляді пригнічення дихання; погана пероральна біодоступність; частковий агоніст μ -рецепторів і тому пацієнти можуть потребувати вищих дозувань, або протягом 48 год збільшення дози бупренорфіну; застосування з абсолютними агоністами може викликати прискорення залежності від опіоїдів
Буторфанол	IV: 2–9 NS: 3–9	Печінка	Нирки від 70% до 80%, фекалії 15%	Змішаний агоніст/антагоніст з максимальною анальгетичною дією; застосування з абсолютними агоністами може викликати прискорення залежності від опіоїдів
Кодеїн	IR: 2,9	Печінка (UGT 2B7, CYP2D6, CYP3A, CYP2E1, CYP1A2)	Нирки	Конверсія CYP2D6 у морфін, що призводить до ризику відсутності терапевтичної користі або передозування/посилення побічних ефектів/обмеженого контролю болю [57]; слід уникати при печінковій недостатності
Фентаніл	IV: 2–4 TD: 20–27 TM: 7	Печінка і кишечник (CYP3A4)	Нирки	Високоліпофільний; 2-, 3-денні трансдермальні дози препарату; може рідше викликати свербіж
Гідрокодон	IR: 3,5–4	Печінка (CYP3A, CYP2D6)	Нирки	Активний метаболіт: гідроморфон
Гідроморфін	IV: 2,3 IR: 2–3 ER: 8–15	Печінка (фаза 2)	Нирки	Високогідрофільний [58]
Леворфанол	IR: 11–18	Печінка (фаза 2)	Нирки	–
Меперидин	IV: 2–5 IR: 3–8	Печінка (CYP3A, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19)	Нирки	Токсичний метаболіт з періодом напіввиведення 30–85 год, не нейтралізується налоксоном і накопичується при порушенні функцій нирок або при застосуванні високих дозувань; слід уникати у більшості пацієнтів
Метадон	IR: 8–59 (варіюється)	Печінка (CYP2B6, CYP3A, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6)	Нирки	Найбільший ризик накопичення і передозування під час титрування та коригування дози; продовження QT; індукує власний метаболізм; відсутність активних метаболітів
Морфін	IV: 2,5–3 IR: 2–4 ER: 11–29	Печінка (CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, фаза 2, а також інші шляхи)	Нирки	Метаболіт M-3-G нейротоксичний Метаболіт M-6-G анальгетичний
Налбуфін	IV: 5	Печінка	Нирки	Змішаний агоніст/антагоніст з максимальною анальгетичною дією; застосування з абсолютними агоністами може викликати прискорення залежності від опіоїдів

Опіоїд	Час, за який препарат активується при різних методах введення (год)	Основний шлях метаболізму	Шлях виведення	Особливі фармакодинамічні властивості
Оксикодон	IR: 1–4	Печінка (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9)	Нирки	Низька швидкість метаболізму оксиморфону або нороксикодону з сумнівними клінічними ефектами [59]
Оксиморфон	IR: 7–9 ER: 9–11	Печінка (фаза 2), кишківник	Нирки	Низька схильність до вивільнення гістаміну [20]
Пентазоцин	IR: 1,5–10	Печінка	Нирки	Змішаний агоніст/антагоніст з максимальною анальгетичною дією; застосування з абсолютними агоністами може викликати прискорення залежності від опіоїдів
Тапентадол	IR: 4 ER: 4–8	Печінка (фаза 2 85%, CYP2C9, CYP2C19, а також CYP2D6 15%)	Нирки	Змішаний механізм дії (агоніст μ -опіоїдних рецепторів та інгібітор зворотного захоплення норадреналіну); низький рівень вивільнення гістаміну; низький ризик зловживань; показаний для діабетичної периферичної нейропатії
Трамадол	IR: 5–8 ER: 10–11	CYP2D6, CYP3A, CYP2B6	Нирки	Змішаний механізм дії (агоніст μ -опіоїдних рецепторів та інгібітор зворотного захоплення норепінефрину і серотоніну); активний метаболіт п-десметилтрамадолу, має тривалий (9-годинний) період напіввиведення; максимальна доза 400 мг/день; тільки частковий антагонізм з налоксоном; не викликає вивільнення гістаміну

EP – епідурально, IM – внутрішньом'язово, IR – таблетки або капсули, IT – інтратекально, IV – внутрішньовенно, NS – назальний спрей, PO – перорально, R – ректально, SC – підшкірно, SD – субдермально, TD – трансдермально, TM – трансмукозально.

під час початку терапії і при прийнятті рішення про продовження або зміну лікування, а опіоїди слід використовувати тільки тоді, коли очікується, що вони будуть ефективними [17]. Через нинішню опіоїдну кризу і занепокоєння з приводу розладу захворювання на використання опіоїдів, пацієнтам загрожує небезпека лікування або відсутності лікування болю. Деякі специфічні популяції – наприклад, люди похилого віку [18], афроамериканські меншини [19] – можуть бути ще більш схильними до неадекватного лікування болю. Комплексний план лікування використовує (якщо доступний) повний метаболічний профіль, рентгенологічну оцінку, соціальну історію, успіхи та невдачі в минулому, а також задокументовані алергії та побічні ефекти.

Для пацієнтів, які не отримують опіоїди, слід призначити мінімальну кількість опіоїдів, які передбачаються необхідними для очікуваної важкості та тривалості болю. Це може бути від 3 до 5 днів для гострого болю [17]. Пацієнти вважаються опіоїдозалежними, якщо вони використовували безперервну дозу опіоїдів протягом менш ніж 7 днів (або періодичні опіоїди)

[5, 20]. За даними Адміністрації з харчових продуктів і лікарських засобів США, пацієнтами, стійкими до опіоїдів, є ті, хто отримував добову дозу, що перевищує або дорівнює пероральному морфіну 60 мг, оральному оксиморфону 25 мг, оральному оксикодону 30 мг, пероральному гідроморфіну 8 мг, пероральному гідроксикодону 60 мг або трансдермальному фентанілу 25 мкг/год протягом щонайменше 7 днів [20]. Різниця між пацієнтами опіоїдозалежними і толерантними є важливою, оскільки залежні пацієнти більш чутливі до клінічно важких побічних ефектів, таких як пригнічення дихання. У хворих, які є опіоїдозалежними, слід уникати застосування пролонгованих форм препаратів (наприклад, препарати з повільним вивільненням, трансдермальні пластири, трансбукальні пластири). Існують таблиці, які забезпечують рекомендовані початкові та підтримуючі дози для звичайних опіоїдів [1, 7], і на них можна давати посилання, якщо лікар не знає, який конкретний опіоїд необхідний. Хронічне лікування опіоїдами (призначення опіоїдів протягом 90 днів) зазвичай призначається для помірного або сильного болю, який менше, ніж інші, реагує на інші медичні та

фармакологічні процедури. Після завершення оцінки (яка повинна бути всебічною до початку опіоїдної терапії при хронічних болях), необхідно встановити діагноз, медичну необхідність і цілі лікування. Важливість взаємодії з пацієнтами та їхніми родинами для встановлення реалістичних очікувань і цілей опіоїдної терапії. Оцінка корисності опіоїдів для типу болю повинна бути розглянута при визначенні медичної необхідності. Опіоїди мають обмежену перевагу для поширеного болю м'яких тканин (наприклад, фіброміалгії), головного болю при мігрені та функціональному болю (наприклад, функціонального гастроінтестинального болю) [21] і для ноцицептивного болю та невropатичного болю [5]. Винятком є тапентадол, який має показання від організації по контролю харчових продуктів і медикаментів (FDA) для діабетичної периферичної нейропатії [22]. Перед початком лікування хронічного болю рекомендовано прийняття рішень з дозволу та згоди пацієнта, а також доступні зразки контрольованих лікарських засобів. Американське товариство інтервенційних лікарів з болю в 2012 році розробило алгоритм із шести кроків для початку і використання опіоїдної терапії у пацієнтів з хронічним нераковим болем [7]. На початку лікування форму негайного вивільнення (короткої дії) слід застосовувати за необхідністю, з поступовим титруванням. Титрування спрямоване на підвищення функціональності й активності повсякденного життя і зниження побічних ефектів. Цей процес досягається шляхом двостороннього, відкритого, постійного діалогу. Очікування пацієнтом "безболісності" здійснюється анестезією. На відміну від цього, аналгезія не є "безболісною" і спрямована на зниження інтенсивності болю, але не на повну абляцію болю. Опіоїдів тривалої дії слід уникати у пацієнтів, які не отримували опіоїди. При можливості рекомендується пероральне введення, а комбіновані препарати для посилення аналгезії слід застосовувати, коли вони є доступними і доцільними. Як правило, слід починати з найменшої ефективної дози і обережно збільшувати дозу. ММЕ можуть бути використані для оцінки еквівалентних доз різних опіоїдів. Деякі рекомендації полягають у обмеженні нових опіоїдів до < 50 ММЕ/день [24]. Необхідна додаткова допомога для збільшення дози до 50 ММЕ/день. Пацієнти, які не мають терапевтичної відповіді на низькі або середні дози опіоїдів, навряд чи реагуватимуть на високі дози. Підвищений ризик побічних ефектів, включаючи передозування в дозах 90 ММЕ/день, повинен бути ретельно обґрунтований застосуванням високих доз. Найвища частота передозування виявлена у пацієнтів з високими добовими дозами [5]. Не існує єдиної думки щодо того, що являє собою високу дозу ММЕ, причому 90–120 мг ММЕ/день використовується різними рекомендаціями [7, 24]. Ряд

держав ухвалили законодавчі положення щодо обмеження загальної добової дози опіоїду до ≤ 120 ММЕ щоденної дози. Будуть пацієнти, які потребують вищих доз опіоїду для досягнення цілей лікування, і направлення до фахівця з болю для отримання іншої думки має розглядатися в цих умовах.

Із часом толерантність або прогресування патології можуть розвиватися і призводити до необхідності вищих доз для досягнення такого ж рівня контролю болю або додавання додаткових доз для зменшення болю [25]. Опіоїдна толерантність – це фізична адаптація опіоїдних рецепторів, що призводить до необхідності вищих доз для досягнення такого ж рівня аналгезії. Толерантність може розвиватися швидко (протягом кількох доз) або повільно (протягом кількох тижнів або місяців) [25, 26]. Якщо пацієнти не можуть використовувати пероральні препарати, можна використовувати трансмукозальні (під'язикові, букальні), трансдермальні, підшкірні або ректальні препарати.

При постійному лікуванні помірного та сильного болю можна застосовувати опіоїди з пролонгованим вивільненням. Такі форми з тривалою дією або пролонгованим вивільненням (наприклад, таблетки або капсули з продовженим вивільненням, трансдермальні пластири, що забезпечують повільне вивільнення препарату в мембрану шкіри, або трансбукальні пластири) мають потенційні переваги і дозволяють більш послідовно контролювати біль, є кращим контролем нічного болю, і вони вимагають меншої кількості доз щодня. Це ситуації, коли можна розглядати форми з пролонгованим вивільненням, але лікар повинен знати, що вони не можуть бути цілком безпечні. Відсутні докази того, що опіоїди тривалої дії мають вищу ефективність контролю болю, ніж опіоїди короткої дії, тому їх застосування в першу чергу необхідне для зручності пацієнтів. Коли використовуються препарати тривалої дії, пацієнти можуть вимагати препаратів короткої дії при раптовому посиленні болю. Ці "рятувальні" дози повинні забезпечувати приблизно від 10 до 20% загальної добової дози або від 25 до 30% одноразової дози [28].

Надзвичайно важливим є розуміння рецепторів повільного вивільнення (тобто пролонгованого вивільнення) проти рецепторів негайного вивільнення. Серед рецепторів повільного вивільнення час до пікової концентрації довший, тривалість дії більша, і є підвищена кількість препарату в одній лікарській формі. Ці фактори можуть становити ризик. Коли ці лікарські форми розбиті, подрібнені, розжовані або розчинені, механізм доставки препарату з пролонгованим вивільненням пошкоджений, виникає швидке вивільнення лікарського засобу, відбувається швидке всмоктування, й існує ризик передозування. Просте вживання кількох

доз лікарських форм із зловживанням форми пролонгованого вивільнення також є небезпечним і створює проблеми при зміні опіоїдів.

Застосування метадону в опіоїдозалежних хворих не рекомендується. Застосування метадону для запобігання болю повинне використовуватись для пацієнтів, яким не можна застосувати інші опіоїди. Визнано, що метадон володіє унікальними фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями (наприклад, аутоіндукція метаболізму CYP450, тривалий і змінний період синтезу, ризик раннього накопичення лікарського засобу, численні взаємодії з лікарськими засобами) [29], значні побічні ефекти (такі як подовження QT, вищі показники передозування). Метадон повинен використовуватись тільки лікарями, які мають спеціальну підготовку та досвід у використанні [7]. Не рекомендується переходити на метадон у будь-яких випадках, якщо тільки лікар не має глибоких знань про те, як використовувати метадон. Фармакокінетика метадону відрізняється від фармакокінетики всіх інших опіоїдних агоністів, ускладнюючи ініціювання і ротацію метадону (наприклад, ви повинні знизити розрахункову дозу нового опіоїду на 75 % до 90 %, а не на 25 % до 50 %) [30].

Лікування опіоїдами повинне бути при найнижчій ефективній дозі, протягом найкоротшого часу. Повторна оцінка ризиків та переваг повинна проводитись протягом перших 4 тижнів після початку лікування або збільшення дози, кожні 3 місяці після цього [31]. Якщо ризики перевищують переваги, то необхідні відповідні зміни в терапії. Це може включати зменшення дози або припинення прийому опіоїдів, уникаючи симптомів відміни. Існують рекомендації щодо скорочення та припинення прийому опіоїдів, які спрямовані на уникнення симптомів відміни [32]. Якщо пацієнт перебуває на більш ніж 90 ММЕ/день, слід розглянути можливість зниження добової дози до найменшої ефективної дози [24].

Чергування опіоїдів – це стратегія, за допомогою якої пацієнт переходить з одного опіоїду на інший (можливо, з іншим механізмом дії). Чергування може поліпшити контроль болю, коли є недостатня ефективність або потреба в іншому, дозволяють знизити дозу опіоїдів, використовувати меншу кількість (тобто вищу потенцію), зменшити побічні ефекти, дозволяють використовувати інший склад (наприклад, підшкірне або пероральне введення), або з практичних міркувань (наприклад, доступність або вартість) [28, 33]. Для переведення пацієнта з одного опіоїду на інший вибирають опіоїд і розраховують оціночну рівнозначну дозу [34–36]. Через неповну перехресну толерантність до опіоїдів, дозу нового опіоїду слід зменшити приблизно на 25 % до 50 % і потім відрегулювати відповідно до цілей боротьби з болем і звести до мінімуму побічні ефек-

ти, такі як седация [30]. Для розрахування аналгетичної еквівалентності є багато таблиць, що використовуються для чергування опіоїдів, але їх слід застосовувати обережно, оскільки дані про опіоїдних пацієнтів часто використовуються в цих таблицях, і більшість пацієнтів, які підходять для чергування опіоїдів, знаходяться на тривалому використанні [28, 33]. Коли пацієнт перебував на постійному використанні опіоїдів, ці таблиці можуть призвести до переоцінки рівнозначної дози. Існують обмежені дані щодо еквівалентності опіоїдів під час постійного використання, і вони не є легкодоступними [37]. Ці таблиці також відображають змінні популяції пацієнтів, і багато таблиць є односпрямованими (наприклад, від внутрішньовенного до перорального), а не двоспрямованими. Існують також відмінності в спорідненості до опіоїдних рецепторів, які можуть впливати на дози, але не включені в ці таблиці [38–40].

В клініці знеболення слід враховувати, коли найкраще уникати опіоїдів на основі попереднього обстеження (а також пробувати інші нефармакологічні та фармакологічні способи), коли лікування опіоїдами не досягає цілей з полегшення болю. Існує потреба в інвазивних методах лікування (наприклад, інтратекальні насоси, стимулятори спинного мозку, нервові блоки), або є ознаки аберантної поведінки.

Для пацієнтів, які перебувають на високих дозах опіоїдів, необхідно враховувати, що налоксон, як і інші препарати, підвищує ризик передозування (наприклад, пластир фентанілу). З огляду на недавнє збільшення смертності від передозування опіоїдів через синтетичні опіоїди, такі як фентаніл і карфентаніл [9, 41], було дано рекомендацію щодо введення стандартної первинної внутрішньом'язової дози налоксону 2 мг (а не 0,4 мг) або 4 мг інтраназально [42]. Немає жодних застережень щодо безпеки застосування підвищеної дози налоксону [43].

Важливим є запитання до пацієнтів про наявність у них домашніх опіоїдів і про навчання пацієнтів та їхніх сімей питанням належної утилізації лікарських засобів. Рекомендації щодо утилізації ліків, які відпускаються за рецептом, доступні для пацієнтів з FDA44 та Агентства по боротьбі з наркотиками (<https://takebackday.dea.gov/>).

Специфічні групи пацієнтів

В умовах зниженого метаболізму (наприклад, порушення функції печінки), зниження кліренсу (наприклад, порушення функції нирок, цукровий діабет, новонароджені, пацієнти похилого віку), пацієнти з важкою ЦНС або пригніченням дихання (наприклад, пацієнти з травмою голови, гіпоксія, гіперкапнія, апное сну), або інтенсивна психопатологія, показане зниження дозу-

вання, або застосування опіоїдів може бути протипоказане. Вагітні жінки можуть мати підвищений ризик для плода (наприклад, низька вага при народженні, передчасні пологи, неонатальна смерть, синдром неонатальної абстиненції) [31] – застосовувати з обережністю.

Моніторинг виконання

Під час довготривалої терапії слід проводити моніторинг терапевтичних результатів, неправильного використання, зловживання, розладів вживання опіоїдів. Найчастіше рекомендовані методи моніторингу – це використання якісного та підтверджуючого тестування на сечі (UDT), консалтинг державних баз даних медичного моніторингу перед виписуванням, узгодження форми медикаментів, оцінка поведінки та ведення анкет.

UDT вимагає розуміння типів опіоїдів (наприклад, природних та синтетичних), специфічного тестування та фармакокінетики опіоїдів, включаючи метаболізм. Більшість UDT проводиться як якісне тестування (позитивне/негативне) і може або не може бути вирішальним. UDT слід використовувати разом з історією хвороби та спостереженнями з метою оптимізації лікування шляхом вимірювання ризику та моніторингу відповідності. Можуть бути позитивні результати через недавнє використання, але знання про те, як довго медикаментозний препарат залишається в сечі після прийому (метаболізм і фармакокінетика) є вирішальним. Крім того, визначення концентрації лікарського засобу в сечі не може бути використане для виявлення, скільки ліків було прийнято (тобто не можна використовувати, щоб визначити, чи приймає пацієнт приписану дозу) [15]. Таблиці, що містять цю інформацію, легкодоступні [7]. Більшість якісних, імуноаналітичних тестів визначають класи препаратів (наприклад, “опіати”, “бензодіазепіни”) вище певної концентрації, і для точного встановлення специфічної молекули (наприклад, морфіну, гідрокодону). Вони схильні до перехресної реактивності та мінливості і дають помилкові результати [48]. Крім того, деякі напівсинтетичні препарати не перехресно реагують з “опіатним” аналізом, а синтетичні опіоїди потребують специфічного тестування (наприклад, фентаніл, метадон, оксикодон). Потрібно розуміти, як інтерпретувати імуноаналізи. Позитивні результати тесту можуть підтвердити наявність препарату, але не тривалість впливу, прийняту дозу або частоту використання [15]. Вимірювання температури, креатиніну, рН та питомої ваги сечі часто включаються для підтвердження цілісності зразка [48].

Якісний UDT може бути методом точкового лікування або лабораторним імуноаналізом. Газохромато-

графічна мас-спектрометрія, рідинна хроматографія-мас-спектрометрія, або мас-спектрометрія з використанням високоефективної рідинної хроматографії, зазвичай використовується для підтвердження кількісного результату. Навіть з підтвердженим тестом і кількісним визначенням препарату в сечі або метаболіту неможливо визначити, чи приймає пацієнт конкретний препарат [15]. *Крісто та ін.* опублікували алгоритм кроків у UDT [49]. Більшість лікарів не мають достатніх знань, необхідних для інтерпретації UDT, і можуть потребувати допомоги від клінічних експертів [50]. Якщо інтерпретація UDT незрозуміла, клінічні фахівці в референс-лабораторії можуть зазвичай надавати інформацію та роз’яснення.

Фактори ризику.

Основні побічні ефекти

Основні побічні ефекти опіоїдів включають шлунково-кишкові розлади (запори, нудота, блювота), стомлюваність, розлади центральної нервової системи (запаморочення, сплутаність, седация, ейфорія, дисфорія, неспокій), сечостатевої системи (затримка сечі), хо-лінергічні ефекти (ксеростомія, брадикардія), а також збільшення ваги, потовиділення, свербіж, кропив’янку і пригнічення кашльового рефлексу [51].

Стимулятори, такі як сенозиди і поліетиленгліколь, як правило, є першими препаратами при запорах [52]. Існують також специфічні способи лікування опіоїдного запору, включаючи налоксегол, лубіпростон, метилналтрексон і налдемедин [53]. Побічні ефекти, які є менш поширеними, але їх важливо знати, включають пригнічення дихання, гіпералгезію та ендокринопатії (наприклад, зниження лібідо, гіпогонадізм, остеопороз). Можливо, найпоширенішим побічним ефектом хронічного застосування опіоїдів є фізична залежність. Залежність описує необхідність продовжувати приймати опіоїди для попередження симптомів абстиненції. Фізіологічні зміни, що відбуваються при залежності, зазвичай зникають протягом кількох днів або тижнів після припинення дії опіоїдів, а симптомам абстиненції можна запобігти за рахунок зменшення дози [25].

Хоча пригнічення дихання не є поширеним побічним ефектом використання опіоїдів, пригнічення дихання є серйозним і потенційно небезпечним для життя побічним ефектом. Ризик респіраторної депресії збільшується при встановленні легеневої патології (наприклад, важкого хронічного обструктивного захворювання легень, центрального та обструктивного апное сну) або при застосуванні разом із седативними засобами (наприклад, бензодіазепінами, алкоголем) [5, 18, 31]. 31 серпня 2016 року FDA розмістила попере-

дження на упаковках на всі опіоїди та бензодіазепіни, щоб перешкодити їх одночасному застосуванню [54]. Через високу частоту неврологічних ефектів, пацієнтам слід навчитися уникати одночасного використання седативних/снодійних та алкогольних напоїв та уникнення водіння автотранспорту, до того часу, поки не стане очевидним, що опіоїд не викликає седатії або порушення свідомості.

Використання канабісу з опіоїдами може бути не повністю терапевтичним і супроводжується такими ризиками, як збільшення сенсорних та когнітивних порушень. Незважаючи на те, що більшість побічних ефектів для опіоїдів є незначними і виникають при тривалому застосуванні, деякі з них є тривалими, серйозними або можуть збільшуватися при тривалому використанні. Тому важливо вміти розпізнавати і купірувати побічні ефекти.

Взаємодія препаратів

Як і у випадку з іншими лікарськими засобами, можна очікувати взаємодії лікарських засобів між собою, коли одночасно введений лікарський засіб є інгібітором або індуктором метаболічного шляху опіоїду. Багато, але не всі опіоїди метаболізуються ферментами цитохрому P450 (CYP), а інші ліки, особливе харчування можуть змінити виведення опіоїдів через CYP (див. Таблицю 2). CYP3A є найпоширенішим метаболічним шляхом і численні препарати гальмують (наприклад, ритонавір, індинавір, кларитроміцин, флуконазол) або індують (наприклад, карбамазепін, глюкокортикоїди, рифампіцин) цей шлях. Конкурентне гальмування також може відбуватися. Крім того, опіоїди можуть потенціювати ефекти інших депресантів ЦНС і повинні застосовуватися дуже обережно у поєднанні з такими як алкоголь, седативні засоби, снодійні засоби, антагоністи H_1 -рецепторів (наприклад, гідроксизин, дифенгідраміні), барбітурати або антипсихотики. Хоча інгібітори моноаміноксидази використовуються нечасто, потенційно летальні наслідки можуть виникати, коли йде поєднання з опіоїдами, і тому їх слід уникати, за винятком особливих обставин.

Залежність, толерантність та відміна

Толерантність і фізична залежність можуть виникати при тривалому введенні опіоїдів. Толерантність розвивається при повторному введенні і може проявлятися у вигляді зниженої аналгезії при стандартній дозі, меншій тривалості аналгезії, зменшеному седативному ефекті. Фізична залежність призводить до симптомів абстиненції, якщо опіоїд раптово припиняють або пацієнт отримує антагоніста опіоїдів. Симптоми відміни включають занепокоєння, сльозотечу, ринорею, чхання, позіхання,

пілорекцію, пітливість, безсоння, тремор, міалгії (особливо в ділянці спини та ніг), нудоту, блювоту, діарею, біль у животі, підвищення температури тіла, гіпертонію, тахікардію та підвищення частоти дихання [55].

Зловживання та порушення використання

Опіоїди діють шляхом активації μ -опіоїдних рецепторів у мозку для отримання задоволення і полегшення болю (головного і спинного мозку). Через вплив опіоїдів на поведінку і настрій деякі пацієнти можуть зловживати ними.

Перед початком лікування необхідно провести скринінг для виявлення ризику розвитку порушення вживання опіоїдів (наркоманія і зловживання наркотиками) та усвідомлення того, що навіть одна доза може призвести до залежності. Чим довше пацієнт приймає опіоїди, тим більша ймовірність залежності [5]. Оскільки досить важко визначити, у яких випадках пацієнт може зловживати опіоїдами, вирішальне значення має взаємодія лікаря з пацієнтом під час стартового призначення опіоїдів [32, 56, 57]. Це передбачає нагляд за хворим при хронічній опіоїдній терапії, при призначенні інших лікарських препаратів [58].

Перед початком терапії кожному пацієнту слід оцінювати ризик виникнення аберантної поведінки при застосуванні наркотиків і розвитку порушення вживання наркотичних речовин. Численні інструменти скринінгу легко доступні для використання в клініці, включаючи онлайн-програми моніторингу лікарських препаратів (обов'язкові в багатьох країнах), інструмент опіоїдного ризику, а також огляд таких пацієнтів [59]. Після скринінгу повинна відбутись усна й іноді письмова інформована згода, що включає передбачувані переваги та ризики (тобто договір про лікування) [5, 60]. Крім того, наявність угоди про лікування і тестування на сечу перед призначенням опіоїдів або під час першого візиту пацієнта сприяє модифікації або припиненню лікування, якщо це доцільно. Далі необхідна документація щодо оцінки болю до і після лікування, а також рівня функцій, які необхідно проводити на постійній основі. Якщо пацієнт ідентифікується як такий, що має аберантну поведінку внаслідок вживання наркотиків, або порушення режиму вживання наркотичних речовин, рекомендується проведення скринінгу, короткого втручання та направлення на лікування [61, 62].

Хронічний біль – це доволі часта скарга у суспільстві й причина страждань та інвалідності. Телефонне опитування 1 037 рандомно відібраних сімей у Великобританії показало, що загальна кількість домогосподарок склала 2 942, 208 дорослих (7%) відчували інтермі-

туючий і персистуючий біль від незначних причин, при яких біль тривав не менше 3-х місяців. Приблизно 55% повідомили про те, що не мають повноцінного життя через присутність болю. Нещодавнє шотландське дослідження показало вищу частоту хронічного болю і дискомфорту (46,5%) в суспільстві [64]. У половині з них біль був сильним та інвалідизуючим. Біль у спині і артрит були найбільш розповсюдженими причинами болю у третини, від загальної кількості всіх скарг. Хронічний біль був пов'язаний з похилим віком, виходом на пенсію або неспроможністю працювати. Інші дослідження наглядно демонструють, що рецидивуючий і хронічний біль є основною проблемою суспільства. [63]. Враховуючи проблему застосування опіоїдних анальгетиків при неспецифічному болю, наведемо наступні клінічні випадки вдалого застосування налбуфіну у пацієнтів з дорсоалгіями.

Клінічні випадки

Клінічний випадок № 1

Пацієнт Д., 27 років. Звернувся зі скаргами на постійний біль у шийному, поперековому відділах хребта, який посилювався при сидінні та ходьбі. Інвалід дитинства по діагнозу: Ідіопатичний S-сколіоз. Консервативне лікування не давало результатів.

Оперативне лікування:

1. Трансторакальна ліберезація апікальної кривизни сколіозу.
2. Стабілізація сколіозу системою CD-Horizon. Отримана корекція сколіозу до 48%.

Після операції больовий синдром відсутній.

- Через шість років (2013) з'явився виражений біль у попереку (в місці металоконструкції).
- Після місяців знеболення звернувся до Міжнародного центру нейрохірургії.
- Ознак порушення і неправильного встановлення металоконструкції немає.
- Періодично больовий синдром не купірувався нестероїдними протизапальними препаратами (Німесил, Кетанов).
- Ще через шість місяців – больовий синдром не купірувався, пацієнт звернувся в МЦ “Лікаря Берсенєва” – фізіотерапія, паравертебральні блокади місцевими анальгетиками і гідрокортизоном протягом місяця – ефекту не було.
- Відзначається проривний біль. Шкала ВАШ до 8 балів.



Рис. 1. Комп'ютерна томограма (2012 р.), Пряма передня проекція. Транспедикулярна фіксація поперекового відділу хребта



Рис. 2. Комп'ютерна томограма (2012 р.) Бокова та пряма передня проекція. Транспедикулярна фіксація поперекового відділу хребта



Рис. 3. Комп'ютерна томограма. Деформація клубової кістки



Рис. 4. Комп'ютерна томограма. (2016 р.). Пряма передня проекція. Транспедиккулярна фіксація поперекового відділу хребта

Враховуючи дані анамнезу, об'єктивного огляду і важкості купірування больового синдрому ненаркотичними анальгетиками, було використано наркотичний анальгетик налбуфін, який дав позитивний ефект. Оцінка за шкалою ВАШ на момент огляду складала 1 бал.

На даному графіку показано, як змінювався біль за оцінкою шкали ВАШ після застосування налбуфіну.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка К., 39 років. Звернулась зі скаргами на постійний біль в груднинно-поперековому відділі, який погано купірується знеболювальними засобами і по-



Рис. 5. Динаміка больового синдрому за шкалою ВАШ

стійно посилюється при ходьбі, сидінні та положенні лежачи, біль за шкалою ВАШ складає 8 балів.

Об'єктивно

Загальний стан середнього ступеня важкості. Візуалізується деформація груднинно-поперекового відділу хребта. Порушена постава та зміщення внутрішніх органів вліво.

Стало відомо, що дана пацієнтка – інвалід дитинства з даним діагнозом: Ідіопатичний S-сколіоз.

Попередньо консервативне лікування не дало позитивних результатів.

Самостійно приймає знеболюючі засоби, такі як Фаніган, Доларен, Кетанов, які частково купірують больовий синдром.

Для подальшого обстеження було призначено комп'ютерну томографію (рис.7–10).

Враховуючи дані анамнезу, об'єктивного огляду і важкості купірування больового синдрому, який за

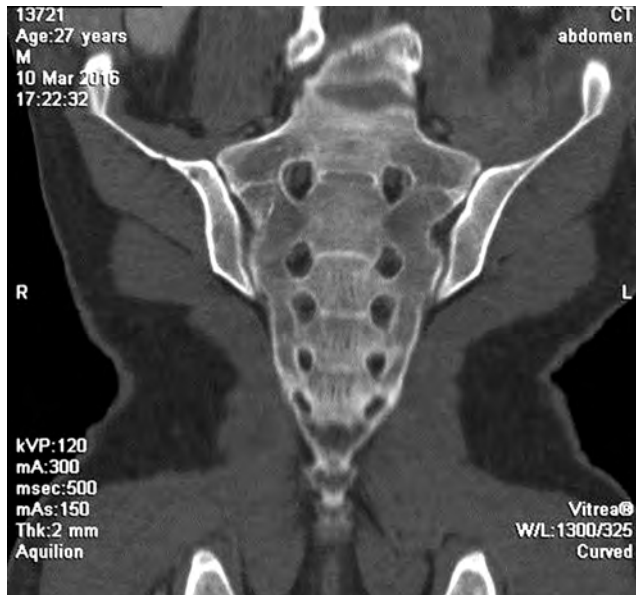


Рис. 6. КТ-ознаки ураження клубової кістки

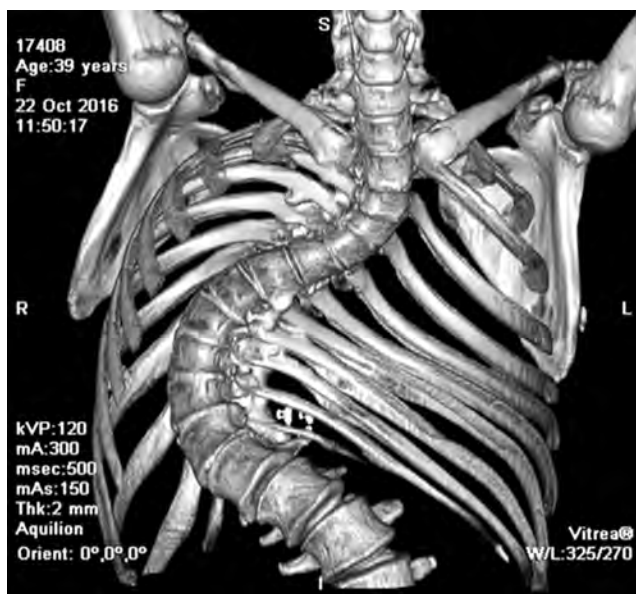
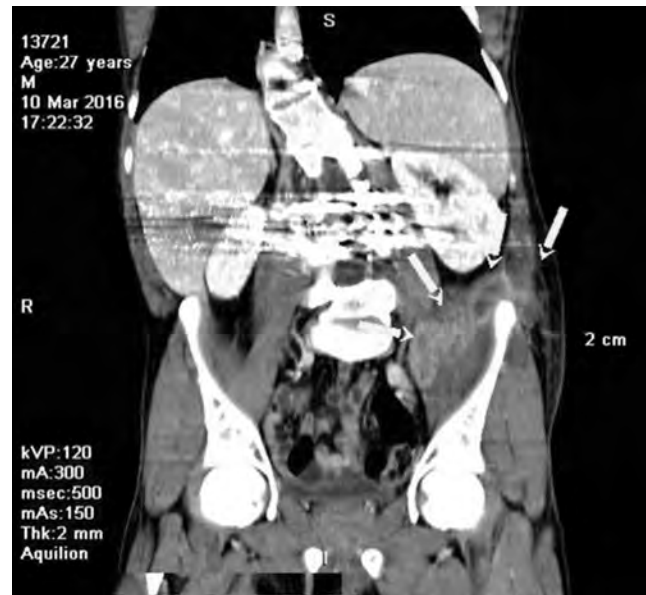
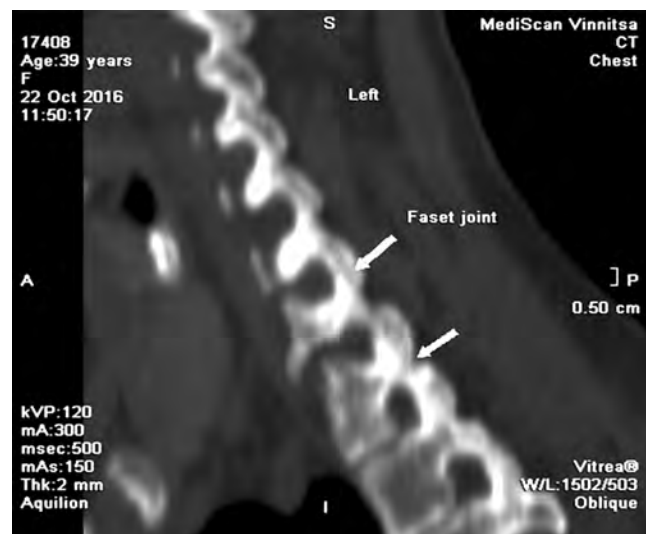
Рис. 7. Сколіоз заднього відділу хребта з правостороннім викривленням грудної клітки, вершиною на диску Th₉-Th₁₀

Рис. 8. Комп'ютерна томограма. Звуження міжхребцевих щілин

оцінкою ВАШ складав 8 балів, ненаркотичними анальгетиками, було використано наркотичний анальгетик налбуфін, який дав позитивну динаміку; оцінка болю за шкалою ВАШ складала 1 бал.

На даному графіку показано, як змінювався біль за оцінкою шкали ВАШ після застосування налбуфіну (рис. 11).

Вибір Налбуфіну зумовлений наступними причинами:

- опіоїд, який за анальгетичним потенціалом зіставний з морфіном, але володіє кращим профілем безпеки стосовно нудоти, блювоти й пригнічення дихання;

- не підлягає строгому предметно-кількісному обліку (виписка на рецептурному бланку форми 1);
- в Україні значно обмежений вибір опіоїдних анальгетиків.

Висновки

Фармакотерапевтичне лікування гострого і хронічного болю є процесом, який залучає індивідуальний мульти-модальний план лікування. Призначення опіоїдів можна розглядати в плані лікування болю, коли біль доволі неадекватно контролюється після призначення неопі-

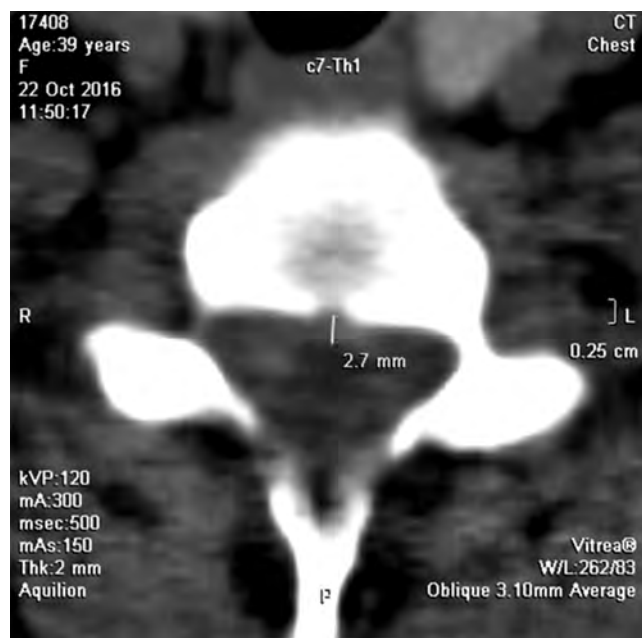


Рис. 9. Комп'ютерна томограма. Деформація Th1 хребця



Рис. 10. Комп'ютерна томограма. Крайові кісткові розростання тіл хребців (вказано стрілками)

оїдних препаратів. Процес відбору опіоїдів є функцією плану лікування пацієнта. Складається комплексний план лікування, який включає обговорення та документування щодо ризиків та переваг опіоїдів. Оцінюються категорії болю (ноцицептивні, невропатичні та вісцеральні), медичний, хірургічний, психіатричний, соціальний анамнези та минулий досвід використання опіоїдів у пацієнта. Договір, перегляд державної програми моніторингу за рецептами ліків і клінічний UDT є частиною плану лікування. Наступні клінічні візити

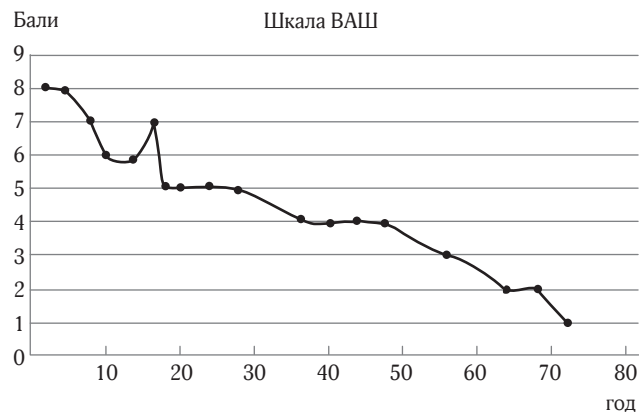


Рис. 11. Динаміка болю за шкалою ВАШ

можуть проводитися щомісяця, а далі кожні 3 місяці після досягнення стабільності плану лікування. Інкрементальні та декрементальні титрування спрямовані на підвищення функціональності та активності щоденного життя і зменшення побічних ефектів. Досконале знання використання опіоїдів є необхідним для покращення медичної освіти (тобто навчання, знання, клінічний досвід і мудрість). Як правило, практикуючому лікарю було б доцільно стати експертом з кількох опіоїдних препаратів, а потім призначати ці ліки. Направлення до фахівця з болю є виправданим, якщо існують труднощі з досягненням прийнятних результатів, або якщо догляд стає складнішим для практикуючого лікаря.

Список літератури

- Gutstein H, Akil H. Opioid analgesics. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:569–619.
- Yaksh T, Wallace M. Opioids, analgesia and pain management. In: Brunton L, Knollmann B, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2017:255–86.
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. MMWR Recommend Rep. 2016;65(1):1–49.
- Errata: Vol. 65, No. 9. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. 2016;65(11):295.
- Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al. Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic noncancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. Pain Physician. 2017;20(2S):S3–S92.
- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I – evidence assessment. Pain Physician. 2012;15(3 suppl):S1–S65.
- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 – guidance. Pain Physician. 2012;15(3 suppl):S67–S116.
- FDA. Draft Revisions to the FDA Education Blueprint for Health Care Providers Involved in the Management or Support of Patients with Pain U.S. Food and Drug Administration. 2017. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm65051e1>

9. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths—United States, 2010–2015. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2016;65(5051):1445–52.
10. Erratum: Vol. 65, Nos. 50 & 51. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2017;66(1):35.
11. Hermann R, Derendorf H, von Richter O, Rostami-Hodjegan A. Core entrustable professional activities in clinical pharmacology: pearls for clinical practice: drug-drug and food-drug Interactions. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(6):704–16.
12. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(3):429–44.
13. Sloan PA, Barkin RL. Oxymorphone and oxymorphone extended release: a pharmacotherapeutic review. *J Opioid Manage.* 2008;4(3):131–44.
14. Cajanus K, Neuvonen M, Koskela O, et al. Analgesic plasma concentrations of oxycodone after surgery for breast cancer which factors matter? *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):653–62.
15. Nafziger AN, Bertino JS Jr. Utility and application of urine drug testing in chronic pain management with opioids. *Clin J Pain.* 2009;25(1):73–9.
16. Lam LH, Pirrello RD, Ma JD. A case-based approach to integrating opioid pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts in cancer pain management. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(7):785–93.
17. Herzig SJ, Mosher HJ, Calcaterra SL, Jena AB, Nuckols TK. Improving the safety of opioid use for acute noncancer pain in hospitalized adults: a consensus statement from the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med.* 2018;13(4):263–71.
18. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008;8(4):287–313.
19. Wyatt R. Pain and ethnicity. *AMA J Ethics.* 2013;15(5):449–54.
20. FDA. Extended-Release (ER) and Long-Acting (LA) Opioid Analgesics Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). White Oak, MD: US Food and Drug Administration; 2015.
21. Mayyas F, Fayers P, Kaasa S, Dale O. A systematic review of oxymorphone in the management of chronic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(2):296–308.
22. NUCYNTAR (tapentadol) package insert. Canton, MA: Collegium Pharmaceutical, Inc. 2016:1–11.
23. Pain Treatment with Opioid Medications: Patient Agreement. Sample patient treatment agreement for opioid use. <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/files/SamplePatientAgreementForms.pdf>. Accessed April 13, 2018.
24. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Can Med Assoc J.* 2017; 189(18):E659–E666.
25. Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain—misconceptions and mitigation strategies. *N Engl J Med.* 2016; 374(13):1253–63.
26. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev.* 2001; 81(1):299–343.
27. Barkin RL, Barkin SJ. Treating postoperative pain in the patient who is in recovery or remission from opioid abuse: focus on tapentadol. *J Opioid Manag.* 2017;13(3):133–4.
28. Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, McPherson ML, Bergmark S. Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain.* 2003;19(5):286–97.
29. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2005;19(4):13–24.
30. Fine PG, Portenoy RK, Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing “best practices” for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(3):418–25.
31. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2009;10(2):113–30.
32. Gourlay DL, Heit HA. Pain and addiction: managing risk through comprehensive care. *J Addict Dis.* 2008;27(3):23–30.
33. Anderson R, Saiers JH, Abram S, Schlicht C. Accuracy in equianalgesic dosing. Conversion dilemmas. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21(5):397–406.
34. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(3):426–39.
35. Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(3):409–17.
36. Vallejo R, Barkin RL, Wang VC. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. *Pain Physician.* 2011;14(4):E343–E360.
37. Levy MH. Pain management in advanced cancer. *Semin Oncol.* 1985;12(4):394–410.
38. Duttaroy A, Yoburn BC. The effect of intrinsic efficacy on opioid tolerance. *Anesthesiology.* 1995;82(5):1226–36.
39. Smith HS, Peppin JF. Toward a systematic approach to opioid rotation. *J Pain Res.* 2014;7:589–608.
40. FDA Advisory Committee on the Most Appropriate Dose or Doses of Naloxone to Reverse the Effects of Life-Threatening Opioid Overdose in the Community Settings. Joint Meeting of the Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee on October 5, 2016; Advisory Committee Briefing Materials. <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProductsAdvisoryCommittee/UCM522688.pdf>. Accessed April 17, 2018.
41. Jones CM, Einstein EB, Compton WM. Changes in synthetic opioid involvement in drug overdose deaths in the United States, 2010–2016. *JAMA.* 2018;319(17):1819–21.
42. Prekupec MP, Mansky PA, Baumann MH. Misuse of novel synthetic opioids: a deadly new trend. *J Addict Med.* 2017;11(4):256–65.
43. Schumann H, Erickson T, Thompson TM, Zautcke JL, Denton JS. Fentanyl epidemic in Chicago, Illinois and surrounding Cook County. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46(6):501–6.
44. FDA. Disposal of Unused Medicines: What You Should Know. 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/SafeDisposalofMedicines/ucm186187.htm>. Accessed April 14, 2018.
45. Current Opioid Misuse Measure (COMM)TM. 2008. <https://www.opioidprescribing.com/documents/09-comm-inflexion.pdf>. Accessed April 1, 2018.
46. Pain Assessment and Documentation Tool. 2003. http://www.practiceadvisor.org/docs/default-source/documents/pain_assessment_and_documentation_tool. Accessed April 1, 2018.
47. Adams LL, Gatchel RJ, Robinson RC, et al. Development of a self-report screening instrument for assessing potential opioid medication misuse in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27(5):440–59.
48. Heit HA, Gourlay DL. Urine drug testing in pain medicine. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27(3):260–7.
49. Christo PJ, Manchikanti L, Ruan X, et al. Urine drug testing in chronic pain. *Pain Physician.* 2011;14(2):123–43.
50. Reisfield GM, Bertholf R, Barkin RL, Webb F, Wilson G. Urine drug test interpretation: what do physicians know? *J Opioid Manag.* 2007;3(2):80–6.
51. Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, et al. Consensus recommendations on initiating prescription therapies for opioid-induced constipation. *Pain Med.* 2015;16(12):2324–37.
52. Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(1):CD003448. 53. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic

- review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(10):1566–74; quiz 1575.
53. FDA requires strong warnings for opioid analgesics, prescription opioid cough products, and benzodiazepine labeling related to serious risks and death from combined use [press release]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2016.
 54. Schuckit MA. Treatment of opioid-use disorders. *N Engl J Med.* 2016;375(4):357–68.
 55. Gourlay DL, Heit HA, Almahrezi A. Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Med.* 2005;6(2):107–12.
 56. Gourlay D, Heit H. Universal precautions: a matter of mutual trust and responsibility. *Pain Med.* 2006;7(2):210–1; author reply 212.
 57. Gourlay DL, Heit HA. Universal precautions revisited: managing the inherited pain patient. *Pain Med.* 2009;10(suppl 2):S115–S123.
 58. Substance Use Screening & Assessment Instruments Database. 2017. <http://lib.adai.washington.edu/instruments/>. Accessed April 1, 2018.
 59. American Society of Pain Medicine. Agreement on controlled substances therapy for chronic pain treatment. <http://www.painmed.org/library/clinical-resources/>. Accessed April 1, 2018.
 60. SAMHSA. SBIRT: screening, brief intervention, and referral to treatment. <https://www.integration.samhsa.gov/clinical-practice/sbirt>. Accessed April 1, 2018.
 61. Screening, Brief Intervention and Referral to Treatment (SBIRT) in Behavioral Healthcare. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2011.
 62. Elliot AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354: 1248–52
 63. Crombie IK. Epidemiology of persistent pain. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press, 1997; 53–61

Опиоиды в лечении неспецифической острой и хронической боли

Дмитриев Д. В., Залецкая О. А., Бортник Д. И.

Винницкий национальный медицинский университет
им. Н. И. Пирогова

Резюме. Прочитав эту статью, читатель будет ознакомлен с общими классами агонистов опиоидов и частичными агонистами, основами фармакокинетики и фармакодинамики опиоидов, рисками опиоидной терапии и требованиями в отношении безопасного и эффективного использования опиоидов при острой и хронической боли. Использование опиоидов во время хирургических процедур или анестезии не обсуждается. Также не обсуждаются различные доступные антагонисты опиоидов, которые используются для лечения передозировки и различных расстройств, связанных с их использованием (включая налоксон и налтрексон). Опиоиды являются доступными, наиболее мощными и эффективными анальгетиками и стали приемлемыми препаратами для лечения острой и раковой боли. Тем не менее, существует озабоченность касательно их использования при хронической боли, если отсутствует раковое заболевание, поскольку они неэффективны в долгосрочной перспективе, но для купирования этой боли они подходят лучше всего. Необходимо контролировать назначения опиоидов для лучшего их использования. Хроническая боль создает дискомфорт для таких пациентов, снижая их производительность и работоспособность, что, в свою очередь, может привести к экономическим проблемам в стране. Выбор Налбуфина обусловлен следующими причинами: опиоид, который по анальгетическому потенциалу сопоставим с морфином, но обладает лучшим профилем безопасности в отношении тошноты, рвоты и угнетения дыхания; не подлежит строгому предметно-количественному учету (выписка на рецептурном бланке формы 1); в Украине значительно ограничен выбор опиоидных анальгетиков.

Ключевые слова: опиоиды, налбуфин, хроническая боль, острая боль, анальгезия.

Opioids in the treatment of non-specific acute and chronic pain

Dmytriiev D. V., Zaletska O. A., Bortnik D. I.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia,
Ukraine

Abstract. After reading this article, the reader will be familiar with the general classes of opioid agonists and partial agonists, the basics of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioids, the risks of opioid therapy and the requirements for the safe and effective use of opioids in acute and chronic pain. The use of opioids during surgical procedures or anesthesia is not discussed. Also there is no discussion about various available opioid antagonists that are used to treat overdose and the various disorders associated with their use (including naloxone and naltrexone). Opioids are available, the most powerful and effective analgesics, and have become acceptable drugs for the treatment of acute and cancerous pain. However, there is concern about their use in case of chronic pain, if there is no cancer, because they are long-range ineffective but best suited for stopping this pain. Opioid prescription must be monitored for better use. Chronic pain creates discomfort for these patients, reducing their productivity and efficiency, which, in turn, can lead to economic problems in the country. The choice of Nalbuphine is due to the following reasons: the opioid, which is comparable to morphine by its analgesic potential, but has a better safety profile for nausea, vomiting and respiratory depression; not subject to strict quantitative accounting (extract on prescription form 1); the choice of opioid analgesics is significantly limited in Ukraine.

Keywords: opioids, nalbuphine, chronic pain, acute pain, analgesia.