



DOI: 10.31636/pmjua.v4i1.3

Опіоїди 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 опіоїдів і частковими агоністами, основами фармакокінетики і фармакодинаміки опіоїдів, ризиками опіоїдної терапії і вимогами щодо безпечного й ефективного використання опіоїдів при гострому і хронічному болю. Використання опіоїдів під час хірургічних процедур або анестезії не обговорюється. Також не обговорюються різні доступні антагоністи опіоїдів, які використовуються для лікування передозування та різних розладів, пов'язаних з їх використанням (включаючи налоксон і налтрексон). Опіоїди 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 опіоїдів 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: 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.

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

Вступ

Опіоїдні агоністи (“опіоїди”) являють собою групу препаратів, які стимулюють опіоїдні рецептори й імітують відомі ендогенні опіоїдні пептиди, відомі як ендорфіни [1, 2]. Опіоїди 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 по-

мірного або важкого хронічного ракового і неракового болю, який недостатньо адекватно лікується неопіоїдними препаратами.

Причини розумного використання опіоїдів 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 виписуванні 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 анальгезії; 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 анальгезії 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 сполуками. Це може підвищити ефективність і викликати менше побічних ефектів, але може бути обмеження дози через комбінацію. В еквівалентних

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.

дозах більшість опіоїдів повинні створювати аналогічну анальгезію. 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 (MME) 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 відрізнятися 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 взаємодію 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 проблем у терапевтичному застосуванні [13]. Наприклад, концентрації оксикодону в плазмі, які впливають на анальгезію, 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 метаболізується 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 седатії, 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 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

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 <i>n</i> -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.

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 призначати 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 гідрокодону 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 пригні-

чення 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 помірнього 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 невропатичного 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 використовуються 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 паці-

енти 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 у 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 проводитися 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 ефекти, такі як седація [30]. Для розрахування анагетичної 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 фармаколо-

гічні 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 дозування, 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. Газохроматографічна мас-спектрометрія, рідинна хроматографія-мас-спектрометрія, або мас-спектрометрія з використанням високо-ефективної 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, седація, ейфорія, дисфорія, неспокій), сечостатевої системи (затримка сечі), холінергічні 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 попередження 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 седації 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, дифенгідрамін), 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 анальгезії при стандартній дозі, меншій тривалості анальгезії, 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 настрої 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

ризик, 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 1037 рандомно відібраних сімей у Великобританії показало, що загальна кількість домогосподарок склала 2942, 208 дорослих (7%) відчували інтермітуючий 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 половини 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 дало 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 металокопункції).

- 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.

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 постійно посилюється при ходьбі, сидінні та положенні лежачи, біль за шкалою ВАШ складав 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 оцінкою ВАШ складав 8 балів, ненаркотичними анальгетиками, було використано наркотичний анальгетик налбуфін, який дав позитивну динаміку; оцінка болю за шкалою ВАШ складала 1 бал.



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.). Прямая передняя проекция. Транспедикулярная фиксация поперекового відділу хребта

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 мультидис-

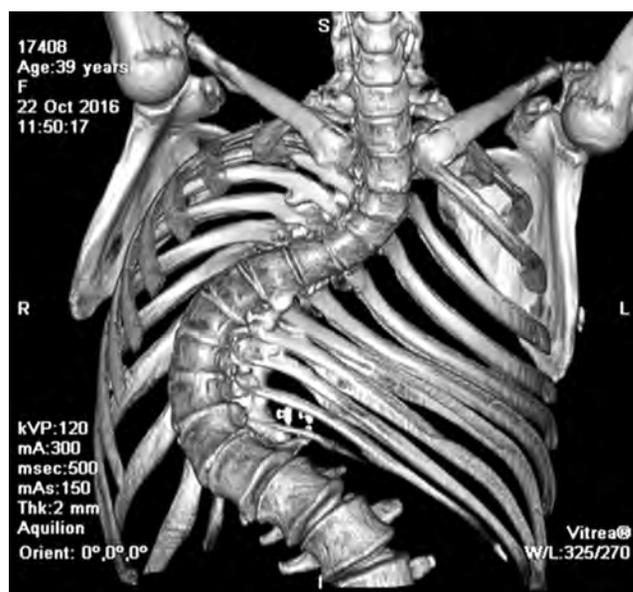
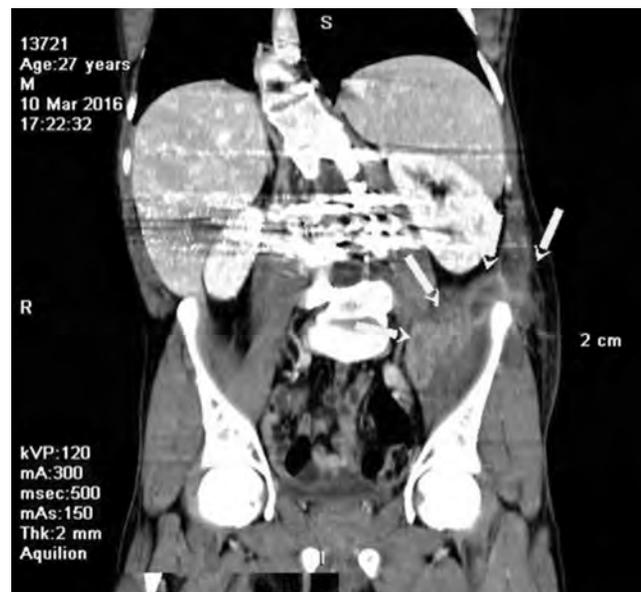


Рис. 5. Динаміка болювого синдрому за шкалою ВАШ

дальний план лікування. Призначення опіоїдів можна розглядати в плані лікування болю, коли біль доволі неадекватно контролюється після призначення неопіоїдних препаратів. Процес відбору опіоїдів є функцією плану лікування пацієнта. Складається комплексний план лікування, який включає обговорення та документацію 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 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



Рис. 6. КТ-ознаки ураження клубової кістки

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

з кількох опіоїдних препаратів, а потім призначити ці ліки. Направлення до фахівця з болю є виправданим, якщо існують труднощі з досягненням прийнятних результатів, або якщо догляд стає складнішим для практикуючого лікаря.

Література

1. 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: McGrawHill; 2001:569–619.
2. 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.

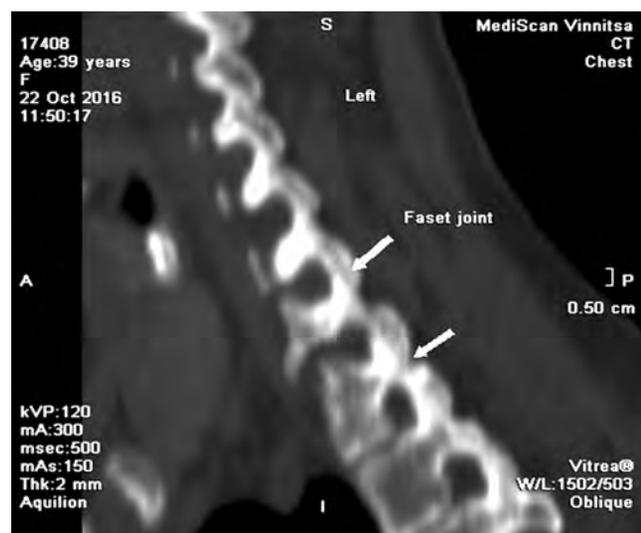


Рис. 8. Комп'ютерна томограма. Звуження міжхребцевих щілин

3. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. MMWR Recommendations and Reports [Internet]. Centers for Disease Control MMWR Office; 2016 Mar 15;65(1):1–49. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.r6501e1er>
4. Errata: Vol. 65, No. RR-1. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. Centers for Disease Control MMWR Office; 2016 Mar 25;65(11):295. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6511a6>
5. 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.
6. 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.

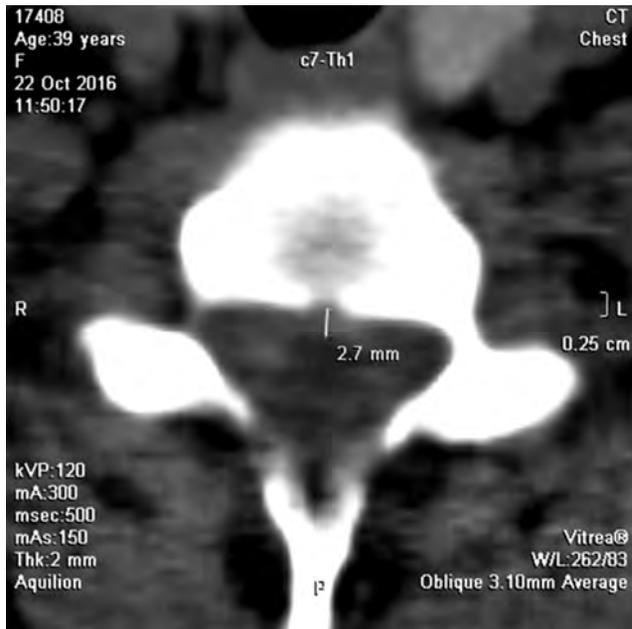


Рис. 9. Комп'ютерна томограма. Деформація Th1 хребця



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

7. 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.
8. 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.
9. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2010–2015. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. Centers for Disease Control MMWR Office; 2016 Dec 30;65(5051):1445–52. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm655051e1>
10. Erratum: Vol. 65, Nos. 50 & 51. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. Centers for Disease Control MMWR Office; 2017

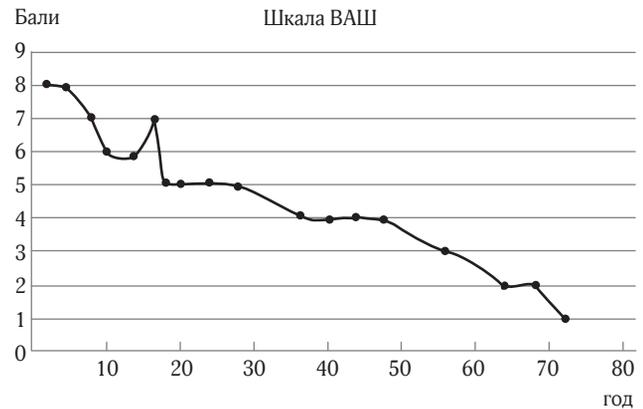


Рис. 11. Динаміка больового синдрому за шкалою ВАШ

- Jan 13;66(01):35. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6601a10>
11. Hermann R, Derendorf H, von Richter O, Rostami-Hodjegan A. Core Entrusted Professional Activities in Clinical Pharmacology: Pearls for Clinical Practice. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. Wiley; 2018 Mar 7;58(6):704–16. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcph.1088>
12. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. *Pharmacogenetics of Opioids*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. Springer Nature; 2007 Mar;81(3):429–44. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.cpt.6100095>
13. Sloan, MD PA, Barkin, PharmD, MBA RL. Oxymorphone and oxymorphone extended release: A pharmacotherapeutic review. *Journal of Opioid Management* [Internet]. Weston Medical Publishing; 2018 Jan 30;4(3):131. Available from: <https://doi.org/10.5055/jom.2008.0018>
14. Cajanus K, Neuvonen M, Koskela O, Kaunisto MA, Neuvonen PJ, Niemi M, et al. Analgesic Plasma Concentrations of Oxycodone After Surgery for Breast Cancer—Which Factors Matter? *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. Wiley; 2017 Aug 24;103(4):653–62. Available from: <https://doi.org/10.1002/cpt.771>
15. Nafziger AN, Bertino JS. Utility and Application of Urine Drug Testing in Chronic Pain Management With Opioids. *The Clinical Journal of Pain* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2009 Jan;25(1):73–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/ajp.0b013e31817e13cc>
16. Lam LH, Pirrello RD, Ma JD. A Case-Based Approach to Integrating Opioid Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Concepts in Cancer Pain Management. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. Wiley; 2015 Dec 30;56(7):785–93. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcph.676>
17. Herzig S, Mosher H, Calcaterra S, Jena A, Nuckols T. Improving the Safety of Opioid Use for Acute Noncancer Pain in Hospitalized Adults: A Consensus Statement From the Society of Hospital Medicine. *Journal of Hospital Medicine* [Internet]. Frontline Medical Communications, Inc.; 2018 Apr 18;13(4):263–71. Available from: <https://doi.org/10.12788/jhm.2980>
18. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, 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 Practice* [Internet]. Wiley; 2008 Jul;8(4):287–313. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x>
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, Fayes P, Kaasa S, Dale O. A Systematic Review of Oxymorphone in the Management of Chronic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. Elsevier BV; 2010 Feb;39(2):296–308. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.07.010>

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. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2016 Mar 31;374(13):1253–63. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmra1507771>
26. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and Synaptic Adaptations Mediating Opioid Dependence. *Physiological Reviews* [Internet]. American Physiological Society; 2001 Jan;81(1):299–343. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.1.299>
27. Barkin, MBA, PharmD, FCP, DAAPM, DACFE, DACPS RL, Barkin, BA, MA, MEd, PsyD SJ. Treating postoperative pain in the patient who is in recovery or remission from opioid abuse: Focus on Tapentadol. *Journal of Opioid Management* [Internet]. Weston Medical Publishing; 2017 May 1;13(3):133. Available from: <https://doi.org/10.5055/jom.2017.0378>
28. Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, McPherson ML, Bergmark S. Clinical Application of Opioid Equianalgesic Data. *The Clinical Journal of Pain* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2003 Sep;19(5):286–97. Available from: <https://doi.org/10.1097/00002508-200309000-00002>
29. Lugo R, Satterfield K, Kern S. Pharmacokinetics of Methadone. *Journal Of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* [Internet]. The Haworth Press; 2005 Jan 6;19(4):13–24. Available from: https://doi.org/10.1300/j354v19n04_05
30. Fine PG, Portenoy RK. Establishing “Best Practices” for Opioid Rotation: Conclusions of an Expert Panel. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. Elsevier BV; 2009 Sep;38(3):418–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.002>
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. *The Spine Journal* [Internet]. Elsevier BV; 2010 Apr;10(4):355–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2010.01.027>
32. Gourlay DL, Heit HA. Pain and Addiction: Managing Risk Through Comprehensive Care. *Journal of Addictive Diseases* [Internet]. Informa UK Limited; 2008 Jun 12;27(3):23–30. Available from: <https://doi.org/10.1080/10550880802122570>
33. Anderson R, Saiers JH, Abram S, Schlicht C. Accuracy in Equianalgesic Dosing. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. Elsevier BV; 2001 May;21(5):397–406. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(01\)00271-8](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(01)00271-8)
34. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid Rotation: The Science and the Limitations of the Equianalgesic Dose Table. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. Elsevier BV; 2009 Sep;38(3):426–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.001>
35. Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid Equianalgesic Tables: Are They All Equally Dangerous? *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. Elsevier BV; 2009 Sep;38(3):409–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.004>
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* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1995 May;82(5):1226–36. Available from: <https://doi.org/10.1097/0000542-199505000-00018>
39. Peppin J. Toward a systematic approach to opioid rotation. *Journal of Pain Research* [Internet]. Dove Medical Press Ltd.; 2014 Oct;589. Available from: <https://doi.org/10.2147/jpr.s55782>
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/Advisory/Committees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProducts-AdvisoryCommittee/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* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2018 May 1;319(17):1819. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.2844>
42. Prekuc MP, Mansky PA, Baumann MH. Misuse of Novel Synthetic Opioids. *Journal of Addiction Medicine* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2017;11(4):256–65. Available from: <https://doi.org/10.1097/adm.0000000000000324>
43. Schumann H, Erickson T, Thompson TM, Zautcke JL, Denton JS. Fentanyl epidemic in Chicago, Illinois and surrounding Cook County. *Clinical Toxicology* [Internet]. Informa UK Limited; 2008 Jan;46(6):501–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/15563650701877374>
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)™. 2008. <https://www.opioid-prescribing.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, Polatin P, Gajraj N, Deschner M, et al. Development of a self-report screening instrument for assessing potential opioid medication misuse in chronic pain patients. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. Elsevier BV; 2004 May;27(5):440–59. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.10.009>
48. Heit HA, Gourlay DL. Urine drug testing in pain medicine. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. Elsevier BV; 2004 Mar;27(3):260–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.07.008>
49. Christo PJ, Manchikanti L, Ruan X, et al. Urine drug testing in chronic pain. *Pain Physician*. 2011;14(2):123–43.
50. Reisfield, MD GM, Bertholf PhD R, Barkin, MBA, PharmD RL, Webb, PhD F, Wilson, MD G. Urine drug test interpretation: What do physicians know? *Journal of Opioid Management* [Internet]. Weston Medical Publishing; 2007 Mar 1;3(2):80. Available from: <https://doi.org/10.5055/jom.2007.0044>
51. Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, Davies A, Fudin J, Galluzzi KE, et al. Consensus Recommendations on Initiating Prescription Therapies for Opioid-Induced Constipation. *Pain Medicine* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2015 Dec;16(12):2324–37. Available from: <https://doi.org/10.1111/pme.12937>
52. Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylaltraxone for the management of constipation in palliative care patients. Candy B, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 Jan 19; Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003448.pub3>
53. Food and Drug Administration Requires Strong Warnings for Opioid Analgesics, Prescription Opioid Cough Products, and Benzodiazepine Labeling Related to Serious Risks and Death From Combined Use. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* [Internet]. Informa UK Limited; 2016 Oct;30(4):298–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/15360288.2016.1241336>
54. Schuckit MA. Treatment of Opioid-Use Disorders. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2016 Jul 28;375(4):357–68. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmra1604339>

55. Gourlay DL, Heit HA, Almahrezi A. Universal Precautions in Pain Medicine: A Rational Approach to the Treatment of Chronic Pain. Pain Medicine [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2005 Mar;6(2):107–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.05031.x>
56. Gourlay D, Heit H. Universal Precautions: A Matter of Mutual Trust and Responsibility. Pain Medicine [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2006 Mar;7(2):210–1. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00114.x>
57. Gourlay DL, Heit HA. Universal Precautions Revisited: Managing the Inherited Pain Patient. Pain Medicine [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2009 Jul;10(suppl 2):S115–S123. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00671.x>
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. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Cairns Smith W, Alastair Chambers W. The epidemiology of chronic pain in the community. The Lancet [Internet]. Elsevier BV; 1999 Oct;354(9186):1248–52. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)03057-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)03057-3).
63. Crombie IK. Epidemiology of persistent pain. In: Jensen TS, Turner JA, Wisenfeld-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.