

У.А. Фесенко, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, травматологии и экстремальной медицинской помощи
Харьковского национального медицинского университета

Место опиоидов в лечении боли

Изю всех средств, которые всемогущий Бог соблаговолил дать человеку для облегчения страданий, ни одно не сравнится по универсальности и эффективности с опиумом.

Thomas Sydenham

Слова отца английской практической медицины, которого заслуженно называют «английским Гиппократом», сказанные в XVII в., не потеряли своей актуальности и сегодня. Активная пропаганда регионарных методов аналгезии, новых местных анестетиков, ненаркотических анальгетиков, которая проводится в последнее десятилетие, в первую очередь пыталась обвинить опиоиды в неадекватности послеоперационного обезболивания. Даже в оценке эффективности аналгезии авторы нередко используют частоту побочных эффектов опиоидов, умалчивая об осложнениях регионарных методов, серьезных побочных эффектах ненаркотических анальгетиков, которые намного опаснее, чем «грехи» опиоидов. Удивительно, что такое нашествие всех альтернатив даже не пошатнуло пирамиду противобольной терапии, которая в основном держится на опиоидах. Сегодня я попробую выступить адвокатом опиоидов, хоть на практике являюсь фанатом регионарной анестезии. Неадекватность послеоперационной аналгезии в основном связана с недостатком знаний об опиоидах у врачей, преувеличенным мнением об их побочных эффектах и осложнениях. На самом деле любую боль, даже самую сильную, можно эффективно лечить с помощью опиоидов, причем безопасно для пациента.

За последние два десятилетия наука об опиоидах пополнилась новыми данными, в том числе благодаря достижениям генной инженерии. Эти новые знания, возможно, в недалеком будущем позволят значительно улучшить качество опиоидной аналгезии при снижении побочных эффектов (P. Beaulieu et al., 2010).

Истоки применения макового сока уходят в далекое прошлое. В папирусе Эберса в XVI веке до н.э. упоминается прописи по использованию опиума с лечебной целью. Слово «опиум» — производное от греческого «сок». Опиум представляет собой сухую порошковую смесь 20 алкалоидов, содержащихся в незрелой коробочке мака. Термином «опиаты» на сегодня называют все производные опиума, в том числе и алкалоиды, а «опиоиды» — все производные опиума (эндогенные и экзогенные, естественные и искусственные, синтетические субстанции), которые обладают морфиноподобными свойствами (Ф.М. Ферранте и соавт., 1998).

В 1806 г. Фридрих Вильгельм Сертюрнер выделил активный компонент опиума и назвал этот алкалоид морфином в честь греческого бога сна Морфея.

Эволюция опиоидной системы

Опиоидная система образовалась впервые в живых организмах около 500 млн лет назад. Она развивалась как примитивный иммунный механизм

защиты против бактериальных и вирусных инфекций. На сегодня агонисты опиоидных рецепторов модулируют почти каждый шаг иммунной реакции. В процессе эволюции опиоидная система приобрела новые функции: участие в регуляции сердечно-сосудистой системы, в процессах восприятия боли за счет влияния на деятельности нервных и иммунных механизмов.

Опиоидные рецепторы

Концепция множественных опиоидных рецепторов резко изменилась за 40 лет, прошедшие с момента их открытия Мартином. За последние 20 лет стало известно, что существует множество субтипов μ -рецепторов. MOR-1 был клонирован 18 лет назад. Последние исследования показали наличие разных вариантов этого клонна. Выявленные варианты продемонстрировали одинаковую селективность к μ -опиоидам, но они различаются по степени функциональной активации опиоидами, а также по локализации в клетках и разных областях мозга. Эти различия μ -опиоидных рецепторов могут объяснить вариации в клинической ответной реакции среди пациентов на разные опиоидные лекарства (G.W. Pasternak, 2004, 2010; J. Xu et al., 2011). На сегодня известны четыре класса опиоидных рецепторов:

Истинные опиоидные рецепторы:

- μ (мю, MOR, OP3, MOR)
- δ (дельта, DOP, OP1, DOR)
- κ (каппа, KOP, OP2, KOR)

Опиоидоподобные рецепторы 1 типа

- (ORL₁, ноцицептин, NOP, орфанин FQ, N/OFQ, OP4)

Атипичные опиоидные рецепторы

Кроме типичных опиоидных рецепторов, эндогенные опиоидные пептиды могут взаимодействовать с другими типами рецепторов. Метадон и динорфин

действуют на NMDA-рецепторы, мет-энкефалин связывается с опиоидным фактором роста, который вовлечен в процессы роста и развития нервной и нервной тканей, восстановления клеток, противоопухолевой защиты, заживления ран и ангиогенеза. Рецепторы опиоидного фактора роста, которые не являются гомологичными к классическим опиоидным рецепторам, присутствуют в глии и нейронах. Эти рецепторы чувствительны к мет-энкефалину. Они блокируются налоксоном. После связывания с мет-энкефалином рецепторы, предположительно, транспортируются в ядро клетки для модуляции синтеза ДНК. α_2 -Адренергические, 5-HT_{1A}-серотониновые и NMDA-рецепторы ингибируют высвобождение опиоидов в спинном мозге. Все эти рецепторы сегодня называются атипичными опиоидными рецепторами (P. Beaulieu et al., 2010).

Взаимодействие опиоидов с рецептором

Опиоидные рецепторы вырабатываются в нейронах, транспортируются в везикулах и встраиваются в мембрану клеток. Большинство опиоидных рецепторов связано с ингибиторным G-протеином, что приводит к деполяризации нейронов. Этот ингибиторный эффект лежит в основе механизма анальгетического эффекта опиоидов в центральной и периферической нервной системе. Опиоиды действуют путем объемной трансмиссии (P. Beaulieu et al., 2010).

Распространение опиоидных рецепторов

Все типы опиоидных рецепторов в различных комбинациях представлены по всей центральной и периферической нервной системе. Если раньше считалось, что участие опиоидных рецепторов в процессах ноцицепции ограничивается спинным мозгом и спино-таламическим трактом, то на сегодня известно, что



У.А. Фесенко

они влияют на ноцицептивные процессы на всем протяжении возникновения, проведения и восприятия боли (P. Beaulieu et al., 2010).

Периферические опиоидные рецепторы

Все прекурсоры эндогенных опиоидов найдены в клетках иммунной системы, T- и B-лимфоцитах, макрофагах, тучных клетках, в лейкоцитах периферической крови, лимфатических узлах крыс. Функции периферических μ -рецепторов возрастают при воспалении как результат улучшенного транспорта рецептора к периферии и прорастания первичных афферентов в воспаленные ткани. Доступ опиоидных лигандов к опиоидным рецепторам на первичных афферентных нейронах намного облегчен в воспаленных тканях, что обеспечивает первичную локализацию модуляции ноцицепции (P. Beaulieu et al., 2010).

Стволовой контроль высвобождения опиоидов в спинном мозге

Высвобождение опиоидов в спинном мозге является последним звеном в серии нейрональных процессов, которые модулируют болевые сигналы в соответствии с нейрофизиологическим состоянием организма (Ф.М. Ферранте и соавт., 1998; P. Beaulieu et al., 2010). Контроль высвобождения опиоидов в спинном мозге осуществляется на трех уровнях ингибиторных механизмов эндогенной модуляции боли: на уровнях спинного мозга, ствола и вышележащих центров.

Опиоидные рецепторы в среднем мозге

Опиоидные рецепторы в среднем мозге участвуют в эффектах удовольствия и развитии пристрастия к опиоидам. Микроинъекции опиоидов в мезолимбическую систему вызывают и чувство удовольствия, и аналгезию (P. Beaulieu et al., 2010).

Опиоидные рецепторы в коре

Опиоидные рецепторы в коре участвуют в реализации анальгетического эффекта от плацебо. Плацебо-манипуляции снижают нейрональную активность в областях головного мозга, ответственных за болевую чувствительность, таких как таламус, соматосенсорная кора, островок и передняя поясная кора. Величина этой депрессии нейрональной активности коррелирует со снижением ощущения боли. Zubieta и соавт. в последние годы доказали также, что степень ожидания аналгезии, «веры» в ее эффективность и субъективный болевой опыт влияют на активацию эндогенной опиоидной нейротрансмиссии во время введения плацебо (J.K. Zubieta et al. 2001).

Продолжение на стр. 34.

Таблица 1. Эффекты агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов		
Рецептор	Эффект агониста	Эффект антагониста
μ	Аналгезия (при системном и внутривенном введении), хороший эффект при большинстве болевых ощущений, но спорно при воспалительной и нейропатической боли. Депрессия дыхания, запоры, чувство удовольствия, иммунные нарушения, повышенная подвижность	Гипералгезия (фенотип, более убедительно доказанный на нокаутированных мышах). Антипатия (при системном и внутривенном введении антагониста): сниженное удовлетворение от алкоголя, тетрагидроканнабиноидов, никотина; снижение привязанности
δ	Аналгезия, но слабо выражена или отсутствует за исключением случаев запуска экстернализации (например, морфином или хроническим воспалением). Судороги, антидепрессант, анксиолитик, изменение перистальтики кишечника	Гипералгезия в модели хронической воспалительной боли (у нокаутированных животных); сниженная толерантность к аналгезии морфином. Повышает тревожность, депрессию (у нокаутированных животных)
κ	Аналгезия слабая, галлюциногенное и каталитическое действие. Аверсия, гипертермия, купирование зуда	Антагонисты блокируют стресс-индуцированную аналгезию; повышают чувствительность к химической висцеральной боли (у нокаутированных животных). Блокирует стресс-индуцированную неподвижность и кокаиновый рецидив (у нокаутированных животных)
ORL ₁	Блокирует опиоидную аналгезию и стресс-индуцированную аналгезию (при внутривенном введении); аналгезия (при интратекальном введении). Анксиолитическое действие, ухудшает память, обучаемость (у нокаутированных животных)	Гипералгезия при хронической ноцицептивной стимуляции (у нокаутированных животных). Слуховые приспособительные ответы; улучшает обучаемость и память; антидепрессант (у нокаутированных животных)

У.А. Фесенко, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, травматологии и экстремальной медицинской помощи Харьковского национального медицинского университета

Место опиоидов в лечении боли

Продолжение. Начало на стр. 33.

Эффекты, реализуемые через различные типы опиоидных рецепторов, были уточнены за последние 20 лет, чему в значительной степени способствовали эксперименты на нокаутированных животных (P. Beaulieu et al., 2010). Обобщенные данные об эффектах взаимодействия агонистов и антагонистов на различные опиоидные рецепторы приведены в таблице 1 (курсивом выделены побочные эффекты, которые не относятся к опиоидной).

Опиоидные лиганды

Эндогенные опиоиды

На сегодняшний день известно около 30 видов эндогенных опиоидов, которые активируют классические опиоидные рецепторы (μ , δ , κ). Эндогенные опиоиды образуются из трех прекурсоров: проэнкефалин, продинорфин и проопиомеланокортин (Ф.М. Ферранте и соавт., 1998). Классификация и анатомическая локализация эндогенных опиоидов приведена в таблице 2.

Экзогенные опиоиды

Это большая группа лекарств, различающихся по химической структуре, физическим свойствам, по селективности к опиоидным рецепторам и взаимодействию с рецептором (табл. 3).

Согласно концепции истинной активности (Ф.М. Ферранте и соавт., 1998), полные агонисты вызывают максимальную биологическую реакцию (аналгезия, угнетение дыхания), частичные агонисты — менее выраженные реакции, даже при назначении в высоких дозах, антагонисты устраняют биологические реакции на агонисты (рис.).

Место опиоидов в лечении послеоперационной боли

Послеоперационная боль — это ощущения, включающие иммунные, невральные механизмы и глубоко модулируемые психологией пациента. Опиоиды представляют собой единственную группу лекарств, которые влияют на все три компонента послеоперационной боли.

Классификация боли по происхождению не всегда может объяснить механизмы возникновения болевых импульсов. Согласно этой классификации соматическая боль включает кожную, мышечную, костную и соединительнотканную боль, висцеральная — исходит от внутренних органов и окружающей их клетчатки, нейропатическая — генерируется в периферической и центральной нервной системе. Возможно значительное перекрытие между разными видами боли, к тому же существует множество видов боли, которые трудно отнести к одной из этих категорий, например, головная боль (P. Beaulieu et al., 2010).

Когда опиоиды не справляются с болью?

- Нейропатическая боль менее чувствительна к терапии опиоидами.
- Мигренозная головная боль также мало чувствительна к опиоидам.
- Хотя в острой ситуации опиоиды могут эффективно применяться для купирования приступов и нейропатической, и мигренозной боли.

Почему неадекватна послеоперационная анальгезия?

На самом деле неадекватность послеоперационной анальгезии в основном связана с недостатком знаний об опиоидах у врачей, преувеличенным мнением об их побочных эффектах и осложнениях, излишним администрированием их употребления. Любую

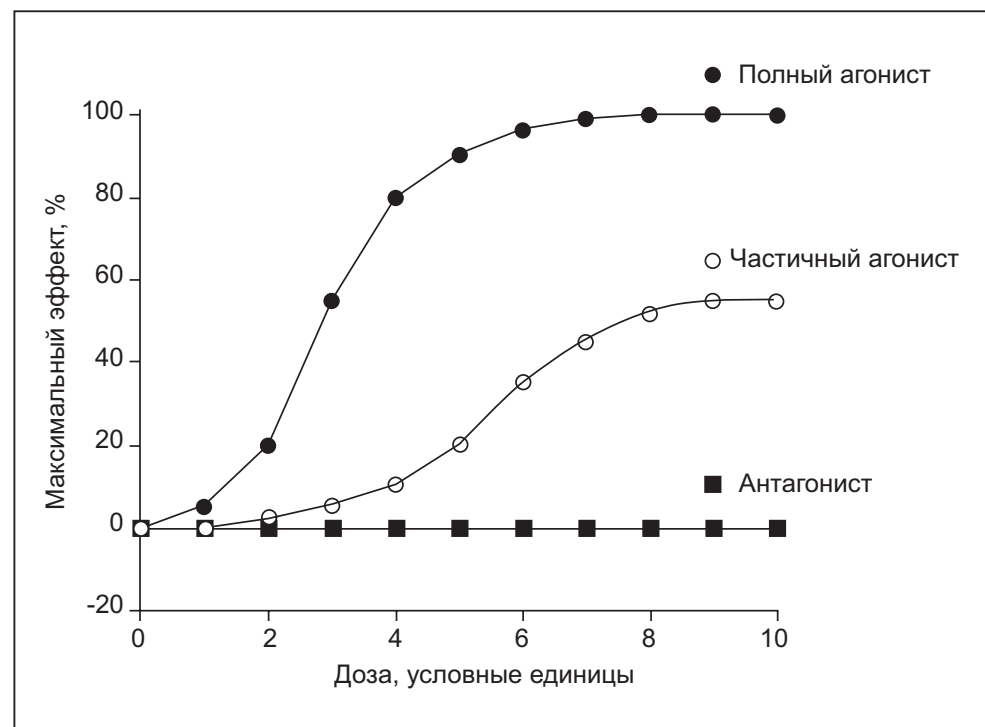


Рис. Эффекты агонистов, антагонистов и частичных агонистов опиоидных рецепторов

послеоперационную боль, даже самую сильную, можно эффективно лечить с помощью опиоидов и делать это безопасно для пациента.

Побочные эффекты опиоидов и стратегии их минимизации

Острые побочные эффекты опиоидов:

- нарушение моторики желудка;
- зуд;
- тошнота, рвота;
- задержка мочи;
- седация;
- угнетение дыхания.

Каждый из этих побочных эффектов связан с прямой активацией μ -рецепторов или в ЦНС, или на периферии. Эти побочные эффекты могут ограничивать клиническое применение опиоидов. Поэтому стратегии должны быть направлены на их минимизацию и усиление анальгетического действия.

Среди острых побочных эффектов опиоидов самым жизнеугрожающим является угнетение дыхания. Опиоиды дозозависимо угнетают реакцию дыхательного центра на концентрацию CO_2 в крови. Для предотвращения фатальной остановки дыхания достаточно мониторинга SpO_2 . При недоступности такого монитора эффективность спонтанного дыхания можно оценить простыми методами: оценкой частоты дыхания в минуту, по цвету кожи и слизистых. При подозрении на неэффективность спонтанного дыхания в большинстве случаев достаточно пробуждения пациента и напоминания о том, чтобы он не забывал дышать.

При применении опиоидов необходимо помнить о том, что эти препараты имеют очень узкое терапевтическое окно, то есть разница между максимальной концентрацией, соответствующей сильной боли и минимальной эффективной анальгетической концентрацией ничтожно мала (Ф.М. Ферранте и соавт., 1998).

Генетические и гендерные различия в опиоидной анальгезии

Генетические вариации опиоидных рецепторов, транспортных белков, ферментов метаболизма опиоидов у разных индивидуумов могут иметь значительное влияние на эффективность и выраженность побочных эффектов опиоидов. Гендерная принадлежность также

может играть роль через хромосомные и гормональные механизмы. В перспективе лучшее понимание роли генетических и гендерных факторов в чувствительности к опиоидам может помочь в более селективном и эффективном применении опиоидов у специфических групп пациентов (P. Beaulieu et al., 2010).

Стратегии минимизации острых побочных эффектов опиоидов

Для снижения побочных эффектов, опосредованных через периферические опиоидные рецепторы (тошнота, рвота, запоры), стратегия должна состоять из использования антагонистов периферических опиоидных рецепторов, которые не проникают в ЦНС (метилналтрексон, алвимопан).

Другая альтернатива заключается в доставке препаратов прямо в ЦНС с помощью имплантированных помп, дизайн и технологические характеристики которых постоянно совершенствуются.

В противоположность этому, в ситуациях, когда периферические опиоидные рецепторы являются мишенью для лечения, а активация центральных опиоидных рецепторов обуславливает побочные эффекты (седация, угнетение дыхания), необходимы опиоиды с узким профилем действия на периферические рецепторы, которые уже исследуются (P. Beaulieu et al., 2010).

Наконец, опиоиды ультракороткого действия особенно полезны в fast-track хирургии, где нужно быстро восстановить сознание, дыхание.

Чего боятся клиницисты?

Побочные эффекты опиоидов при длительном применении:

- толерантность;
- синдром отмены;
- зависимость;
- пристрастие;
- ухудшение исхода болезни;
- опиоид-индуцированная гипералгезия.

Толерантность

Толерантность выявляют тогда, когда требуются все возрастающие дозы опиоидов для купирования одинаковой боли. Причины развития толерантности:

- повышение метаболизма опиоидов;
- снижение аффинитета к рецептору.

Группа	Предшественник	Анатомическая локализация
Энкефалины: Лей-энкефалин Мет-энкефалин	Проэнкефалин А	Миндалевидное тело Гипоталамус-гипофиз Периаквадуктальное серое вещество Ростральный продолговатый мозг Пластини Рекседа I, II, V, X Желудочно-кишечный тракт Симпатическая нервная система Мозговой слой надпочечников
β -Эндорфин	Проопиомеланокортин	Дугообразное ядро основания гипоталамуса Гипофиз Ядро одиночного тракта Периаквадуктальное серое вещество Голубоватое место
Динорфины	Продинорфин	Распределение такое же, как у энкефалинов

Агонисты	Агонисты-антагонисты	Антагонисты
Фенантроновые алкалоиды: морфин, кодеин, тебаин		
Полусинтетические опиоиды: диасетилморфин (героин), гидрокодон, гидроморфон, оксикодон, оксиморфон	Полусинтетические опиоиды: бупренорфин, налбуфин	Налоксон, налтрексон
Синтетические опиоиды: Производные фенилпиперидина: меперидин, фентанил, суфентанил, алфентанил Производные морфинана: леворфанол Производные пропонилида: метадон, пропоксифен	Синтетические опиоиды: Бензоморфановые производные: пентазоцин Производные морфинана: буторфанол, дезоцин	

Клиническая значимость толерантности

Толерантность довольно быстро возникает на фоне применения опиоидов (на фоне введения морфина в течение 12-24 ч у мышей при проведении теста прикосновения с горячей поверхностью, через три дня потребность в морфине увеличивается в пять раз). Клинически значима проблема толерантности, особенно при лечении наркоманов – может потребоваться увеличение дозы до 50 раз.

Толерантность развивается неодинаково ко всем эффектам опиоидов. Например, толерантность быстро развивается на анальгезию, эйфорию, депрессию дыхания, но намного меньше развивается на запоры и миоз. Потому запоры являются серьезной проблемой при повышении дозы опиоидов.

В развитии толерантности играют роль не только изменения клеточного ответа и нейропластичности под прямым действием опиоида, а и множество других факторов: генетические особенности восприятия боли, собственный болевой опыт, окружающая обстановка, ритуалы общества и т.д. (P. Beaulieu et al., 2010).

За последние годы выявлено, что опиоид-индуцированная активация глии снижает анальгетический эффект морфина и способствует развитию толерантности. Стероидспецифические изомеры налтрексона, которые не связываются с классическими опиоидными рецепторами, могут ингибировать активность глии через угнетение цитокинов. Одновременное введение этих изомеров с опиоидными агонистами может быть одним из возможных путей снижения толерантности (P. Beaulieu et al., 2010).

Толерантность при лечении острой послеоперационной боли не является значимой проблемой. При длительном применении опиоидов эту проблему можно преодолеть разными путями: заменой опиоида, воздействием на другие неопиоидные рецепторы (NMDA, глутаматные), комбинацией с небольшими дозами антагонистов опиоидных рецепторов.

Неполная перекрестная толерантность

Неполная перекрестная толерантность между разными опиоидами объясняется различиями в свойствах субтипов рецепторов (селективность, метаболизм, гидрофобность рецептора) или активацией разных проводящих путей. У пациентов при снижении эффективности одного опиоида со временем замена на эквивалентную дозу другого опиоида с таким же механизмом действия может улучшить обезболивание (P. Beaulieu et al., 2010).

Опиоид-индуцированная гипералгезия (ОИГ)

ОИГ включает парадоксальную сенсибилизацию к ноцицептивным стимулам, которая приводит к усилению боли. Физиологические изменения, лежащие в основе ОИГ, могут происходить на уровне периферических ноцицептивных афферентов, в задних рогах спинного мозга или в нисходящих путях, ответственных за модуляцию боли.

Пути снижения ОИГ

Есть свидетельства о роли глутаматергической системы в механизмах развития и ОИГ, и толерантности. Одновременное введение антагонистов глутаматергических рецепторов может принести пользу при ОИГ. Ротация

опиоидов различных классов или комбинация их с низкими дозами антагонистов опиоидных рецепторов также может снизить ОИГ. У пациентов с ОИГ снижение дозы опиоида предпочтительнее, чем повышение дозы, что можно рекомендовать в ситуациях, когда боль усиливается на назначенных дозах опиоидов. Эти данные подтверждены в клинических исследованиях (P. Beaulieu et al., 2010).

Пристрастие и aberrантное поведение

Пристрастие и злоупотребление опиоидами являются растущими проблемами, которые не ограничиваются пациентами с болью. Частота прирастания и aberrантного поведения у лиц, длительно принимающих опиоиды для обезболивания, по данным литературы, сильно различается (в среднем 10%). Наличие в анамнезе злоупотребления лекарствами и ментальных нарушений могут быть специфическими факторами риска развития прирастания, и выявление таких факторов может снизить частоту развития прирастания среди пациентов, которые длительно получают опиоиды по поводу острой или хронической боли.

Зависимость

Существует две формы зависимости: физическая и физиологическая. Физическая зависимость включает синдром отмены: раздражительность, потерю веса, дрожь, потение, гусиную кожу. Длится до 8-10 дней. Физиологическая зависимость проявляется сильным желанием получить лекарство, испытать эффект удовольствия (позитивная); нежеланием испытать синдром отмены (негативная). Некоторые опиоиды (кодеин, пентазоцин) меньше вызывают зависимость (Ф.М. Ферранте и соавт., 1998).

Перспективы предупреждения прирастания

Исследования на грызунах выявили участие некоторых систем, кроме опиоидной, в медиации вызванного опиоидами эффекта удовольствия. К этим системам относятся каннабиноидная система, NK1-рецепторы, рецепторы, на которые действует субстанция Р и другие нейрокинины.

У животных без каннабиноидных рецепторов 1 типа и без NK1-рецепторов эффект удовольствия от морфина резко снижается. Полученные данные открывают новые возможности использования антагонистов этих рецепторов для снижения чувства удовольствия от опиоидов при сохранении их анальгетических свойств. Результаты этих исследований поистине могут стать священным Граалем науки об опиоидах. Но, к сожалению, в последнем исследовании было выявлено, что антагонист каннабиноидных рецепторов 1 типа – римонабант – вызывает суицидальное поведение (P. Beaulieu et al., 2010).

Пути снижения опасных эффектов опиоидов

Отсутствие NK1-рецепторов уменьшает не только чувство удовольствия от морфина, но и гипералгезию при длительном применении опиоидов. Таким образом, комбинация NK1-блокаторов с опиоидами может повысить эффективность опиоидной анальгезии при длительной терапии с притуплением чувства удовольствия. Эта комбинация еще не применялась в клинике.

Пути повышения эффективности опиоидов

- Блокада неопиоидных систем, участвующих в механизмах вредных эффектов опиоидов.

- Улучшение структуры самих опиоидных анальгетиков для оптимизации их связи с μ -рецепторами может улучшить качество анальгезии.

- Увеличение количества поверхностных биодоступных δ -рецепторов представляет интригующую лечебную цель для таких видов боли, как хроническая воспалительная боль, нейропатическая боль, при которых μ -агонисты малоэффективны.

- Эндогенные опиоиды (энкефалины, динорфины) легко подвержены расщеплению пептидазами. Анальгезия, вызванная интратекальной инъекцией энкефалина или динорфина, значительно возрастает при совместном введении ингибиторов пептидаз. Некоторые ингибиторы пептидаз исследуются в качестве анальгетиков. Например, RB101 при системном введении вызывает анальгезию, не вызывая толерантности и физической зависимости (P. Beaulieu et al., 2010).

Эффекты опиоидов**на исход болезни у пациентов с болью**

Исследование пациентов с болью в спине показало, что раннее использование больших доз опиоидов при острой боли в спине ассоциируется с высоким уровнем нетрудоспособности, более высокой стоимостью лечения и большей частотой операций в конечном итоге. Наряду с этим от выраженности боли зависит начальная доза анальгетика, и трудно сказать, что обусловило неблагоприятный исход болезни (P. Beaulieu et al., 2010).

Длительное лечение мигрени опиоидами способствует ее трансформации от эпизодической, управляемой формы в хроническую, ежедневную, нечувствительную к терапии форму.

Насколько безопасны анальгетики?

Во многих странах за последнее десятилетие резко возросло количество назначений опиоидов, объемы их продаж и параллельно с этим количество смертей от них.

Но если сравнить количество смертей от других групп обезболивающих препаратов, можно убедиться в том, что они не являются более безопасными. Например, от побочных эффектов опиоидов ежегодно в стационарах США умирают 5528 пациентов. Для сравнения в стационарах США ежегодно поступают 100 тыс. пациентов с побочными эффектами нестероидных противовоспалительных средств, из них 15 тыс. умирают. В те же стационары США вследствие передозировки парацетамола поступают 14 тыс. пациентов в год, из которых 100-200 человек умирают. Системные токсические реакции на местные анестетики встречаются у 1% пациентов, в акушерстве они достигают 3%.

Опиоиды – самый дешевый метод анальгезии послеоперационной боли

По стоимости опиоиды являются самыми дешевыми лекарствами при лечении послеоперационной боли. Нестероидные противовоспалительные средства и местная анестезия с учетом расходных материалов, необходимых для регионарных методов анестезии, значительно превышают в цене опиоидную анальгезию.

Пути введения опиоидов

Опиоиды можно вводить в организм самыми разными путями:

- трансдермально;
- сублингвально;
- подкожно;
- внутримышечно;
- внутривенно;
- перинеурально;
- эпидурально;
- интратекально;
- интравентрикулярно.

На сегодня золотым стандартом является опиоидная анальгезия, контролируемая пациентом, длящаяся на протяжении всего периода с минимальным риском повышения концентрации опиоидов в плазме до опасных уровней. Для сравнения рутинное внутримышечное введение опиоида 3-4 раза за сутки обеспечивает достаточную анальгезию всего в течение половины периода введения, при этом периодически концентрация опиоида в плазме повышается до опасных цифр, что угрожает угнетением дыхания. Разумеется, АКП требует и соответствующего оснащения, подробного инструктажа пациента и контроля медицинского персонала.

Трансдермальные и сублингвальные лекарственные формы опиоидов обеспечивают стабильную концентрацию их в плазме в течение нескольких суток. К сожалению, в Украине эти лекарственные формы пока недоступны.

Опиоиды в Украине не доступны для частных клиник, стационаров одного дня, амбулаторной анестезиологии. Получение и назначение их излишне администрировано.

Единственный доступный для амбулаторной анестезиологии опиоид – налбуфин. Налбуфин – агонист κ -рецепторов, антагонист μ -рецепторов. Налбуфин пока не входит в список препаратов строгого учета. В литературе есть результаты положительного опыта применения налбуфина для интра- и послеоперационной анальгезии при боли средней и сильной интенсивности, для лечения абстинентного синдрома у наркоманов, для заместительной терапии у героинового наркоманов. Авторы отмечают меньше побочных эффектов при применении налбуфина по сравнению с морфином (Ф.М. Ферранте и соавт., 1998; M.W. Gunion et al., 2004; M. Voronkov et al., 2008; M. Woollard et al., 2004).

Нерешенные проблемы опиоидной анальгезии в Украине

- Необходимо повысить доступность опиоидов для пациентов с болью в амбулаторных условиях.

- Следует улучшать знания медицинского персонала и пациентов об опиоидах, их безопасном применении для лечения боли.

- Необходимо улучшить мониторинг боли и побочных эффектов опиоидов.

Решение этих проблем в будущем позволит повысить эффективность лечения боли и улучшить качество жизни у миллионов пациентов, страдающих от нестерпимой боли и лишенных доступного обезболивания.

Будущее многообещающе благодаря поступательным результатам исследований и более информированному и эффективному применению опиоидов для клинического лечения боли (G. Pasternak, Y.X. Pan, 2011).