

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Біль супроводжує багато гострих і хронічних захворювань, призводить до втрати дієздатності, тому контроль болю є одним із найважливіших пріоритетів у лікуванні.

У цьому розділі ми розглядаємо нейронні механізми, які лежать в основі різних типів болю, і лікарські засоби, що застосовуються для його зменшення. «Класичні» знеболювальні препарати, особливо опіоїди та нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ; описані в розд. 27), походять з природних речовин, що використовувалися впродовж століть. Вихідні сполуки, зокрема морфін та аспірин, все ще широко застосовуються, але було розроблено багато синтетичних сполук, які діють на такі самі механізми. Опіоїдні анальгетики докладно проаналізовано в цьому розділі. Ми також розглядаємо різні інші класи лікарських засобів, такі як антидепресанти та протиепілептичні препарати, які виявилися ефективними при певних типах болю.

НЕЙРОННІ МЕХАНІЗМИ БОЛЮ

Біль – це суб'єктивне відчуття, яке важко охарактеризувати, але ми знаємо, що саме маємо на увазі. Зазвичай це пряма реакція на неприємний процес, пов'язаний з ураженням тканин (травма, запалення або пухлина). Сильний біль може також виникати незалежно від будь-якої очевидної причини (наприклад невралгія трійчастого нерва) або тривати довгий час після загоєння травми (наприклад фантомний біль у кінцівці). Біль може бути спричинений травмою головного мозку або нервів (наприклад, після інсульту або герпетичної інфекції, а також унаслідок діабету або розсіяного склерозу). Патологічні стани останнього типу, не пов'язані безпосередньо з пошкодженням тканин, часто описуються як «нейропатичний біль». Він дуже поширений і є основною причиною інвалідизації та страждань. Його причина часто невизначена, і загалом він слабше реагує на звичайні знеболювальні препарати. У цих випадках потрібно розглядати біль як наслідок невпорядкованої нервової функції, а не просто як «нормальну» реакцію на пошкодження тканин. Сприйняття шкідливих подразників (названих Шеррінгтоном *ноцицепцією*) – це не те саме, що біль, який є суб'єктивним досвідом і включає сильний емоційний (афективний) компонент, особливо в осіб, які страждають на хронічний біль.

Хоча загалом у клінічній практиці біль класифікують як гострий та хронічний, ці терміни дещо вводять в оману (наприклад, біль, що виникає при пухлині, хоча і описується як гострий, може відчуватися протягом тривалого часу). Механістична класифікація є доречнішою з погляду вибору анальгетиків.

- Біль, пов'язаний з патологією тканин (наприклад, травма, запалення, пухлини).
- Нейропатичний біль, пов'язаний з патологією нервової системи (наприклад, зумовлений герпесом, діабетом, інсультом).
- М'язово-скелетний біль (наприклад у спині) та біль невідомого походження, який здебільшого вважається психогенним (наприклад фіброміалгія).

Детальну інформацію про нервову основу болю можна знайти в дослідженні: McMahon et al. (2013).

НОЦИЦЕПТИВНІ АФЕРЕНТНІ НЕЙРОНИ

У звичайних умовах біль залежить від імпульсної активності в первинних аферентних волокнах периферійних нервів невеликого діаметра (С та Аδ). Ці нерви мають чутливі закінчення в периферійних тканинах і активуються різними видами подразників (механічними, термічними, хімічними). Більшість немієлінових (С) волокон пов'язані з *полімодальними ноцицептивними* закінченнями і передають тупий, дифузний пекучий біль, тоді як мієлінові (Аδ) волокна сигналізують про відчуття різкого, добре локалізованого болю. Волокнами С і Аδ надходить ноцицептивна інформація від м'язів та внутрішніх органів, а також від шкіри.

При багатьох патологічних станах пошкодження тканин є безпосередньою причиною болю і зумовлює місцеве виділення різноманітних хімічних речовин, які діють на нервові закінчення, або активізуючи їх безпосередньо, або підвищуючи чутливість до інших форм стимуляції (рис. 43.1). Фармакологічні властивості ноцицептивних нервових закінчень докладніше розглянуто далі.

Тіла клітин нейронів спінальних ноцицептивних аферентних волокон містяться у чутливих вузлах (дорсальних кореневих гангліях); волокна потрапляють у спинний мозок через задні (дорсальні) корінці, закінчуючись сірою речовиною заднього (дорсального) рогу (див. рис. 43.4). Більшість ноцицептивних аферентів закінчуються в поверхневій ділянці заднього

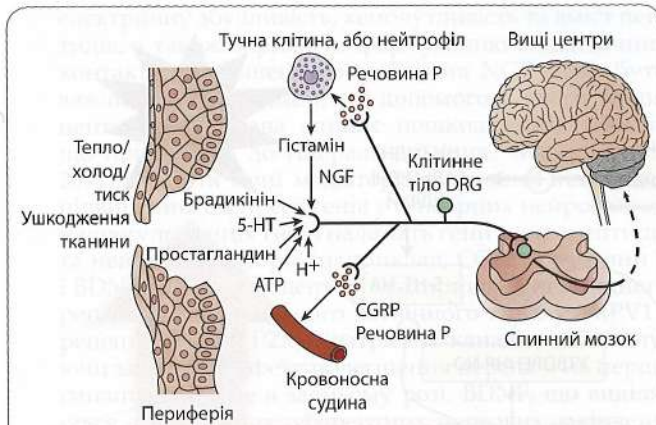


Рис. 43.1 Активация ноцицептивных нейронов. Разные раздражители (физические и химические), некоторые из них показаны тут, могут инициировать или увеличивать скорость потенциала действия в ноцицептивных первичных афферентных нейронах (то есть спровоцировать боль). Эти афферентные волокна входят в задний рог спинного мозга, где синапсируют на нейронах, что передают информацию в высшие центры. 5-HT – 5-гидрокситриптамин; CGRP – пептид, связанный с геном кальцитонину; DRG – чувствительный узел; NGF – фактор роста нервов. (Адаптировано за: Julius, D., Basbaum, A.I., 2001. Nature 413, 203–210)

го рогу, С-волоконнах і деяких Ад-волоконнах, що іннервують тіла клітин у пластинках I і II (також відомих як драглиста речовина [*substantia gelatinosa*, SG]), тоді як інші А-волокна проникають глибше в задній ріг (пластинка V). SG багата як ендogenousними опіоїдними пептидами, так і опіоїдними рецепторами і може бути важливим місцем дії морфіноподібних препаратів. Клітини в пластинках I і V дають початок основним проєкційним шляхам від заднього рогу до таламуса. Детальніше про схему заднього рогу див. працю: Todd і Koerber (2013).

Ноцицептивні афферентні нейрони у своїх центральних синапсах у задньому розі вивільняють глутамат і, можливо, АТФ як швидкі нейромедіатори. Глутамат, що діє на рецептори АМРА, відповідає за швидку синаптичну передачу на першому синапсі в задньому розі. Також спостерігається повільніша реакція, опосередкована рецепторами NMDA, що важливо для такого явища, як «збурювання» (рис. 43.2). Ноцицептивні афферентні нейрони також містять кілька нейропептидів (див. розд. 19), зокрема речовину Р та пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP). Вони виділяються як медіатори як на центральному, так і на периферійному закінченнях і відіграють важливу роль у патогенезі болю. На периферії речовина Р і CGRP виробляють деякі фактори нейрогенного запалення. Антагоністи CGRP розглядаються як потенціал для лікування мігрені (див. розд. 16), але не виявилися ефективними при інших болевих станах. На тваринних моделях було показано, що речовина Р, яка діє на рецептори NK₁, бере участь у збуренні та центральній сенсibiliзації в

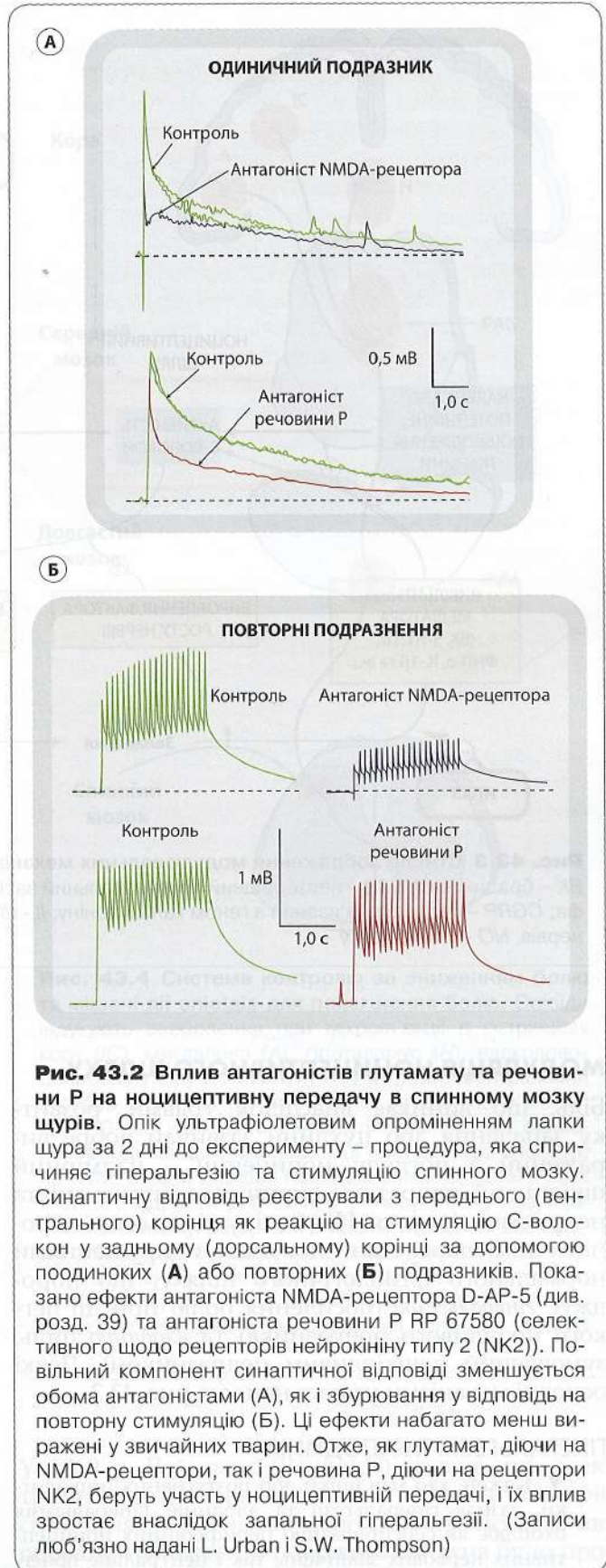


Рис. 43.2 Вплив антагоністів глутамату та речовини Р на ноцицептивну передачу в спинному мозку щурів. Опік ультрафіолетовим опроміненням лапки щура за 2 дні до експерименту – процедура, яка спричиняє гіперальгезію та стимуляцію спинного мозку. Синаптичну відповідь реєстрували з переднього (вентрального) корінця як реакцію на стимуляцію С-волокон у задньому (дорсальному) корінці за допомогою подвійних (А) або повторних (Б) подразників. Показано ефекти антагоніста NMDA-рецептора D-AP-5 (див. розд. 39) та антагоніста речовини Р RP 67580 (селективного щодо рецепторів нейрокініну типу 2 (NK₂)). Повільний компонент синаптичної відповіді зменшується обома антагоністами (А), як і збурювання у відповідь на повторну стимуляцію (Б). Ці ефекти набагато менш виражені у звичайних тварин. Отже, як глутамат, діючи на NMDA-рецептори, так і речовина Р, діючи на рецептори NK₂, беруть участь у ноцицептивній передачі, і їх вплив зростає внаслідок запальної гіперальгезії. (Записи люб'язно надані L. Urban і S.W. Thompson)

задньому розі (див. рис. 43.2). Однак антагоністи речовини Р на рецепторах NK₁ як знеболювальні засоби для людей виявилися неефективними, хоча вони мають протибловотну активність (розд. 31).

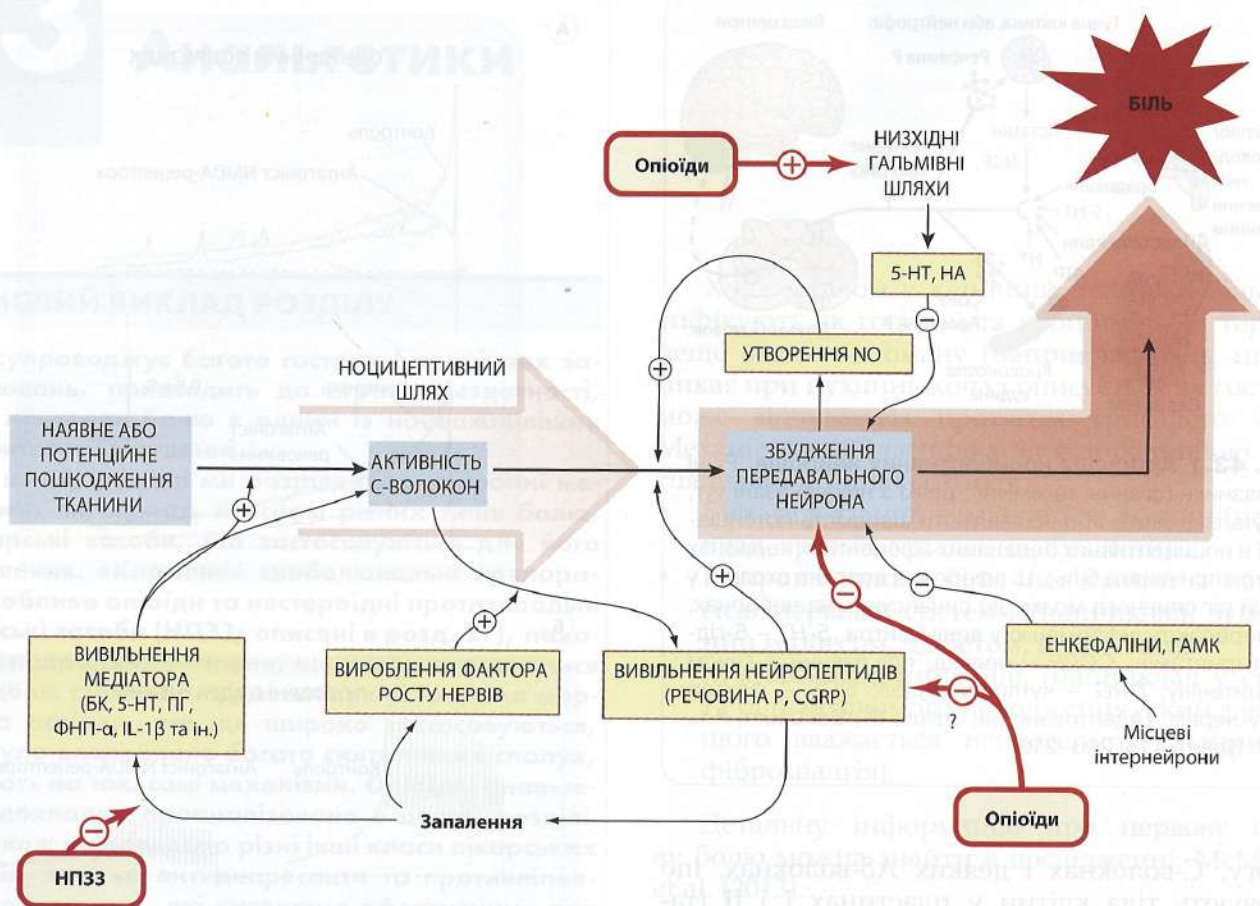


Рис. 43.3 Стисле зображення модулювальних механізмів у ноцицептивному шляху. 5-НТ – 5-гідрокситриптамін; БК – брадикинін; НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб; ПГ – простагландин; ФНП- α – фактор некрозу пухлини-альфа; CGRP – пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну; IL-1 β – інтерлейкін 1 бета; NGF – фактор росту нервів; NO – оксид азоту

МОДУЛЯЦІЯ НОЦИЦЕПТИВНОГО ШЛЯХУ

Біль, що виникає внаслідок травми, розвитку запалення або пухлини зазвичай добре виражений з погляду ноцицепції – надмірний шкідливий подразник спричиняє інтенсивні та неприємні відчуття. На відміну від цього, нейропатичні больові стани пов'язані з порушеннями нормального фізіологічного шляху, що породжує гіперальгезію (посилення болю при дії легкого шкідливого подразника) та алодинію (біль, зумовлений нешкідливим подразником). Деякі основні механізми узагальнено на рис. 43.3.

ГІПЕРАЛЬГЕЗІЯ ТА АЛОДИНІЯ

▼ Кожен, хто мав опіки або розтягнення щиколотки, зазнав гіперальгезії та алодинії. Гіперальгезія охоплює як сенсibiliзацію периферійних ноцицептивних нервових закінчень, так і центральне полегшення передачі на рівні заднього рогу і таламуса. Периферійний компонент зумовлений впливом медіаторів, таких як брадикинін та простагландини, що діють на нервові закінчення. Центральний компонент відображає полегшення синаптичної передачі у задньому розі спинного мозку (див.: Yaksh, 1999). Синаптичні відповіді нейронів заднього рогу на ноцицептивні входи відображають збурювання,

тобто синаптичні потенціали постійно збільшуються в амплітуді з кожним подразненням – коли повторні подразнення виникають з фізіологічною частотою. Це залежне від активності полегшення передачі має спільні риси із явищем довгострокового потенціювання, описаним у розд. 39, і хімічні механізми, що лежать в його основі, також можуть бути подібними. У задньому розі полегшення блокується антагоністами, а також частковими антагоністами речовини P та інгібіторами синтезу оксиду азоту (NO) (див. рис. 43.2 та 43.3).

Речовина P і CGRP, що виділяються з первинних аферентних нейронів (див. рис. 43.1), також діють на периферії, сприяючи запаленню і впливаючи на кровоносні судини та клітини імунної системи (розд. 19). Цей механізм, відомий як *нейрогенне запалення*, посилює і підтримує запальну реакцію та супутню активацію ноцицептивних аферентних волокон.

Центральне полегшення є важливим компонентом патологічної гіперальгезії (наприклад, пов'язаної із запальними реакціями). До посередників, відповідальних за центральне полегшення, належать речовина P, CGRP, мозковий нейротрофічний фактор (англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) та NO, а також багато інших. Наприклад, фактор росту нервів (англ. nerve growth factor, NGF) – цитокіноподібний медіатор, що виробляється периферійними тканинами, особливо при запаленні, – діє на зв'язаний з кіназою рецептор (відомий як TrkA) на ноцицептивних аферентних нейронах, підвищуючи їх

електричну збудливість, хемочутливість та вміст пептидів, а також сприяючи формуванню синаптичних контактів. Збільшення вироблення NGF може бути важливим механізмом, за допомогою якого ноцицептивна передача сприяє пошкодженню тканин, що призводить до гіперальгезії (див.: Mantyh et al., 2011). NGF та інші медіатори запалення індукують підвищення експресії генів у сенсорних нейронах; до надрегульованих генів належать гени нейропептидів та нейромодуляторів (наприклад, CGRP, речовини P і BDNF), а також рецепторів (наприклад, перехідного рецептора потенційного катіонного каналу TRPV1 і рецептора АТФ P2X) і натрієвих каналів, забезпечуючи загальний ефект полегшення передачі на перше синаптичне реле в задньому розі. BDNF, що виділяється з первинних аферентних нервових закінчень, активує пов'язаний з кіназою рецептор TrkB на нейронах постсинаптичного заднього рогу, що веде до фосфорилування субодиниці NMDA GluN1 і, отже, сенсibilізації цих глутаматних рецепторів, спричиняючи синаптичне полегшення у задньому розі.

Збудження ноцицептивних сенсорних нейронів визначається, як і в інших нейронах (див. розд. 4), потенціалзалежними натрієвими каналами. Люди – носії нефункціональних мутацій Nav1.7 не можуть відчувати біль. Експресія та/або активність певних підтипів натрієвих каналів (наприклад, каналів Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 та Nav1.9) збільшується в сенсорних нейронах при різних патологічних больових станах, і їх посилена активність лежить в основі сенсibilізації до зовнішніх подразників, що виникає при запальних болях та гіперальгезії (див. розд. 4 для детальнішої інформації про потенціалзалежні натрієві канали). Цій гіпотезі відповідає той факт, що багато протіепілептичних та антиаритмічних препаратів, які діють блокуючи натрієві канали (див. розд. 22 і 46), також застосовуються в клінічній практиці як знеболювальні засоби.

ПЕРЕДАЧА БОЛЮ У ВИЩІ ЦЕНТРИ

Від заднього рогу висхідні нервові аксони рухаються контралатеральними спіноталамічними шляхами, їх синапси містяться на нейронах у вентральній та медіальній частинах таламуса, звідки йдуть подальші проєкції на соматосенсорну кору. Зокрема, в медіальній частині таламуса багато клітин реагують конкретно на шкідливі подразники на периферії; ураження в цій ділянці спричиняють знеболення. Для локалізації ділянок, задіяних у обробці болю у людей, проводились функціональні дослідження зображень мозку у свідомому стані. Сюди входять сенсорні, дискримінаційні ділянки, такі як первинна і вторинна соматосенсорна кора, таламус і задні частини інсули (острівця), а також афективні, когнітивні ділянки, такі як передні частини інсули, передня поясна і префронтальна кора (див.: Arkarian et al., 2013).

НИЗХІДНІ ГАЛЬМІВНІ МЕХАНІЗМИ

Низхідні шляхи (рис. 43.4) керують передачею імпульсу в задньому розі. Ключовим складником цієї низхідної системи є навколіводопровідна (періакведуктальна) сіра речовина (англ. periaqueductal grey, PAG) середнього мозку (невелика її частина), що оточує центральний канал.

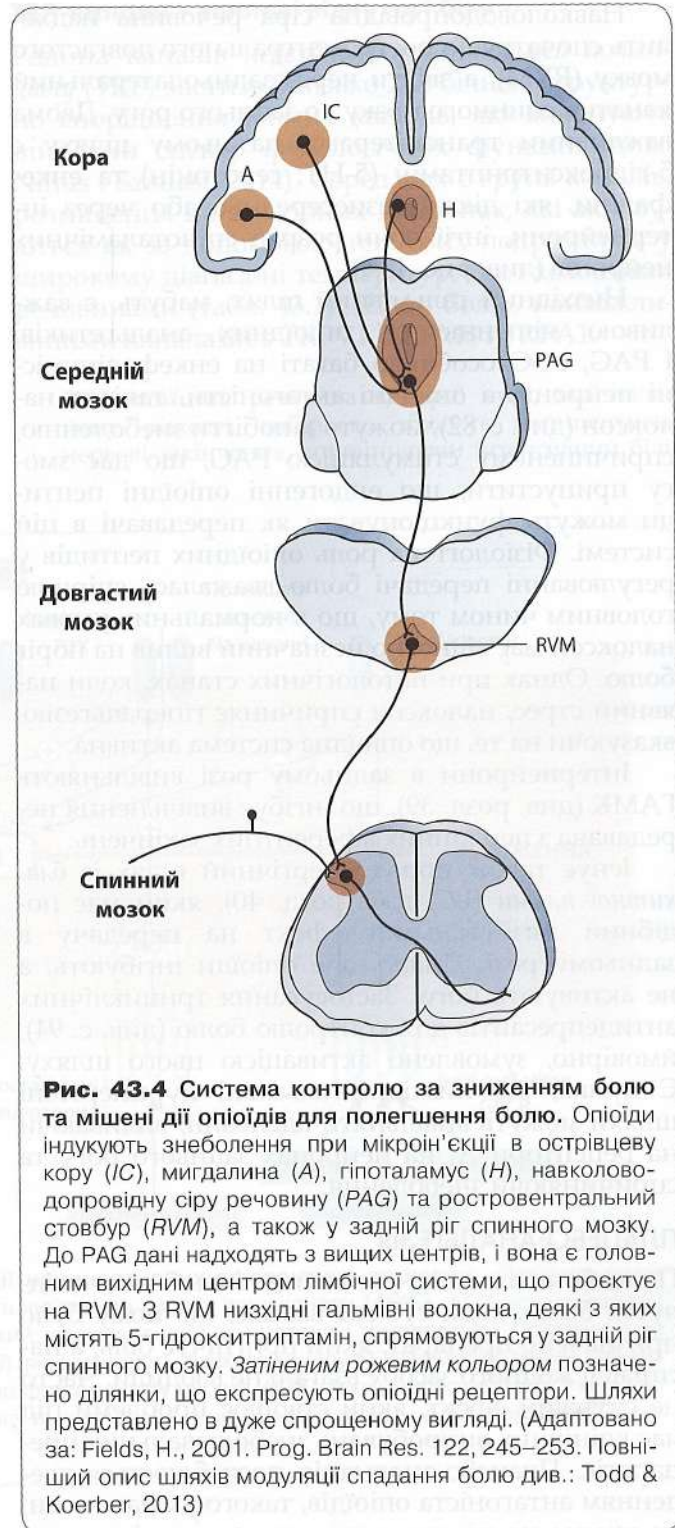


Рис. 43.4 Система контролю за зниженням болю та мішені дії опіоїдів для полегшення болю. Опіоїди індукують знеболення при мікроін'єкції в острівцеву кору (IC), мигдалину (A), гіпоталамус (H), навколіводопровідну сіру речовину (PAG) та ростровентральний стовбур (RVM), а також у задній ріг спинного мозку. До PAG дані надходять з вищих центрів, і вона є головним вихідним центром лімбічної системи, що проєктує на RVM. З RVM низхідні гальмівні волокна, деякі з яких містять 5-гідрокситриптамін, спрямовуються у задній ріг спинного мозку. Затіненим рожевим кольором позначено ділянки, що експресують опіоїдні рецептори. Шляхи представлено в дуже спрощеному вигляді. (Адаптовано за: Fields, H., 2001. Prog. Brain Res. 122, 245–253. Повніший опис шляхів модуляції спадання болю див.: Todd & Koerber, 2013)

У 1969 р. Рейнолдс (Reynolds) виявив, що електрична стимуляція цієї частини мозку в щурів спричиняє знеболення настільки інтенсивно, що операції на черевній порожнині можна було проводити без анестезії та не зумовлюючи жодної помітної реакції. Реакції на неболісні подразники не зазнали змін. PAG отримує вхідні дані з багатьох інших частин мозку, включаючи гіпоталамус, мигдалину та кору, і є основним шляхом, через який кіркові та інші входи забезпечують контроль ноцицептивних «воріт» у задньому розі.

Навколородопровідна сіра речовина надходить спочатку до ростровентрального довгастого мозку (RVM), а звідти через задньолатеральний канатик спинного мозку до заднього рогу. Двома важливими трансмітерами на цьому шляху є 5-гідрокситриптамін (5-НТ; серотонін) та енкефаліни, які діють безпосередньо або через інтернейрони, інгібуючи розряд спіноталамічних нейронів (див. рис. 43.4).

Низхідний гальмівний шлях, мабуть, є важливою мішенню дії опіоїдних анальгетиків. І PAG, і SG особливо багаті на енкефалінумісні нейрони, а опіоїдні антагоністи, такі як налоксон (див. с. 82), можуть запобігти знеболенню, спричиненому стимуляцією PAG, що дає змогу припустити, що ендogenous опіоїдні пептиди можуть функціонувати як передавачі в цій системі. Фізіологічна роль опіоїдних пептидів у регулюванні передачі болю вважалась спірною головним чином тому, що в нормальних умовах налоксон має відносно незначний вплив на поріг болю. Однак при патологічних станах, коли наявний стрес, налоксон спричиняє гіперальгезію, вказуючи на те, що опіоїдна система активна.

Інтернейрони в задньому розі вивільняють ГАМК (див. розд. 39), що інгібує вивільнення передавача з первинних аферентних закінчень.

Існує також норадренергічний шлях із *блакитної плями* (LC; див. розд. 40), який має подібний інгібувальний ефект на передачу в задньому розі. Дивно, але опіоїди інгібують, а не активують його. Застосування трициклічних антидепресантів для контролю болю (див. с. 94), ймовірно, зумовлено активацією цього шляху. Є думка, що низхідні гальмівні пуринергічні шляхи можуть вивільняти аденозин, впливаючи на рецептори A₁ на нейронах заднього рогу та спричиняючи знеболення.

ПЛАЦЕБО-АНАЛЬГЕЗІЯ

Плацебо-анальгезія – це явище послабленого відчуття болю, коли суб'єкт вважає, що йому було призначено препарат, який пригнічує біль, а насправді жодного засобу взагалі не вводили. Часто це суттєвий ефект, який створює проблеми під час клінічних випробувань знеболювальних препаратів. Плацебо-анальгезія послаблюється введенням антагоніста опіоїдів, такого як **налоксон**; це вказує на те, що вона включає вивільнення ендogenous опіоїдних пептидів. Дослідження візуалізації мозку показали, що реакція плацебо виникає внаслідок зміни активності нейронів у префронтальній корі та центральній сірій речовині, що зумовлює активацію низхідних гальмівних шляхів до спинного мозку для пригнічення обробки больової інформації.

Очікування також може змінити реакцію, коли вводять знеболювальний препарат. У пацієнтів, яким шляхом внутрішньовенної інфузії вводили реміфентаніл, опіоїдний знеболювальний препарат, виявлено більш виражене знеболення, коли їм повідомляли про його введення,

Модуляція передачі болю



- Низхідні шляхи від середнього мозку та стовбура мозку спричиняють сильний гальмівний вплив на передачу болю до заднього рогу. Електрична стимуляція навколородопровідної сірої речовини середнього мозку зумовлює знеболення за допомогою цього механізму.
- Зниження інгібування опосередковується переважно ендogenous опіоїдними пептидами, 5-гідрокситриптаміном (серотоніном), норадреналіном та аденозином. Опіоїди спричиняють знеболення, частково активізуючи ці низхідні шляхи, частково інгібуючи передачу в задньому розі та частково інгібуючи збудження сенсорних нервових закінчень на периферії.
- Повторна активність С-волокна полегшує передачу через задній ріг (збудження) за допомогою механізмів, що включають активацію NMDA та рецепторів речовини P.

ніж коли вони не знали про це (див.: Bingel et al., 2012). Ще дивнішим було те, що коли пацієнти отримували таку саму дозу реміфентанілу, але їм сказали, що препарат містить речовину, яка посилить біль, вони не виявляли жодної знеболювальної реакції на опіоїди.

НЕЙРОПАТИЧНИЙ БІЛЬ

Неврологічне захворювання, що впливає на сенсорний шлях, може спричинити сильний хронічний біль, який називається *нейропатичним болем*, не пов'язаним з будь-яким ураженням периферійної тканини.

Це буває при розладах ЦНС, таких як інсульт та розсіяний склероз, або при станах, пов'язаних з ураженням периферійних нервів, таких як механічні травми, діабетична нейропатія або герпетична інфекція (оперізувальний лишай). Патологічні механізми, що лежать в основі цього виду болю, недостатньо вивчені, хоча однією із причин вважають спонтанну активність у пошкоджених сенсорних нейронах, зумовлену надмірним вираженням або перерозподілом потенціалзалежних натрієвих каналів. Крім того, відбувається центральна сенсibiliзація. Симпатична нервова система також відіграє певну роль, оскільки пошкоджені сенсорні нейрони можуть експресувати адренорецептори і посилювати чутливість до норадреналіну, якої вони не мають у звичайних умовах. Отже, фізіологічні подразники, що провокують симпатичні реакції, можуть спричинити сильний біль, явище, клінічно описане як симпатично опосередкований біль. Нейропатичний біль погано реагує на звичайні знеболювальні препарати, але його можна полегшити за допомогою деяких антидепресантів та протиепілептичних засобів (див. с. 94).

ХІМІЧНІ СИГНАЛИ НА НОЦИЦЕПТИВНОМУ ШЛЯХУ

ХІМІЧНА ПРИРОДА ЧУТЛИВОСТІ НОЦИЦЕПТИВНИХ НЕРВОВИХ ЗАКІНЧЕНЬ

Здебільшого стимуляція ноцицептивних закінчень на периферії має хімічне походження. Надмірні механічні або термічні подразники, очевидно, можуть спричинити гострий біль, але постійність такого болю після зникнення подразника або біль, що виникає внаслідок запальних чи ішемічних змін у тканинах, зазвичай, відображає змінене хімічне середовище аферентного болю. Сучасний стан знань узагальнено на рис. 43.5.

TRP-канали – теплові відчуття і біль

Родина каналів *перехідного рецепторного потенціалу* (TRP) містить близько 27 і більше структурно споріднених іонних каналів, які виконують широкий спектр фізіологічних функцій (див.: Nilius і Szallasi, 2014). Серед них є група каналів, розміщених на сенсорних нейронах, які активуються як за допомогою теплових подразників у широкому діапазоні температур, так і хімічними речовинами (табл. 43.1). Щодо болю, найважливішими каналами є TRPV1, TRPM8 і TRPA1.

▼ **Капсаїцин**, речовина в перці чилі, яка надає йому різкості, вибірково збуджує ноцицептивні нервові закінчення, спричиняючи інтенсивний біль

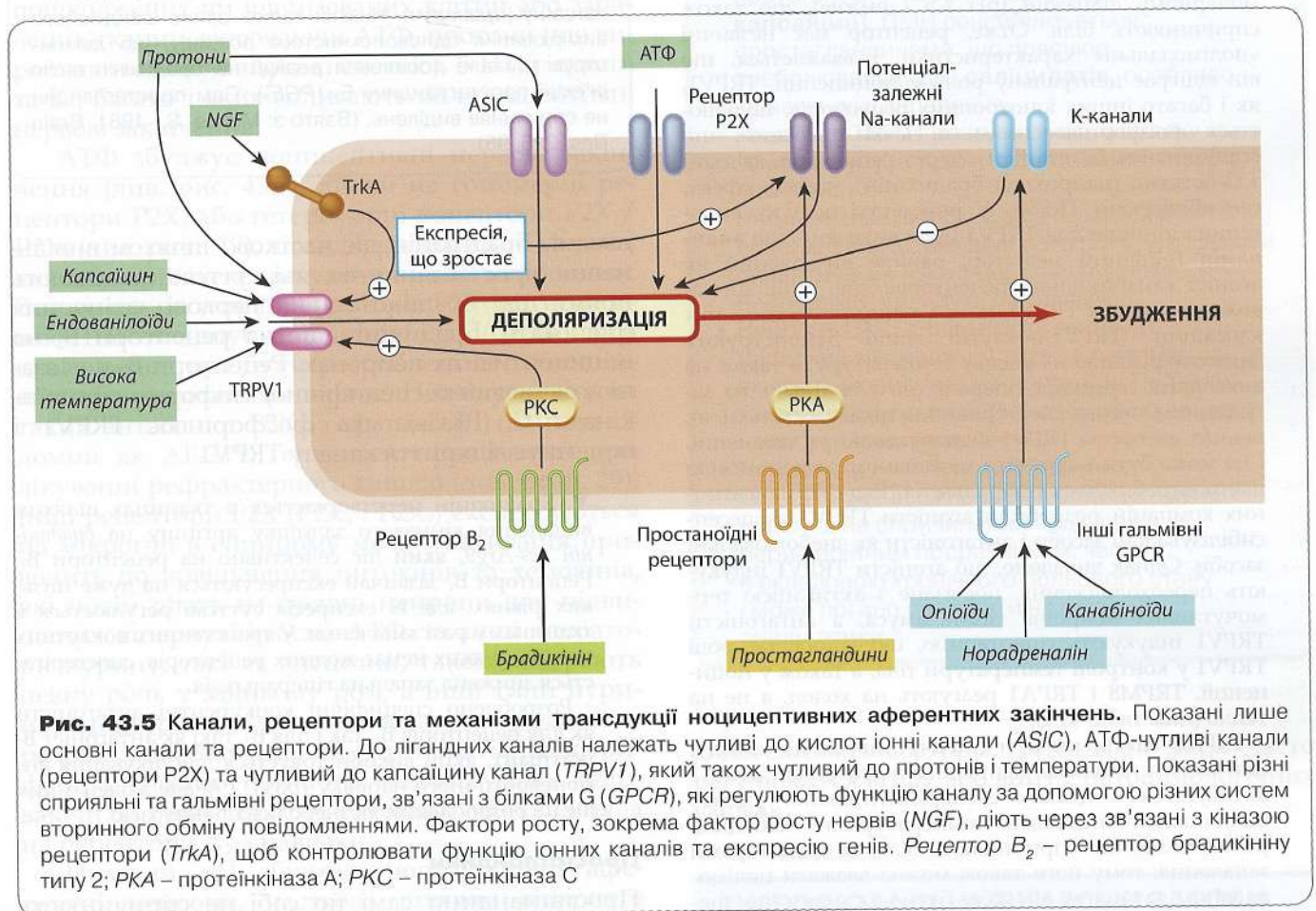


Рис. 43.5 Канали, рецептори та механізми трансдукції ноцицептивних аферентних закінчень. Показані лише основні канали та рецептори. До лігандних каналів належать чутливі до кислот іонні канали (ASIC), АТФ-чутливі канали (рецептори P2X) та чутливий до капсаїцину канал (TRPV1), який також чутливий до протонів і температури. Показані різні сприяльні та гальмівні рецептори, зв'язані з білками G (GPCR), які регулюють функцію каналу за допомогою різних систем вторинного обміну повідомленнями. Фактори росту, зокрема фактор росту нервів (NGF), діють через зв'язані з кінзазою рецептори (TrkA), щоб контролювати функцію іонних каналів та експресію генів. Рецептор B₂ – рецептор брадикініну типу 2; PKA – протеїнкіназа А; PKC – протеїнкіназа С

Таблиця 43.1 Термочутливі канали TRP, виражені на сенсорних нейронах

Тип каналу	TRPA1	TRPM8	TRPV4	TRPV3	TRPV1	TRPV2
Температура активації (°C)	<17	8–28	> 27	> 33	> 43	> 52
Хімічні активатори	Іцилін Олія зимньозелена Олія гірчична	Ментол Іцилін Евкалиптол Гераніол	4αPDD	Камфора Ментол Евгенол	Капсаїцин Протони Анандамід Камфора Резініфератоксин Евгенол	Δ ⁹ -THC

4 PDD – 4 альфа-форбол 12,13-дидецаноат; Δ⁹-THC – Δ⁹-тетрагідроканабінол; TRP – перехідний рецепторний потенціал

під час введення в шкіру або нанесення на чутливі структури, такі як рогівка¹. Він виробляє цей ефект, активуючи агоністи TRPV1². Такі агоністи, як капсаїцин, відкривають канал, проникний для Na^+ , Ca^{2+} та інших катіонів, зумовлюючи деполяризацію та ініціювання потенціалів дії. Значне надходження Ca^{2+} у периферійні нервові закінчення також приводить до вивільнення пептидів (головним чином речовини P та CGRP) і, як наслідок, до інтенсивних судинних та інших фізіологічних реакцій. Надходження Ca^{2+} може бути достатньо, щоб розпочалася дегенерація нервів (див. розд. 41). За допомогою цього механізму місцеве застосування капсаїцину зменшує нейропатичний та остеоартритний біль, але початковий сильний подразнювальний ефект є основним недоліком.

TRPV1 реагує не тільки на капсаїциноподібні агоністи, а й на інші подразники (див. табл. 43.1), призводячи до підвищення температури понад 42°C (поріг болю) та концентрації протонів у мікромолярному діапазоні (рН 5,5 і нижче), що також спричиняють біль. Отже, рецептор має незвичні «полімодальні» характеристики, і вважається, що він відіграє центральну роль у ноцицепції. TRPV1, як і багато інших іонотропних рецепторів, модулюється фосфорилуванням, а деякі речовини, що спричиняють біль і діють через рецептори, зв'язані з G-білками (наприклад брадикінін), чинять ефект, сенсibilізуючи TRPV1. У результаті пошуку ендогенних лігандів для TRPV1 було виявлено, що **анандамід** (ліпідний медіатор, раніше визначений як агоніст канабіноїдних рецепторів; див. розд. 20) також є агоністом TRPV1, хоча і менш потужним, ніж капсаїцин. TRPV1-нокаутні миші демонструють знижену реакцію на високу температуру, а також не виявляють термічної гіперальгезії у відповідь на запалення. Останнє спостереження цікаве, оскільки, як відомо, експресія TRPV1 збільшується при запаленні, і це може бути ключовим механізмом, за допомогою якого виробляється гіперальгезія. Ряд фармацевтичних компаній розробили агоністи TRPV1 як десенсibilізуювальні засоби і антагоністи як знеболювальні засоби. Однак виявлено, що агоністи TRPV1 індукують переохолодження, пов'язане з активацією термочутливих нейронів гіпоталамуса, а антагоністи TRPV1 індукують гіпертермію, що відповідає ролі TRPV1 у контролі температури тіла, а також у ноцицепції. TRPM8 і TRPA1 реагують на холод, а не на тепло (див. табл. 43.1).

TRPM8 важливий при гіперчутливості до холоду, що часто є ознакою нейропатичного болю. TRPA1 активується в деяких експериментальних умовах шкідливими низькими температурами, кальцієм, речовинами, що спричиняють біль, та медіаторами запалення; тому його також можна вважати полімодальним датчиком. Це може бути важливим для знеболювальної та жарознижувальної дії парацетамолу (див. с. 93).

Кініни

Впливаючи на сенсорні нервові закінчення, **брадикінін** та **калідин** (див. розд. 19) спричиняють інтенсивний біль. Ці два тісно пов'язані пептиди продукуються в умовах пошкодження тканин протеолітичним відщепленням активних кінінів від білка-попередника, що міститься в

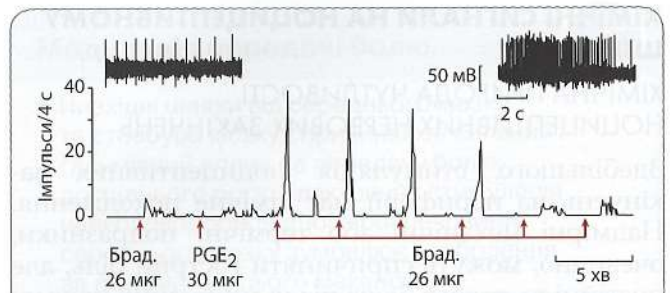


Рис. 43.6 Відповідь ноцицептивного аферентного нейрона на брадикінін та простагландин. Записи були зроблені з ноцицептивного аферентного волокна, зв'язаного із м'язом, а препарат вводили в артеріальну систему. Верхні записи: записи з одним волокном, що показують виділення, спричинені лише брадикініном (Брад.) (ліворуч) та брадикініном після ін'єкції простагландину (праворуч). Нижній запис: запис швидкісного вимірювання одноволкнистого розряду, що демонструє тривале посилення реакції на брадикінін після ін'єкції простагландину E_2 (PGE_2). Сам простагландин не спричиняв виділень. (Взято з: Mense, S., 1981. Brain Res. 225, 95)

плазмі. Брадикінін діє частково шляхом вивільнення простагландинів, які суттєво посилюють пряму дію брадикініну на нервові закінчення (рис. 43.6). Брадикінін діє на рецептори B_2 на ноцицептивних нейронах. Рецептори B_2 пов'язані з активацією специфічної ізоформи протеїнкінази C ($PKC\epsilon$), яка фосфорилує TRPV1 і полегшує відкриття каналу TRPV1.

▼ Брадикінін перетворюється в тканинах шляхом видалення кінцевого залишку аргініну на **брадикінін *des*-Arg⁹**, який діє селективно на рецептори B_1 . Рецептори B_1 зазвичай експресуються на дуже низьких рівнях, але їх експресія суттєво регулюється в тканинах у разі запалення. У трансгенних нокаутних тварин, у яких немає жодних рецепторів, спостерігається знижена запальна гіперальгезія.

Розроблено специфічні конкурентні антагоністи як для рецепторів B_1 , так і для B_2 , такі як антагоніст B_2 **ікатібант**, який використовується для лікування ангіоневротичного набряку (розд. 19), але жоден з них ще не розроблений як знеболювальний засіб.

Простагландини

Простагландини самі по собі не спричиняють болю, але вони суттєво посилюють больовий ефект інших речовин, таких як 5-НТ або брадикінін (див. рис. 43.6). Простагландини серії E та F виділяються при запаленні (розд. 18), а також під час ішемії тканин. Антагоністи на рецепторах EP_1 зменшують запальну гіперальгезію у тваринних моделях. Простагландини сенсibilізують нервові закінчення до дії інших речовин, частково інгібуючи калієві канали, а частково активуючи – за допомогою реакцій фосфорилування, опосередкованих іншим месенджером (див. розд. 3), – відкриті шкідливими сполуками катіонні канали. Цікаво, що брадикінін сам спричиняє вивільнення простагландину і, отже, має потужний ефект «самосенсibilізації» на ноци-

¹ Той, хто потер очі після нарізання перцю чилі, знатиме це.

² Рецептор спочатку був відомий як ванілоїдний, оскільки багато подібних до капсаїцину сполук були створені на основі ванільної кислоти.

цептивні аферентні речовини. Інші ейкозаноїди, зокрема простагліцин, лейкотрієни та похідні нестабільної гідроксейкозатетраєнової кислоти (НЕТЕ) (розд. 18), також можуть бути важливими. Знеболювальні ефекти НПЗЗ (розд. 27) виникають унаслідок пригнічення синтезу простагландинів.

Інші периферійні медіатори

Прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) та інтерлейкін- 1β (ІЛ- 1β) (детально описані в розд. 27), вивільнюються з макрофагів для активації та сенсibilізації ноцицептивних нейронів (див. рис. 43.3) і сприяють стійким больовим станам.

Різні метаболіти та речовини виділяються з пошкоджених чи ішемізованих клітин або запалених тканин, включаючи АТФ, протони (що виробляються молочною кислотою), 5-НТ, гістамін та K^+ , багато з яких впливають на ноцицептивні нервові закінчення.

АТФ збуджує ноцицептивні нервові закінчення (див. рис. 43.5), діючи на гомомерні рецептори $P2X_3$ або гетеромерні рецептори $P2X_2/P2X_3$ (див. розд. 17), лігандкеровані іонні канали, які селективно експресуються цими нейронами. Зниження регуляції рецепторів $P2X_3$ антисенсовою ДНК зменшує запальний біль³. Антагоністи цього рецептора були розроблені як потенційні знеболювальні препарати. Неочікувано один такий антагоніст $P2X_3$, **гефапіксант** (раніше відомий як AF-219), виявився ефективним при лікуванні рефрактерного кашлю (див. розд. 29). Інші рецептори $P2X$ ($P2X_4$ і $P2X_7$) експресуються на мікроглії в спинному мозку; активація приводить до вивільнення цитокінів та хемокінів, які потім діють на сусідні нейрони для підвищення гіперчутливості. АТФ та інші медіатори пурину, такі як аденозин, також відіграють певну роль у задньому розі, а інші типи пуринорецепторів можуть націлювати на подальшу розробку знеболювальних препаратів. На периферії аденозин спричиняє подвійну дію: впливаючи на рецептори A_1 , зумовлює знеболення, а на рецептори A_2 – навпаки.

Низький рН збуджує ноцицептивні аферентні нейрони, частково шляхом відкриття активованих протонами катіонних каналів (кислоточутливих іонних каналів, ASIC), а частково шляхом активації TRPV1 (див. с. 79).

5-НТ зумовлює збудження, але дослідження з антагоністами свідчать про те, що він відіграє щонайменше другорядну роль. Гістамін також активний, але спричиняє свербіж, а не біль.

Обидві ці речовини виділяються місцево при запаленні (див. розд. 16 та 18). Отже, ноцицептивні нервові закінчення можуть бути активовані або сенсibilізовані широким розмаїттям

³ Натомість миші з нокаутуваними рецепторами $P2X_3$ є цілком нормальними з цього погляду, імовірно тому, що переважають інші механізми.

Механізми ноцицепції болю



- Ноцицепція – це механізм, за допомогою якого сигнали про патологічні периферійні подразники передаються в центральну нервову систему. Біль – це суб'єктивне переживання, яке не завжди пов'язане з ноцицепцією.
- Полімодальний ноцицептор (ПМН) – основний тип периферійного сенсорного нейрона, який реагує на патологічні подразники. Більшість становлять нем'якінові С-волокна, закінчення яких реагують на термічні, механічні та хімічні подразники.
- До хімічних подразників, що діють на ПМН і спричиняють біль, належать брадикінін, протони, АТФ та ванілоїди (наприклад **капсаїцин**). ПМН сенсibilізується простагландінами, що пояснює знеболювальну дію **саліцилатів**, особливо за наявності запалення.
- Рецептор TRPV1 реагує на надто високу температуру, а також на **капсаїцин**-подібні агоністи.
- Ноцицептивні волокна закінчуються в поверхневих шарах заднього рогу, утворюючи синаптичні зв'язки з передавальними нейронами, що йдуть до таламуса.
- Нейрони ПМН вивільняють глутамат (швидкий месенджер) та різні пептиди, які діють як повільні месенджери. Пептиди також виділяються периферійно і сприяють нейрогенному запаленню.
- Нейропатичний біль, пов'язаний із пошкодженням нейронів ноцицептивного шляху, а не спричинений надмірним периферійним подразником, часто є складовою хронічного больового стану і може погано реагувати на опіюідні анальгетики.

ендогенних медіаторів, рецептори яких часто регулюються вгору або вниз у патофізіологічних умовах.

ЗНЕБОЛЮВАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

ОПІОЇДНІ ПРЕПАРАТИ

Опій – це екстракт соку маку *Papaver somniferum*, що містить **морфін**, прототипний агоніст опіюідів та інші споріднені алкалоїди. Використовувався в соціальних та лікувальних цілях протягом тисячоліть як засіб для досягнення ейфорії, знеболення та сну, а також для запобігання діареї. Він був запроваджений у Великій Британії наприкінці XVII ст., зазвичай його вживали як «настоянку лаудануму», пристрасть до якої набула певного соціального значення протягом наступних 200 років. Ситуація змінилася, коли в середині XIX ст. було винайдено підшкірний шприц та

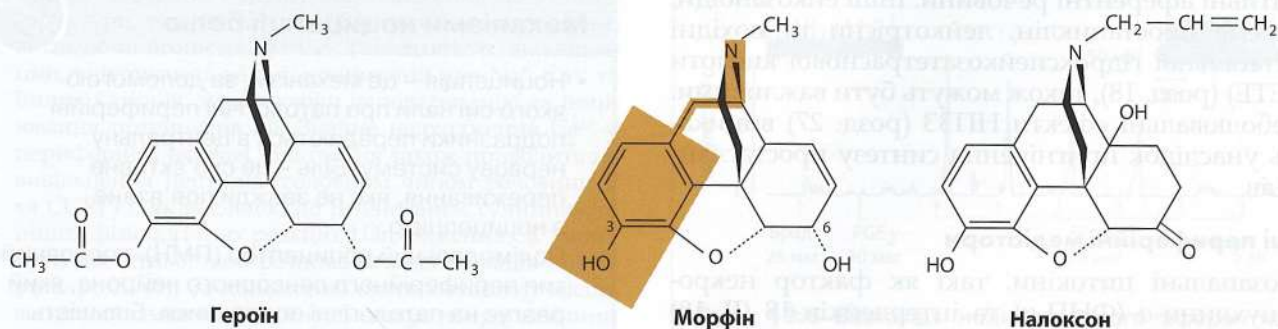


Рис. 43.7 Хімічна структура морфіну та супутніх препаратів. Зафарбована ділянка вказує на частину молекули морфіну, яка за структурою схожа на тирозин, N-кінцеву амінокислоту в ендорфінах. Зазначені атоми вуглецю 3 і 6 у структурі морфіну. Діаморфін (героїн) – це 3,6-діацетилморфін, морфін метаболізується додаванням глюкуронідного фрагменту в положенні 3 або 6

голку, і опіоїдна залежність почала набувати зловнішого значення (див. розд. 50).

Історію досліджень опіоїдів представлено у праці: Corbett et al. (2006).

ХІМІЧНІ АСПЕКТИ

Структуру морфіну (рис. 43.7) вдалося визначити в 1902 р., і відтоді багато напівсинтетичних сполук (деякі хімічні модифікації морфіну) і повністю синтетичні опіоїди було створено внаслідок спроб розробити кращі знеболювальні засоби, позбавлені небажаних побічних ефектів морфіну.

Морфін – це похідне фенантрени з двома планарними кільцями та двома аліфатичними кільцевими структурами, які займають площину приблизно під прямим кутом до решти молекули (див. рис. 43.7). Найважливішими частинами молекули для дії опіоїдів є вільний гідроксил на бензольному кільці, зв'язаний двома атомами вуглецю з атомом азоту. Варіанти молекули морфіну були отримані шляхом заміщення одного або обох гідроксилів (наприклад, **діаморфін**⁴ (3,6-діацетилморфін), **кодеїн** (3-метоксиморфін) та **оксикодон**). **Петидин** та **фентаніл** синтезовані внаслідок більш суттєвих змін основної структури морфіну, тоді як **метадон** та нові опіоїдні анальгетики, **оліцеридин** та **PZM21**, мають мало очевидного хімічного зв'язку з морфіном. Заміна громіздкого аналога на атомі азоту морфіну вносить антагоністичну активність у молекулу (наприклад **налоксон**).

ОПІОЇДНІ РЕЦЕПТОРИ

Припущення, що опіоїди спричиняють знеболювальний та інші ефекти, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, вперше виникло в 1950-х роках з огляду на суворі структурні та стереохімічні вимоги, необхідні для діяльності. Однак лише з появою молекул з антагоністич-

Знеболювальні опіоїди

- Термінологія:
 - **опіоїд**: будь-яка речовина, чи то ендогенна чи синтетична, яка виявляє **морфіноподібні** ефекти, що блокуються антагоністами, такими як **налоксон**;
 - **опіат**: сполуки, такі як **морфін** і **кодеїн**, які містяться в опійному маку;
 - **наркотичний анальгетик**: застарілий термін для опіоїдів; **наркотичний** означає здатність спричиняти сон. Згодом термін «наркотична речовина» став використовуватись в іншому значенні (див. розд. 50).
- Серед важливих структурно пов'язаних агоністів **діаморфін**, **оксикодон** і **кодеїн**.
- До синтетичних аналогів належать **петидин**, **фентаніл**, **метадон**, **бупренорфін**.
- Опіоїдні анальгетики можна вводити перорально, ін'єкційно або інтратекально для знеболення.

ною активністю (наприклад налоксону) поняття специфічного рецептора стало загальноприйнятим. Згодом Мартін (Martin) з колегами представили фармакологічні докази багатьох типів опіоїдних рецепторів. Вони запропонували три різні типи рецепторів, які називаються μ , κ та σ^5 . Згодом, на початку 1970-х, для демонстрації наявності μ -рецепторів мозку використовували зв'язування радіолігандів (див. розд. 2).

⁵ «Рецептор σ » більше не вважається опіоїдним рецептором. Спочатку це було постульовано для того, щоб врахувати дисфоричні ефекти (тривожність, галюцинації, погані сни тощо), спричинені деякими опіоїдами. Нині вважають, що ці ефекти виникають унаслідок індукованого лікарськими засобами блокування пор рецепторного каналу NMDA – ефекту, який також виробляється такими агентами, як кетамін (див. розд. 42). Новітні рецептори σ – підтипи σ_1 та σ_2 – клоновані та охарактеризовані. Вони структурно не пов'язані з іншими типами рецепторів, мало відомо про їх фізіологічну роль, але їх розглядають як нові лікарські мішені для лікування психічних розладів.

⁴ Хоча «діаморфін» – це рекомендована міжнародна незапатентована назва (rINN), цей препарат широко відомий як героїн.

Чому в мозку є специфічні рецептори до морфіну – речовини, наявної в опійному маку? Хьюз (Hughs) і Костерліц (Kosterlitz) стверджували, що в мозку має бути ендогенна речовина або речовини, які активували б ці рецептори⁶. У 1975 р. вони повідомили про виділення та характеристику перших ендогенних лігандів – енкефалінів. Нині ми знаємо, що серед енкефалінів є лише два члени великої родини ендогенних опіоїдних пептидів, відомих як *ендорфіни*, і всі вони мають залишок тирозину на своєму N-кінці. Хімічна структура тирозину включає амінову групу, відокремлену від фенольного кільця двома атомами вуглецю. Ця сама структура (фенол-2 вуглецевий ланцюг амінів) також міститься у морфіні (див. рис. 43.7). Ймовірно, це просто випадковість (удача чи невдача – залежно як подивитися), що опійний мак синтезує напівтверду молекулу алкалоїду – морфін, частина якого за структурою нагадує залишок тирозину в ендогенних опіоїдних пептидах.

Після відкриття енкефалінів у результаті фармакологічних досліджень та вивчення зв'язування лігандів виявили ще один рецептор δ , і три розпізнані типи рецепторів (μ , δ та κ) були клоновані. Згодом інший опіоїдний рецептор (ORL₁), який мав високий ступінь гомології амінокислотної послідовності (> 60 %) щодо опіоїдних рецепторів μ , δ та κ , був ідентифікований методами клонування, хоча антагоніст налоксон не зв'язується з цим новим рецептором. Термінологія, що застосовується для опіоїдних рецепторів, протягом багатьох років зазнала декількох переглядів; у цьому розділі ми будемо використовувати класичний підхід. Усі чотири опіоїдні рецептори – μ , δ , κ та NOP (спочатку іменовані як опіоїдний рецептор, подібний до рецептора 1 або ORL₁) – зв'язані з G-білком (див. розд. 3)⁷. Основні поведінкові ефекти внаслідок їх активації наведено в табл. 43.2. Взаємодію різних ендогенних опіоїдних пептидів з різними типами рецепторів узагальнено в табл. 43.3, де також представлені деякі лікарські засоби, які використовуються як експериментальні для розрізнення різних типів рецепторів.

Виведення трансгенних штамів мишей, у яких видалений кожен з трьох основних типів опіоїдних рецепторів, показало, що основні фар-

Таблиця 43.2 Функціональні ефекти, пов'язані з основними типами опіоїдних рецепторів

Рецептор	μ	δ	κ	NOP
Знеболення				
Супраспінальне	+++	-?	-	Антиопіоїд ^a
Спінальне	++	++	+	++
Периферійне	++	-	++	-
Пригнічення дихання				
Звуження зіниці	++	-	+	-
Знижена моторика травного тракту				
Ейфорія	+++	-	-	-
Дисфорія та галюцинації				
Седативний ефект	++	-	++	-
Кататонія	-	-	-	++
Фізична залежність				
	+++	-	-	-

^a Спочатку вважалося, що агоністи NOP спричиняють ноцицепцію або гіперальгезію, але пізніше було доведено, що вони знижують супраспінальну анальгетичну дію агоністів ендогенних та екзогенних рецепторів

макологічні ефекти морфіну, зокрема знеболення, опосередковуються рецептором μ .

Усі чотири опіоїдні рецептори утворюють гомомерні, а також гетеромерні рецепторні комплекси (див. розд. 3). Опіоїдні рецептори насправді є досить невибіркковими і можуть утворювати гетеромери з неопіоїдними рецепторами. Доведено, що фармакологічні характеристики внаслідок гетеромеризації між опіоїдними рецепторами відмінні від тих, що спостерігаються у мономерних рецепторів, що можна пояснити окремими підтипами кожного рецептора (див.: Fujita et al., 2014). Інший рівень складності може відображати схильність (див. розд. 3) різних лігандів діяти на один і той самий опіоїдний рецептор, спричиняючи різні клітинні реакції та диференційований вплив на рецептори (див.: Kelly, 2013)⁸.

МЕХАНІЗМ ДІЇ ОПІОЇДІВ

Опіоїди, ймовірно, вивчалися детальніше, ніж будь-яка інша група препаратів, дослідники намагались зрозуміти їх потужну дію на молекулярному, клітинному та фізіологічному рівнях та використати це розуміння для розробки

⁶ Сьогодні може здатися очевидним, що якщо є рецептор, то, ймовірно, також є ендогенний ліганд для цього рецептора, але саме пошук та подальше відкриття енкефалінів сприяло доказам цієї ідеї.

⁷ Опіоїдні рецептори є незвичними серед рецепторів, зв'язаних з G-білками. По-перше, тим, що є багато (20 і більше) опіоїдних пептидів, але лише чотири рецептори. На противагу цьому, 5-гідрокситриптамін (5-HT), наприклад, – єдиний медіатор, який взаємодіє з багатьма (близько 14) рецепторами, що є досить поширеним явищем. По-друге, всі чотири рецептори зв'язані з однаковими типами G-білка (G_i/G_o) і, отже, активують однаковий спектр клітинних ефекторних механізмів. На відміну від них, інші групи рецепторів (наприклад мускарिनчутливі рецептори) з'єднуються з різними типами G-білків і, отже, спричиняють різні клітинні реакції (див. розд. 14).

⁸ Нещодавно висловлювалася думка, що ліганди опіоїдних рецепторів, зв'язані з G-білком, матимуть знижений профіль побічних ефектів порівняно з морфіном, який є не зв'язаним, але час покаже, чи це насправді так.

Таблиця 43.3 Ендогенні опіоїдні пептиди і рецептор-селективні лікарські засоби

	μ	δ	κ	НОР
Ендогенні пептиди				
β -Ендорфін	+++	+++	+	-
Лей-енкефалін	(++)	+++	+	-
Мет-енкефалін	++	+++	+	-
Динорфін	+	+	+++	-
Орфанін FQ/ ноцицептин ^a	-	-	-	+++
Інструменти дослідження				
Агоністи				
DAMGO ^b	+++	-	-	-
DPDPE ^b	-	++	-	-
Енадолін	-	-	+++	-
Ro64-6198	-	-	-	+++
Антагоністи				
СТОР ^c	+++	-	-	-
Налтріндол	-	+++	+	-
Нор-бінальторфімін	+	+	+++	-
SB 612111	-	-	-	+++

Примітка: «+» вказує на активність агоніста або антагоніста; в дужках – часткові агоністи; «-» позначає слабку активність або її відсутність.

^a Як ендогенний ліганд для НОР-рецептора у наукових публікаціях згадують орфанін FQ, як і ноцицептин.

^b DAMGO, DPDPE та СТОР – синтетичні пептиди

нових знеболювальних препаратів із суттєвими перевагами перед морфіном. Попри це, морфін – описаний Ослером (Osler) як «божі ліки» – залишається стандартом, за яким оцінюється будь-який новий анальгетик.

Дія на клітину

Усі чотири типи опіоїдних рецепторів належать до родини білкових рецепторів G_i/G_o . Отже, опіоїди здійснюють потужний вплив на іонні канали на мембранах нейронів за допомогою прямого зв'язування G -білка з каналом. Вони сприяють відкриттю калієвих каналів (див. розд. 4) та гальмують відкриття потенціалзалежних кальцієвих каналів. Такий вплив на мембрану зменшує збудливість нейронів (оскільки підвищена провідність K^+ спричиняє гіперполяризацію мембрани, що робить клітину менш чутливою до потенціалів дії) та зменшує кількість вивільненого трансмітера (через гальмування надходження Ca^{2+}). Отже, загальний ефект на клітинному рівні є інгібувальним. Проте у деяких нейрональних шляхах опіоїди посилюють активність (див. с. 77, рис. 43.4). Вони зумовлюють збудження проєкційних нейронів, пригнічуючи активність гальмівних інтернейронів, що тонічно гальмують проєкційні нейрони (див. розд. 38, рис. 38.2).

Опіоїдні рецептори



- Рецептори μ відповідають за більшість знеболювальних ефектів опіоїдів та за деякі основні небажані ефекти (наприклад, пригнічення дихання, закріп, ейфорію, седацію та залежність).
- Активація рецептора δ приводить до знеболення, але також може бути причиною судом.
- Рецептори κ сприяють знеболенню на рівні хребта і можуть спричиняти седацію, дисфорію та галюцинації. Деякі анальгетики є змішаними κ -агоністами / μ -антагоністами.
- НОР-рецептори також є одним із типів опіоїдних рецепторів. Їх активація зумовлює антиопіоїдний ефект (супраспінальний), знеболення (спинномозковий), знерухомлення та порушення навчання.
- Рецептори σ не належать до справжніх опіоїдних рецепторів, але є мішенями дії певних психотоміметичних препаратів, з якими деякі опіоїди також взаємодіють.
- Усі опіоїдні рецептори зв'язані з G_i/G_o -білками і відповідно відкривають калієві канали (породжуючи гіперполяризацію) та інгібують відкриття кальцієвих каналів (гальмуючи вивільнення передавача). Крім того, вони інгібують аденілатциклазу та активують шлях MAP-кінази (ERK).
- Унаслідок комбінування різних типів опіоїдних рецепторів між собою або з іншими типами рецепторів, зв'язаних з G -білками, можуть виникати функціональні гетеромери. Це обумовлює подальшу фармакологічну різноманітність.

На біохімічному рівні всі чотири типи рецепторів пригнічують аденілатциклазу і спричиняють активацію MAP-кінази (ERK) (див. розд. 3). Ці клітинні відповіді, ймовірно, мають важливе значення для довгострокових адаптаційних змін, які є реакцією на тривалу активацію рецепторів і можуть лежати в основі фізичної залежності щодо агоністів рецепторів μ (див. розд. 50).

На клітинному рівні всі чотири типи опіоїдних рецепторів опосередковують дуже подібні ефекти. Саме їх гетерогенний анатомічний розподіл у ЦНС породжує різні поведінкові реакції, що спостерігаються при дії селективних агоністів на кожний тип рецепторів.

Мішені дії опіоїдів для знеболення

Опіоїдні рецептори досить поширені в головному та спинному мозку. Опіоїди ефективні як знеболювальні препарати, якщо їх вводити в незначних дозах у конкретні ядра головного мозку (наприклад, острівцеву кору, мигдалину, гіпоталамус, ділянку PAG та RVM), а також у задній ріг спинного мозку (див. рис. 43.4). Наявні дані дають змогу припустити, що супраспінальна опіоїдна анальгезія передбачає вивільнення

ендогенного опіоїдного пептиду як у супраспінальній, так і спинномозковій ділянках, і що на спинномозковому рівні також є компонент знеболення, що є наслідком вивільнення серотоніну (5-HT) із низхідних інгібувальних волокон. Хірургічне переривання низхідного шляху від RVM до спинного мозку зменшує знеболення, індуковане морфіном, який вводиться системно або мікроін'єкційно в супраспінальні ділянки, що означає, що поєднання ефектів на супраспінальних та спинномозкових ділянках сприяє знеболювальній реакції.

На рівні хребта морфін інгібує передачу ноцицептивних імпульсів через задній ріг і пригнічує ноцицептивні спинномозкові рефлекси навіть у пацієнтів із трансекцією спинного мозку. Він може діяти пресинаптично, пригнічуючи вивільнення різних нейромедіаторів з первинних аферентних закінчень у задньому розі, а також діє постсинаптично, зменшуючи збудливість нейронів заднього рогу.

Є дані (див.: Sawynok, 2003), що опіоїди пригнічують розрядження ноцицептивних аферентних закінчень, особливо за наявності запалення, коли експресія опіоїдних рецепторів сенсорними нейронами збільшується. Ін'єкція морфіну в колінний суглоб після операції на суглобі забезпечує ефективне знеболення, підтримуючи багаторічну віру в те, що опіоїдна анальгезія має виключно центральну дію.

ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ

Морфін є типовим серед багатьох опіоїдних анальгетиків, і його вважають еталонною сполукою. Його дія опосередковується переважно рецепторами μ .

Найважливіший вплив морфін чинить на ЦНС і органи травлення, хоча описано багато менш значимих ефектів на інші системи.

Дія на ЦНС

Знеболення

Морфін та інші опіоїди є високоефективними при більшості видів гострого болю, а також болю на останній стадії раку. Вони менш ефективні в лікуванні нейропатичних та інших хронічних больових станів.

Гіперальгезія

Як у досліджах на тваринах, так і у пацієнтів, які отримують опіоїди для полегшення болю, тривалий вплив опіоїдів може парадоксально спричинити стан гіперальгезії, за якого виникає сенсibiлізація до болю або алодинія (див.: Lee et al., 2011). Це може виглядати як послаблена знеболювальна реакція на певну дозу опіоїдів, але не варто плутати її з толерантністю, яка полягає у зменшенні чутливості, що значною мірою обумовлена десенсibiлізацією рецептора μ (див. с. 87) й асоціюється з іншими ефектами, спричиненими опіоїдами, такими як ейфорія та мен-

шою мірою пригнічення дихання. Вважається, що гіперальгезія має периферійний, спинномозковий та супраспінальний компоненти. На нейрональному рівні запропоновано безліч медіаторів та механізмів, що сприяють цьому явищу (Roedel et al., 2016). До них належать активація рецепторів NO, PKC та NMDA. Крім того, експресія рецептора P2X₄ у мікроглії надрегульована, що приводить до вивільнення BDNF, передачі сигналу TrkB та регулювання зниження K⁺/Cl⁻-котранспортера KCC2. У мишей, у яких BDNF був видалений з мікроглії, гіперальгезія до морфіну не відбувається, тоді як антиноцицепція та толерантність не впливають. Індуковану опіоїдами гіперальгезію можна зменшити за допомогою кетаміну (антагоніста NMDA), пропофулу (внутрішньовенного анестетика), агоністів адренорецепторів α_2 та інгібіторів ЦОГ-2. Перехід на інший опіоїд також може зменшити гіперальгезію; у зв'язку з цим метадон може бути хорошим вибором, оскільки він є слабким антагоністом рецепторів NMDA.

Ейфорія

Морфін спричиняє потужне відчуття задоволення і щастя (див. також розд. 50). Це може сприяти його знеболювальному ефекту. Якщо морфін або діаморфін (героїн) вводяться внутрішньовенно, результатом є раптовий прилив сил, схожий на «абдомінальний оргазм». Ейфорія при застосуванні морфіну суттєво залежить від обставин. У пацієнтів, які страждають від болю, вона виражена, але у пацієнтів, які звикають до хронічного болю, морфін зумовлює знеболення з невеликою ейфорією або без неї. Деякі пацієнти при цьому вказують на неспокій, а не ейфорію.

Ейфорія опосередковується через рецептори μ , тоді як активація рецепторів κ спричиняє дисфорію та галюцинації (див. табл. 43.2). Таким чином, різні опіоїдні препарати сильно відрізняються за ефектами ейфорії. Її не спостерігають при застосуванні кодеїну. Доведено, що антагоністи рецептора κ виявляють антидепресантні властивості, відомо, що при депресії відбувається вивільнення ендogenous агоністів рецепторів κ .

Пригнічення дихання

Депресія дихання, що зумовлює збільшення артеріального PCO₂, виникає при нормальній знеболювальній дозі морфіну або споріднених сполук, хоча у пацієнтів із сильним болем ступінь депресії дихання може бути меншим, ніж передбачалося. Пригнічення дихання опосередковується рецепторами μ . Депресивний ефект пов'язаний зі зменшенням чутливості дихального центру до артеріального PCO₂ та пригніченням генерації дихального ритму. Зміни PCO₂ виявляються хемочутливими нейронами в низці стовбурових та мозкових ядер головного мозку. Отже, підвищення артеріального CO₂ (гіперкапнія), зазвичай, приводить до компенсаційного збільшення хвилинної швидкості вентиляції (V_E). У деяких хемо-

чутливих ділянках опіюїди чинять депресивний ефект на гіперкапінічну реакцію, роблячи збільшення V_E недостатнім для протидії підвищенню CO_2 . Дихальні рухи спричиняються активністю генератора ритму (комплексу пре-Ботцингера) у вентральному дихальному центрі довгастого мозку. Опіюїдні рецептори μ розташовані в цій ділянці, і місцеве введення опіюїдних агоністів зменшує частоту дихання.

Пригнічення дихання опіюїдами не супроводжується інгібуванням мозкових центрів, що контролюють серцево-судинну функцію (на відміну від дії загальних анестетиків та інших депресантів ЦНС). Це означає, що пригнічення дихання опіюїдами переноситься набагато краще, ніж аналогічний ступінь пригнічення, спричинений, наприклад, барбітуратом. Тим не менше, пригнічення дихання є небезпечним небажаним ефектом цих препаратів і виникає у терапевтичних дозах, на відміну від пригнічення ЦНС унаслідок застосування загальних препаратів. Це найпоширеніша причина смерті при гострому отруєнні опіюїдами.

Пригнічення кашльового рефлексу

Пригнічення кашлю (проти кашльовий ефект; див. також розд. 29), на диво, не корелює тісно з анальгетичною та пригнічувальною дією опіюїдів; механізм дії на рівні рецепторів незрозумілий. Загалом заміщення фенольної гідроксильної групи морфіну збільшує проти кашльову активність порівняно зі знеболювальною. **Кодеїн** і **фолкодин** пригнічують кашель у субанальгетичній дозі, але вони спричиняють закріп як небажаний ефект.

▼ **Декстрометорфан**, декстроїзомер опіюїдного знеболювального **леворфанолу**, пригнічує кашель, але має дуже низьку спорідненість з опіюїдними рецепторами, а пригнічення ним кашлю, на відміну від дії опіюїдів, не знешкоджується налоксоном. Це неконкурентний антагоніст рецепторів NMDA – цим можна пояснити, чому у високих дозах він спричиняє дію на ЦНС, подібну до кетаміну, і чому може бути предметом зловживання, також він чинить передбачувані ефекти на рецептори σ . Вважається, що цей препарат впливає на різні ділянки стовбура мозку та довгастого мозку, пригнічуючи кашель. На додаток до проти кашльової декстрометорфан має нейропротекторну (див. розд. 41) та знеболювальну дію при нейропатичному болю.

Нудота і блювання

Нудота та блювання спостерігаються приблизно в 40 % пацієнтів, які приймають морфін, і корелюють зі знеболювальним ефектом опіюїдних анальгетиків. Місцем дії є зона *postrema* (в анатомії «закрайне поле», зона запуску хеморецепторів), ділянка довгастого мозку, де хімічні подразники багатьох видів можуть ініціювати блювання (див. розд. 31)⁹. Нудота та блювання після ін'єкції морфіну, зазвичай, тимчасові та

зникають із повторним введенням, хоча у деяких осіб вони зберігаються, це може обмежити комплаєнс пацієнта.

Звуження зіниць

Звуження зіниць спричинене опосередкованою μ - та κ -рецепторною стимуляцією ококорухового ядра. Точкові зіниці є важливою діагностичною характеристикою при отруєнні опіюїдами¹⁰, оскільки інші причини коми та пригнічення дихання зумовлюють переважно розширення зіниць. Толерантність до звуження зіниць унаслідок застосування опіюїдів не виникає, і тому може спостерігатися у залежних від опіюїдів споживачів наркотиків, які могли приймати опіюїди протягом тривалого часу.

Вплив на органи травлення

Опіюїди підвищують тонус і знижують моторику в багатьох відділах травного тракту, що призводить до закріпів, які можуть бути тяжкими і дуже турбувати пацієнта¹¹.

Унаслідок цього затримка спорожнення шлунка може суттєво уповільнити всмоктування інших препаратів. Тиск у жовчних шляхах зростає внаслідок скорочення жовчного міхура та м'яза-замикача (сфінктера) жовчної протоки. Слід уникати вживання опіюїдів пацієнтам із жовчною колькою, зумовленою каменями в жовчному міхурі, у них біль може посилюватися, а не полегшуватися. Підвищення тиску в жовчному міхурі може спричинити тимчасове збільшення концентрації амілази та ліпази в плазмі.

Дія морфіну на вісцеральні гладкі м'язи, ймовірно, опосередковується переважно внутрішньо-щелепними нервовими сплетіннями, оскільки підвищення тонусу знижується або нівелюється атропіном. Це також частково залежить від центральної дії, оскільки внутрішньощелепна вентрикулярна ін'єкція морфіну пригнічує моторику органів травлення. **Метилналтрексону бромід** (див. також розд. 9), **альвімопан** та **налоксегол** є опіюїдними антагоністами, які не перетинають гематоенцефалічний бар'єр. Вони були розроблені для зменшення небажаних периферійних побічних ефектів опіюїдів, таких як закріп, без значного зменшення знеболення або прискорення абстиненції у залежних осіб.

Інші ефекти опіюїдів

Морфін вивільняє гістамін з тучних клітин шляхом, не пов'язаним з опіюїдними рецепторами. Петидин та фентаніл не мають цього ефекту. Вивільнення гістаміну може спричинити місцеві наслідки, такі як кропив'янка та свербіж у місці ін'єкції, або системні ефекти, а саме бронхоконстрикцію та артеріальну гіпотензію.

¹⁰ Виняток становить петидин, який спричиняє розширення зіниць, оскільки блокує мускаринчутливі рецептори.

¹¹ При лікуванні болю закріп розглядається як небажаний побічний ефект. Однак такі опіати, як кодеїн та морфін, можуть використовуватись для лікування діареї.

⁹ Хімічно споріднена сполука апоморфін є сильнішим еметиком, ніж морфін, завдяки своїй дії як агоніста дофаміну; попри свою назву, він неактивний щодо опіюїдних рецепторів.

Гіпотензія та брадикардія виникають у результаті впливу великих доз більшості опіоїдів на довгастий мозок. Дія морфіну та подібних препаратів сприяє вивільненню гістаміну, що може створювати умови для артеріальної гіпотензії.

Вплив на гладкі м'язи, крім травного тракту та бронхів, незначний, хоча іноді трапляються спазми сечоводу, сечового міхура та матки. Опіоїди також чинять сильний імуносупресивний ефект, тому що є зв'язок між нервовою системою та імунною функцією. Фармакологічне значення цього впливу ще не з'ясоване, але є дані, що в людей імунна система пригнічується тривалим вживанням опіоїдів і в наркозалежних, хворих на СНІД, вживання опіоїдів може посилити імунну недостатність.

ТОЛЕРАНТНІСТЬ І ЗАЛЕЖНІСТЬ

Толерантність до широкого спектра дії опіоїдів (тобто збільшення дози, необхідної для отримання певного фармакологічного ефекту) розвивається протягом декількох днів під час повторного введення. Триває певна суперечка щодо того, чи розвивається значна толерантність до знеболювальних ефектів морфіну, особливо у пацієнтів з сильним раковим болем, яким надається паліативна допомога (див.: McQuay, 1999; Ballantyne & Mao, 2003). Ротація лікарських засобів (перехід від одного опіоїду до іншого) часто використовується клінічно для подолання втрати ефективності. Оскільки толерантність, ймовірно, залежить від рівня окупації рецепторів, ступінь толерантності може відображати реакцію, яку оцінюють (наприклад знеболення проти пригнічення дихання),

внутрішню ефективність препарату та введену дозу (див.: Nayhurst & Durieux, 2016).

Фізична залежність – стан, за якого відміна препарату спричиняє несприятливі фізіологічні ефекти, тобто абстинентний синдром.

В основі толерантності та залежності лежать різні адаптивні клітинні механізми (див.: Williams et al., 2013; див. також розд. 2 і 50). Ці явища виникають, коли опіоїди вводяться протягом декількох днів. Їх не слід плутати (див. розд. 50), фізична залежність є набагато вираженішою, а психологічна залежність (або «тяга») є головною рушійною силою.

Толерантність

В експериментах на тваринах толерантність можна виявити навіть при разовій дозі морфіну. Вона розвивається щодо більшої частини фармакологічних ефектів морфіну, включаючи знеболення, блювання, ейфорію та пригнічення дихання, але набагато менше стосується закрепи та звуження зіниць. Тому наркозалежні можуть вживати знеболювальний засіб у дозі, що в 50 разів перевищує звичайну дозу морфіну за відносно незначного пригнічення дихання, але це супроводжуватиметься вираженим закрепом і звуженням зіниць.

Клітинні механізми, що відповідають за толерантність, розглянуто в розд. 2. Толерантність частково розвивається внаслідок десенсibiliзації рецепторів μ (тобто на рівні мішені), а також у зв'язку з довгостроковими адаптаційними змінами на клітинному, синаптичному та мережевому рівнях (див.: Williams та ін., 2013). Толерантність – загальне явище серед опіоїдних рецепторних лігандів, незалежно від типу рецептора, на який вони діють. Перехресна толерантність виникає між препаратами, що діють на один рецептор, але не між опіоїдами, які впливають на різні рецептори. У клінічних умовах дозу опіоїдів унаслідок розвитку толерантності можна збільшити для ефективного полегшення болю, але це не є важливим фактором.

Фізична залежність

Фізична залежність характеризується чітко вираженим абстинентним синдромом. В експериментальних тварин (наприклад щурів) різка відміна морфіну після багаторазового введення протягом декількох днів або введення антагоніста, такого як налоксон, спричиняє підвищену дратівливість, діарею, втрату маси тіла та різноманітні аномальні моделі поведінки, такі як струси тіла, корчі, стрибки та ознаки агресії. Ці реакції зменшуються через кілька днів, але аномальна дратівливість та агресивність зберігаються протягом багатьох тижнів.

Ознаки фізичної залежності виявляються значно менш інтенсивно, якщо опіоїд виводиться поступово. Люди часто відчувають абстинентний синдром, коли опіоїди відміняють після того, як їх застосовували для знеболення протя-

Вплив морфіну



- Основними фармакологічними ефектами є:
 - знеболення;
 - ейфорія та седативний ефект;
 - пригнічення дихання;
 - пригнічення кашлю;
 - нудота і блювання;
 - звуження зіниць;
 - зниження моторики органів травлення, що спричиняє закреп;
 - вивільнення гістаміну, внаслідок чого виникає свербіж, звуження бронхів і гіпотензія.
- Найнеприємнішими небажаними ефектами є нудота і блювання, закреп та пригнічення дихання.
- Гостре передозування **морфіну** призводить до коми і пригнічення дихання.
- **Діаморфін** (героїн) неактивний щодо опіоїдних рецепторів, але швидко розщеплюється в мозку до б-ацетилморфіну і морфіну.
- **Кодеїн** також перетворюється на морфін, але повільніше у зв'язку з метаболізмом у печінці.

Толерантність і залежність



- Толерантність швидко розвивається.
- Для механізму толерантності характерна десенсибілізація рецепторів. Він не є фармакокінетичним за походженням.
- Залежність буває двох видів:
 - фізична залежність, пов'язана із синдромом відміни, вона триває кілька днів;
 - психологічна залежність, пов'язана з «тягою», вона триває місяці або роки; рідко виникає у пацієнтів, які отримують опіоїди як анальгетики.
- Фізична залежність, що характеризується синдромом відміни після припинення застосування препарату, виникає у агоністів рецепторів μ .
- Синдром відміни спричиняють антагоністи рецепторів μ .
- Для полегшення симптомів відміни можна використовувати агоністи рецепторів μ тривалої дії, такі як **метадон** та **бупренорфін**.
- Деякі опіоїдні анальгетики, такі як **кодеїн**, **бупренорфін** і **трамадол**, набагато рідше призводять до фізичної або психологічної залежності.

гом днів або тижнів, що супроводжується симптомами неспокою, нежиттю, діареєю, тремтінням та появою «гусячої шкіри»¹².

Багато фізіологічних змін було описано щодо абстинентного синдрому. Наприклад, гіперзбудливість спинномозкового рефлексу виникає у морфінозалежних тварин і може бути вироблена хронічним інтратекальним, а також системним введенням морфіну. Норадренергічні шляхи, що відходять від блакитного місця (див. розд. 40), також можуть відігравати важливу роль у спричиненні абстинентного синдрому. Швидкість спалахів нейронів блакитного місця зменшується під впливом опіоїдів і збільшується під час абстинентного синдрому. Агоніст адренорецепторів α_2 **лофексидин** (розд. 15) може бути використаний для полегшення симптомів абстиненції. На тваринних моделях, а також у людей абстинентний синдром можна зменшити, застосовуючи антагоністи рецепторів NMDA (наприклад кетамін).

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

У табл. 43.4 узагальнено фармакокінетичні властивості основних опіоїдних анальгетиків. Абсорбція похідних морфіну через ротову порожнину змінюється. Сам морфін всмоктується повільно та нестабільно, і його зазвичай вводять внутрішньовенно для лікування гострого сильного болю; морфін, однак, часто застосовують перорально для лікування хронічного болю, а

для збільшення тривалості дії доступні препарати з уповільненим вивільненням. Оксикодон також доступний як пероральний лікарський засіб із повільним вивільненням. Кодеїн добре засвоюється і зазвичай вживається всередину. Більшість морфіноподібних препаратів зазнають значного метаболізму першого проходження, і тому вони помітно менш ефективні при пероральному застосуванні, ніж при внутрішньовенному введенні.

Період напіввиведення більшості аналогів морфіну становить 3–6 год. Метаболізм у печінці є основним способом інактивації, зазвичай шляхом кон'югації з глюкуронідом. Це відбувається у групах 3- та 6-ОН (див. рис. 43.7), глюкуроніди становлять значну частку препарату в крові. Морфін-6-глюкуронід як безапативний засіб активніший, ніж сам морфін, і сприяє фармакологічному ефекту. Вважається, що морфін-3-глюкуронід антагонізує знеболювальний ефект морфіну, проте значення цього експериментального результату є незрозумілим, оскільки цей метаболіт має слабкий афінітет до опіоїдних рецепторів або зовсім її немає. Глюкуроніди морфіну виводяться із сечею, тому дозу потрібно зменшувати у разі ниркової недостатності. Глюкуроніди також потрапляють у кишки шляхом виділення жовчі, де вони гідролізуються, більша частина морфіну реабсорбується (кишково-печінкова циркуляція). Через низьку кон'югаційну здатність у новонароджених морфіноподібні препарати мають значно більшу тривалість дії; оскільки навіть незначний ступінь пригнічення дихання може бути небезпечним, похідні морфіну не слід застосовувати у неонатальний період, а також використовувати як знеболювальні засоби під час пологів. Петидин (див. с. 92) є безпечнішою альтернативою для цієї мети.

Аналоги, які не мають вільної гідроксильної групи в положенні 3 (тобто діаморфін, кодеїн), перетворюються в морфін, який відповідає за всю або частину їх фармакологічної активності. У героїну перетворення відбувається в мозку швидко, але щодо кодеїну ефект повільніший і виникає внаслідок метаболізму в печінці. Морфін продукує дуже ефективну знеболювальну дію при внутрішньовенному введенні й застосовується анестезіологами в такий спосіб – перевага полягає в тому, що седативний та пригнічувальний ефекти зменшуються, хоча і не зникають повністю. **Реміфентаніл** швидко гідролізується, і період його напіввиведення становить 3–4 хв. Перевага полягає в тому, що при внутрішньовенній інфузії під час загальної анестезії рівнем концентрації препарату можна швидко маніпулювати, коли це потрібно (див. розд. 11 – опис, як для внутрішньовенної інфузії швидкість зростання та зниження концентрації у плазмі визначається періодом напіввиведення).

При післяопераційному та раковому болю опіоїди часто дають «на вимогу» (знеболювання під контролем пацієнта). Пацієнтам надається

¹² Вислів «гусяча шкіра» зумовив появу іншої фрази – «холодна індичка», що використовується для опису ефекту відміни морфію.

Таблиця 43.4 Характеристика основних опіоїдних знеболювальних препаратів

Препарат	Застосування	Спосіб введення	Фармакокінетичні аспекти	Основні побічні ефекти	Примітки
Морфін	Широко застосовується при гострому і хронічному болях	Перорально, включаючи форму тривалого вивільнення Ін'єкційно ^a Ін'єкційно Інтратекально	Період напіввиведення – 3 год. Перетворюється на активний метаболіт (морфін-6-глюкуронід)	Седативний ефект Пригнічення дихання Закреп Нудота і блювання Свербіж (вивільнення гістаміну) Толерантність і залежність Ейфорія	Ефекти толерантності та абстиненції не характерні при застосуванні для знеболення
Діаморфін (героїн)	Гострий і хронічний біль	Перорально Ін'єкційно	Діє швидше, ніж морфін, швидке проникнення в мозок	Як у морфіну	Не доступний у всіх країнах Метаболізується до морфіну та інших активних метаболітів
Гідроморфон	Гострий і хронічний біль	Перорально. Ін'єкційно	Період напіввиведення – 2–4 год. Активних метаболітів немає	Як у морфіну, але менш седативний	Подібний до леворфанолу, з більшою тривалістю дії
Оксикодон	Гострий і хронічний біль	Перорально, включаючи форму тривалого вивільнення Ін'єкційно	Період напіввиведення – 3–5 год	Як у морфіну	Став основним наркотиком зловживання Подібний до гідрокодону, що застосовується переважно в США
Метадон	Хронічний біль Підтримка наркозалежних	Перорально. Ін'єкційно	Тривалий період напіввиведення (> 24 год) Повільний початок	Як у морфіну, але менш ейфоричний ефект Може накопичуватися	Повільне відновлення призводить до ослабленого абстинентного синдрому через тривалий період напіввиведення
Петидин	Гострий біль	Перорально Внутрішньом'язово ін'єкційно	Період напіввиведення – 2–4 год Активний метаболіт (норпетидин) може спричиняти стимулювальну дію	Як у морфіну Антихолінергічні ефекти Ризик збудження та судом	Відомий як меперидин у США Взаємодіє з інгібіторами моноаміноксидази (розд. 48)
Бупренорфін	Гострий та хронічний біль Підтримка наркозалежних	Сублінгвально Ін'єкційно Трансдермальний пластр Інтратекально	Період напіввиведення – близько 12 год Повільний початок Неактивний перорально через метаболізм першого проходження	Як у морфіну, але менш виражений Пригнічення дихання, яке не купірує налоксон (отже, не підходить для використання в акушерській практиці) Може спричинити виведення опіоїдів (частковий агоніст)	Корисно при хронічному болю при контрольованих пацієнтом системах ін'єкцій
Дипіпанон	Помірний та сильний біль	Перорально	Період напіввиведення – 3,5 год (хоча є довші значення)	На додаток до ефектів, подібних до зумовлених морфіном, він спричиняє психоз	Випускається на ринок у поєднанні з циклазином (Disonal) і став популярним внутрішньовенним наркотиком для зловживання

Таблиця 43.4 Характеристика основних опіоїдних знеболювальних препаратів – продовження

Препарат	Застосування	Спосіб введення	Фармакокінетичні аспекти	Основні побічні ефекти	Примітки
Фентаніл	Сильний біль Знеболення	Внутрішньо- венно Сублінгвально Трансдермаль- ний пластир	Період напіввиве- дення – 1–2 год	Як у морфіну	Висока потентність дозволяє транс- дермальне викори- стання Подібний до суфен- танілу
Реміфентаніл	Знеболення	Внутрішньо- венно	Період напіввиве- дення – 5 хв	Пригнічення ди- хання	Дуже швидке настання ефекту та відновлення
Кодеїн	Помірний біль	Перорально	Діє як проліки Метаболізується до морфіну та інших активних метаболітів	В основному закреп Незначна залеж- ність	Ефективний лише при слабкому болю Також застосовуєть- ся для пригнічення кашлю. Подібний до дигідрокодеїну
Декстпро- поксифен	Помірний біль	Перорально	Період напіввиве- дення ~4 год Активний метаболіт (норпропаксифен) з періодом напів- виведення – 24 год	Пригнічення дихання Може спричиняти судоми (можливо, під дією норпро- паксифену)	Подібний до кодеїну Більше не рекомен- дується
Трамадол	Гострий (пе- реважно після- операційний) та хронічний біль	Перорально Внутрішньо- венно	Добре засвоюється Період напіввиве- дення – 4–6 год	Запаморочення Може спричиняти судоми Не пригнічує ди- хання	Механізм дії не ви- значений Слабкий агоніст опіоїдних рецепторів Пригнічує поглинан- ня моноамінів Подібний до тапен- тадолу

^a Більшість препаратів можна вводити внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно

інфузійний насос, який вони контролюють, мак-
симально можлива швидкість введення обмеже-
на, щоб уникнути гострої токсичності. Пацієнти
виявляють незначну схильність до вживання
надмірно великих доз та залежності; натомість
дозу коригують для досягнення знеболення без
надмірної седатії та зменшують, коли біль сти-
хає. У разі самостійного контролю анальгезії,
тривожність і дистрес у пацієнтів зменшуються,
і споживання знеболювальних засобів насправді
має тенденцію до зменшення. При хронічному
болю пацієнти часто відчують його гостре, різ-
ке посилення, яке називають прострілювальним
(проривним) болем. Для боротьби з ним вдають-
ся до терапевтичної необхідності у швидкому
збільшенні кількості опіоїдів, що вводяться. Це
привело до розробки чутливих черезшкірних
пластирів, які містять потужні опіоїди, такі як
фентаніл, які сприяють швидкому надходженню
препарату в кров. Також використовуються фен-
танілові таблетки та льодяники, що забезпечу-
ють швидке всмоктування через слизову щік.

Антагоніст опіоїдів налоксон має менший
біологічний період напіввиведення, ніж біль-
шість агоністів опіоїдів. Лікуючи від пере-
дозування опіоїдів, його слід застосовувати

неодноразово, щоб уникнути респіраторного
депресивного ефекту агоніста, що повторюється
після виведення налоксону. Налтрексон має дов-
ший біологічний період напіввиведення.

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ

Основні небажані ефекти морфіну та інших
опіоїдів наведені в табл. 43.4.

Гостре передозування морфіном призводить
до коми та пригнічення дихання з характерним
звуженням зіниць. Лікується шляхом введення
налоксону внутрішньом'язово або внутрішньо-
венно. Це також служить діагностичним тестом,
оскільки відсутність реакції на налоксон перед-
бачає іншу причину коматозного стану, ніж
отруєння опіоїдами¹³. Є небезпека прискорити
отруєння опіоїдами спостерігається переважно у
наркоманів.

Індивідуальна варіабельність

▼ Індивідуальність чутливості до опіоїдних анальге-
тиків різниться у 10 разів. Це може бути пов'язано зі

¹³ Налоксон менш ефективний у протидії бупренорфіну,
оскільки цей агоніст дуже повільно дисоціюється від
рецепторів.

зміною метаболізму або зміною чутливості рецепторів (для детального огляду див.: Rollason et al., 2008). Щодо морфіну знижена чутливість може бути результатом мутації ряду генів, зокрема транспортера лікарських засобів Р-глікопротеїну (див. розд. 10 і 12), глюкуронілтрансферази, яка метаболізує морфін, і самого рецептора. Мутації різних ферментів цитохрому Р450 (СYP) впливають на метаболізм кодеїну, оксикодону, метадону, трамадолу та декстрометорфану. Генотипування в принципі може бути використано для виявлення резистентних до опіоїдів осіб, але спочатку внесок генотипу в клінічний результат повинен бути підтверджений серед широкої популяції.

ІНШІ ОПІОЇДНІ АНАЛЬГЕТИКИ

Діаморфін (героїн) – це 3,6-діацетилморфін; цей засіб можна розглядати як проліки, оскільки його висока анальгетична ефективність пояснюється швидким перетворенням на 6-моноацетилморфін та морфін. Його ефекти не відрізняються від ефектів морфіну після перорального застосування. Однак завдяки більшій розчинності в ліпідах він перетинає гематоенцефалічний бар'єр швидше, ніж морфін, і при внутрішньовенному введенні дає більший ефект. Вважається, що діаморфін менше спричиняє блювання, ніж морфін, але докази цього незначні. У Великій Британії він, як і раніше, доступний для використання з метою знеболення, хоча в багатьох країнах заборонений. Єдина його перевага перед морфіном – це більша розчинність, що дає змогу застосовувати менші дози перорально, підшкірно або інтратекально. Діаморфін пригнічує дихання так само, як морфін, і якщо його вводити внутрішньовенно, він швидше спричиняє залежність.

Кодеїн (3-метоксиморфін) також є проліками, але, на відміну від героїну, зазнає деметилювання під дією СYP2D6 у печінці з утворенням морфіну. Він чинить 20 % і менше знеболювального впливу, порівняно з морфіном, оскільки значна частина поглиненого препарату не перетворюється на морфін, а замість цього зазнає глюкуронізації у печінці, а потім виводиться з організму. Його знеболювальний ефект несуттєво посилюється з підвищенням доз, імовірно, у зв'язку з обмеженою конверсією в морфін, тому кодеїн іноді називають слабким агоністом. При вживанні він засвоюється надійніше, ніж морфін, тому використовується переважно як пероральний знеболювальний засіб для легких типів болю (головний біль, біль у спині тощо). Близько 10 % популяції стійкі до знеболювальної дії кодеїну, оскільки їм не вистачає деметилювального ферменту, який перетворює його в морфін. На відміну від морфіну, він спричиняє незначну ейфорію або взагалі не зумовлює такого ефекту і рідко призводить до звикання. Кодеїн часто поєднується з **парацетамолом** в оригінальних знеболювальних препаратах (див. далі розділ про поєднання опіоїдів та НПЗЗ). Щодо знеболювального ефекту цей засіб спричиняє такий

самий ступінь пригнічення дихання, як морфін, але обмежена реакція навіть на високі дози означає, що це рідко є проблемою на практиці. Однак він призводить до закрепи. Препарат має виражену протикашльову активність і часто входить до складу мікстур від кашлю (див. розд. 29). **Дигідрокодеїн** є фармакологічно дуже подібним і не має суттєвих переваг чи недоліків перед кодеїном.

Оксикодон застосовується в лікуванні гострого та хронічного болю. Припущення, що він діє на підтип κ-опіоїдного рецептора, не є загально визнаним. Твердження про те, що він викликає меншу ейфорію та рідше призводить до зловживань, є необґрунтованими. Доступний у вигляді препарату для перорального застосування з повільним вивільненням, а також **гідрокодону**, подібного за дією. Неправильне призначення цих препаратів призвело до того, що вони стали основними наркотиками для зловживання, особливо в Північній Америці (див. розд. 50).

Фентаніл, альфентаніл, суфентаніл та реміфентаніл є високопотужними похідними фенілпиперидину, діють подібно до морфіну, але мають швидкий початок та меншу тривалість дії (особливо реміфентаніл). Вони широко використовуються для наркозу, і їх можна вводити внутрішньовенно. **Карфентаніл** – більш потужний аналог, який використовується для седації великих тварин. Фентаніл, альфентаніл та суфентаніл також застосовуються в контрольованих пацієнтом інфузійних системах та при сильному хронічному болю у вигляді пластирів, нанесених на шкіру. Швидкий початок дії є перевагою при прострілювальному болю. Фентаніл має мінімальний серцево-судинний ефект і не виділяє гістаміну. В останні роки незаконно вироблений фентаніл, карфентаніл та ціла низка інших аналогів стали основними наркотиками, особливо в США (див. розд. 50). На відміну від інших опіоїдів, вони легко синтезуються, тож необхідність вирощувати мак відпадає.

Метадон є перорально активним і фармакологічно подібним до морфіну, головна відмінність полягає в тому, що тривалість його дії значно більша (період напіввиведення із плазми > 24 год). Здається, збільшення тривалості відбувається через те, що препарат зв'язується в позасудинному відділі і повільно вивільняється. Після відміни синдром фізичної абстиненції менш гострий, ніж при морфіні, хоча психологічна залежність не менш виражена. Метадон широко використовується як засіб для лікування героїнової залежності (див. розд. 50). Відлучити наркозалежних від героїну можна, застосовуючи регулярні пероральні дози метадону – це поліпшує стан¹⁴. Він діє на інші ділянки ЦНС, зокрема блокує калієві канали, рецептори NMDA та ре-

¹⁴ Користь в основному полягає в усуненні ризику самоін'єкції та необхідності підтримувати наркозалежність, скоюючи злочини.

цептори 5-HT, це може пояснити побічні ефекти з боку ЦНС. Відповідь на метадон може бути індивідуальною, ймовірно, через генетичну мінливість між окремими людьми в його метаболізмі.

Петидин (меперидин) за своїми фармакологічними ефектами дуже схожий на морфін, за винятком того, що зазвичай спричиняє неспокій, а не седацию. Спочатку петидин досліджувався як новий антиму斯卡риновий засіб, але було з'ясовано, що він виявляє опіоїдну анальгетичну активність; його залишкова антиму斯卡ринова дія зумовлює такі побічні реакції, як сухість у роті та затуманення зору. Ейфоричний ефект унаслідок його застосування дуже подібний до спричинюваного морфіном, також може призводити до залежності. Тривалість його дії така сама або трохи менша, ніж у морфіну, але метаболізм інший. Петидин частково *N*-деметилується в печінці до норпетидину, що має галюциногенну та судомну дію. Це має значення при великих пероральних дозах петидину, оскільки спричиняє синдром передозування, що відрізняється від такого у морфіну. Петидину віддають перевагу перед морфіном для знеболення під час пологів, оскільки він не зменшує силу скорочення матки. Петидин повільно елімінується у новонароджених, для усунення пригнічення дихання у новонародженого може знадобитися налоксон (морфін ще проблематичніший з цього погляду, оскільки реакції кон'югації, від яких залежить виведення морфіну, але не петидину, погано розвинуті у новонароджених). Відомо про тяжкі реакції, що виявлялися у збудженні, гіпертермії та судомах, коли петидин вводили пацієнтам, які отримували інгібітори моноаміноксидази. Здається, це пов'язано з пригніченням альтернативного метаболічного шляху, що призводить до посиленого утворення норпетидину, але деталі не зрозумілі.

Еторфін – це аналог морфіну, який має дію в 1000 разів сильнішу, ніж морфін, та дуже схожий за своїми ефектами. Його висока потенція не дає особливих клінічних переваг для людини, але використовується у ветеринарній практиці, особливо у великих тварин. Еторфін можна використовувати разом із седативними засобами (нейролептанальгезією) для іммобілізації диких тварин¹⁵.

Бупренорфін є частковим агоністом рецепторів μ , має сильну знеболювальну дію, але обмежені можливості щодо пригнічення дихання. Через антагоністичний ефект може спричинити легкі симптоми абстиненції у пацієнтів, які залежать від інших опіоїдів. Повільно дисоціює від рецепторів, тому має тривалий час дії, яку важко відмінити за допомогою налоксону. Може призводити до зловживання, але, як і метадон, також використовується для лікування героїнової залежності. Уведення героїну «поверх» бупре-

норфіну зумовлює меншу ейфорію, оскільки бупренорфін є частковим агоністом. Він продається як сублінгвальний препарат у поєднанні з налоксоном для лікування опіоїдної залежності; у разі введення за призначенням налоксон не всмоктується і не впливає на дію бупренорфіну, але якщо його вводити парентерально, ефект бупренорфіну за допомогою налоксону знижується, зменшуючи зловживання. Наскільки це ефективно на практиці, викликає сумнів.

Мепгазиол – опіоїд незвичайної хімічної будови. Його можна вводити перорально або ін'єкційно, має тривалість дії меншу, ніж у морфіну. Здається, він відносно вільний від морфіноподібних побічних ефектів, не спричиняє ні ейфорії, ні дисфорії, ні пригнічення дихання. Однак провокує нудоту, седативний ефект і запаморочення та має атропіноподібні ефекти. З огляду на коротку тривалість дії та відсутність пригнічення дихання може мати переваги для акушерського знеболення.

Трамадол і **тапентадол** широко використовуються як знеболювальні засоби при післяопераційному болю. Трамадол складається з двох структурних енантіомерів: (+)-трамадол інгібує зворотне захоплення 5-HT; (-)-трамадол інгібує зворотне захоплення NA – і основний метаболіт (+)-трамадолу О-десметилтрамадол активує рецептор μ . Тапентадол інгібує зворотне захоплення NA і активує рецептор μ . Вони є ефективними анальгетиками і, мабуть, мають кращий профіль побічних ефектів, ніж більшість опіоїдів, хоча відомо про психічні реакції. Їх застосовують перорально або внутрішньом'язово чи внутрішньовенно, для купірування гострого та хронічного болю, зокрема м'язово-скелетного та пов'язаного із діабетичною нейропатією.

Налбуфін є знеболювальним засобом, який впливає на рецептори κ , μ та меншою мірою на δ . Він діє як агоніст рецепторів κ і як частковий агоніст рецепторів μ . **Пентазоцин**, який в наш час рідко використовується клінічно, також поєднує ступінь активності агоніста κ та антагоніста μ (або слабкого часткового агоніста). Вважається, що ці агенти спричиняють менше ейфорії, ніж агоністи рецепторів μ . **Цебранопадол**, який нині перебуває на пізніх стадіях клінічних випробувань, є агоністом усіх чотирьох опіоїдних рецепторів.

Лоперамід – це агоніст рецептора μ , який ефективно викидається з мозку за допомогою Р-глікопротеїну і тому не має знеболювальної активності. Він інгібує перистальтику і використовується для контролю діареї (див. розд. 31).

ОПІОЇДНІ АНТАГОНІСТИ

Налоксон став першим чистим антагоністом опіоїдів, що пов'язується з усіма трьома класичними опіоїдними рецепторами ($\mu > \kappa > \delta$). Він блокує ефекти ендогенних опіоїдних пептидів, а також морфіноподібних препаратів і широко за-

¹⁵ Необхідна доза еторфіну навіть для слона досить мала, тому її можна включити в дротик або гранулу.

стосовується як експериментальний інструмент для визначення фізіологічної ролі цих пептидів, особливо при передачі болю.

Застосування лише налоксону у звичайних пацієнтів дає дуже незначний ефект, але спричиняє швидкий зворотний вплив ефектів морфіну та інших опіоїдів. Він мало впливає на больовий поріг за нормальних умов, але спричиняє гіперальгезію в умовах стресу або запалення, коли виробляються ендogenous опіоїди. Це трапляється, наприклад, у пацієнтів, які перенесли стоматологічну операцію, або у тварин, які зазнали фізичного навантаження. Налоксон також пригнічує акупунктурну анальгезію, яка, як відомо, пов'язана з вивільненням ендogenous опіоїдних пептидів, але не зменшує індуковану медитацією анальгезію. Налоксон запобігає також анальгезії, спричиненій стимуляцією PAG.

Основними показаннями для клінічного застосування налоксону є лікування пригнічення дихання, спричинене передозуванням опіоїдів (див. розд. 50), а іноді і зворотний вплив опіоїдних анальгетиків, що застосовуються під час пологів, на дихання новонародженої дитини. Його можна вводити назально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно, він має швидкий початок дії, а також швидко метаболізується печінкою, його ефект триває лише 2–4 год, що значно менше, ніж у більшості морфіноподібних препаратів, тому можливе повторне введення.

Налоксон не має власних важливих небажаних наслідків, але прискорює симптоми абстиненції у наркозалежних. Його можна використовувати для виявлення опіоїдної залежності.

Налтрексон дуже схожий на налоксон, але його перевагою є значно більша тривалість дії (період напіввиведення близько 10 год). Може бути корисним для наркозалежних, які були «детоксиковані», оскільки зводить нанівець дію дози опіоїду. Для цього його використовують у формі підшкірного імплантата з уповільненим вивільненням. Він також ефективний для зменшення зловживання алкоголем (див. розд. 50), обґрунтуванням його ефективності є те, що задоволення від алкоголю частково зумовлене вивільненням ендogenous опіоїдних пептидів. **Налмефен**, інший неселективний антагоніст опіоїдів, також використовується для лікування алкозалежних. Налтрексон може також мати сприятливий ефект при септичному шоці. Він ефективний у лікуванні хронічного свербіння (*pruritus*), зокрема при хронічних захворюваннях печінки. Знову ж таки, це може свідчити про участь ендogenous опіоїдних пептидів у патофізіології свербіжних станів.

Метилналтрексон бромід, **альвімопан** та **налксогел** є антагоністами рецепторів μ , які не перетинають гематоенцефалічний бар'єр. Вони можуть застосовуватися в комбінації з опіоїдними агоністами, щоб блокувати небажані ефекти, передусім знижувати моторику травного тракту, допомагати при нудоті та блюванні. Конкретні

Антагоністи опіоїдів



- Чистими антагоністами є **налксон** (короткої дії) та **налтрексон** (більш тривалої дії). Вони блокують рецептори μ , δ і κ . Вибіркові антагоністи доступні як експериментальні засоби.
- **Альвімопан** і **налксогел** є антагоністами рецепторів μ , вони не перетинають гематоенцефалічний бар'єр, допомагають при закрепках, спричинених опіоїдами, нудоті та блюванні.
- **Налоксон** не впливає на больовий поріг, але блокує спричинену стресом анальгезію і може посилити клінічний біль.
- **Налоксон** швидко припиняє індуковану опіоїдами анальгезію та пригнічення дихання і застосовується переважно для лікування передозування опіоїдами або для поліпшення дихання у новонароджених дітей, уражених опіоїдами, які даються матері.
- **Налоксон** прискорює симптоми абстиненції у **морфінозалежних** пацієнтів або тварин.
- **Бупренорфін** (частковий агоніст) також може спричинити абстиненцію завдяки своїй антагоністичній дії проти опіоїдних агоністів з вищою ефективністю.

антагоністи рецепторів μ , δ та κ доступні для експериментального використання (див. табл. 43.3), але вони не застосовуються клінічно.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ, докладно описані в розд. 27) широко застосовуються для лікування хворобливих запальних станів та зниження температури тіла. **Парацетамол** (відомий у США як **ацетамінофен**) заслуговує тут на особливу увагу. Уперше він був синтезований понад століття тому, а з 1950-х років (поряд з аспірином та ібупрофеном) є найбільш широко використовуваним безрецептурним засобом від незначного болю. Парацетамол відрізняється від інших НПЗЗ тим, що спричиняє знеболювальні та жарознижувальні ефекти, не маючи протизапальних ефектів. Також його вживання, на відміну від інших НПЗЗ, не призводить до виразки шлунка та кровотеч. Причина відмінності між парацетамолом та іншими НПЗЗ не зрозуміла. Біохімічні тести показали, що це лише слабкий інгібітор циклооксигенази (ЦОГ) з деякою селективністю щодо ЦОГ у мозку, можливо, завдяки унікальному відновлювальному середовищу в нейронах (див. розд. 27). Цікаво, що антиноцицептивного та жарознижувального ефектів парацетамолу не виявлено у мишей з нокаутуванням рецептором TRPA1 (див. с. 79). Ці ефекти, як вважається, опосередковуються метаболітом (*N*-ацетил-*p*-бензохінонімін), а не самим парацетамолом. Цей метаболіт активує TRPA1, отже, зменшує

потенціалзалежні кальцієві та натрієві потоки в первинних сенсорних нейронах.

Парацетамол добре засвоюється перорально, а період його напіввиведення з плазми становить близько 3 год. Він метаболізується гідроксилюванням, кон'югується переважно у вигляді глюкуроніду і виводиться із сечею. У терапевтичних дозах зумовлює мало побічних ефектів. Однак у разі передозування парацетамол спричиняє серйозне ураження печінки, яке зазвичай є смертельним (див. розд. 27 та 58), часто застосовується при спробі самогубства.

ВИКОРИСТАННЯ ОPIOЇДІВ І НПЗЗ У КОМБІНАЦІЇ

Обґрунтування спільного приймання двох препаратів, які спричиняють знеболення за різними механізмами, полягає в тому, що, якщо ефекти адитивні, це дає змогу зменшити дозу кожного препарату, але при цьому досягається однаковий ступінь знеболення. Це приводить до зменшення інтенсивності небажаних побічних ефектів, спричинених кожним препаратом. У разі поєднання опіоїдів (наприклад кодеїну) з парацетамолом або аспірином ця комбінація, здається, дає синергію, а не просту адитивність. У Великій Британії поєднання декстропропоксифену та парацетамолу було відмінено через побоювання щодо передозування.

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО БОЛЮ

Хронічний біль зберігається понад нормальний час одужання й охоплює скелетно-м'язовий біль та біль нейропатичного походження, включає не лише обробку ноцицептивної інформації, а й емоційні та психосоціальні компоненти (наприклад, настрій, обставини, стрес, тривалість, значення, прийняття, очікування та страх), є сильнішим, ніж гострий або пов'язаний з раком біль (див.: Stannard, 2016). Емоційні та психосоціальні компоненти можуть зробити опіоїдні препарати менш ефективними при тривалому лікуванні хронічного болю (тобто лікуванні, що триває понад 12 тижнів)¹⁶. Британська медична асоціація дійшла висновку, що «бракує переконливих доказів, які підтверджують строгу клінічну рекомендацію щодо довгострокового використання опіоїдів для пацієнтів з хронічним болем» (див.: VMA, 2017).

Кілька неопіоїдних препаратів, які також застосовуються клінічно з іншої метою, ніж знеболення, виявилися ефективними при нейропатичному болі (див.: Dworkin et al., 2010; VMA, 2017) в основному як результат випадкових спостережень, а не раціональної програми дослідження ліків.

Широко застосовуються трициклічні антидепресанти, зокрема **амітриптилін**, **нортриптилін** та **дезипрамі́н** (розд. 48). Ці препарати діють центрально, пригнічуючи зворотне захоплення норадреналіну, і в деяких, але не в усіх випадках полегшують нейропатичний біль. Цей ефект не залежить від антидепресивної дії. Такі препарати, як **дулоксетин** та **венлафаксин**, які інгібують поглинання серотоніну та норадреналіну, також ефективні та мають різний профіль побічних ефектів, але селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну не дають майже жодної користі.

Габапентин та споріднений з ним **прегабалін** є протиепілептичними препаратами (розд. 46), які також ефективні в лікуванні нейропатичного болю. Вони зменшують на нервовій мембрані експресію $\alpha 2\delta$ субодиниць потенціалзалежних кальцієвих каналів (див. розд. 4) і вивільнення нейромедіаторів. Кількість субодиниць $\alpha 2\delta$ збільшується в пошкоджених сенсорних нейронах, що може пояснити, чому ці лікарські засоби ефективніші при різних больових станах, пов'язаних з пошкодженням нервів, ніж при інших формах болю.

Карбамазепін – інший тип протиепілептичного препарату, ефективний при невралгії трійчастого нерва, проте немає доказів його ефективності при інших типах нейропатичного болю. Карбамазепін блокує потенціалзалежні натрієві канали (див. розд. 4), оскільки трохи сильніший у блокуванні $Na_v1.8$, ніж $Na_v1.7$ і $Na_v1.3$; вважається, що всі ці підтипи каналів активуються внаслідок пошкодження нервів і сприяють відчуттю болю. У більших концентраціях він інгібує потенціалзалежні кальцієві канали. **Фенітоїн**, що вводиться внутрішньовенно, іноді застосовується під час нападів.

Інші протиепілептичні засоби, такі як **вальпроєва кислота**, **ламотриджин**, **оксарбазепін**, **топірама́т** та **леветирацетам**, можуть бути ефек-

Препарати, що застосовуються для лікування нейропатичного болю



- Різні антидепресанти (наприклад, **амітриптилін**, **дулоксетин**) виявляють терапевтичну ефективність.
- **Габапентин** та **прегабалін** сьогодні застосовуються більше для купірування нейропатичного болю, ніж як протиепілептичні засоби.
- **Карбамазепін**, як і деякі інші протиепілептичні засоби, що блокують натрієві канали, можуть бути ефективними в лікуванні невралгії трійчастого нерва.
- **Лідокаїн** може полегшувати біль при місцевому застосуванні.

¹⁶ Протягом останніх 30 років у провідних країнах світу опіоїди застосовували довгостроково при хронічному болі. Однак збільшення кількості випадків залежності від опіоїдів, що відпускаються за рецептом, та смертності від передозування викликає тривогу (див. розд. 50).

тивними при деяких нейропатичних больових станах.

Лідокаїн (лігнокаїн), анестезувальний препарат місцевої дії (розд. 44), можна застосовувати місцево для полегшення нейропатичного болю. Він діє, блокуючи спонтанні розряди з пошкоджених сенсорних нервових закінчень. Деякі антиаритмічні препарати (наприклад, **мексилетин**, **токаїнід**, **флекаїнід**; див. розд. 22) ефективні при пероральному застосуванні.

Велика кількість лікарських засобів та механізмів, що використовуються для полегшення хронічного болю, відображає нинішню відсутність ліків, які чинять ефективний та надійний вплив при цьому загальному та серйозному стані, причина якого зазвичай не зрозуміла. Психологічні методи лікування часто використовуються на додаток до препаратів.

ЛІКУВАННЯ ФІБРОМІАЛГІЇ

Фіброміалгія – хронічне захворювання, що проявляється поширеним м'язово-скелетним болем, втомою та безсонням. Її причина не відома, очевидної характерної патології не встановлено. Це пов'язано з алодинією. Класичні анальгетики (тобто НПЗЗ та опіоїди), хоча і зумовлюють певне полегшення, не дуже ефективні в лікуванні цього розладу. Різні антидепресанти (наприклад, амітриптилін, **циталопрам**, **милнаципран**, **дулоксетин**, **венлафаксин**; див. розд. 48), протипілептичні засоби (наприклад, **габапентин**, **прегабалін**; див. розд. 46), бензодіазепіни (наприклад, **клоназепам**, **зопіклон**; див. розд. 45) нині використовуються для лікування цього розладу – такий довгий список відображає їх невизначену ефективність.

ІНШІ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНІ ЛІКИ

Нефопам, інгібітор поглинання амінів із властивостями, що блокують натрієві канали, використовується для лікування стійкого болю, що не реагує на опіоїдні препарати. Не пригнічує дихання, але спричиняє симпатоміметичні та антимускаринові побічні ефекти.

Кетамін, дисоціативний анестетик (розд. 42), **мемантин** і **декстрометорфан** діють, блокуючи канали рецепторів NMDA, зменшуючи збудження в задньому розі (див. рис. 43.2). Використання інтратекального шляху введення в основному дає змогу уникнути впливу кетаміну на пам'ять та когнітивні функції. Застосовується для зняття гострого болю, а не для тривалого лікування.

Зиконотид, синтетичний аналог пептиду, що блокує кальцієві канали N-типу, ω -коноксидин MVIIA, ефективний при внутрішньовенному введенні. Застосовується у пацієнтів, у яких біль не реагує на інші знеболювальні засоби. Блокатори потенціалзалежних кальцієвих каналів T-типу, що активуються низькою напругою, також можуть бути ефективними знеболювальними засобами за деяких больових станів.

Інші знеболювальні препарати



- **Парацетамол** нагадує нестероїдні протизапальні препарати і є ефективним як знеболювальний засіб, проте не має протизапальної активності. Він може діяти, інгібуючи циклооксигеназу (ЦОГ) 3, сплайсинговий варіант ЦОГ-1, але має й інші ефекти. При передозуванні спричиняє гепатотоксичність.
- **Нефопам** є інгібітором захоплення амінів, який можна використовувати для лікування опіоїдстійкого болю.
- Антагоніст рецептора NMDA **кетамін** іноді використовують для короточасного лікування.

Канабіноїди (див. розд. 20), що діють на рецептори CB_1 , є ефективними знеболювальними засобами на тваринних моделях болю, зокрема моделях гострого, антиноцицептивного, запального та нейропатичного болю. Є також безліч доказів того, що ці препарати ефективно зменшують біль у людей (див.: Barnes & Barnes, 2016). Найбільшим доказом терапевтичної користі є центральний нейропатичний біль при розсіяному склерозі. Ефективні канабіноїди включають синтетичні агенти, такі як **набілон** і **дронабінол**, а також природні канабіноїди, такі як **набіксимолс** (раніше відомий під торговою назвою **Sativex**). **Набіксимолс** – це екстракт конопель, що містить Δ^9 -тетрагідроканабінол (ТТК) та канабідіол, який покращує терапевтичну ефективність. Агоністи рецепторів CB_2 також можуть бути потенційно знеболювальними засобами.

Крім того, відомо, що канабіноїди та пов'язані з ними препарати, які не мають агоністичного впливу на рецептори CB_1 , спричиняють знеболення шляхом посилення дії інгібувальної амінокислоти гліцину на іонотропний рецептор гліцину (див. розд. 39) у спинному мозку. Це може дати початок розробці нових терапевтичних засобів, які не матимуть небажаних ефектів агонізму CB_1 .

Ін'єкції **ботулотоксину** ефективно полегшують біль у спині та біль, пов'язаний зі спастичністю. Цей ефект обумовлений переважно купіруванням м'язового спазму (розд. 14).

Ропінірол, **праміпексол** і **ротиготин**, агоністи дофамінчутливих рецепторів (див. розд. 40), використовуються для лікування синдрому неспокійних ніг, який може бути болочим в окремих людей.

НОВІ ПІДХОДИ

- ▼ Як і в інших галузях нейрофармакології, накопичення знань про різні хімічні медіатори та сигнальні шляхи, що відповідають за відчуття болю, зумовлює виникнення багатьох нових підходів до контролю болю. Наразі його лікування далеко не ідеальне, і нині вивчається широкий спектр нових підходів, занадто численних, щоб їх тут детально висвітлити (див.: Gilron & Dickenson, 2014; McEntire et al., 2016).

Клінічне застосування знеболювальних препаратів (1)



- Анальгетики використовуються для лікування та профілактики болю, наприклад:
 - до і після операції;
 - загальні хворобливі стани, зокрема головний біль, дисменорея, пологи, травми та опіки;
 - багато надзвичайних ситуацій у медичній та хірургічній галузі (наприклад, інфаркт міокарда та ниркова колька);
 - термінальна стадія захворювання (особливо метастатичний рак).
- Опіюїдні анальгетики застосовуються за деяких не пов'язаних із болем станів, наприклад при гострій серцевій недостатності (з огляду на їх гемодинамічний ефект) та на термінальній стадії хронічної серцевої недостатності (для зняття дистресу).
- Вибір та шлях введення знеболювальних препаратів залежить від характеру та тривалості болю.
- Часто застосовується прогресивний підхід: лікування розпочинають нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), доповненими спочатку слабкими опіюїдними анальгетиками, а потім сильними опіюїдами.
- Зазвичай сильний гострий біль лікується сильними опіюїдами (наприклад, **морфіном**, **фентанілом**), що вводяться ін'єкційно. Легкий запальний біль (наприклад, розтягнення зв'язки, легка артралгія) лікується НПЗЗ (наприклад **ібупрофеном**) або **парацетамолом**, як доповнення може застосовуватися слабкий опіюїд (наприклад **кодеїн**). Сильний біль (наприклад спричинений раком) лікується за допомогою сильних опіюїдів, що вводяться перорально, інтратекально, епідурально або підшкірно. Інфузійні системи, контрольовані пацієнтом, корисні після операції.
- Хронічний нейропатичний біль менш чутливий до опіюїдів, і його можна лікувати трициклічними антидепресантами (наприклад **амітриптиліном**) або антиконвульсантами (наприклад, **карбамазепіном**, **габапентином**).

Клінічне застосування знеболювальних препаратів (2)



- Нестероїдні протизапальні засоби (див. вище блок 1), зокрема **парацетамол**, корисні при м'язово-скелетному й зубному болю та дисменореї. Вони зменшують потребу в опіюїдах у разі гострого (наприклад післяопераційного) та хронічного (наприклад метастази в кістках) болю.
- Слабкі опіюїди (наприклад **кодеїн**) у поєднанні з **парацетамолом** корисні при помірному сильному болю, якщо неопіюїдів недостатньо. Альтернативами є **трамадол** і **тапентадол** (слабкий опіюїд з додатковою дією на поглинання 5-гідрокситриптаміну та норадреналіну).
- Сильні опіюїди (наприклад **морфін**) застосовуються при інтенсивному болю, особливо вісцерального походження.
- Важливо, що:
 - внутрішньовенний шлях введення забезпечує швидке полегшення болю та зменшення хвилювань;
 - внутрішньовенна доза набагато нижча за пероральну в зв'язку з пресистемним метаболізмом;
 - **морфін** застосовують перорально у вигляді розчину або таблеток із негайним вивільненням кожні 4 год;
 - доза титрується; коли добова потреба очевидна, препарат замінюють на засіб із модифікованим вивільненням, щоб дозволити дозування один або два рази на день;
 - **морфін** та **оксикодон** можна застосовувати перорально у формі таблеток із повільним вивільненням;
 - трансдермальне введення (наприклад пластир **фентанілу**) є альтернативним швидким засобом знеболення;
 - побічні ефекти (нудота, закреп) передбачаються та лікуються превентивно;
 - залежність не є проблемою в умовах допомоги на термінальній стадії.
- Субанестетичні дози **закису азоту** (розд. 42) є знеболювальними, і самостійне введення суміші **закису азоту** з киснем широко застосовується під час пологів або при болючих змінах пов'язок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Основні джерела

- Arkarian, A.V., Bushnell, M.C., Schweinhardt, P., 2013. Representation of pain in the brain. In: McMahon, S.B., Koltzenburg, M., Tracey, I., Turk, D.C. (Eds.), Wall & Melzack's Textbook of Pain, sixth ed. Elsevier, Philadelphia, pp. 111–128. (Детальний опис центральних шляхів, які пригнічують або посилюють передачу в задньому розі.)
- Todd, A.J., Koerber, H.R., 2013. Neuroanatomical substrates of spinal nociception. In: McMahon, S.B., Koltzenburg, M., Tracey, I., Turk, D.C. (Eds.), Wall & Melzack's Textbook of Pain, sixth ed. Elsevier, Philadelphia, pp. 77–93. (Детальний опис центральних шляхів, які пригнічують або посилюють передачу в задньому розі.)
- McMahon, S.B., Koltzenburg, M., Tracey, I., Turk, D.C. (Eds.), 2013. Wall & Melzack's Textbook of Pain, sixth ed. Elsevier, Philadelphia. (Великий довідник.)
- Yaksh, T.L., 1999. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. Trends Pharmacol. Sci. 20, 329–337. (Хороша загальна оглядова стаття про механізми спинного мозку – більш загальна, ніж впливає з її назви.)
- TRP-канали**
- Nilius, B., Szallasi, A., 2014. Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine. Pharmacol. Rev. 66, 676–814. (Розширений огляд ролі каналів перехідного рецепторного потенціалу при розробці ліків.)
- BDNF і TrkA**
- Mantyh, P.W., Koltzenburg, M., Mendell, L.M., Tive, L., Shelton, D.L., Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. Anesthesiology 115, 189–204.
- Опіоїди**
- Ballantyne, J.C., Mao, J., 2003. Opioid therapy for chronic pain. N. Engl. J. Med. 349, 1943–1953. (Розглядається, чи є толерантність проблемою, коли для лікування хронічного болю використовуються опіоїди.)
- Bingel, U., Tracey, I., Wiech, K., 2012. Neuroimaging as a tool to investigate how cognitive factors influence analgesic drug outcomes. Neurosci. Lett. 520, 149–155.
- BMA, 2017. Chronic pain: supporting safer prescribing of analgesics. Available at <https://www.bma.org.uk/collective-voice/policy-and-research/public-and-population-health/analgesics-use>.
- Corbett, A.D., Henderson, G., McKnight, A.T., et al., 2006. 75 years of opioid research: the exciting but vain search for the holy grail. Br. J. Pharmacol. 147, S153–S162. (Повний історичний огляд дослідження опіоїдів.)
- Fujita, W., Gomes, I., Devi, L.A., 2014. Revolution in GPCR signalling: opioid receptor heteromers as novel therapeutic targets: IUPHAR review 10. Br. J. Pharmacol. 171, 4155–4176.
- Hayhurst, C.J., Durieux, M.E., 2016. Differential opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a clinical reality. Anesthesiology 124, 483–488. (Розглянуто потенційні несприятливі наслідки розвитку толерантності, більше щодо знеболювального, ніж депресивного респіраторного ефекту опіоїдів.)
- Kelly, E., 2013. Efficacy and ligand bias at the μ -opioid receptor. Br. J. Pharmacol. 169, 1430–1446. (Вступ до теми лігандів.)
- Lee, M., Silverman, S.M., Hansen, H., Patel, V.B., Manchikanti, L., 2011. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician 14, 145–161.
- McQuay, H., 1999. Opioids in pain management. Lancet 353, 2229–2232. (Проаналізовано, чи виникає толерантність до опіоїдів у клінічних ситуаціях.)
- Roeckel, L.A., Le Coz, G.M., Gaveriaux-Ruff, C., Simonin, F., 2016. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. Neuroscience 338, 160–182.
- Rollason, V., Samer, C., Piquet, V., et al., 2008. Pharmacogenetics of analgesics: towards the personalization of prescription. Pharmacogenomics 9, 905–933.
- Sawynok, J., 2003. Topical and peripherally acting analgesics. Pharmacol. Rev. 55, 1–20. (Огляд численних механізмів, за допомогою яких лікарські засоби впливають на ноцицептивні механізми на периферії.)
- Stannard, C., 2016. Opioids and chronic pain: using what we know to change what we do. Curr. Opin. Support. Palliat. Care 10, 129–136. (Цікава стаття, в якій автор намагається пояснити, чому опіоїди не дуже ефективні при лікуванні хронічного болю.)
- Williams, J.T., Ingram, S.L., Henderson, G., et al., 2013. Regulation of μ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. Pharmacol. Rev. 65, 223–254. (Дуже повний огляд молекулярних і клітинних механізмів, що лежать в основі толерантності до опіоїдів.)
- Нейропатичний біль і нові мішені для лікарських засобів**
- Barnes, M.P., Barnes, J.C., 2016. Cannabis: the evidence for medical use. All Party Parliamentary Group on Drug Policy Reform report. Available at https://drive.google.com/file/d/0V0c_8hkDJu0DUDZMUzhoY1RqMG8/view. (Дуже повний огляд клінічних випробувань природних і синтетичних канабіноїдів при багатьох розладах, зокрема при болю.)
- Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Audette, J., et al., 2010. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin. Proc. 85 (3 Suppl.), S3–S14. (Оцінювання клінічної ефективності сучасних лікарських засобів, що використовуються для лікування нейропатичного болю.)
- Gilron, I., Dickenson, A.H., 2014. Emerging drugs for neuropathic pain. Expert Opin. Emerg. Drugs 19, 329–341. (Містить детальну інформацію про низку нових лікарських засобів, що розробляються для лікування нейропатичного болю.)
- McEntire, D.M., Kirkpatrick, D.R., Dueck, N.P., et al., 2016. Pain transduction: a pharmacologic perspective. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 9, 1069–1080. (Розглядається розробка знеболювальних лікарських засобів, що взаємодіють з TRP, ASIC і Na^+ -каналами.)