

УДК 616.89008.441.3309907

КУРСОВ С.В., СКОРОПЛЕТ С.Н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ОПИОИДАМИ

Резюме. В кратком литературном обзоре представлены современные классификации опиоидов, эпидемиология острой интоксикации опиоидами и обоснованы определенные ожидаемые события, указаны механизм действия опиоидов, освещены клиническая картина острой опиоидной интоксикации и мероприятия экстренной медицинской помощи в соответствии с международными и отечественными рекомендациями.

Ключевые слова: опиоиды, опиоидные рецепторы, опиоидная интоксикация, налоксон.

Актуальность проблемы острых отравлений опиоидами

Острые отравления опиатами и опиоидами давно занимают одно из первых мест в общей структуре случайных и целенаправленных острых отравлений. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество смертей, связанных с передозировкой опиатов и опиоидов, в мире ежегодно достигает 69 000. В 2013 году от 0,3 до 0,4 % (13–20 млн человек) населения планеты в возрасте от 15 до 65 лет получали опиаты. По приблизительным оценкам ВОЗ ежегодно опиоидной зависимостью страдает 15 млн человек. Большинство из них потребляет незаконно производимый героин, но отмечается четкая тенденция к увеличению количества наркозависимых лиц в результате назначения опиатов и опиоидов врачами. При этом эффективное лечение получает не более 10 % из тех, кто в нем нуждается [1, 2].

Современная терминология и международная классификация опиоидов

Традиционно опиатами называют наркотические алкалоиды, получаемые из мака снотворного (*papaver somniferum*). Смесь этих алкалоидов называется опиумом. К естественным алкалоидам относятся морфин, кодеин, тебаин, орипавин. Другие опиаты являются полусинтетическими: героин (диацетилморфин), дигидрокодеин, дезоморфин и др. Героин, например, получают путем ацетилирования морфина уксусным ангидридом при нагревании. Опиоиды — вещества другого происхождения, чаще синтетического, которые в организме оказывают эффекты, сходные с эффектами опиатов, посредством взаимодействия с опиоидными (опиатными) рецепторами. Термин «опиоиды» впервые был использован в 1963 г. Джорджем Ачесоном, который

подчеркивал, что имеет в виду вещества, обладающие схожей с морфином биологической активностью. В настоящее время в зарубежной литературе термин «опиаты» используется редко и преимущественно встречается термин «опиоиды», независимо от природы наркотических веществ. Очевидно, термин «опиаты» вскоре применяться не будет. Согласно международной анатомо-терапевтическо-химической классификации (Anatomical Therapeutic Chemical) лекарственных средств, выделяют следующие группы опиоидов [2–4].

АТХ: N02A Опиоиды

N02AE Производные орипавина (бупренорфин (бупранал))

N02AF Производные морфина (буторфанол (сталдол, морадол), налбуфин)

N02AX Прочие опиоиды (трамадол (трамал, протрадон, синтрадон, залдиар), тилидин (валорон, галидин, центрак, китадол, пердолат, тилидат, тилифорт, воларен), дезоцин (далган) и др.)

N02AA Природные алкалоиды опиата (морфин, опиум, гидроморфон, никоморфон, оксикодон, дегидрокодеин, диаморфин, папаверетум, морфин в сочетании с другими препаратами, кодеин в сочетании с другими препаратами и др.)

N02AB Производные фенилпиперидина (фентанил, петидин (демерол, меперидин, меперган), кетобемидон, тримеперидин (промедол) и др.)

N02AC Производные дифенилпропиламина (декстроморамид, метадон, пиритрамид (дипидолор), декстропропоксифен, безитрамид, левацетилметадол и др.)

© Курсов С.В., Скороплет С.Н., 2016

© «Медицина неотложных состояний», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

N02AD Производные бензоморфана (пентазоцин (лексир, фортрал), феназоцин и др.) [4]

N02AG Опиоиды в комбинации со спазмолитиками

Эпидемиология распространения опиоидов

В некоторых странах (в США) опиоиды назначаются очень часто, так же как, например, нестероидные противовоспалительные средства или спазмолитики. По данным отчетов системы автоматического управления и контроля за назначением медикаментов (the Automation of Reports and Consolidated Orders System, ARCOS), с 2004 по 2011 г. назначение опиоидов возросло на 100 %. При этом назначение кодеина снизилось на 20 %, зато назначение других препаратов возросло следующим образом: бупренорфина — на 2318 %, гидроморфона — на 140 %, оксикодона — на 117 %, гидрокодона — на 73 %, морфина — на 64 %, метадона — на 37 %, фентанила — на 35 %.

По данным другой системы мониторинга назначения медикаментов в США — сети оповещения о неправильном назначении лекарств и побочных действиях (the Drug Abuse Warning Network, DAWN), за период 2006–2011 гг. назначение бупренорфина возросло на 384 %, а с 2004 по 2011 г. назначение других опиоидов увеличилось таким образом: гидроморфона — на 438 %, оксикодона — на 263 %, морфина — на 146 %, гидрокодона — на 107 %, фентанила — на 104 %, метадона — на 82 % [2, 5].

В последнее десятилетие отмечается значительное увеличение количества назначений опиоидов, не связанных с наличием хронического болевого синдрома, характерного для онкологической патологии. В 2010 г. в США зарегистрирован 16 651 смертельный случай только от передозировки назначенных опиоидов. 3036 смертельных случаев было обусловлено передозировкой героина. В 2012 г. центрами контроля заболеваемости и профилактики США было констатировано, что в тех случаях, когда смерть пострадавших была обусловлена передозировкой медикаментов, в 72 % случаев (16 007 из 22 114) имел место прием опиоидов. Почти 40 % смертей (39,8 %) в период 1999–2010 гг. от передозировки опиоидов были обусловлены приемом метадона [2, 5].

Сведения, полученные в 2015 г., указывают на то, что количество назначений оксикодона в США и Канаде уже возросло в 14 раз. Возможно, что опиоиды получает уже около 1,7 % населения этих стран. Большое количество назначений приводит к нецелевому использованию опиоидов, а именно для улучшения настроения и релаксации [6–8].

В странах Европы увеличение потребления опиоидов происходит значительно медленнее, однако в ближайшее время также следует ожидать увеличения количества назначений этого вида медикаментов [9, 10]. Согласно данным Службы национальной статистики (The Office for National Statistics, ONS), в 2012 г. в Англии и Уэльсе имело место 579 смертельных случаев, связанных с употреблением героина и морфина. 414 смертей были обусловлены приемом метадона.

В Шотландии же количество смертей, связанных с приемом героина и морфина, с 2009 по 2012 г. уменьшилось на 25 %. Зато на 7 % возросла смертность, связанная с употреблением метадона [11–13]. Многочисленные исследования указывают на наличие у опиоидов выраженного противовоспалительного эффекта при небольшом количестве побочных действий, если они используются в терапевтических дозах. Причем стоимость опиоидов часто бывает значительно меньшей, чем стоимость современных нестероидных противовоспалительных средств [14–18].

Пятилетний мониторинг применения опиоидов в странах Европы (Access to Opioid Medication in Europe, ATOME) показал необоснованное ограничение их доступности при лечении хронической боли большой интенсивности даже у онкологических больных. В заключение было указано на то, что в 12 странах Евросоюза, принадлежащих Восточной Европе, доступ пациентов к опиоидам серьезно ограничен. Было отмечено, что такая же проблема существует и в Украине, Белоруссии, Черногории и Российской Федерации. В заключение также сказано, что доступность опиоидов должна рассматриваться как один из компонентов прав человека. Лекарственные препараты, созданные на основе опиоидов, представляют основу медикаментозной терапии сильной боли, дыхательной недостаточности и самой опиоидной зависимости [19, 20].

Механизм действия опиоидов

Опиоиды повышают активность одной или нескольких связанных с протеином G трансмембранных молекул, называемых опиоидными рецепторами мю, каппа и дельта. Опиоидные рецепторы активируются как эндогенными (энкефалины, эндорфины и динорфины), так и экзогенными лигандами. Прототипом большинства из последних является морфин. Опиоидные рецепторы широко представлены в организме человека. Значительное их количество расположено в головном и спинном мозге. Наиболее высокая их плотность выявлена в переднем и вентролатеральном таламусе, миндалевидном теле и спинальных ганглиях. Вместе с дофаминергическими нейронами опиоидные рецепторы ствола мозга модулируют дыхательную активность в ответ на гипоксемию и гиперкапнию, а вместе с рецепторами ядра Эдингера — Вестфала глазодвигательного нерва контролируют изменение диаметра зрачка. Активация опиоидных рецепторов в центральной нервной системе опосредует угнетение нейротрансмиссии. Угнетается как высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, так и чувствительность к ним. Активация опиоидных рецепторов желудочно-кишечного тракта приводит к угнетению его моторики [21].

Наиболее широко в центральной нервной системе представлены опиоидные мю-рецепторы. В связи с этим их стимуляция обеспечивает наиболее мощный анальгетический эффект. Помимо этого, через мю-рецепторы реализуются эйфория, физическая зависимость, миоз, угнетение дыхания и перистальтики. Через стимуляцию опиоидных дельта-рецеп-

торов также реализуются анальгетический, антидепрессантный эффект и физическая зависимость. Стимуляция каппа-рецепторов обеспечивает анальгоседацию, дисфорию и угнетение выработки аргинин-вазопрессина [21, 22].

По характеру взаимодействия с опиоидными рецепторами все опиоидергические препараты подразделяются:

- на агонисты (активируют все типы рецепторов) — морфин, тримеперидин, трамадол, фентанил и др.;

- частичные агонисты (активируют преимущественно мю-рецепторы) — бупренорфин;

- агонисты-антагонисты (активируют каппа- и блокируют мю- и дельта-рецепторы) — пентазоцин, налорфин (блокирует преимущественно мю опиоидные рецепторы и в качестве анальгетика не применяется);

- антагонисты (блокируют все типы опиоидных рецепторов) — налоксон, налтрексон [23, 24].

Клинические проявления опиоидной интоксикации

Классическая триада опиоидной интоксикации включает тяжелую депрессию функции внешнего дыхания, депрессию сознания до сопора или комы, а также развитие двустороннего миоза. Назначение опиоидов лицам, не имеющим к ним толерантности, приводит к дозозависимому угнетению всех фаз дыхательной активности, даже если опиоиды используются в терапевтических дозировках. Частота дыхания меньше 12 в минуту у пациента, который не находится в состоянии физиологического сна, является важнейшим признаком опиоидной интоксикации. Вероятность события намного возрастает, если депрессия дыхания сочетается с угнетением функции сознания [25, 26]. Миоз же не является обязательным симптомом опиоидной интоксикации. Миоз не характерен для передозировки меперидина, пропоксифена и трамадола [27, 28]. В тех случаях, когда при угнетении опиоидами дыхания обеспечивается адекватная эвакуация углекислого газа из организма, но не обеспечивается достаточная оксигенация, то есть артериальная гипоксемия длительного времени сочетается с нормокапнией, появляется угроза развития гипоксемического отека легких, подобного тому, который характерен для пребывания на больших высотах [29, 30]. Другими проявлениями опиоидной интоксикации могут быть артериальная гипотензия, умеренная брадикардия. У лиц с полным отсутствием толерантности бывает рвота [21]. Рабдомиолиз с развитием миоглобинурии и почечной недостаточности обусловлен ишемией мышц от позиционного сдавливания, когда пострадавший длительное время находится в неподвижном бессознательном состоянии [31].

Согласно наблюдениям, депонированным ВОЗ, передозировке опиоидов наиболее подвержены:

- лица, имеющие опиоидную зависимость, в особенности если они прошли курс детоксикационной терапии;

- только что освободившиеся из мест ограничения свободы;

- прекратившие лечение;

- использующие внутривенный путь введения в организм;

- пациенты, использующие прописанные опиоиды в высоких дозах;

- лица, принимающие опиоиды совместно с седативными препаратами;

- пациенты с ВИЧ, печеночной и дыхательной недостаточностью;

- члены семьи пациентов, получающих опиоиды [1].

Мероприятия экстренной медицинской помощи

Мероприятия экстренной медицинской помощи (ЭМП) заключаются в обеспечении проходимости дыхательных путей, проведении искусственной вентиляции легких любым доступным способом, а также во введении налоксона. Респираторная поддержка считается более важной, чем применение налоксона. Налоксон неэффективен, если депрессия сознания и дыхания не обусловлены передозировкой опиоидов. Налоксон может вводиться внутривенно, внутримышечно, подкожно и интраназально. Накопленный опыт применения налоксона обусловил постепенный рост используемой как для диагностики, так и для детоксикации дозировки препарата с официальными утверждениями и рекомендациями для этого использования. В США в 2011–2012 гг. 50 000 введенных доз налоксона помогли избежать смерти от передозировки опиоидов около 10 000 пациентов. В ноябре 2015 г. Food and Drug Administration (США) одобрила интраназальное введение налоксона при оказании ЭМП при подозрении на опиоидную интоксикацию. Спрей должен обеспечить одноразовое введение 0,4 мг налоксона. Рекомендованные для внутривенного введения дозы налоксона в Украине полностью соответствуют современным международным рекомендациям (0,4–2 мг для взрослых и 0,1 мг/кг для детей) [2, 32]. Допускается внутривенное капельное введение налоксона в изотоническом растворе натрия хлорида и в 5% растворе глюкозы. Длительные инфузии, как правило, используются при отравлениях метадонем. Период полувыведения налоксона колеблется в пределах 20–60 минут. Продолжительность действия может достигать 2–3 часов, но чаще всего она намного короче и составляет 40–45 минут. Передозировка налоксона приводит к манифестации абстинентного синдрома, тяжесть течения которого может быть различной. Для прекращения героиновой интоксикации налоксон часто используют вместе с бупренорфином, который очень эффективно вытесняет из связи с опиоидными мю-рецепторами другие опиоидные агонисты, однако сам по себе обладает слабой анальгетической активностью, не вызывая тяжелой зависимости. Рутинное использование для ЭМП опиоидных антагонистов с длительным периодом полувыведения из организма (налмефен, налтрексон) не рекомендовано [1, 2, 21].

Список литературы

1. Management of substance abuse / Information sheet on opioid overdose // World Health Organization [электронный ресурс]. November 2014. — Режим доступа: http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/en/
2. Stephens E. Opioid Toxicity / E. Stephens // Medscape [электронный ресурс]. Updated: November 23, 2015. — Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/815784-overview>
3. Wikler A. Factors regulating oral consumption of an opioid (etonitazene) by morphine-addicted / A. Wikler, W.R. Martin, F.T. Pescor, C.G. Eades // Psychopharmacologia. — 1963. — Vol. 5. — P. 55–76. — doi:10.1007/bf00405575. PMID 14082382.
4. Опиоиды — АТХ-классификация лекарственных препаратов // EuroLab. Медицинский портал [электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.eurolab.ua/medicine/atc/list/1138/>
5. Status and Trend Analysis of Illicit Drug Markets // World Drug Report 2015 [электронный ресурс]. Retrieved 26 June 2015. — Режим доступа: http://www.unodc.org/documents/wdr2015/WDR15_Drug_use_health_consequences.pdf
6. Centers for Disease Control and Prevention // National Vital Statistics System Mortality Data [электронный ресурс]. Accessed: January 7, 2015. — Режим доступа: <http://www.cdc.gov/nchs/deaths.htm>
7. Intiaz S. Harms of prescription opioid use in the United States / S. Intiaz, K.D. Shield, B. Fischer, J. Rehm // Subst. Abuse Treat. Prev. Policy. — 2014. — Vol. 27, № 9. — P. 43.
8. Non-medical prescription opioid use, prescription opioid-related harms and public health in Canada: an update 5 years later / B. Fischer, J. Gooch, B. Goldman et al. // Can. J. Public Health. — 2014. — Vol. 105, № 2. — E. 146–149.
9. Van Amsterdam J. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? / J. van Amsterdam, W. van den Brink // Curr. Drug Abuse Rev. — 2015. — Vol. 8. — P. 3–14.
10. Knott L. Opiate Poisoning / L. Knott // Patient Trusted Medical Information & Support [электронный ресурс], 12/08/2014. — Режим доступа: <http://patient.info/doctor/opiate-poisoning>
11. Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales, 2012 // Office for National Statistics [электронный ресурс]. Date: 28 August 2013. — Режим доступа: http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171778_320841.pdf
12. Missing targets on drugs-related deaths, and a Scottish paradox / S.M. Bird, S.J. Hutchinson, G. Hay et al. // Int. J. Drug Policy. — 2010. — Vol. 21, № 3. — P. 155–159.
13. The National Drug-Related Deaths Database (Scotland) Report: Analysis of Deaths occurring in 2012; Information Services Division, Scotland [электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171778_320841.pdf
14. Iwaszkiewicz K.S. Targeting peripheral opioid receptors to promote analgesic and anti-inflammatory actions / Katerina S. Iwaszkiewicz, Jennifer J. Schneider, Susan Hua // Front. Pharmacol. — 24 October 2013. — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2013.00132>
15. Sehgal N. Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control / N. Sehgal, H.S. Smith, L. Manchikanti // Pain Physician. — 2011. — Vol. 14, № 3. — P. 249–258.
16. Walker J.S. Anti-inflammatory effects of opioids / J.S. Walkers // Adv. Exp. Med. Biol. — 2003. — Vol. 521. — P. 148–160.
17. Anti-inflammatory properties of the mu opioid receptor support its use in the treatment of colon inflammation / David Philippe, Laurent Dubuquooy, Hervé Groux et al. // Journal of Clinical Investigation. — 2003. — Vol. 111, № 9. — P. 1329–1338.
18. Stein C. Peripheral analgesic and anti-inflammatory effects of opioids / C. Stein, H. Machelska, M. Schäfer // Z. Rheumatol. — 2001. — Vol. 60, № 6. — P. 416–424.
19. ATOME Project Issues Final Report on Access to Opioids // International Association for the Study of Pain [электронный ресурс], January 22, 2015. — Режим доступа: <http://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=4219>
20. Access to Opioids in Europe Called «Human Right» / National Pain Report // Pain Medication [электронный ресурс], January 16 2015. — Режим доступа: <http://nationalpainreport.com/access-to-opioids-in-europe-called-human-right-8825619.html>
21. Boyer E.W. Management of Opioid Analgesic Overdose / E.W. Boyer // New England J. Medicine. — 2012. — Vol. 367. — P. 146–155.
22. Corbett A.D. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail / A.D. Corbett, G. Henderson, A.T. McKnight, S.J. Paterson // British Journal of Pharmacology. — 2006. — Vol. 147, Suppl. 1. — S. 153–162.
23. Опиоиды, их аналоги и антагонисты // RLSnet.ru. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_51.htm
24. Rausch T. Opiate Education / T. Rausch, T. Hellwig, B. Jones // U.S. Pharmacist [электронный ресурс], 2012 Jobson Publishing. — Режим доступа: http://www.medscape.com/viewarticle/765278_4
25. Gutstein H. Opioid analgesics / H. Gutstein, H. Akil / Hardman J. (ed.). Goodman & Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics. — 11th ed. — New York: McGraw-Hill, 2006. — P. 547–550.
26. Hoffmann J.R. The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal / J.R. Hoffmann, D.L. Schriger, J.S. Luo // Annals Emerg. Med. — 1991. — Vol. 20. — P. 246–252.
27. Clark R.F. Meperidine: therapeutic use and toxicity / R.F. Clark, E.M. Wei, P.O. Anderson // J. Emerg. Med. — 1995. — Vol. 13. — P. 797–802.
28. Zacny J.P. Profiling the subjective, psychomotor, and physiological effects of tramadol in recreational drug users / J.P. Zacny // Drug Alcohol. Depend. — 2005. — Vol. 80. — P. 273–278.
29. Sporer K.A. Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema: a case series / K.A. Sporer, E. Dorn // Chest. — 2001. — Vol. 120. — P. 1628–1632.
30. Schoene R.B. Illnesses at high altitude / R.B. Schoene // Chest. — 2008. — Vol. 134, № 2. — P. 402–416.
31. Miller M.L. Causes of rhabdomyolysis / M.L. Miller // Up To Date Medication [электронный ресурс], Updated: Sep 19, 2014. — Режим доступа: <http://www.uptodate.com/contents/causes-of-rhabdomyolysis>
32. Наказ № 34 МОЗ України (15.01.2014) «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги». Підрозділ «Гострі отруєння».

Получено 10.01.16 ■

Курсов С.В., Скоропліт С.М.

Харківська медична академія післядипломної освіти,
м. Харків, УкраїнаХарківський національний медичний університет, м. Харків,
Україна

Kursov S.V., Skoroplit S.M.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
Kharkiv National Medical University, Ukraine

ACUTE OPIOID POISONING

Summary. The literary review presents contemporary opioid classifications and the epidemiology of acute opioid poisoning as well as grounds certain events to occur, indicates the mechanism of opioid action. It also pays attention to the clinical pattern of acute opioid poisoning and the means of emergency medicine in accordance with international and national guidelines.

Key words: opioids, opioid receptors, opioid poisoning, naloxone.

ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ ОПІОЇДАМИ

Резюме. У літературному огляді подано сучасні класифікації опіоїдів, епідеміологію гострої інтоксикації опіоїдами та обґрунтовано певні події, що очікуються, вказано механізм дії опіоїдів, висвітлено клінічну картину гострої опіоїдної інтоксикації та заходи екстреної медичної допомоги відповідно до міжнародних і вітчизняних рекомендацій.

Ключові слова: опіоїди, опіоїдні рецептори, опіоїдна інтоксикація, налоксон.