

# ВПЛИВ МОЛЕКУЛИ ОПОЇДНОГО АНАЛЬГЕТИКА У СПЕКТРІ ДІЇ НА СТРУКТУРУ ОРГАНІВ

*Івасівка Х. П., Пальтов Е. В., Кривко Ю. Я.*

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії, м. Львів, Україна*

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/30092019/6706](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092019/6706)

## ARTICLE INFO

**Received:** 18 July 2019

**Accepted:** 22 September 2019

**Published:** 30 September 2019

## KEYWORDS

opioid influence,  
pathomorphology..

## ABSTRACT

The aim of our work was to study scientific information and statistics on pathomorphological manifestations in tissues, organs and systems of the body when exposed to a molecule of opioid drugs in the aspect of experimental research.

**Citation:** Ivasivka K. P., Paltov E. V., Kryvko Yu. Ya. (2019) Influence of Opioid Analgesic Molecule in the Spectrum of Action on Organ Structure. *World Science*. 9(49), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30092019/6706

**Copyright:** © 2019 Ivasivka K. P., Paltov E. V., Kryvko Yu. Ya. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Результати статі відповідають плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною науково - дослідної теми кафедри нормальної анатомії «Структурна організація, ангиоархитектоники та антропометричні особливості органів у внутрішньо та позаутробному періодах розвитку, за умов екзо – та ендопатогених факторів» (номер держреєстрації 0115U000041), яка виконується впродовж 2015 – 2019 рр.

Налбуфін Nalbuphine hydrochloride (Drugbank № DB00844) - напівсинтетичний опіоїдний анальгетик групи агоністів- антагоністів опіатних рецепторів групи фенатрену (агоніст κ- (каппа) рецепторів і антагоніст μ-(мю) рецепторів). За своєю хімічною будовою належить до широко вживаних опіоїдних антагоністів, зокрема налоксону та налтрексону, і сильного опіоїдного анальгетика оксиморфону – високоактивного похідного морфіну [1]. Анальгетичний ефект налбуфіну пов'язаний з активацією опіоїдних рецепторів κ. Прототипами екзо- та ендогенних лігандів є кетозиклозацин та динорфін відповідно. У результаті впливу на ці рецептори виникають аналгезія, седация, дисфорія та психосоматичні ефекти. При з'єднанні з каппа- рецептором зменшується вивільнення вазопресину, що, у свою чергу, супроводжується збільшенням діурезу [2]. Ці рецептори, які беруть участь у ноцицепції, розташовані в головному мозку та в ділянках спинного мозку. Найбільш сконцентровані вони в I та II пластинках Рекседа заднього рогу спинного мозку та у спинномозкових ядрах трійчастого нерва [3]. Анальгетичний ефект налбуфін реалізує, здебільшого, на рівні першого синапса ноцицептивної системи [2]. Як наркотичний середник, без сумніву, впливає на дихальний центр, проте пригнічує його в меншій мірі порівняно з морфіном, промедолом та фентанілом [4]. Тому небезпека депресії дихання, можлива при використанні наркотичних анальгетиків в ефективних анальгетичних дозах, при використанні налбуфіну значно менша [2].

Знеболююча дія налбуфіну в дозах 25, 50 та 100 мкмоль/кг триває 1,5, 2 і 3 години відповідно. Отож, чотирикратне збільшення дози супроводжується лише двократним подовженням тривалості дії [5]. При довенному введенні ефект розвивається через декілька хвилин [6], при внутрішньому - 60 хв, тривалість дії 3-6 год. Тому фармакокінетично препарат чинить швидку знеболювальну дію. Час досягнення максимальної концентрації при

внутрішньому - 15 хв. Максимальний ефект спостерігається через 30, м'язовому – через 10'1 год. Метаболізуючись у печінці, виводиться з організму у вигляді метаболітів зі жовчу та, у незначній кількості, зі сечею. Препарат проходить через плацентарний бар'єр при м'язовому введенні – 0,5'3 год [3], та виділяється з материнським молоком, що необхідно враховувати для уникнення пригнічення дихання в новонародженого як у період пологів, так і в період годування. Період напіввиведення становить 2,5 год.

Завдяки своїм властивостям налбуфін рекомендовано використовувати при больовому синдромі різної інтенсивності, у тому числі в перед- та післяопераційний період, а також як додатковий засіб при проведенні анестезії під час хірургічних втручань. Комбінований агоніст-антагоніст показав свою ефективність при ізольованому використанні після тотального ендопротезування кульшового суглобу, кесарського розтину, екстракції зубів. З літературних джерел відомо, що налбуфін практично рівнозначний морфіну в аспекті анальгетичної дії [3]. Проведено також експеримент, який висвітлює ефективність його використання для зменшення вісцерального та соматичного болю у мишей, проте автор наголошує на необхідності додаткових досліджень, перш ніж буде рекомендоване клінічне використання налбуфіну [7]. Це застереження, можливо, пов'язане при торакотомії, що виявилось неефективним 20 мг., порівняно з 5 мг., використання морфіну [3]. Тому, враховуючи описані клінічні спостереження ставлять під сумнів адекватність знечулення лише ізольованим використанням налбуфіну [8, 9]. Для прикладу, це стосується епідурального введення останнього в дозі 10 мг., все-таки часто недостатність анальгезуючого ефекту налбуфіну, доводиться комбінувати його з іншими знеболювальними препаратами [10, 11, 12].

Описані дослідження рекомендують доверне використання налбуфіну перед введенням пацієнта у стан наркозу, оскільки це запобігає очікуваному підвищенню частоти пульсу; підвищенню систолічного, діастолічного та середнього артеріального тиску під час ларингоскопії та інтубації, уникаючи виникнення серйозних побічних ефектів [13, 14]. При порівнянні еквіанальгетичних дозувань морфіну та налбуфіну перевагу надано другому препарату в зв'язку з кращою гемодинамічною стабільністю, анальгезією та післяопераційним знеболенням після проведеної абдомінальної гістеректомії [3]. Схожої думки дотримуються автори, що розглядають це питання крізь призму серцево-судинної хірургії. Ними встановлено, що у пацієнтів після аорто-коронарного шунтування використання налбуфіну порівняно з морфіном забезпечує кращі показники стабільності гемодинаміки, ефективності зменшення післяопераційного болю, меншу кількість ускладнень, таких як післяопераційна нудота, блювання та свербіж [6]. Проте у цій же праці в дискусії наведено контраргументи інших дослідників [15], які задокументували наявність цих ускладнень. Цей дисонанс автори пояснюють тим, що в останніх не враховано статистичної значущості.

Окрім цього, при аналізі реалізації ефектів налбуфіну важливо враховувати гендерні різниці. Описано, що жінки краще реагують на налбуфін, ніж чоловіки, які «прихильніші» до морфіну в післяопераційному періоді, що пов'язано зі статевою різницею в опіоїдній рецепторній системі [16]. Загалом наведені дані припускають використання налбуфіну як ефективного знеболювального засобу при патологічних станах, але його вплив на структуру органів вимагає подальшого вивчення та конкретизації, адже в отриманих даних трапляється ще чимало суперечностей [7]. Правильний баланс між знеболювальною ефективністю та безпекою, як і раніше, є проблемою при лікуванні післяопераційного болю [6].

На думку одного із зарубіжних авторів [6], знеболювальний ефект налбуфіну фармакокінетично непередбачуваний і, швидше за все, залежить від питання комплексного фармакодинамічного профілю. Можливо, це й правильна теорія, проте слід врахувати опубліковані повідомлення про те, що в низьких дозах анальгетичні властивості агоністів-антагоністів прирівнюються до слабких агоністів, таких як пропоксифен і кодеїн; незважаючи на це, у вищих дозах додаткової анальгезії не очікується [16]. Цей феномен описаний як «анальгетичний феномен стелі», обмежуючи використання поєднаних  $\kappa$ -агоністів та  $\mu$ -антагоністів для пацієнтів з низьким та помірним болем [16], що очевидно суперечить рекомендаціям використовувати налбуфін при больовому синдромі різної інтенсивності [3]. Підсумуємо описане фразою німецьких учених, які завершили свою статтю рекомендацією, що всі результати слід інтерпретувати з великою обережністю через гетерогенність досліджень та високий ризик упередженості звітності [17], із чим ми абсолютно згодні.

Незважаючи на всі описані позитивні сторони налбуфіну [2, 18, 19], не слід забувати, що це все-таки опіоїдний анальгетик, і застережень щодо коректного його використання ми не в праві

ігнорувати [16, 20, 17, 7, 6]. Наведені нами дані аналізу фахової літератури стосуються здебільшого клінічних аспектів використання налбуфіну. Проте, на нашу думку, вивчення патологічних структурних змін, які виникають внаслідок дії наркотичних середників, є не менш важливим. Оpubліковано наукові праці щодо структурної організації органів та систем під впливом опіоїдів [21, 22, 23, 24, 25, 26] та безпосередньо налбуфіну. Останні належать до напрацювань Львівської анатомічної школи та стосуються вивчення змін у печінці, підшлунковій залозі [27], нирках [28], серці [29], головному мозку [30], мозочку [31], шкірі [32, 33], язичі [34], оці [35, 36].

Описано глибокі деструктивні зміни гемомікроциркуляторного русла зі зруйнованим капілярним компонентом кори мозочка білих шурів за умов 2-, 4- та 6-тижневого введення налбуфіну [37]. При дослідженні променистого вінця кінцевого мозку під дією налбуфіну вже через 2 тижні спостерігаються перші зміни ультраструктури, що проявляються ознаками ангіопатії, а саме набряком ендотеліоцитів із розширенням щілини між ними, формуванням поодиноких випинів плазмолемми у просвіт змінених капілярів [30].

Ознаки інтракапілярного гломерулиту 6-ти тижнів – ознаки сегментарного гломерулосклерозу. При вивченні структури ниркового тільця за умов довготривалого введення налбуфіну виявлено ряд патологічних змін [28]. Згідно з опублікованими автором даними, впродовж перших 2-х тижнів виявлено виражену судинну реакцію капілярного клубочка 4-х тижнів.

При дослідженні впливу налбуфіну на серце описано збережену загальну структуру скоротливого міокарда через 2 тижні його введення [29]. Згідно з ультрамікроскопічним дослідженням, мітохондріальний матрикс, мембрани та гребені поодиноких мітохондрій збережені. У парануклеарному просторі зустрічаються подекуди спустошені мітохондрії з електроннопрозорим матриксом, що за розмірами значно перевищують звичайні органели. Описано значний зсув співвідношення між конденсованою (3 тип) та ортодоксальною (1 тип) конфігураціями мітохондрій, який пояснює сповільненість переходу між конфігураціями високоенергетичних мітохондрій, що реалізує більш тривале їхнє відновлення у конденсованому стані. Отож як висновок, очікуємо загальне обмеження енергозабезпечення скоротливої функції міокарда передсердь.

Упродовж 10 тижнів введення малих доз опіоїдного анальгетика у структурах язика розвиваються незворотні зміни [34]. Це проявляється у вигляді вогнищево деструктурованих м'язових волокон. Окрім цього, автор описує проліферацію фібробластів, гіпертрофію колагенових волокон, набряк сполучної тканини та інтерстицію.

Перші морфологічні зміни судин підшлункової залози виявлено вже через 2 тижні введення налбуфіну піддослідним тваринам [27]. Зреагувало гемомікроциркуляторне русло: артеріоли та капіляри помітно розширені; просвіт артеріол нерівномірний, венули дилатовані, стінки артеріол і капілярів дещо потовщені за рахунок їхнього плазматичного просякання, капіляри гіперемовані; спостерігається незначний набряк ендотелію.

Щодо впливу налбуфіну на структуру шкіри, то описано, що довготривале використання опіоїду зумовлює значні дистрофічні зміни як епідермісу, так і структурних компонентів дерми, що може сприяти виникненню шкірних захворювань [33].

Проведено дослідження щодо впливу налбуфіну на орган зору, проте описані результати стосуються мікροструктурної характеристики лише райдужно-рогівкового кута очного яблука експериментальних тварин [35]. Автори подають кореляцію вираженості морфологічних змін та термінів хронічного впливу наркотичного анальгетика. Згідно з опублікованими даними, упродовж першого тижня експерименту не змінюється загальний план будови лімба та рогівки. Проте виявляються зміни в судинах мікроциркуляторного русла з ознаками повнокров'я; сладжі еритроцитів у кровносіних капілярах, гістіолімфоцитарна інфільтрація строми, розміщення лейкоцитів біля ендотелію у венулах. Через 14 діб експерименту базальна мембрана переднього епітелію лімба розпушена, неоднорідна за товщиною, з деструктурованими колагеновими волокнами. Збільшується кількість лімфоцитів у базальному та проміжному шарах епітеліального пласта, окрім цього серед епітеліоцитів базального шару збільшується кількість фігур мітозу, що, у свою чергу, свідчить про посилення регенераційних процесів. У стінці значно розширеного венозного синусу склери ендотеліоцити не утворюють суцільного шару, а виявляються ділянками вогнищевої десквамації. Структура базальної мембрани неоднорідна, колагенові волокна в юкстаканікулярній сполучній тканині розпушені, колекторні канали значно розширені. На 21 добу введення налбуфіну автори описують деструктуровані колагенові волокна, а ще через тиждень – зміну будови

епітеліального покриву та сполучної тканини лімба, неоднорідність товщини епітелію та відсутність ядерця в ядрах клітин його остистого шару. Наростає вираженість явищ гіперплазії та гіпертрофії фібробластів, гіпертрофії колагенових волокон. Стан мікроциркуляторного русла погіршується. Стінка кровоносних капілярів несучільна, виявляються ділянки десквамації ендотеліоцитів, набряк їхньої цитоплазми та неоднорідність структури. Описано розпушеність базальної мембрани у стінках капілярів, ділянки діapedезних крововиливів, розширені та повнокровні венули з пристінковими тромбами. У просвітах судин велика кількість гранулярних та агранулярних лейкоцитів. Спостерігається виражений набряк інерстицію, навколосудинні геморагії, збільшена кількість тканинних базофілів та лейкоцитів у навколосудинних просторах. Через 35 діб експерименту приєднуються розшарування та розпушеність колагенових волокон. Часто зустрічаються пікнотичні ядра фібробластів та фіброцитів. Ще через тиждень спостерігають переважання ацидофільних лейкоцитів, що вказує на виникнення алергічних реакцій. Автори вважають, що зміни з боку мікроциркуляторного русла полягають у розширенні просвітів судин та повнокрів'ї, десквамації ендотеліоцитів, появи тромбоцитів, агранулярних та гранулярних лейкоцитів у просвітах із крайовою локалізацією та діapedезом. Описують порушення будови та цілісності судинних стінок більшості венул, артеріол та пов'язують можливість ризику виникнення алергічних реакцій із появою ацидофільних лейкоцитів. Порушується структура епітеліального шару та сполучної тканини. Ці зміни вказують на зниження функціональної активності досліджуваної ділянки.

Ураховуючи те, що налбуфін щораз частіше застовується в терапевтичній та хірургічній практиці, має ряд переваг порівняно з іншими опіоїдами, а також те, що він не входить до затвердженого Кабінетом Міністрів України «Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів», завдяки чому можливе широке його використання [5] (але, на жаль, не завжди достатньо контрольоване), слід продовжувати вивчення дії налбуфіну на структуру органів та систем із метою визначення тривалості безпечного його використання.

Вищезазначена інформація дає можливість зробити висновок, що вирішення даної проблеми неможливе без проведення фундаментальних досліджень користуючись експериментальним напрямком. Саме експериментальне дослідження може надати відповіді про початок та глибину розвитку патоморфологічних змін як на клітинному, тканинному та патобіохімічному рівнях.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Stempac JG, Ward RT. An important staining method for electron microscopy. *J. Cell. Biol.* 1964. № 22. P.697–701.
2. Матешук-ВацебаЛР, ГунасІВ,Дац РІ [та ін.]Ультраструктурні особливості війкових відростків очного яблука під впливом цукрового діабету та ендоваскулярного лазерного опромінення крові. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2010. № 14. С.56–58.
3. Матешук-Вацеба ЛР, Дісковський ІС. Ультраструктурні зміни шкіри шурів при довготривалому впливі опіюду. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2014. Т. 4, № 48. С.205–209.
4. Вієвський А, Жданова М, Сидяк С, Безногих В, Грищенко А, Лепеха К, et al. Зріз наркотичної ситуації в Україні 2012(Дані 2011року). Київ: Український медичний та моніторинговий центр з алкоголю та наркотиків МОЗ України; 2012 p.25.
5. Григоренко С, Григоренко А, Витюк Н. Опыт применения Налбуфина Rusan Pharma LTD||приметагастическомпоражениикостей. *Мистецтво Лікування.* 2013;9:13–4.
6. The Health Behaviour School-aged Children study. Режим доступу:www.hbsc.org.
7. BritoPN, VieiraMP, Falcão MS. [et al.]Optical coherence tomography study of peripapillary retinal nerve fiber layer and choroidal thickness in eyes with tilted optic disc. *J. Glaucom.* 2015. Vol. 24, № 1. P.45–50.
7. BritoPN, VieiraMP, Falcão MS. [et al.]Optical coherence tomography study of peripapillary retinal nerve fiber layer and choroidal thickness in eyes with tilted optic disc. *J. Glaucom.* 2015. Vol. 24, № 1. P.45–50.
8. BargagliAM, DavoliM, Minozzi S. [et al.] A systematic review of observational studies on treatment of opioid dependence. *World Health Organization.* Geneva, 2007. 80p.
9. BeynonC, McVeighJ, Hurst A. [et al.]Older and sicker: changing mortality of drug users in treatment in the North West of England. *Intern. J. Drug Pol.* 2010. Vol. 21, № 5. P.429–431.
11. KiryakovaT, MetodievD, Ivanova VP. Acute myocardial ischemia due to retrograde aortic dissection in a man with history of prolong opioid drug abuse: A forensic case report. *Merit Research J. Med. Med. Sci.* 2015. Vol. 3, № 3. P. 111-115.
12. Prause JU. *The Eye.* Springer Berlin Heidelberg: Eye Path., 2015. 39p.

13. Seth P, Rudd RA, Noonan RK, Haegerich TM. Quantifying the Epidemic of Prescription Opioid Overdose Deaths. *Am J Public Health*. 2018 Mar 7;108(4):500–2.
14. PlićG, KaradžićR, Kostić-Banović L. [et al.] Duration dependent effect of intravenous heroin intake on morphological changes in the liver. *Rom. J. Leg. Med*. 2012. Vol. 20, № 1. P.13-18.
1. 14Schmelz M. Neurophysiology and itch pathways. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2015. № 226. P.39–55.
15. ArendtM, Munk-JorgensenP, Sher L. [et al.] Mortality among individuals with cannabis, cocaine, amphetamine, MDMA, and opioid use disorders: a nationwide follow-up study of Danish substance users in treatment. *Drug Alc. Dep*. 2010. Vol. 114, № 2. P.134–139.
16. Maremmani I, PaciniM, PopovicD. Affective temperaments in heroin addiction. *J. Aff. Dis*. 2009. Vol. 117, № 3. P.186–192.
17. BeynonC, McVeighJ, Hurst A. [et al.] Older and sicker: changing mortality of drug users in treatment in the North West of England. *Intern. J. Drug Pol*. 2010. Vol. 21, № 5. P.429–431.
18. Aparacio SR, Marsden PA. Rapid methylene blue-basic fuchsin stain for semi-thin sections of peripheral nerve and other tissues. *J. Micr*. 1968. № 89. P.139–141.
19. Mandatory guidelines for federal workplace drug testing programs. SAMHSA Federal register. Washington. 2008. Vol. 73, № 228. P. 71858–71907.
20. ClausenT, WaalH, Thoresen M. [et al.] Mortality among opiate users: opioid maintenance therapy, age and causes of death. *Addiction*. 2010. Vol. 104, № 8. P.1356–1362.
21. Зінько АВ, Матешук-Вацеба ЛР. Вплив опію на ультраструктуру променистого вінця кінцевого мозку в експерименті. *Світ медицини та біології*. 2014. Т. 4, № 47. С.127–130.
22. Матешук-Вацеба ЛР, Кирик ХА. Про раціональну методику ін'єкції судинного русла. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2004. – Т. 3, № 3. – С.53.
23. Меркулов ГА. Курс паталогистологической техник. Ленинград: Медицина, 1969. 406с.
24. НефьодовОО, МамчурВЙ, Опришко ВІ. [та ін.] Місце неопіодних анальгетиків та роль оксиду азоту в механізмах болю та спазму. *Український медичний альманах*. 2011. Т. 14, № 2. С.46–51.
25. Дісковський ІС. Морфологічні особливості шкіри та процесів репарації під впливом опію в експерименті [Авт.дис.наздоб. ст. канд.мед.наук]. [Львів]: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;2016.
26. BargarliAM, HickmanM, Davoli M. [et al.] Drug-related mortality and its impact on adult mortality in eight European countries. *Eur. J. Pub. Health*. 2006. Vol. 16, № 2. P.198–202.
27. Табачников СІ, ВієвськийАМ, Жданова МП. Клінічні особливості та провідні чинники вживання психоактивних речовин у дітей та підлітків у світлі розробки комплексної багаторівневої системи його медико-соціальної корекції та профілактики *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2012. Т. 7, № 1. С.4–10.
28. Литвинцев БС. Структурно-функциональные изменения нервной системы при хроническом отравлении опиоидами: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук.: [спец.] 14.00.18 «Психиатрия» М., 2003. 23с.
29. Сушик ОГ, Василюк СМ. До питання про наркоманію в Україні. *Педагогічний пошук : наук.-метод. вісн*. 2010. № 2. С.41–44.
30. Климовкина ЕМ, Сухоставская НА. Связь апоптотических процес сов в условиях селективной и неселективной активации опиатных рецепторов в культуре клеток с согоянием митохондриальных K<sup>+</sup> АТФ – зависимых каналов. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2012. Т.7, № 4. С.52–55.
31. ТабачниковСИ, ХарченкоЕН, Приб ГА. [и др.]Медико-социологические аспекты характеристики токсикомании у лиц подросткового и молодого возраста. *Архів психіатрії*. 2011. Т. 17, № 3 (66). С.61–66.
32. Казаков ВН, ПановаТИ, Панова ЛЕ. Стресс у крыс с морфийной зависимостью: антистрессорные свойства коеновой кислоты. *Нейрофизиология*. 2003. Т. 35, № 5. С.425–430.
33. Паніна ЛВ,ТерлецькаСМ, Ковальчук СМ. [та ін.] Оцінка ендогенної інтоксикації організму за умов експериментальної гемічної гіпоксії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2008. № 2. С.72–76.
34. Румянцева СА, АфанасьевВВ, Сирина ЕВ. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2009. № 3. С.64–68.
35. Покотило П. Імуногістохімічне дослідження передсердь білого щура під дією опіодів. *Світ Медицини Та Біології*. 2014;10(4-1(46)).
36. Кривко Ю, Покотило П, Логаш М, Покотило В. Особливості будови міокарду та його судинного русла у білих щурів на ранніх термінах (7-14доби)перебігуекспериментальної опіодноїінтоксикації. *Галицький Лікарський Вісник*.2015;(3(ч.2)):50–53.
37. ПапышевИП, АсташкинаОГ, Тучик ЕС. [и др.] Биохимическая диагностика смертельной опийной интоксикации. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2013. № 2. С.30-32.