

О.К. Левченко¹,
Е.А. Берсенева²,
В.Г. Савченко¹

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Минздрава России,
Москва, Россия;

²ФГБНУ «Национальный
НИИ общественного здоровья
имени Н.А. Семашко»,
Москва, Россия

Контакты:

Левченко Ольга Константиновна;
levchenkokp@rambler.ru

Цель исследования: определение распространенности использования опиоидов у пациентов гематологического стационара, идентификация причин их назначения, номенклатуры, распределение выписки наркотических препаратов по нозологиям.

Материалы и методы.

Выполнен одномоментный ретроспективный анализ 335 историй болезни пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2017 г.

Заключение. Применение опиоидов при гематологических заболеваниях распространено и необходимо. Управление эффективностью и безопасностью опиоидов у пациентов с ЗСК должно быть тщательно организовано и оптимизировано.

DOI: 10.25731/RASP.2018.03.020

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ НАЗНАЧЕНИЯ ОПИОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Ключевые слова:
боль, опиоиды, заболевания системы крови.

Введение

Согласно рекомендациям Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), эффективная тактика лечения боли сводится к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола при слабой боли, трамадола и кодеина при умеренной и опиоидных анальгетиков морфинового ряда при сильной боли [1]. Наркотические анальгетики, несравнимые ни с одним другим классом обезболивающих препаратов по своей эффективности, играют ключевую роль при лечении как сильной, так и умеренной боли у пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК).

Цель исследования – определение распространенности использования опиоидов у пациентов с ЗСК, идентификация причин назначения опиоидов, распределение выписки наркотических препаратов по нозологиям, номенклатуры наркотических анальгетиков, путей введения.

Материалы и методы

Исследование носило одномоментный ретроспективный характер. В анализ включено 335 историй болезни пациентов с ЗСК, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2017 г. Отбор документации производился с использованием выборочного метода.

Результаты

Согласно полученным результатам, 21% пациентов с ЗСК получают опиоиды. Востребованность опиоидов в основном выявлена при следующих нозологиях: множественная миелома – 14%, врожденные коагулопатии (гемофилия, болезнь Виллебранда и др.) – 15%, острый лейкоз – 21%, лимфомы – 20% (рис. 1).

Среди причин назначения наркотических анальгетиков 49% – купирование боли в периоперационном периоде; 22% – лечение острой или хронической боли различного генеза; 17% – премедикация перед выполнением трансплантации костного мозга; 12% – обезболи-

Назначение опиоидов у пациентов с заболеваниями системы крови

вание перед процедурой (установка центрального венозного катетера – ЦВК, бронхоальвеолярный лаваж и др.) (рис. 2).

Назначение опиоидов с целью уменьшения боли и болевых ощущений следующей локализации и генеза: 29% – стоматит, гингивит, фарингит (мукозит ротовой полости) у пациентов в миелотоксическом агранулоцитозе; 17% – боль в спине у пациентов с множественной миеломой; 12% – боль в суставах у пациентов с гемофилией и болезнью Гоше; 12% – боль в послеоперационной ране. Среди других причин выявлены: лихорадка, потрясающий озноб,

боль в груди, боль в костях, постпункционный синдром (ППС), боль в промежности (рис. 3).

При анализе номенклатуры используемых наркотических анальгетиков выявлено, что в большинстве случаев назначаются опиоиды короткого действия: тримеперидин (промедол) – в 43% случаев; фентанил для внутривенного введения – в 30%; фентанил длительного действия в виде трансдермальной терапевтической системы (ТТС) – в 9% случаев; в 5% случаев используется морфин метадом контролируемой пациентом анальгезии, реже используются трамадол и кетамин (рис. 4).

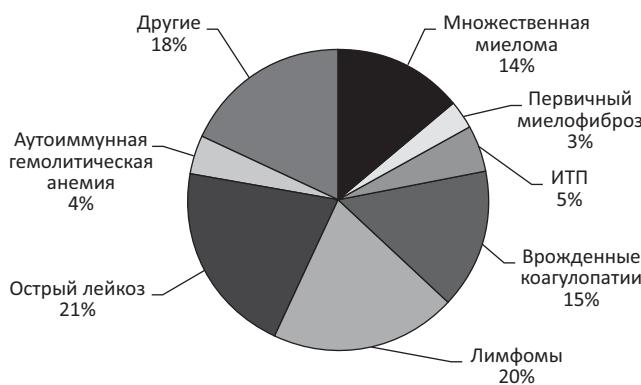


РИСУНОК 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ (N=72)

FIGURE 1
DISTRIBUTION OF THE USE OF NARCOTIC ANALGESICS IN VARIOUS DISEASES OF THE BLOOD SYSTEM (N=72)

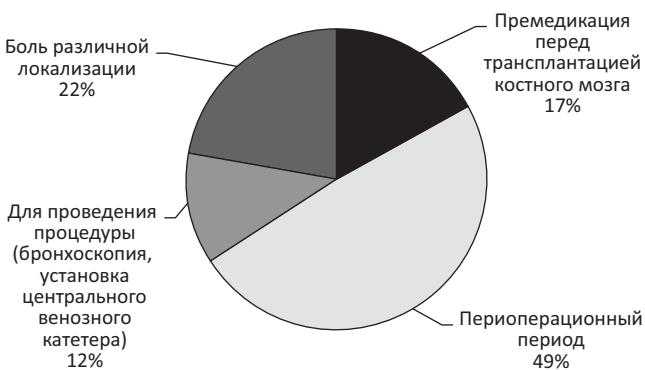


РИСУНОК 2
ПРИЧИНЫ НАЗНАЧЕНИЯ ОПИОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ (N=72)

FIGURE 2
CAUSES OF OPIOID ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH BLOOD SYSTEM DISEASES (N=72)



РИСУНОК 3
ЛОКАЛИЗАЦИЯ БОЛИ И БОЛЕВЫХ ОЩУЩЕНИЙ, ПОТРЕБОВАВШИХ НАЗНАЧЕНИЯ ОПИОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЗСК (N=17)

FIGURE 3
LOCALIZATION OF PAIN AND PAIN REQUIRING OPIOID ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH BLOOD SYSTEM DISEASES (N=17)

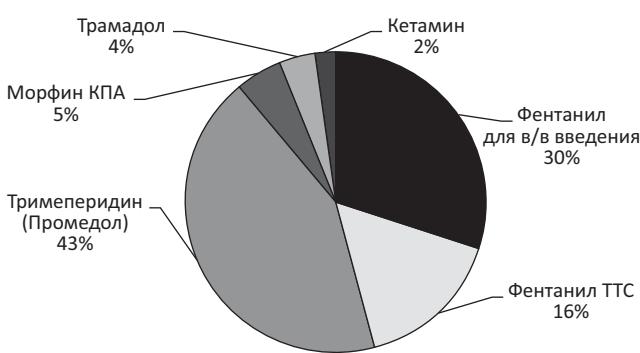


РИСУНОК 4
НОМЕНКЛАТУРА НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ (N=118)

FIGURE 4
NOMENCLATURE OF NARCOTIC ANALGESICS USED IN PATIENTS WITH BLOOD SYSTEM DISEASES (N=118)

Обсуждение

Зачастую выбор именно опиоидов в лечении умеренной и сильной боли у пациентов с ЗСК обусловлен имеющимися ограничениями в применении других обезболивающих препаратов и методов у данной категории пациентов. Использование НПВП способно усилить гипокоагуляцию путем дезагрегации тромбоцитов, что недопустимо у больных с уже имеющимися тяжелыми нарушениями гемостаза (тромбоцитопенией, дефицит факторов свертывания крови). Интервенционные методы обезболивания с применением инвазивных технологий: лечебно-диагностические блокады, эпидуральные инъекции, интратекальные помпы, нейромодуляция также не рекомендованы в связи с высоким риском развития геморрагических и инфекционных осложнений [2, 3]. При этом боль – достаточно часто встречающееся ощущение у пациентов с ЗСК. Как показало проведенное в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ в 2014 г. исследование, около трети пациентов с врожденным дефицитом VIII и IX факторов свертывания крови страдают от сильной боли в суставах [4]. По данным разных авторов [5–7], сильная и умеренная боль при онкогематологических заболеваниях встречается у 52–76% пациентов. Однако данные настоящего исследования демонстрируют сравнительно низкий показатель назначения опиоидов – 21%. Наиболее вероятно это связано с проведением патогенетического лечения и назначением обезболивающих препаратов ненаркотического ряда. Также одними из возможных факторов могут являться сложности, связанные с выпиской, регистрацией наркотических анальгетиков и контролем побочных эффектов опиоидов. На территории РФ сложную систему контроля и отчетности использования последних в медицинских учреждениях (в том числе в гематологическом стационаре, определяет ряд нормативно-правовых актов, основными из которых являются: ФЗ № 3 «О наркотических средствах и психотропных веществах» от 08.01.1998 г., ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г., ФЗ № 99 «О лицензировании отдельных видов деятельности» от 04.05.2011 г., ФЗ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. (ред. от 29.12.2015 г.), Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 г. № 63-ФЗ (ред. от 28.11.2015 г.), (УК РФ), Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях (КоАП РФ) от 30.12.2001 г. № 195-ФЗ (ред. от 29.12.2015 г.).

Необходимо выделить также постановления правительства РФ: № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» от 30.06.1998 г., № 892 «Об утверждении

Правил допуска лиц к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами» от 6.08.1998 г., № 1085 «О лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений» от 22.12.2011 г., № 644 «О порядке представления сведений о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, и регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств, психотропных веществ» от 4.11.2006 г., № 1148 «О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров» и др. от 31.12.2009 г. [8]. Во многом серьезный контроль над выпиской обезболивающих препаратов морфинового ряда на территории РФ обусловлен возможными фатальными последствиями. Слабоконтролируемая выписка и злоупотребление опиоидами представляет серьезную проблему в некоторых странах, например, в США [9]. Имеются данные о том, что опиоиды обладают лишь ограниченной эффективностью в управлении хронической болью в связи с развитием толерантности и гипералгезии, а увеличение доступности предписанных опиоидов способствует росту числа случаев зависимости и смертности от передозировки. В 2012 г. было опубликовано исследование, в котором указана положительная корреляция между назначением наркотических анальгетиков и ростом летальности на территории США [10].

Тем не менее назначение опиоидов в практике ведения гематологических больных является неотъемлемой частью оказания качественной медицинской помощи. Боль при гематологических заболеваниях имеет различный генез и может быть связана непосредственно с течением основного заболевания, его осложнениями и сопутствующей патологией, а также являться побочным эффектом проводимого лечения [11]. Согласно общепринятой классификации видов боли (с точки зрения патофизиологии), к нон-циентративной глубокой соматической боли в гематологии можно отнести состояния, сопровождающиеся опухолевым процессом в костном мозге, приводящие к остеодеструкции или растижению капсулы селезенки и печени вследствие инфильтрации опухолью. Примером такого вида боли может служить боль при множественной миеломе (ММ). Около 70% пациентов, страдающих этим злокачественным лимфопролиферативным заболеванием, предъявляют жалобы на боль в области грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника и плоских костей [11]. Боль при ММ возникает вследствие инфильтраций костного мозга патологическими плазматическими клетками, что приводит к остеодеструкции, деформациям, переломам. Согласно полученным данным, 17% от общего количества опиоидов применяется для купирования

Назначение опиоидов у пациентов с заболеваниями системы крови

интенсивной боли в спине у пациентов с ММ. К ноцицептивной соматической глубокой боли относится также боль при постпункционном синдроме (ППС). ППС – головная боль и явления менингизма, возникающие после лумбальной пункции, которая рутинно выполняется в гематологическом стационаре с лечебно-диагностической целью и для осуществления спинальной, спинально-эпидуральной анестезии. Лечение ППС зачастую включает назначение опиоидных анальгетиков. ППС – редкое явление, что подтверждает настоящее исследование: всего 6% от общего количества опиоидов приходится на его долю [12].

Другим видом боли, встречающейся в гематологии, является поверхностная соматическая [13]. К ней относятся болевые ощущения при поражении кожи (например, при грибовидном микозе, реакции трансплантат против хозяина), а также при мукозитах ротовой полости и пищевода у пациентов в миелотоксическом агранулоцитозе. По дан-

ным настоящего исследования, 29% опиоидов приходится на лечение боли при стоматите, гингивите, фарингите (мукозит ротовой полости) у пациентов, страдающих острыми лейкозами, с развитием миелотоксического агранулоцитоза.

Примером смешанной боли, включающей нейропатический и соматический компоненты, в гематологии может служить боль при артропатиях у пациентов с гемофилией и болезнью Гоше. По данным проведенного исследования, с целью ее купирования назначается 12% от общего числа назначенных опиоидов по поводу боли различного генеза. Висцеральная боль встречается при абдоминальном компартмент-синдроме и/или инфильтрации внутренних органов, гепатосplenомегалии, цистите. Подобные изменения, например, наблюдаются при первичном миелофиброзе – по данным исследования на него приходится 3% использованных опиоидов (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ [13]

TABLE 1
PATHOPHYSIOLOGY OF THE MOST COMMON PAIN SYNDROMES IN PATIENTS WITH BLOOD SYSTEM DISEASES [13]

| ВИД БОЛИ | ХАРАКТЕР | ПРИМЕР |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ноцицептивная соматическая глубокая | Локализованная (в остальном можетносить различные характеристики) | Рост опухоли костного мозга, приводящий к остеолизису; растяжение капсул селезенки и печени при расширении органов; постпункционный синдром (ППС); внутричерепная гипертензия (менингит или опухоль головного мозга) |
| Ноцицептивная соматическая поверхностная | | Мукозит ротовой полости, реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) с поражением кожи и другие кожные повреждения |
| Ноцицептивная висцеральная | Разлитая Постоянная Спастическая Может сопровождаться тошнотой | Инфильтрация и / или компрессия внутренних органов брюшной полости; гепатосplenомегалия; цистит |
| Нейропатическая периферическая | Имеет специфические характеристики: жгучая, с ощущением онемения, покалывания, повышенной болевой реакцией на холод, тепло, прикосновение | Лекарственная токсичность (алкалоиды барвинка: винクリстин, виндезин, винбластин), постгерпетическая невралгия; невропатии при парапротеинемических гемобластозах |
| Нейропатическая центральная | | Вовлечение ЦНС в опухолевый процесс или иное повреждение ЦНС (грибковое, ишемическое, геморрагическое) |
| Смешанная нейропатическая +соматическая | Нейропатический+ соматический | Опухолевое поражение с вовлечением периферического нерва; гемофильская артропатия, артрозы при болезни Гоше, множественная миелома, амилоидоз, порфирия |

Анализ номенклатуры наркотических анальгетиков, используемых с целью купирования болевого синдрома у пациентов с ЗСК, показал, что в 2017 г. применялись: морфин и промедол в виде инъекционного раствора, фентанил в виде инъекционного раствора и ТТС. Обращает на себя внимание, что 73% от всего объема использованных опиоидных анальгетиков в 2017 г. для обезболивания больных с ЗСК составили промедол и фентанил в виде растворов для парентерального введения. Применение столь узкого спектра номенклатур опиоидов по сравнению с разрешенным списком на территории РФ (табл. 2) может снижать качество обезболивания, ограничивать индивидуальный, дифференцированный подход.

На сегодняшний день в разных странах мира используется 9 основных опиоидных препаратов (морфин, фентанил, кодеин, оксикодон, гидрокодон, гидроморфон, петидин, метадон, тилидин). На основании государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 01.01.2017 г. на территории РФ разрешены для использования, помимо морфина и промедола в виде инъекционного раствора, фентамила в виде инъекционного раствора и ТТС, следующие наркотические средства, принципиально различающиеся по способу введения, биодоступности, эквивалентности морфину, продолжительности действия: морфин и фентанил в таблетированной форме, просидол (пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин), бупренорфин, омнопон (морфина гидрохлорид + кодеин + носкагин + папаверина гидрохлорид + тебаин), дигидрокодеин, таргин (налоксон + оксикодон) (табл. 2) [8].

Согласно результатам, проведенного исследования лишь 16% от всего объема использованных опиоидных анальгетиков в 2017 г. для обезболивания больных с ЗСК составили неинвазивные формы опиоидов в виде ТТС фентамила. Особое внимание обращает на себя то, что вообще не использовались пероральные формы опиоидов, что существенным образом затрудняет контроль боли, создавая необходимость в установке венозного доступа, увеличивая возможность инфицирования пациента с ЗСК и создавая дополнительную нагрузку на персонал.

На территории РФ запрещено введение опиоидов в спинальное пространство (например, для проведения спинальной анестезии), несмотря на то, что в мире признана эффективность и безопасность данного метода [14, 15]. При этом эпидуральное и нейроаксиальное введение опиоидов разрешено отечественным законодатель-

ством [8, 16]. По результатам проведенного исследования не зарегистрировано ни одного случая введения опиоидов эпидурально или интракраниально. Отсутствие случаев нейроаксиального или эпидурального введения может быть обусловлено крайне высоким риском инфекционных и геморрагических осложнений у гематологических больных.

Положительным является введение в практику гематологического стационара обезболивание методом контролируемой пациентом анальгезии (КПА) – использовался в 5% в 2017 г. КПА проводят с использованием программируемого шприцевого насоса с настраиваемыми врачом параметрами безопасности: болюс – одномоментное введение анальгетика и локаут – интервал (время блокировки насоса между введениями). КПА наиболее часто в гематологическом стационаре применяется у пациентов в послеоперационном периоде и у больных с тяжелыми болевыми синдромами при первоначальном подборе необходимых доз опиоидов [13]. При последующем переходе на пролонгированные наркотические препараты необходим расчет на эквивалентные дозы. Эквивалентность морфину является установленной (табл. 2), но примерной величиной, так как существуют индивидуальные особенности и разная восприимчивость к веществу. Следовательно, в каждой клинической ситуации необходимо тщательно отслеживать состояние пациента при смене опиоида и способа его введения. В случае развития побочных эффектов рекомендуется снижение дозы и добавление адьювантного препарата. В ситуациях, когда это неэффективно, возможна ротация опиоида в соответствии с дозами конверсии эквивалентности (табл. 2); при этом доза нового опиоида уменьшается на 20–25% из-за неполной перекрестной толерантности. Расчеты доз при ротации с одного опиоида на другой проводятся через пересчет на морфин пероральный. Подбор эффективной обезболивающей дозы проводится только с морфином короткого действия. После этого пациенту может быть назначен наркотический препарат пролонгированного действия. При этом морфин короткого действия можно использовать для купирования «прорывной» боли на фоне приема морфина пролонгированного [8]. Согласно проведенному исследованию, ротация опиоидов проводилась в 22% случаев. В 7,4% осуществлялся переход с короткодействующего опиоида на наркотический препарат длительного действия. В 3,7% наблюдалось несоответствие рекомендациям и назначение на первом этапе наркотического анальгетика длительного действия.

Назначение опиоидов у пациентов с заболеваниями системы крови

ТАБЛИЦА 2

НАРКОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, РАЗРЕШЕННЫЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ РФ,
С УКАЗАНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, ПРИМЕРНОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ МОРФИНУ,
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ, БИОДОСТУПНОСТИ

TABLE 2

DRUGS ALLOWED FOR USE IN THE TERRITORY OF THE RUSSIAN FEDERATION, INDICATING THE DOSAGE FORM,
THE APPROXIMATE EQUIVALENCE OF MORPHINE, DURATION OF ACTION, BIOAVAILABILITY

| МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ ЛС | ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ | ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА | ПРИМЕРНАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ МОРФИНУ | ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ | Биодоступность |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| ФЕНТАНИЛ | ДЮРОГЕЗИК МАТРИКС | ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА (ТТС) | 150 | 72 ч | 90% |
| | ЛУНАЛДИН | СУБЛИНГВАЛЬНЫЕ ТАБЛЕТИРОВАННАЯ ФОРМА | 150 | 30–60 мин | 60% |
| | ФЕНДИВИЯ | ТТС | 150 | | 90% |
| | ФЕНТАДОЛ МАТРИКС | ТТС | 150 | | 90% |
| | ФЕНТАДОЛ РЕЗЕРВУАР | ТТС | 150 | | 90% |
| | ФЕНТАНИЛ | РАСТВОР ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ | 150 | | 90% |
| МОРФИН | МОРФИНА СУЛЬФАТ | КАПСУЛЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ | 1 | 3–6 ч | 33% |
| | МСТ Континус | ТАБЛЕТКИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ | 1 | | 33% |
| | МОРФИН | РАСТВОР ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ | 1 | | 100% |
| МОРФИНА ГИДРОХЛОРИД + КОДЕИН + НОСКАПИН + ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД + ТЕБАИН | Омнопон | РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ | 7,5 | 4–5 ч | 80% |
| ТРИМЕПЕРИДИН | ПРОМЕДОЛ | ТАБЛЕТИРОВАННАЯ ФОРМА РАСТВОР ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ | | | |
| Пропионилфенил- этоксиэтилпиперидин | ПРОСИДОЛ | ТАБЛЕТИРОВАННАЯ ФОРМА (защечная) | | | |
| БУПРЕНОРФИН | ТРАНСТЕК | ТТС | 60 | 72 ч | |
| | Бупранал | РАСТВОР ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ | 60 | | |
| Дигидрокодеин | ДГК Континус | ТАБЛЕТКИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ | 1/10 | | |
| НАЛОКСОН + Оксикодон | ТАРГИН | ТАБЛЕТКИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ | 1,5–2 | 3–4 ч | 60–87% |

Организация индивидуального подхода в назначении опиоидов – выбора анальгетика, подбора доз, ротации опиоидов, соблюдения последовательности назначения – играет ключевую роль в терапии наркотическими анальгетиками, так как позволяет уменьшить или нивелировать побочное действие препаратов. По данным литературы, примерно 50% больных, получающих опиоиды, страдают от их побочных эффектов, а в 20% случаев это приводит к прекращению терапии [7]. Помимо наиболее известных, таких как сонливость, тошнота, зуд, сухость во рту, замедление перистальтики кишечника, угнетение дыхания, нестабильность гемодинамики (артериальная гипотензия, брадикардия), задержка мочеиспускания, существенное значение у больных с ЗСК имеют иммуносупрессия, эндокринологические нарушения, антиноцицепция.

Доказано, что иммунная, эндокринная и нервная системы организма взаимосвязаны. Опиоидные пептиды продуцируются в организме синовиальными клетками, тучными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами и моноцитами, миграирующими в места повреждения [17]. Введение экзогенных опиоидов способно ослаблять выработку собственных опиоидов путем воздействия на иммунную и нервную системы организма. Так, в ряде исследований показано, что наркомания характеризуется угнетением Т-клеточного звена иммунитета и активацией гуморального звена иммунитета, а также высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов [18]. Развивающийся вторичный иммунодефицит характеризуется уменьшением относительного уровня Т-хеллеров и угнетением функциональной активности лимфоцитов, изменяются такие функции Т-клеток, как пролиферация, гиперчувствительность замедленного типа, снижается функция NK-клеток [19]. Помимо этих эффектов, опиаты могут опосредованно влиять на клетки иммунной системы – через действие на клетки ЦНС, активируя нейроэндокринную систему с последующим увеличением в сыворотке крови уровня глюкокортикоидов. Данные нарушения приводят к формированию повышенной чувствительности пациентов, употребляющих опиоиды, к бактериальным и вирусным инфекциям. Доказано активирующее влияние морфина на процессы апоптоза макрофагов в экспериментальных условиях (при длительном введении крысам морфина) [20]. В эксперименте также показано, что длительное введение мышам морфина способствовало увеличению у них продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , интерферона- γ) и оказывало супрессивное влия-

ние на продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-10) [21]; Эксперименты *in vitro* показали, что морфин и другие опиоиды нарушают фагоцитарную и хемотаксическую функцию нейтрофилов и моноцитов, В и Т-лимфоцитов и увеличивают апоптоз лимфоцитов и фагоцитов [22]. Пациенты с гемобластозами при проведении цитостатической терапии в 80% случаев страдают инфекционными осложнениями. Нарушение у них иммунного статуса, как правило, обусловлено нейтропенией, нарушением клеточного и гуморального иммунитета, повреждением слизистой ЖКТ, наличием центрального венозного катетера [11]. Дополнительная иммуносупрессия, которую могут превносить опиоиды, является существенным и крайне нежелательным явлением в данной ситуации. В связи с этим использование опиоидов у гематологических пациентов должно быть тщательно контролируемым. При этом необходимо также помнить, что сам болезненный стимул связан с иммуносупрессией, обусловленной в первую очередь высвобождением кортизола. У пациентов в послеоперационном периоде значительно снижен клеточно-опосредованный иммунитет, пролиферативная активность лимфоцитов и баланс Т-лимфоцитов [23].

Отдельное внимание при анальгезии наркотическими препаратами следует уделять состоянию эндокринной системы. При длительном приеме наблюдается связанный с опиоидом андрогенный дефицит (*opioid associated androgen deficiency*, OPIAD), обусловленный снижением уровней гонадотропинов (фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон, ЛГ), что приводит к неадекватному синтезу половых гормонов, в частности тестостерона [24]. Низкий уровень тестостерона приводит к снижению формирования мышечной массы и костной минерализации, остеопорозу, анемии. После лечения опиоидами отмечались нарушения менструального цикла, в том числе аменорея, олигоменорея, бесплодие [25]. Доказано, что прием опиатов в допубертатном периоде замедляет половое созревание [26]. Повышенный риск перелома костей у пациентов, принимающих опиоиды, также обусловлен ингибированием остеобластов, снижением синтеза остеокальцина, увеличением паратиреоидного гормона. Учитывая эти особенности, с особой осторожностью необходимо относиться к длительному приему опиоидов пациентами с множественной миеломой. Первыми симптомами данного заболевания являются боли в костях, обусловленные увеличением резорбции костной ткани, связанной с инфильтрацией миеломными

O.K. Levchenko¹,
E.A. Berseneva²,
V.G. Savchenko¹

¹National Research Center
for hematology, Moscow, Russia

²Center for Higher and Secondary
Education of the National Public
Health Research "Institute named
after N.A. Semashko"

The purpose of the study was to determine the prevalence of opioid use in patients of the hematological hospital, identify the reasons for their appointment, the nomenclature, and distribute the narcotic drugs for nosology.

Materials and methods. A one-step, retrospective analysis of 335 case histories of patients with blood system diseases, observed in the National Research Center for hematology in 2017 was performed.

The conclusion. The use of opioids in hematological diseases is common and necessary. The management of efficacy and safety of opioids in patients with blood system diseases should be carefully organized and optimized.

DOI: 10.25731/RASP.2018.03.020

Keywords:
pain, opioids, blood system diseases.

Contact:
O.K. Levchenko;
levchenkokp@rambler.ru

клетками, повышением активности остеокластов, которые разрушают кость вокруг опухолевых клеток. При этом отмечается снижение восстановительной способности остеобластов [11]. В такой ситуации назначение опиоидов, которые могут усиливать остеодеструктивный процесс, должно быть особенно строго обоснованным и кратковременным.

Тolerантность к высоким дозам опиоидов, по-видимому, развивается быстрее, чем толерантность к респираторной депрессии [27]. Это делает использование опиоидов опасным, так как эскалация, необходимая для поддержания анальгетической эффективности, может увеличить риск передозировки и потенциальный риск зависимости. Необходимо отметить, что на протяжении многих лет ошибочно полагали, что боль защищает от развития зависимости к опиоидным препаратам. В настоящее время доказано, что пациенты, страдающие острой или хронической болью, становятся потенциально зависимыми от их опиоидных обезболивающих препаратов [28]. По данным британского исследования [29], около 4–6% пациентов, испытывающих зависимость от опиоидов, в последующем переходят на прием запрещенных наркотических препаратов, например, героина.

Таким образом, анализ использования опиоидов у пациентов с ЗСК показал, что использование опиоидов у данной категории пациентов актуально и имеет свои особенности. С целью преодоления сложностей назначения опиоидов, контроля эффективности и безопасности, особенностей использования путей введения, применения подбора доз и ротации целесообразно обучение специалистов и создание противоболевой помощи, осуществляющей ведение документации, отражающей всю историю назначения опиоидов, а также результаты лабораторно-инструментальных данных, раскрывающих генез болевого синдрома, возможные признаки передозировки наркотических анальгетиков [30]. На различных этапах терапии (повторная оценка через 1–4 нед) необходимо обсуждать с пациентом риски долгосрочной терапии опиоидами, а также возможность снижения дозы и перехода на ненаркотические препараты и нефармакологические методы. Продолжительность приема опиоидов должна быть настолько короткой, насколько это возможно. Сочетание опиоидов с седативными, снотворными средствами, такими как бензодиазепины, увеличивает риск передозировки, поэтому необходимо тщательно проанализировать, какие другие препараты принимает пациент. Учитывая возможные побочные эффекты, обусловленные влиянием наркотических анальгетиков на эндокринную систему, необходимо проводить мониторинг артериального давления, водно-электролитного баланса, уровня гликемии, лютеинизирующего гормона, ФСГ, тестостерона, кортизола, адренокортикотропного гормона, проводить денситометрию. В настоящее время не существует общепринятых стандартов для лечения индуцированной опиоидами эндокринной дисфункции. Наиболее оптимальным представляется постепенная отмена препарата и контроль эндокринной дисфункции [31, 32].

Заключение

Таким образом, опиоиды являются востребованными анальгетиками среди пациентов с ЗСК. Необходимо уделять большое внимание расширению номенклатуры опиоидов в гематологическом стациона-

ре, оптимизации путей введения, сроков использования, своевременной ротации опиоидов, контролю за специфическими побочными эффектами. Адекватному назначению и управлению наркотическими препаратами необходимо обучать специалистов. Проводя регулярный контроль за состоянием пациента, обучая его своевременно реагировать на возникновение каких-либо изменений, проводя

щательный документальный сбор информации относительно эффективности и наступления побочных явлений, возможно избежать негативных последствий и передозировки.

Конфликт интересов и источники финансирования отсутствуют.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Enting R.H., van der Rijt C.C., Wilms E.B., et al. Treatment of pain in cancer with systemically administered opioids. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 19; 145(20): 950–4.
2. Niscola P., Scaramucci L., Romani C. et al. Opioids in pain management of blood-related malignancies *Ann Hematol* 2006; 85: 489.
3. Witkop M., Lambing A., Divine G. et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia* 2011; 18(3): 115–119.
4. Левченко О.К., Шулутко Е.М. Зоренко В.Ю., Галстян Г.М. Особенности болевого синдрома у пациентов с гемофилией. *Терапевтический архив* 2016; 88(7): 84–88.
5. Stalfelt A.M., Brodin H., Pettersson S., Eklöf A. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML). A study on bleeding, infection and pain. *Leuk Res.* 2003 Jun; 27(6): 481–8.
6. Poulos A.R., Gertz M.A., Pankratz V.S., Post-White J. Pain, mood disturbance, and quality of life in patients with multiple myeloma. *Oncol Nurs Forum.* 2001 Aug; 28(7): 1163–71.
7. Ионова Т.И. Актуальные вопросы исследования качества жизни в онкогематологии. *Бюллетень СО РАМН.* 2013. № 1.
8. Падалкин В.П., Николаева Н.М., Невзорова Д.В., Савва Н.Н. Информационные материалы по вопросам медицинского применения наркотических средств, психотропных веществ и других препаратов, подлежащих предметно-количественному учету. М.: ИД «АБВ-пресс», 2017. 228 с.
9. AMCP Partnership Forum. Proceedings of the AMCP Partnership Forum: Breaking the Link Between Pain Management and Opioid Use Disorder. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015 Dec; 21(12): 1116–22.
10. J Pain Palliat Care Pharmacother. Opioid overdoses in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department Health. 2012; 26(1): 44–7. doi: 10.3109/15360288.2011.653875.
11. Менделеева Л.П., Покровская О.С. Протокол диагностики и лечения множественной миеломы. В кн.: Савченко В.Г. (ред.) Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012: 515–579.
12. Левченко О.К., Буланов А.Ю., Шулутко Е.М., Городецкий В.М. Ранние маркеры и профилактика пост-
1. Enting R.H., van der Rijt C.C., Wilms E.B., et al. Treatment of pain in cancer with systemically administered opioids. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 19; 145(20): 950–4.
2. Niscola P., Scaramucci L., Romani C. et al. Opioids in pain management of blood-related malignancies *Ann Hematol* 2006; 85: 489.
3. Witkop M., Lambing A., Divine G. et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia* 2011; 18(3): 115–119.
4. Levchenko O.K., Shulutko E.M. Zorenko V.YU., Galstyan G.M. [Features of pain in patients with hemophilia]. [Terapevticheskiy arhiv] 2016; 88(7): 84–88 (In Russ.).
5. Stalfelt A.M., Brodin H., Pettersson S., Eklöf A. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML). A study on bleeding, infection and pain. *Leuk Res.* 2003 Jun; 27(6): 481–8.
6. Poulos A.R., Gertz M.A., Pankratz V.S., Post-White J. Pain, mood disturbance, and quality of life in patients with multiple myeloma. *Oncol Nurs Forum.* 2001 Aug; 28(7): 1163–71.
7. Ionova T.I. [Topical issues of quality of life research in oncohematology]. [Byulleten' SO RAMN]. 2013; 1 (In Russ.).
8. Padalkin V.P., Nikolaeva N.M., Nevzorova D.V., Savva N.N. Information materials on the medical use of narcotic drugs, psychotropic substances and other drugs subject to subject-quantitative accounting. M.: ID «ABV-press», 2017. 228 s (In Russ.).
9. AMCP Partnership Forum. Proceedings of the AMCP Partnership Forum: Breaking the Link Between Pain Management and Opioid Use Disorder. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015 Dec; 21(12): 1116–22.
10. J Pain Palliat Care Pharmacother. Opioid overdoses in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department Health. 2012; 26(1): 44–7. doi: 10.3109/15360288.2011.653875.
11. Mendeleeva L.P., Pokrovskaya O.S. [Protokol diagnostiki i lecheniya mnogozhestvennoj mielomy]. V kn.: Savchenko V.G. (red.) [Programmnoe lechenie zabolевaniy sistemy krovi: sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zabolevaniy sistemy krovi]. [Software treatment of diseases of the blood system: a collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system]. Pod red. V.G. Savchenko. M.: Praktika, 2012: 515–579 (In Russ.).
12. Levchenko O.K., Bulanov A.YU., Shulutko E.M., Gorodeckij V.M. [Early markers and prevention of post-puncture

REFERENCES

1. Enting R.H., van der Rijt C.C., Wilms E.B., et al. Treatment of pain in cancer with systemically administered opioids. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 19; 145(20): 950–4.
2. Niscola P., Scaramucci L., Romani C. et al. Opioids in pain management of blood-related malignancies *Ann Hematol* 2006; 85: 489.
3. Witkop M., Lambing A., Divine G. et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia* 2011; 18(3): 115–119.
4. Levchenko O.K., Shulutko E.M. Zorenko V.YU., Galstyan G.M. [Features of pain in patients with hemophilia]. [Terapevticheskiy arhiv] 2016; 88(7): 84–88 (In Russ.).
5. Stalfelt A.M., Brodin H., Pettersson S., Eklöf A. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML). A study on bleeding, infection and pain. *Leuk Res.* 2003 Jun; 27(6): 481–8.
6. Poulos A.R., Gertz M.A., Pankratz V.S., Post-White J. Pain, mood disturbance, and quality of life in patients with multiple myeloma. *Oncol Nurs Forum.* 2001 Aug; 28(7): 1163–71.
7. Ionova T.I. [Topical issues of quality of life research in oncohematology]. [Byulleten' SO RAMN]. 2013; 1 (In Russ.).
8. Padalkin V.P., Nikolaeva N.M., Nevzorova D.V., Savva N.N. Information materials on the medical use of narcotic drugs, psychotropic substances and other drugs subject to subject-quantitative accounting. M.: ID «ABV-press», 2017. 228 s (In Russ.).
9. AMCP Partnership Forum. Proceedings of the AMCP Partnership Forum: Breaking the Link Between Pain Management and Opioid Use Disorder. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015 Dec; 21(12): 1116–22.
10. J Pain Palliat Care Pharmacother. Opioid overdoses in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department Health. 2012; 26(1): 44–7. doi: 10.3109/15360288.2011.653875.
11. Mendeleeva L.P., Pokrovskaya O.S. [Protokol diagnostiki i lecheniya mnogozhestvennoj mielomy]. V kn.: Savchenko V.G. (red.) [Programmnoe lechenie zabolеваний sistemy krovi: sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zabolevaniy sistemy krovi]. [Software treatment of diseases of the blood system: a collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system]. Pod red. V.G. Savchenko. M.: Praktika, 2012: 515–579 (In Russ.).
12. Levchenko O.K., Bulanov A.YU., Shulutko E.M., Gorodeckij V.M. [Early markers and prevention of post-puncture

Назначение опиоидов у пациентов с заболеваниями системы крови

- пункционного синдрома у доноров костного мозга при спинальной и спинально-эпидуральной анестезии. Гематология и трансфузиология. 2012; 57(3): 58.
13. Niscola P., Scaramucci L., Romani C. et al. Opioids in pain management of blood-related malignancies Ann Hematol 2006; 85: 489.
 14. Meylan N., Elia N., Lysakowski C., Tramer M.R. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. Br. J. Anaesth. 2009; 102 (2): 156–67.
 15. Gehling M., Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. Anaesthesia. 2009; 64 (6): 643–51.
 16. Тимербаев В.Х., Генов П.Г., Смирнова О.В. Интрапекальное введение опиоидов – ситуация в мире и в России // Анестезиология и реаниматология. 2015; 3: 70–75.
 17. Stein C, Pfluger M, Yassouridis A et al. No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. J Clin Invest, 1996; 98: 793–799.
 18. Singhal P., Kapasi A., Reddy K., Franki N. Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway. Adv Exp Med Biol, 2002; 493: 127–135.
 19. Singhal P.C., Sharma P., Kapasi A.A. et al. Morphine enhances macrophage apoptosis. J Immunol, 1998; 160: 1886–1893.
 20. Bhat R.S., Bhaskaran M., Mongia A., et al. Morphine-induced macrophage apoptosis: oxidative stress and strategies for modulation. J Leukoc Biol. 2004 Jun; 75(6): 1131–8. Epub 2004 Mar 23.
 21. Grimm M.C., Ben-Baruch A., Taub D.D., et al. Opiate inhibition of chemokine-induced chemotaxis. Ann NY Acad Sci. 1998 May 1; 840: 9–20.
 22. Singhal P., Kapasi A., Reddy K., Franki N. Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway. Adv Exp Med Biol, 2002; 493: 127–135.
 23. Sista F., Schietroma M., Santis G.D., et al. Systemic inflammation and immune response after laparotomy vs laparoscopy in patients with acute cholecystitis, complicated by peritonitis. World J Gastrointest Surg. 2013 Apr 27; 5(4): 73–82. doi: 10.4240/wjgs.v5.i4.73.
 24. O'Rourke T.K., Wosnitzer M.S. Opioid-Induced Androgen Deficiency (OPIAD): Diagnosis, Management, and Literature Review. Curr Urol Rep. 2016 Oct; 17(10): 76.
 25. Ajo R., Segura A., Mira L., et al. The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPIAD). Aging Male. 2017 Mar; 20(1):1–8. doi: 10.1080/13685538.2016.1185408. Epub 2016 Oct 18.
 26. Daniell H.W. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of non-malignant pain. J Pain 2008; 9(1): 28–36.
 27. Hill R., Lyndon A., Withey S., et al. Ethanol reversal of tolerance to the respiratory depressant effects of morphine. Neuropsychopharmacology 2016; 41(3): 762–73.
 - syndrome in bone marrow donors with spinal and spinal epidural anesthesia]. Гематология и трансфузиология. [Hematology and transfusiology]. 2012; 57(3): 58 (In Russ.).
 13. Niscola P., Scaramucci L., Romani C. et al. Opioids in pain management of blood-related malignancies Ann Hematol 2006; 85: 489.
 14. Meylan N., Elia N., Lysakowski C., Tramer M.R. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. Br. J. Anaesth. 2009; 102 (2): 156–67.
 15. Gehling M., Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. Anaesthesia. 2009; 64 (6): 643–51.
 16. Timerbaev V.H., Genov P.G., Smirnova O.V. Intrathecal injection of opioids – situation in the world and in Russia. Anestesiologiya i reanimatologiya. 2015; 3: 70–75 (In Russ.).
 17. Stein C, Pfluger M, Yassouridis A et al. No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. J Clin Invest, 1996; 98: 793–799.
 18. Singhal P., Kapasi A., Reddy K., Franki N. Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway. Adv Exp Med Biol, 2002; 493: 127–135.
 19. Singhal P.C., Sharma P., Kapasi A.A. et al. Morphine enhances macrophage apoptosis. J Immunol, 1998; 160: 1886–1893.
 20. Bhat R.S., Bhaskaran M., Mongia A., et al. Morphine-induced macrophage apoptosis: oxidative stress and strategies for modulation. J Leukoc Biol. 2004 Jun; 75(6): 1131–8. Epub 2004 Mar 23.
 21. Grimm M.C., Ben-Baruch A., Taub D.D., et al. Opiate inhibition of chemokine-induced chemotaxis. Ann NY Acad Sci. 1998 May 1; 840: 9–20.
 22. Singhal P., Kapasi A., Reddy K., Franki N. Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway. Adv Exp Med Biol, 2002; 493: 127–135.
 23. Sista F., Schietroma M., Santis G.D., et al. Systemic inflammation and immune response after laparotomy vs laparoscopy in patients with acute cholecystitis, complicated by peritonitis. World J Gastrointest Surg. 2013 Apr 27; 5(4): 73–82. doi: 10.4240/wjgs.v5.i4.73.
 24. O'Rourke T.K., Wosnitzer M.S. Opioid-Induced Androgen Deficiency (OPIAD): Diagnosis, Management, and Literature Review. Curr Urol Rep. 2016 Oct; 17(10): 76.
 25. Ajo R., Segura A., Mira L., et al. The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPIAD). Aging Male. 2017 Mar; 20(1):1–8. doi: 10.1080/13685538.2016.1185408. Epub 2016 Oct 18.
 26. Daniell H.W. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of non-malignant pain. J Pain 2008; 9(1): 28–36.
 27. Hill R., Lyndon A., Withey S., et al. Ethanol reversal of tolerance to the respiratory depressant effects of morphine. Neuropsychopharmacology 2016; 41(3): 762–73.

28. Roeckel L.A., Le Coz G.M., Gaveriaux-Ruff C., Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016; 338: 160–82.
29. Compton W.M., Jones C.M., Baldwin G.T. Nonmedical prescription-opioid use and heroin use. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(13): 1296.
30. Volkow N., Benveniste H., McLellan A.T. Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annu Rev Med.* 2018 Jan 29; 69: 451–465. doi: 10.1146/annurev-med-011817-044739. Epub 2017 Oct 13.
31. Radahmadi M., Sharifi M.R., Amini M., Fesharaki M..Effect of the co-administration of glucose with morphine on glucoregulatory hormones and causing of diabetes mellitus in rats. *Adv Biomed Res.* 2016; Feb 8; 5:21. doi: 10.4103/2277-9175.175907. eCollection 2016.
32. Seyfried O., Hester J.Opioids and endocrine dysfunction. *Br J Pain.* 2012 Feb; 6(1): 17–24. doi: 10.1177/2049463712438299.
28. Roeckel L.A., Le Coz G.M., Gaveriaux-Ruff C., Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016; 338: 160–82.
29. Compton W.M., Jones C.M., Baldwin G.T. Nonmedical prescription-opioid use and heroin use. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(13): 1296.
30. Volkow N., Benveniste H., McLellan A.T. Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annu Rev Med.* 2018 Jan 29; 69: 451–465. doi: 10.1146/annurev-med-011817-044739. Epub 2017 Oct 13.
31. Radahmadi M., Sharifi M.R., Amini M., Fesharaki M..Effect of the co-administration of glucose with morphine on glucoregulatory hormones and causing of diabetes mellitus in rats. *Adv Biomed Res.* 2016; Feb 8; 5:21. doi: 10.4103/2277-9175.175907. eCollection 2016.
32. Seyfried O., Hester J.Opioids and endocrine dysfunction. *Br J Pain.* 2012 Feb; 6(1): 17–24. doi: 10.1177/2049463712438299.