

DOI: <https://doi.org/10.17816/RA624003>

История и перспективы применения морфина в клинической практике: обзор литературы

Ю.С. Распопин^{1, 2}, Е.М. Шифман^{3, 4}, Д.А. Феоктистова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

² Краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия;

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Проанализированы различные материалы по лечению острого и хронического болевого синдрома. В обзоре представлены краткие исторические данные открытия и использования морфина начиная с древних времен и до настоящих дней. Морфин остаётся одним из самых распространённых обезболивающих средств в мире, имеет богатейшую историю, насчитывающую более 200 лет. Освещены основные свойства препарата, его фармакокинетика и фармакодинамика, принципы применения. Ни один препарат не оказывал такого влияния на общество, как морфин, благодаря его медицинскому применению в качестве обезболивающего препарата, а также по причине незаконного употребления в качестве наркотического средства, вызывающего привыкание и злоупотребление. В обзор включены основные современные рекомендации по лечению острой и хронической боли, в частности рекомендации Всемирной организации здравоохранения по лечению хронической боли и группы PROSPECT (Procedure-Specific Postoperative Pain Management) по лечению послеоперационной боли при различных оперативных вмешательствах. Описаны виды опиоидов и их клиническое применение, озвучено мнение авторов о современном месте морфина в лечении острого и хронического болевого синдрома.

Ключевые слова: морфин; история; применение.

Как цитировать:

Распопин Ю.С., Шифман Е.М., Феоктистова Д.А. История и перспективы применения морфина в клинической практике: обзор литературы // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2024. Т. 18, № 1. С. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/RA624003>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RA624003>

History and prospects for the use of morphine in clinical practice: literature review

Yurii S. Raspopin^{1, 2}, Efim M. Shifman^{3, 4}, Daria A. Feoktistova¹

¹ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

² Krasnoyarsk Regional Clinical Center Krasnoyarsk of Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russia;

³ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The authors analyzed various studies on acute and chronic pain syndrome treatment. This review provides brief historical data on the discovery and use of morphine from ancient times to present. Morphine remains one of the most common painkillers worldwide and has a rich history dating back more than 200 years. Its basic properties, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and principles of use are discussed. No drug has had such an impact on society as morphine because of its medical use as a pain reliever and its illicit use as a drug of addiction and abuse. This review includes the main modern recommendations for the treatment of acute and chronic pain, particularly from the World Health Organization for the treatment of chronic pain and the Procedure-Specific Postoperative Pain Management (PROSPECT) group for the treatment of postoperative pain in various surgical interventions. The types of opioids and their clinical use are described, and the authors' opinion on the current use of morphine for treating acute and chronic pain syndrome is presented.

Keywords: morphine; history; application.

To cite this article:

Raspopin YuS, Shifman EM, Feoktistova DA. History and prospects for the use of morphine in clinical practice: literature review. *Regional anesthesia and acute pain management*. 2024;18(1):33–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/RA624003>

Received: 28.11.2023

Accepted: 31.01.2024

Published: 29.02.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Морфин со своей многовековой историей остаётся одним из самых распространённых и востребованных анальгетиков в мире. Ещё до открытия Ф.В. Сертюрнером в 1803 году алкалоида морфия история употребления опиума насчитывала более 1000 лет. Ни один препарат не оказывал такого влияния на общество, как морфин, за счёт его применения для обезболивания, а также по причине незаконного использования в качестве наркотического средства, вызывающего привыкание и злоупотребление. Мировой оборот и производство препаратов, получаемых из опиума, ежегодно увеличиваются и оцениваются примерно в 900 тонн в год [1].

Цель работы — кратко осветить историю применения морфина и представить современный взгляд на место его применения в лечении хронического и острого болевого синдрома.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Выполнен поиск статей, опубликованных на английском и русском языке с 01.01.1940 по 15.07.2023 в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Google Scholar, eLibrary. Поисковый запрос включал следующие слова и словосочетания на английском и русском языке: «морфин», «история морфина», «спинальная анестезия морфином», «эпидуральная анестезия морфином», «хроническая боль, морфин», «острая боль, морфин». В процессе поиска обнаружено более 75 тыс. работ, предпочтение отдавали клиническим рекомендациям, систематическим обзорам и метаанализам, историческим очеркам. В итоге проанализирован 31 источник.

ОБСУЖДЕНИЕ

История открытия и применения морфина

История открытия морфия и его производных насчитывает несколько тысяч лет. Упоминания о его применении можно найти в трудах таких выдающихся учёных, как Гомер, Парацельс, Гиппократ, Теофраст и др. Опиум применяли для лечения различных состояний — боли различного происхождения, возбуждения, кашля, кровотечения, диареи и даже простуды, причём как у взрослых, так и у детей, и называли его «растением радости». Швейцарскому врачу Парацельсу приписывают возвращение опиума в Европу в начале 1500-х гг. Он популяризировал опиумную настойку на спирте под названием лауданум (лат. *Laudanum*). Её использовали для лечения таких состояний, как слабость, истощение, бессонница, кашель, диарея и, конечно, боль различного происхождения [2]. Современное открытие морфина связано с именем

немецкого фармацевта Фридриха Вильгельма Сертюрнера, который в 1803 году смог выделить из опиума кристаллическое вещество, которое впоследствии назвал морфием, в честь греческого бога сновидений Морфея, благодаря способности нового вещества вызывать сноподобное состояние [3, 4]. Это был первый алкалоид, выделенный из растений и полученный в чистом виде [5]. Уже в 1806 году молодой фармацевт опубликовал несколько работ о новом веществе, которыми заинтересовался французский химик Гей-Люссак, именно он перевёл эти работы на французский язык, после чего исследования Фридриха Сертюрнера получили общее признание, а сам учёный удостоился докторской степени в Йенском университете в 1817 году [6]. С этого момента начинается более детальное изучение этого алкалоида, открыта и подробно изучена система опиоидных рецепторов и их влияние на организм.

К середине 1800-х гг. морфин начали производить промышленным способом, а с изобретением шприца и иглы использовать его стало проще. Врачи, не имея других способов лечения, регулярно рекомендовали морфин при хронической боли и даже рекламировали его как способ преодоления опиумной зависимости. Примерно в это же время европейские страны начали войну с Китаем, борясь за право импорта опиума [7]. Широкое применение морфин получил во время Гражданской войны 1861 года в США, где лечили раненых солдат, у которых впоследствии возникала зависимость, зачастую приводящая к передозировке и смерти. Общество 1880-х гг. считало злоупотребление морфина больше нравственным недостатком, чем медицинской проблемой. Всё это послужило причиной роста потребления морфина более чем в 3 раза в период с 1870 по 1880 год. В это время учёные искали новые формы обезболивающих препаратов, которые не имели бы нежелательных эффектов морфина в виде привыкания. Так, в 1874 году английский химик Алдер Райт создал героин путём ацетилирования морфина уксусным ангидридом. Долгое время врачи считали, что героин способен вылечить морфиновую зависимость. На деле же оказалось, что он вызывает ещё более сильную зависимость, чем сам морфин [8].

До 1900-х гг. употребление и распространение опиоидных наркотиков не регулировалось. Морфин и опиум можно было легально применять без рецепта врача. Именно поэтому правительства многих стран начали рассматривать нормативные акты, способные ограничить употребление наркотиков. В итоге в 1906 году в США появился закон «О чистых продуктах», больше известный как Закон доктора Уайтли. Он ставил под запрет торговлю фальсифицированными лекарствами с требованием обязательной маркировки наличия таких веществ, как морфин. В 1914 году был принят закон Харрисона, облагавший налогом производство, импорт и сбыт опиоидов. На врачей и фармацевтов, выписывающих лекарства, возложили

ответственность за выдачу опиоидов. Спустя несколько лет, в 1924 году, появился закон, запрещающий любое употребление героина. Всё это привело к значительному снижению потребления морфина и производных опиума [9]. Что касается России, то первый закон под названием «О мерах борьбы с опиокурением» был принят 7 июня 1915 года.

Вместе с открытием морфина происходил поиск механизма его действия. Так, одна из первых статей [10], посвящённая открытию опиоидных рецепторов, относится к 1971 году, где А. Goldstein и соавт., проводя опыты с леворфанолом, предположили наличие опиоидных рецепторов. В 1973 году С.В. Pert и S.H. Snyder опубликовали результаты первого подробного радиоизотопного исследования опиоидных рецепторов с использованием 3Н-наллоксона [11]. Затем последовала серия работ по изучению новых рецепторов, и в 1976 году W.R. Martin и соавт. по результатам исследований *in vivo* на собаках пришли к выводам о существовании нескольких типов опиоидных рецепторов, которые не сразу удалось дифференцировать. Только в 1995 году в ряде исследований были определены первые 3 так называемых классических опиоидных рецептора (μ , δ и κ) и 4-й, относящийся к новому типу рецепторов, ноцицептивному — ORL-1, с обозначением рецепторов как MOR, DOR, KOR и NOR соответственно. Эти рецепторы связаны с G-белком, находящимся на поверхности мембран, с которыми опиоиды взаимодействуют в качестве лиганда. Основная функция связана с регулированием болевых ощущений. Самое большое их распространение отмечают в головном мозге, но также они присутствуют и в спинном мозге, желудочно-кишечном тракте, в меньшей степени — в других органах. При воздействии на μ -, δ - и κ -рецепторы можно добиться анальгетического воздействия на организм, хотя основным считается рецептор μ -типа. К тому же, воздействуя на агонисты μ -рецептора, можно добиться депрессии дыхания и выраженной седации, а стимуляция агонистов κ -рецептора вызывает расстройство психики [12]. Морфин и другие опиоиды, влияя на опиоидные рецепторы, оказывают не только обезболивающий эффект, они также способны увеличивать интенсивность роста и деления клеток, в том числе злокачественных, могут способствовать развитию различных эмоциональных состояний, от депрессии до эйфории, вне зависимости от реального состояния человека, при этом вызывая сильную психическую и физическую зависимость. Кроме того, опиоиды способны снижать аппетит, угнетать лёгочную вентиляцию, подавлять перистальтику желудочно-кишечного тракта и кашлевой рефлекс и др. [12, 13].

Вместе с открытием рецепторов, на которые воздействуют опиаты, одновременно шли разработка и поиск новых синтетических опиоидов, было открыто большое число различных производных морфина и других опиоидных препаратов, которые стали широко применять в лечении болевых синдромов в современной медицине [14].

Виды опиоидов

Выделяют 2 понятия — «опиаты» и «опиоиды», они разграничиваются способом получения. Опиаты — это натуральные производные мака, такие как морфин и кодеин, а опиоиды — все синтетические и натуральные вещества, независимо от их типа воздействия на опиоидные рецепторы, которые, как известно, могут их стимулировать или блокировать. К сожалению, морфин и его производные имеют большое число нежелательных реакций, прежде всего это развитие толерантности, абстиненции, кратковременной эйфории, а при длительном применении — психической и физической зависимости. Именно поэтому в большинстве стран мира ведут строгий учёт опиоидов и ограничивают их применение [15, 16]. Начиная с 2000 гг., всё больше набирает популярность так называемая мультимодальная анальгезия, в основе которой лежит применение различных анальгетиков, схем и путей их введения с целью улучшения качества послеоперационного обезболивания и снижения общей дозы применяемых опиоидов [17]. Однако, несмотря на это, полностью заменить опиоидные анальгетики на сегодняшний день пока не представляется возможным.

Фармакодинамика и фармакокинетика морфина

Область применения морфина связана с его фармакологическими свойствами: это гидрофильный препарат, который связывается с белками, в основном с альбумином, всего на 20–35% [18]. В настоящее время производят различные формы морфина: свечи, таблетки, капсулы (в том числе пролонгированного действия), растворы для инъекций и сиропы для приёма внутрь. Широкое применение получило его введение в спинальное и эпидуральное пространство, благодаря чему сокращается общая доза препарата и, соответственно, уменьшается число нежелательных реакций [19]. Морфин быстро и полностью всасывается при любой форме приёма. При этом действие препарата начинается только через 30–40 мин, это связано с его гидрофильностью, и длится до 5–6 ч. При энтеральном применении морфин сначала проходит через печень, что сопровождается выраженным метаболизмом, поэтому системного кровотока достигает всего лишь около 30% препарата, и, соответственно, это требует более высоких доз по сравнению с парентеральным введением. Метаболизм также активно проходит и в других органах, таких как головной мозг и почки, где он распадается до метаболитов, которые выводятся с мочой и с желчью [20]. В последнее время пероральные формы препарата становятся все более популярными, тем более есть пролонгированные формы. Их действие может продлеваться до 12 ч, что сокращает необходимость более частого приёма препарата.

В настоящее время морфин производят в виде 2 препаратов (водорастворимых солей) — сульфата и гидрохлорида морфина, которые медленно проникают через гематоэнцефалический барьер, твёрдую мозговую оболочку

и в вещество головного и спинного мозга. С этим связаны относительно позднее начало действия препарата (около 30–40 мин), но при этом его длительный анальгетический эффект, который может продлиться до суток (в зависимости от пути и дозы применения препарата) [13]. Представляет интерес липосомальная форма сульфата морфина с замедленным высвобождением, состоящая из микрокапсул с липидными мембранами, внутри которых находится морфин. Такая форма морфина обеспечивает относительно быстрое и пролонгированное действие препарата, продолжительность которого может составлять до суток, а при эпидуральном введении — до 2 сут. При этом она в меньшей степени вызывает нежелательные явления в виде эйфории, угнетения дыхания и моторики желудочно-кишечного тракта [21].

Клиническое применение морфина

Морфин со своей более чем двухсотлетней историей остаётся препаратом выбора или, как говорят, «золотым стандартом» лечения острой и хронической боли и является эталоном, по которому оценивают лекарственные средства.

Анализ данных литературы в медицинской базе данных PubMed показал повышенный интерес к препарату: в настоящее время там можно обнаружить около 70 тыс. публикаций, начиная с 1826 года. Основная направленность публикаций за последние 30 лет — клиническое применение морфина в разных областях медицины для лечения хронической и острой боли.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, большинство развитых стран мира, в том числе и Россия, используют для лечения хронической боли опиоиды. Они служат препаратами выбора, начиная со 2-й ступени, исходя из 3-ступенчатой лестницы обезболивания, при неэффективности неопиоидных препаратов, для лечения умеренной и сильной боли [22]. При этом, как правило, применяют пероральные формы препарата, дозировка которых зависит от таких параметров, как возраст, коморбидность пациента, того, принимался ли препарат ранее и, конечно, удовлетворённость пациента обезболиванием. Существует мнение, что парентеральное введение анальгетиков, в том числе морфина, является предпочтительным, а переход на пероральный приём происходит только через несколько суток. Эффективность раннего начала приема пероральных форм морфина доказана рядом публикаций, говорящих, что пероральная аналгезия сравнима с парентеральной и при этом имеет ряд преимуществ. Прежде всего, это простой технологичный метод доставки препарата, он неинвазивный, экономичный, позволяющий снизить нагрузку на медицинский персонал [22–24]. Тем не менее в зависимости от ситуации, применяют разные пути доставки опиоидов при лечении хронической боли. Так, интратекальная лекарственная терапия является эффективным вариантом лечения пациентов

с хронической болью злокачественного или доброкачественного происхождения с установленным профилем безопасности и меньшим числом нежелательных реакций по сравнению с пероральными или парентеральными обезболивающими препаратами [19]. В рекомендациях Консенсусной конференции по полианальгетикам 2016 года [25] морфин и зиконотид рекомендованы в качестве 1-й линии терапии при локализованной и диффузной хронической онкологической боли и боли другой этиологии. По существу, это 2 препарата, одобренные FDA (U.S. Food and Drug Administration) для интратекального лечения хронической боли в качестве монотерапии. Недавний систематический обзор [26] подтвердил эффективность интратекального применения морфина для лечения неонкологической боли. В качестве примера можно привести рандомизированное клиническое исследование по лечению трудноизлечимой постгерпетической невралгии эпидуральным введением морфина или гидроморфона, где эффективность продемонстрирована в обеих группах наблюдения [27].

Не менее важна роль морфина и в лечении острого болевого синдрома, в частности в обезболивании раннего послеоперационного периода. Группа PROSPECT (Procedure-Specific Postoperative Pain Management), созданная Европейским обществом региональной анестезии и лечения боли в 2002 году, состоящая из хирургов и анестезиологов, выпускает целенаправленные рекомендации по управлению послеоперационной болью при различных оперативных вмешательствах [23]. Эти руководства основаны на рандомизированных клинических исследованиях и систематических обзорах, имеют высокую доказательную базу и охватывают 20 хирургических процедур. В большинстве крупных оперативных вмешательств морфин и другие опиоиды показаны для лечения прорывной боли. Могут использоваться различные схемы применения препаратов, начиная с плановых назначений, контролируемой пациентом аналгезии и в качестве адъювантов при регионарных методах обезболивания, а также при таких обширных травматических абдоминальных вмешательствах, как операция кесарева сечения, гинекологические операции, в том числе и у пациентов со злокачественными новообразованиями, операции на печени и на позвоночнике. Так, в акушерстве, где до 90% случаев анестезий составляют спинномозговые, имеется большое число рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, где показано, что интратекальное введение морфина является наиболее предпочтительным методом обезболивания раннего послеоперационного периода с высоким уровнем доказательности и достоверности [28]. Такой вариант применения морфина имеет значительные преимущества перед системным введением опиоидов. Самое главное — это уменьшение общей дозы опиоидов, соответственно, снижается риск возникновения нежелательных явлений, при этом

не страдает качество обезболивания [2]. Интратекальное применение морфина уже длительное время остаётся «золотым стандартом» обезболивания для лечения как хронической, так и острой боли [29–31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя более чем двухвековой опыт применения морфина, складывается впечатление, что именно интратекальное его введение является наиболее эффективным и достаточно безопасным методом лечения острого и хронического болевого синдрома. Используя оптимальные дозы опиоида, можно добиться адекватного профиля обезболивания с минимальными нежелательными реакциями. К сожалению, в России на данный момент отсутствуют доступные препараты морфина для субарахноидального введения. ФГУП «Московский эндокринный завод», выпускающий раствор морфина гидрохлорида, в инструкции к применению препарата ограничивает его применение интратекально, при этом с недавнего времени стало возможно вводить морфин эпидурально. Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов проводит работу по возможности включения в инструкцию по применению морфина гидрохлорида интратекальный путь введения и производство ампул с дозами, адаптированными для регионарных методов анальгезии. В ответ ФГУП «Московский эндокринный завод» планирует провести многоцентровое открытое рандомизированное

клиническое исследование в 5 крупных многопрофильных стационарах на пациентах общехирургического профиля, которое, как предполагается, подтвердит эффективность и безопасность интратекального применения препарата. Исследование рассчитано на год, начало было запланировано на ноябрь 2023 года, поэтому существует надежда, что уже к концу 2024 года в России появится возможность интратекального применения морфина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Не указан.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Ю.С. Распопин — анализ данных литературы, написание текста статьи; Е.М. Шифман — анализ данных литературы, написание текста статьи; Д.А. Феоктистова — анализ данных литературы.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author's contribution. Yu.S. Raspopin — analysis of literature data, writing the text of the article; E.M. Shifman — analysis of literature data, writing the text of the article; D.A. Feoktistova — analysis of literature data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Turnaturi R., Piana S., Spoto S., et al. From Plant to Chemistry: Sources of Active Opioid Antinociceptive Principles for Medicinal Chemistry and Drug Design // *Molecules*. 2023. Vol. 28, N 20. P. 7089. doi: 10.3390/molecules28207089
2. Tang J., Churilov L., Tan C.O., et al. Intrathecal morphine is associated with reduction in postoperative opioid requirements and improvement in postoperative analgesia in patients undergoing open liver resection // *BMC Anesthesiol*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 207. doi: 10.1186/s12871-020-01113-8
3. Sertürner F.W.A. Brockhaus Enzyklopädie. Mannheim: Wissen Media Verlag, 2009.
4. Klockgether-Radke A.P. F.W. Sertürner und die Entdeckung des Morphins — 200 Jahre Schmerztherapie mit Opioiden // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2002. Vol. 37, N 5. P. 244–249. doi: 10.1055/s-2002-30132
5. Wicks C., Hudlicky T., Rinner U. Morphine alkaloids: History, biology, and synthesis // *Alkaloids Chem Biol*. 2021. N 86. P. 145–342. doi: 10.1016/bs.alkal.2021.04.001
6. Jurna I. Sertürner und Morphin — eine historische Vignette // *Schmerz*. 2003. Vol. 17, N 4. P. 280–283. doi: 10.1007/s00482-003-0220-3
7. Manske R.H.F., Holmes H.L., editors. The alkaloids: chemistry and physiology. New York: Elsevier, 2014.
8. Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Сарманаева Р.Р. Опиоидные анальгетики для терапии хронической боли у онкологических больных в России. История вопроса и перспективы // *Анестезиология и реаниматология*. 2015. Т. 60, № 1. С. 19–25. EDN: TTCHNZ
9. Bulletin on Narcotics: A Century of International Drug Control United Nations Publications. Vienna: United Nations, 2010.
10. Goldstein A., Lowney L.I., Pal B.K. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971. Vol. 68, N 8. P. 1742–1747. doi: 10.1073/pnas.68.8.1742
11. Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue // *Science*. 1973. Vol. 179, N 4077. P. 1011–1014. doi: 10.1126/science.179.4077.1011
12. Davis M.P., Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration // *Support Care Cancer*. 2001. Vol. 9. P. 73–83. doi: 10.1007/s005200000180
13. Rezaei M., Naghavi M.R., Hosseinzadeh A., et al. Spatiotemporal oscillations of morphinan alkaloids in opium poppy // *J Biosci*. 2018. Vol. 43, N 2. P. 391–405.
14. Rinner U., Hudlicky T. Synthesis of morphine alkaloids and derivatives // *Top Curr Chem*. 2012. N 309. P. 33–66. doi: 10.1007/128_2011_133
15. Jacobsen L.S., Olsen A.K., Sjøgren P., Jensen N.H. Morfininduceret hyperalgesi, allodyn og myoklonus — nye morfinbivirkninger? // *Ugeskr Laeger*. 1995. Vol. 157, N 23. P. 3307–3310.

16. Vanegas G., Ripamonti C., Sbanotto A., De Conno F. Side effects of morphine administration in cancer patients // *Cancer Nurs.* 1998. Vol. 21, N 4. P. 289–297. doi: 10.1097/00002820-199808000-00011

17. O'Neill A., Lirk P. Multimodal Analgesia // *Anesthesiol Clin.* 2022. Vol. 40, N 3. P. 455–468. doi: 10.1016/j.anclin.2022.04.002

18. PROSPECT [Internet]. ESRA Europe; 2002–2024. Режим доступа: <https://esraeurope.org/pain-management/>. Дата обращения: 04.02.2024.

19. Chalil A., Staudt M.D., Harland T.A., et al. A safety review of approved intrathecal analgesics for chronic pain management // *Expert Opin Drug Saf.* 2021. Vol. 20, N 4. P. 439–451. doi: 10.1080/14740338.2021.1889513

20. Laux-Biehlmann A., Mouheiche J., Vérièpe J., Goumon Y. Endogenous morphine and its metabolites in mammals: history, synthesis, localization and perspectives // *Neuroscience.* 2013. N 233. P. 95–117. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.013

21. Morphine Liposomal — SkyePharma: C0401, D0401, morphine — DepoFoam, SKY 0401 // *Drugs R D.* 2003. Vol. 4, N 6. P. 373–375. doi: 10.2165/00126839-200304060-00009

22. Cooper T.E., Chen J., Wiffen P.J., et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 5, N 5. CD011669. doi: 10.1002/14651858.CD011669.pub2

23. Hanks G.W. Morphine pharmacokinetics and analgesia after oral administration // *Postgrad Med J.* 1991. Vol. 67, Suppl. 2. P. S60–S63.

24. Kullmann T., Sipőcz I., Csikós Á., Pintér T. Új lehetőség a daganatos fájdalom csillapításában Magyarországon: rövid hatású major analgetikumok // *Orv Hetil.* 2015. Vol. 156, N 25. P. 1003–1006. doi: 10.1556/650.2015.30171

25. Deer T.R., Pope J.E., Hayek S.M., et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug

Infusion Systems Best Practices and Guidelines // *Neuromodulation.* 2017. Vol. 20, N 2. P. 96–132. doi: 10.1111/ner.12538. Erratum in: *Neuromodulation.* 2017. Vol. 20, N 4. P. 405–406.

26. Deer T.R., Pope J.E., Hanes M.C., McDowell G.C. Intrathecal Therapy for Chronic Pain: A Review of Morphine and Ziconotide as Firstline Options // *Pain Med.* 2019. Vol. 20, N 4. P. 784–798. doi: 10.1093/pm/pny132

27. Yiping S., Jiayi S., Guang H., et al. The efficacy and safety of epidural morphine / hydromorphone in the treatment of intractable postherpetic neuralgia: A single-center, double-blinded, randomized controlled, prospective, and non-inferiority study // *Front Pharmacol.* 2022. N 13. P. 1051357. doi: 10.3389/fphar.2022.1051357

28. Tang C.Y., Tu Y.K., Kao M.C., et al. Effects of opioids administered via intravenous or epidural patient-controlled analgesia after caesarean section: A network meta-analysis of randomised controlled trials // *EclinicalMedicine.* 2022. N 56. P. 101787. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101787

29. Roofthoof E., Joshi G.P., Rawal N., et al. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations // *Anaesthesia.* 2021. Vol. 76, N 5. P. 665–680. doi: 10.1111/anae.15339

30. Yen D., Turner K., Mark D. Is a single low dose of intrathecal morphine a useful adjunct to patient-controlled analgesia for postoperative pain control following lumbar spine surgery? A preliminary report // *Pain Res Manag.* 2015. Vol. 20, N 3. P. 129–132. doi: 10.1155/2015/761390

31. Bang Y.J., Lee E.K., Kim C.S., et al. The Effect of Intrathecal Morphine on Postoperative Opioid Consumption in Patients Undergoing Abdominal Surgery for Gynecologic Malignancy: A Randomized Sham-Controlled Trial // *Anesth Analg.* 2023. Vol. 137, N 3. P. 525–533. doi: 10.1213/ANE.0000000000006358

REFERENCES

- Turnaturi R, Piana S, Spoto S, et al. From Plant to Chemistry: Sources of Active Opioid Antinociceptive Principles for Medicinal Chemistry and Drug Design. *Molecules.* 2023;28(20):7089. doi: 10.3390/molecules28207089
- Tang J, Churilov L, Tan CO, et al. Intrathecal morphine is associated with reduction in postoperative opioid requirements and improvement in postoperative analgesia in patients undergoing open liver resection. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):207. doi: 10.1186/s12871-020-01113-8
- Sertürner FWA. *Brockhaus Encyclopedia.* Mannheim: Wissen Media Verlag; 2009. (In German)
- Klockgether-Radke AP. F.W. Sertürner and the discovery of morphine. 200 years of pain therapy with opioids. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2002;37(5):244–249. (In German). doi: 10.1055/s-2002-30132
- Wicks C, Hudlicky T, Rinner U. Morphine alkaloids: History, biology, and synthesis. *Alkaloids Chem Biol.* 2021;(86):145–342. doi: 10.1016/bs.alkal.2021.04.001
- Jurna I. Sertürner and morphine — a historical vignette. *Schmerz.* 2003;17(4):280–283. (In German). doi: 10.1007/s00482-003-0220-3
- Manske RHF, Holmes HL, editors. *The alkaloids: chemistry and physiology.* New York: Elsevier; 2014.
- Abuzarova GR, Khoronenko VE, Sarmanaeva RR. Background and perspectives of opioid analgesics for the treatment of chronic pain in cancer patients in Russia. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2015;60(1):19–25. EDN: TTCHHZ
- Bulletin on Narcotics: A Century of International Drug Control United Nations Publications.* Vienna: United Nations; 2010.
- Goldstein A, Lowney LI, Pal BK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(8):1742–1747. doi: 10.1073/pnas.68.8.1742
- Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science.* 1973;179(4077):1011–1014. doi: 10.1126/science.179.4077.1011
- Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer.* 2001;9(2):73–83. doi: 10.1007/s005200000180
- Rezaei M, Naghavi MR, Hosseinzadeh A, et al. Spatiotemporal oscillations of morphinan alkaloids in opium poppy. *J Biosci.* 2018;43(2):391–405.
- Rinner U, Hudlicky T. Synthesis of morphine alkaloids and derivatives. *Top Curr Chem.* 2012;(309):33–66. doi: 10.1007/128_2011_133
- Jacobsen LS, Olsen AK, Sjögren P, Jensen NH. Morphine-induced hyperalgesia, allodynia and myoclonus — new side-effects of morphine? *Ugeskr Laeger.* 1995;157(23):3307–3310. (In Danish)
- Vanegas G, Ripamonti C, Sbanotto A, De Conno F. Side effects of morphine administration in cancer patients. *Cancer Nurs.* 1998;21(4):289–297. doi: 10.1097/00002820-199808000-00011
- O'Neill A, Lirk P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiol Clin.* 2022;40(3):455–468. doi: 10.1016/j.anclin.2022.04.002

18. PROSPECT [Internet]. ESRA Europe; 2002–2024 [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://esraeurope.org/pain-management/>
19. Chalil A, Staudt MD, Harland TA, et al. A safety review of approved intrathecal analgesics for chronic pain management. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(4):439–451. doi: 10.1080/14740338.2021.1889513
20. Laux-Biehlmann A, Mouheiche J, Vérièpe J, Goumon Y. Endogenous morphine and its metabolites in mammals: history, synthesis, localization and perspectives. *Neuroscience.* 2013;(233):95–117. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.013
21. Morphine Liposomal — SkyePharma: C 0401, D 0401, morphine — DepoFoam, SKY 0401. *Drugs R D.* 2003;4(6):373–375. doi: 10.2165/00126839-200304060-00009
22. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD011669. doi: 10.1002/14651858.CD011669.pub2
23. Hanks GW. Morphine pharmacokinetics and analgesia after oral administration. *Postgrad Med J.* 1991;67(Suppl 2):S60–S63.
24. Kullmann T, Sipőcz I, Csikós Á, Pintér T. New option in the management of cancer pain in Hungary: short acting oral opioid therapy. *Orv Hetil.* 2015;156(25):1003–1006. (In Hungarian). doi: 10.1556/650.2015.30171
25. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation.* 2017;20(2):96–132. doi: 10.1111/ner.12538. Erratum in: *Neuromodulation.* 2017;20(4):405–406.
26. Deer TR, Pope JE, Hanes MC, McDowell GC. Intrathecal Therapy for Chronic Pain: A Review of Morphine and Ziconotide as Firstline Options. *Pain Med.* 2019;20(4):784–798. doi: 10.1093/pm/pny132
27. Yiping S, Jiayi S, Guang H, et al. The efficacy and safety of epidural morphine / hydromorphone in the treatment of intractable postherpetic neuralgia: A single-center, double-blinded, randomized controlled, prospective, and non-inferiority study. *Front Pharmacol.* 2022;(13):1051357. doi: 10.3389/fphar.2022.1051357
28. Tang CY, Tu YK, Kao MC, et al. Effects of opioids administered via intravenous or epidural patient-controlled analgesia after caesarean section: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine.* 2022;(56):101787. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101787
29. Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, et al. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2021;76(5):665–680. doi: 10.1111/anae.15339
30. Yen D, Turner K, Mark D. Is a single low dose of intrathecal morphine a useful adjunct to patient-controlled analgesia for postoperative pain control following lumbar spine surgery? A preliminary report. *Pain Res Manag.* 2015;20(3):129–132. doi: 10.1155/2015/761390
31. Bang YJ, Lee EK, Kim CS, et al. The Effect of Intrathecal Morphine on Postoperative Opioid Consumption in Patients Undergoing Abdominal Surgery for Gynecologic Malignancy: A Randomized Sham-Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2023;137(3):525–533. doi: 10.1213/ANE.0000000000006358

ОБ АВТОРАХ

* **Распопин Юрий Святославович**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 660074, Красноярск, ул. Академика Киренского,
д. 2А;
ORCID: 0000-0001-5550-1628;
eLibrary SPIN: 6793-7478;
e-mail: oar24@mail.ru

Шифман Ефим Муневич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6113-8498;
eLibrary SPIN: 4582-8494;
e-mail: eshifman@mail.ru

Феоктистова Дарья Александровна, студентка;
ORCID: 0000-0002-3901-2696;
e-mail: keniw2014@yandex.ru

AUTHORS INFO

* **Yurii S. Raspopin**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 2A Akademika Kirenskogo Str., 660074, Krasnoyarsk,
Russia;
ORCID: 0000-0001-5550-1628;
eLibrary SPIN: 6793-7478;
e-mail: oar24@mail.ru

Efim M. Shifman, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-6113-8498;
eLibrary SPIN: 4582-8494;
e-mail: eshifman@mail.ru

Daria A. Feoktistova, student;
ORCID: 0000-0002-3901-2696;
e-mail: keniw2014@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author