

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**OPIOĪDU IZRAISĪTAS BLAKNES UN TO  
NOVĒRŠANA**

DIPLOMDARBS

Autors: **Jūlija Boļšakova**

Studenta apliecības Nr.: jb11108

Darba vadītājs: Dr. Vilnis Sosārs

RĪGA 2018

# KOPSAVILKUMS

**Tēmas nosaukums:** Opioīdu izraisītas blaknes un to novēršana.

**Ievads:** Visā pasaulē opioīdi tiek plaši lietoti pretsāpju terapijā pacientiem ar vidēji stiprām un izteiktām sāpēm. Opioīdu izraisītas blaknes joprojām ir aktuāla problēmā arī šodien, lai varētu nodrošināt pietiekošu pretsāpju terapiju. Šajā pētījumā apskatīšu zināmos mehānismus, kas veicina opioīdu izraisītas gremošanas trakta, CNS, elpošanas sistēmas un citu sistēmu blakusparādības (aizcietējumi, slikta dūša, vemšana, nespēks, apjukums u.c.).

**Materiāli un metodes:** Pētījums tika veikts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) Latvijas Onkoloģijas Centrā (LOC) Paliatīvajā aprūpes nodaļā. Tika izstrādāta aptaujas anketa. Pētījumā piedalījās 63 pacienti, kuri ārstēšanā pielietoja opioīdu grupas medikamentus. Atlasītie dati bija analizēti un apstrādāti ar procentuālās matemātiskās statistiskas metodi Microsoft Excel 2016 programmā.

**Rezultāti:** Kopā pētījumā tika aptaujāti 63 pacients paliatīvajā aprūpes nodaļā, kuri lietoja opioīdus. No tiem 30 sievietes un 33 vīrieši. No 63 respondentiem opioīdu izraisītas blaknes bija novērotas 38 pacientiem (60%; 19 vīrieši un 19 sievietes). Vidējais pacientu vecums bija 65,6 gadi. Visbiežākās opioīdu izraisītas blaknes bija nespēks (76%) un aizcietējumi (60%). Pacientiem, kuri lietoja TDS nenovēroja blaknes.

**Secinājumi:** Pētījums pierāda opioīdu izraisīto blakņu problēmas aktualitāti. Labu TDS panesamību, pacientiem ar hroniskām sāpēm. Pacientam dinamiskā novērošanā, saņemot nepieciešamu medikamentu un devu, būtiski mazinās opioīdu izraisīto blakņu risks.

**Atslēgvārdi:** opioīdi, blaknes, atsāpināšana, mehānismi

## SUMMARY

**Theme:** Side effects of the opioids and their prevention.

**Introduction:** Opioids are widely used in pain therapy in patients with moderate and severe pain worldwide. Opioid induced side effects remain a challenge today, and the understanding of and response to opioid related adverse effects is very important in the pain management in elderly patients, considering the relationship between age, other diseases and opioid induced side effects. Within this research, I will focus on mechanisms known today that are related to opioid effects on CNS, respiratory system and other systems (constipation, nausea, vomiting, fatigue, confusion, etc.).

**Materials and Methods:** The scientific research took place at the Riga Eastern Clinical University Hospital (RAKUS) at the Oncology Center of Latvia (LOC) in the department of Palliative Care. Was developed an specific annotated survey. The research included 63 patients who used opioids in their therapy. The selected data was analyzed and processed using the percentage mathematical statistical method in the Microsoft Excel 2016 program.

**Results:** A total of 63 patients, that used opioids in the palliative care took part in the study, from them, 30 women and 33 men. Out of 63 respondents, opioid induced side effects were observed in 38 patients (60%, 19 men and 19 women). The average patients age was 65.6 years. The most common opioid side effects were fatigue (76%) and constipation (60%). Patients with TDS had no adverse effects.

**Conclusions:** The research demonstrates the actuality of opioid induced side effects. Positive TDS toleration in patients with chronic pain. Patients undergoing dynamic monitoring with the required medication and dose significantly reduce the risk of opioid side effects.

**Keywords:** opioids, side effects, analgesia, mechanisms

## SATURA RĀDĪTĀJS

	lpp
KOPSAVILKUMS .....	2
SUMMARY .....	3
APZĪMĒJUMU SARAKSTS .....	5
IEVADS .....	6
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	7
1.1. Pretsāpju medikamentu lietošana.....	7
1.2. Opioīdi .....	10
1.3. Opioīdu izraisītas blaknes un to novēršana.....	13
1.3.1. Gremošanas trakta traucējumi.....	16
1.3.2. Urinācijas traucējumi .....	18
1.3.3. CNS traucējumi.....	19
1.3.4. Elpošanas traucējumi .....	20
1.3.5. Opioīdu izraisīta nieze.....	21
1.4. Retāk izplatītas opioīdu izraisītas blaknes .....	23
1.4.1. Kardiovaskulārie traucējumi .....	23
1.4.2. Hormonālie traucējumi.....	23
1.4.3. Imunoloģiski traucējumi .....	25
1.4.4. Hiperalgēzija .....	26
2. MATERIĀLI UN METODEDES .....	28
3. REZULTĀTI.....	29
3.1. Pētāmās grupas raksturojums.....	29
3.2. Opioīdo pret sāpju līdzekļu blakņu kopējais raksturojums.....	31
3.3. Dažādu opioīdu lietošana un blakņu raksturojums .....	33
3.4. Simptomu mazinašana ar alternatīviem metodēm. ....	37
4. DISKUSIJA .....	38
SECINĀJUMI.....	41
PATEICĪBAS.....	42
IZMANTOTA LITERATŪRA UN AVOTI.....	43

## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

APS - *American Pain Society*

CDC - *Centers for Disease Control*

CFP - *Canadian Family Physician*

CNS – Centrālā nervu sistēma

CP - *Consultant Pharmacist*

DHC - Dihidrokodeīns

DHR - *Delayed hypersensitivity reaction*

DOP - Delta opioīdu (receptors)

EAPC - *European Association of Palliative Care*

FDA - *Food and Drug Administration*

HNS – Hroniska nieru slimība

HOPS – Hroniska obstruktīva plaušu slimība

KOP – Kappa-opioīdu (receptors)

KZT – Kuņģa zarnu trakts

MOP – Mu-opioīdu (receptors)

NK – *Natural killer* (šūna)

NMDA – N-metil D-aspartāta komplekss

NPC - *National Pain Centre*

NSPL – Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

PFC - *Plaque forming cell*

PVO – Pasaules Veselības organizācija

TDS – Transdermālās sistēmas

## IEVADS

Pēc Latvijas Centrālās Statistikas Pārvaldes datiem, Latvijā iedzīvotāju populācija ar katru gadu kļūst vecāka. 2017. gadā iedzīvotāji pensijas vecumā sastādīja 22.2% no visiem iedzīvotājiem. Kā arī paaugstinājas vidējais iedzīvotāju vecums, kas 2017. gadā sākumā bija 42,3 gadi. Līdz ar to palielinās pacientu skaits ar akūtam un hroniskām vēža izraisītam sāpēm, jo ar vecumu pieaug risks saslimt ar onkoloģisku saslimšanu un sāpes ir biežākā sūdzība, par ko sūdzās pacienti paliatīvajā aprūpē. Jebkuras sāpes negatīvi ietekmē cilvēka pašsajūtu un apgrūtina dzīvi. Pretsāpju terapija ir pieejama paliatīvās aprūpes nodaļā, bet uzturēšanās laiks ir ierobežots un pacients turpina saņemt pretsāpju terapiju ambulatori. Opioīdus nozīmējot pēc indikācijām un rekomendācijām, tiek nodrošināts labs pretsāpju efekts. Nozīmējot opioīdus, ārstam ir svarīgi izprast riskus, jo blakusparādību attīstība, tostarp aizcietējumi, slikta dūša, vemšana, apjukums un nieze var būtiski ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti. Pacientam ir jāizskaidro, ko darīt, ja novēro blaknes, lai pacients būtu līdzestīgs pretsāpju terapijā. Sapratne par opioīdu izraisītām blaknēm, to mehānismu un novēršanu ir vieni no galvenajiem principiem veiksmīgai pretsāpju terapijai visiem pacientiem. Lai samazinātu opioīdu blaknes katram pacientam individuāli izvēlās medikamenta devu un nepieciešamības gadījumā to samazina, vai palielina, vienlaikus ārstējot, simptomus.

**Darba mērķis:** Pētīt opioīdu izraisītas blaknes.

**Darba uzdevumi:**

- Veikt aptauju pacientiem, kuri lieto opioīdus;
- Pētīt saistību starp opioīdu lietošanu, pacienta vispārējo stāvokli un blakņu parādīšanos;
- Pētīt opioīdu izraisīto blakņu izplatību starp respondentiem;
- Noskaidrot alternatīvas metodes, kas palīdz pacientiem novērst blaknes.

**Hipotēze:** Blaknes var nenovērot, ja pareizi novērtē pacienta sāpju stiprumu, iemeslu, blakus slimības un, nozīmējot nepieciešamos medikamentus un to, devu pakāpeniski titrējot.

**Pētījuma metodes:** Kvantitatīvā (aptauja).

**Pētījuma instruments:** Strukturēta aptaujas anketa.

**Respondenti:** Paliatīvās nodaļas pacienti, kuri lieto opioīdu terapiju.

**Respondentu skaits:** 63 pacienti.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Pretsāpju medikamentu lietošana

Hroniskas un akūtas sāpes, neatkarīgi no cēloņa (trauma, neiroloģija, onkoloģija, somatiska), ietekmē cilvēka psiholoģisko stāvokli. Pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO, 1986) vadlīnijām pacientiem ar vidēji smagām vai smagām sāpēm, opioīdus biežāk lieto tieši onkoloģisko sāpju mazināšanā.

Hronisku sāpju ārstēšanas princips paredz 3 pakāpienu principu (*1.1. tab.*). Sāpju intensitāti novērtē pēc vizuālās analoģu skalas no 1 līdz 10, kur 1 ir vieglas sāpes, un 10 stiprākās iespējamās sāpes.

*1.1. tabula*

**Medikamentozās pretisāpju terapijas principi. (PVO, 1986)**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Vieglas sāpes</b>			<b>Vidēji stipras sāpes</b>			<b>Stipras sāpes</b>			
NSPL + adjuvanti			Vājie opioīdi +/- NSPL +/- adjuvanti			Stiprie opioīdi +/- NSPL +/- adjuvanti			

Terapiju uzsāk ar NSPL (1. pakāpes medikamentiem, piemēram, diklofenaks) mazāko devu, tad, ja sāpes pieaug un nepieciešmas lielākas devas kādienaktī pieļaujamas, tad, pāriet uz 2. pakāpes medikamentiem vājie opioīdi utt. Opioīdus vidēji stiprām sāpēm nelieto monoterapijā. Tos lieto kombinācijā, jo tie pastiprina pirmās pakāpes preparātu pretisāpju iedarbību. Adjuvanti tiek pielietoti, arī lai mazinātu nevēlamos blakus efektus.

Ja pacientam ir ļoti stipras sāpes vai sāpes pastiprinās, tad vājos opioīdus aizstāj ar stipriem opioīdiem. Opioīdiem nepiemīt pretiekaisuma un temperatūru pazeminošas darbības. Tāpēc bieži vien pievieno adjuvantus (kortikosteroidus, antidepresantus utt.). Stipros opioīdus nekombinē savā starpā, jo parādās konkurence par opioīdu receptoru un tas nedod efektu, kā arī palielinās blakņu skaits, bet ir gadījumi, kad ir sarežģīta pretisāpju terapija un nepieciešamas vairākas medikamentu grupas, lai varētu nodrošināt adekvātu pretisāpju terapiju, arī kombinējot vairākus stipros opioīdus.

Mērķis ir nozīmēt adekvātu pretsāpju terapiju, bet lai blakusparādības būtu pēc iespējas mazākas. Katram pacientam novērtē un veic terapijas korekciju individuāli. Ar laiku, pielāgojot adekvātu pretsāpju terapiju, var samazināt devu un atgriezties iepriekšējā solī, lai mazinātu nevēlamu efektu. Pielietojot pretsāpju terapijas principus un, titrējot medikamentus, parasti pacientiem ar hroniskām sāpēm neveidojas psiholoģiska atkarība.

Lai nozīmētu pretsāpju terapijā medikamentus, ir jāņem vērā sāpju lokalizāciju un iemeslu, vai ir iekaisums, pacienta blakus saslimšanas, potenciālo blakņu un atkarības risks (Bowsell MV. et al, 2006), kā arī pašā pacienta izvēle. Pretsāpju medikamenti ilgstošu sāpju ārstēšanas gadījumā ir aplūkoti 1.2. tabulā.

Anesteziologu biedrību federācija papildināja PVO ieteikto sāpju ārstēšanas sistēmu ar vēl vienu soli, kas paredz jaunu tehnoloģiju pielietojumu. Lieto NMDA receptoru antagonistu (ketamīns) injekciju (J. Luczak, 1995).

*1.2. tabula*

**Pretsāpju terapijas shēmas medikamentu grupu piemēri.** (V. Sosārs, 2013)

<b>Grupa</b>	<b>Piemēri</b>
NSPL	Paracetamols Diklofenaks Xefo Aspirīns Ibuprofēns
Vājie opioīdi	Tramadols Kodeīns Dihidrokodeīns
Stiprie opioīdi	Morfīns Fentanils
Adjuvanti	Laksatīvi Pretvemšanas līdzekļi Psihotropie līdzekļi Antidepresanti Kortikosteroīdi

Svarīgi lietot zāles regulāri un noteiktā laikā, lai sāpes neatjaunotos. Jāpārlicinās, ka deva ir pietiekama un izvēlēts pacientam attiecīgs ievades veids. Priekšroka ir perorālajiem medikamentiem, bet nepieciešamā gadījumā, kad pacientam ir grūtības norīt medikamentus vai

ir slikta dūša, vemšana, nozīmē medikamentus parenterāli. Jāapmāca pacients un viņa piederīgie pareizi ievērot terapijas principus, lai pats nepalielina devu, ja jūtas, ka ārstēšana nav efektīva, vai nelieto medikamentus pēc blakņu parādīšanās.

Ja tiek pieņemts lēmums uzsākt opioīdu terapiju, nepieciešama dinamiska ārsta uzraudzība pretsāpju terapijas korekcijai, novērojot pacientu pirmo nedēļu un dinamiskā pēc sūdzībām (CDC, 2017).

## 1.2. Opioīdi

Opioīdu pielietojums ir viens no vecākajiem ārstēšanas veidiem, ko izmanto, lai atvieglotu akūtas un hroniskas sāpes (Duarte D.F., 2005). Opioīds ir opija tipa savienojums, kas saistās ar vienu vai vairākiem no trim opioīdu receptoriem ķermenī (OPr) - mu-opioīdu receptoriem (MOP), delta opioīdu receptoriem (DOP) un kappa-opioīdu receptoriem (KOP). Šie visi trīs opioīdu receptoru tipi pieder pie 7 transmembrānu aptvertam G-proteīnu saistītāj receptoriem (7 TMRs) (Benarroch, E.E., 2012.). Klasifikācija iekļauj dabiskās, sintētiskās un pussintētiskās opioīdu zāles, kā arī endogēnie opioīdu peptīdi (NPC, 2010).

Opioīdus lieto pie vidējam un stiprām sāpēm, un ja sāpes pieaug. Opioīdi iedarbojas uz sāpju uztveri un emocionālo atbildi uz tam, izraisot vieglu eiforiju. Opioīdi ir efektīvi medikamenti sāpju ārstēšanā, tomēr to lietošanu ierobežo kaitīgās ietekmes varbūtība uz organismu. Lai samazinātu nelabvēlīgu opioīdu ietekmi individuāli izvēlas medikamenta devu un nepieciešamības gadījumā to samazina, vai palielina, vienlaikus novēršot nelabvēlīgus simptomus (Biksone G., 2008).

Lielākā daļa opioīdu metabolizējas aknās un neaktīvie savienojumi viegli izdalās ar urīnu. Tomēr atsevišķi opioīdi (piemēram, fentanils) ir vairāk lipīdu šķīstoši un var tikt uzglabāti ķermeņa taukaudos (Gregory L. et al, 2009).

Aknu enzīms CYP2D6 metabolizē kodeīnu, pārveidojot to par aktīvu metabolītu - morfīnu. Individīdi, kurām ir vairāk nekā divas CYP2D6 gēnu kopijas, var ātrāk metabolizēt kodeīnu līdz morfīnam un tādējādi var izraisīt morfīna toksicitāti pat pie normālas kodeīna devas (Dean L., et al, 2017). Tramadols tiek metabolizēts arī ar CYP2D6, un tiem arī pastāv paaugstināts opioīdu toksicitātes risks (Miotto K. et al, 2017).

Tramadols ir jauktas darbības medikaments. Viena tā daļa mazina sāpes, bet otrā mazina elpošanas nomākumā risku. Tas ir sintētisks kodeīna analogs (Biksone G., 2008).

Pētījumi rāda, ka 10 – 30 % pacienti, kuri lieto morfīnu perorāli nerasniedz nepieciešamo rezultātu, jo daļai novēro izteiktas blaknes, daļai nav pilnīga atsāpināšana un daļai kombinējas. (EAPC, 1996) Morfīnam piemīt plats terapeitisks spektrs. Pastāv dažādi ievades veidi – perorāls (tabletes un pielieni), s/c, i/m, i/v, epidurāls. Tam nav maksimālā pieļaujamā diennakts deva. Pakāpeniski paaugstinot medikamenta devu pretsāpju efekts uzlabojas, bet blakusparādību pastiprināšanās ir nenozīmīga (Biksone G., 2008).

Pēc Zāļu Valsts Aģentūras datiem (*1.3 tab.*) var redzēt, kā ar gadiem opioīdu un kopējo pretsāpju līdzekļu lietošana Latvijā pieaug. Īpaši fentanila lietošana, kas 2017. gadā no pārdotākajām Latvijas ražotāju zālem aizņēma trīspadsmīto vietu un var redzēt, ka

medikamenta pārdošana pieaug no 2013. līdz 2017. gadam ieskaitot. Salīdzinājumā ar iepriekšējo gadu, tas pieaudzis par 12 % (1.4. tab). To var izskaidrot ar to, ka uzlabojās zināšanas ārstiem, par pretsāpju terapiju un ir jaunākās metodes pieejamas Latvijā, kā piemēram TDS, kur aktīvā viela ir fentanils.

1.3. tabula

**Zāļu patēriņš pēc DDD/ 1000 iedzīvotājiem dienā (DID). Nervu sistēmas ārstēšanai paredzētās zāles (N).** (ZVA, 2018).

ATĶ kods	ATĶ nosaukums	DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā				
		2013	2014	2015	2016	2017
N02	Pretsāpju līdzekļi	5.92	5.94	6.21	6.28	6.45
N02A	Opioīdi	2.45	2.65	2.69	2.80	2.94
N02AA01	Morfīns	0.09	0.10	0.08	0.09	0.09
N02AA08	Dihidrokodeīns	0.15	0.15	0.16	0.18	0.19
N02AB03	Fentanils	0.59	0.74	0.78	0.92	1.01
N02AX02	Tramadols	1.62	1.66	1.67	1.61	1.64

1.4. tabula

**Fentanils, kā viens no pārdotākajiem Latvija ražotiem medikamentiem, milj. EUR.** (ZVA, 2018).

Gads	2013	2014	2015	2016	2017	
<b>Fentanils</b>	0.21	0.23	0.24	0.25	0.29	+12%*

\*% – izmaiņas salīdzinājumā ar iepriekšējo gadu

Mehānismi, kas izraisa opioīdu nelabvēlīgo ietekmi, nav līdz galam izpētīti. Bet izpratne, par opioīdu izraisīto, nevēlamo efektu mehānismu palīdzēs izvēlēties atbilstošu terapiju. Pacientu atbilde uz opioīdu terapiju ir individuāla, tāpēc pacientiem, lietojot medikamentus, jāizvērtē efektivitāte un blaknes, lai tas neietekmētu viņu dzīves kvalitāti. Bet ārstiem jābūt informētiem par dažādiem opioīdiem un ietekmes mehānismu uz cilvēka organismu. Dzimums, rase un vecums ir faktori, kas ietekmē nelabvēlīgu blakņu attīstību (Cepeda MS. et al, 2003). Lai samazinātu blakņu rašanās risku, pacientiem, kas ir vecāki par 70 gadiem, ieteicams samazināt devu vai palielināt opioīdu lietošanas intervālu. Nieru funkcijas samazināšanās, kas ir saistīta ar novecošanu, var izraisīt opioīdu un to metabolītu uzkrāšanos (Forman WB.,1996).

Savukārt EAPC izstrādāja rekomendācijas opioīdu inducētu blakusefektu novēršanai. EAPC identificēja četras vispārējas pieejas, kas jāņem vērā, saskaroties ar opioīdu izraisītām blaknēm: sistēmisko opioīdu devas mazināšana, nelabvēlīgas iedarbības simptomātisku novēršanu, pašu opioīdu un/vai ievadīšanas veidu maiņa. Ja sāpes tiek labi kontrolētas, neliels opioīdu devas samazinājums var palīdzēt atrisināt nelabvēlīgo ietekmi, saglabājot sāpju kontroli. Terapiju uzsāk ar nelielu devu, tad novērtējot pacienta sūdzības par sāpēm dinamikā medikamentu pakāpeniski titrē (*1.5. tab.*) Papildus neopioīdu pretsāpju līdzekļu pievienošana, adjuvantu līdzekļu lietošana vai ārstēšana, kas vērsta pret sāpju iemeslu, ir iespējas, kā nodrošināt sinerģisku pieeju sāpju novēršanai. Opioīdu rotācija ir jēdziens, kad viens opioīds tiek apmainīts pret citu, lai uzlabotu sāpju kontroli vai novērstu dažus nelabvēlīgus efektus (Cherny N. et al, 2001).

*1.5. tabula*

**Opioīdu devas pretsāpju terapijā.** (Sosārs V. et al, 2013).

<b>Medikaments (forma)</b>	<b>Sākuma deva</b>	<b>Darbības ilgums</b>	<b>Dienas maksimālā deva</b>
Tramadols (p/o)	50 – 100 mg	4 – 6 stundas	400 mg
Tramadols (i/v)	100 – 400 mg	4 – 6 stundas	400 mg
Kodeīns (p/o)	10 – 60 mg	4 – 6 stundas	>1.5 mg/ kg nerekomendē
Dihidrokodeīns (p/o)	30 – 120 mg	8 – 12 stundas	360 mg
Morfīns (p/o)	10 – 30 mg	4 stundas	Svārstās
Morfīns (i/v)	5 – 10 mg	3 - 4 stundas	80 mg/st
Morfīns (epidurāli)	3 – 5 mg	-	10 mg
Fentanils (TDS)	25 µg/st	72 stundas	-
Fentanils (i/v)	50 – 100 mg	1 – 2 stundas	Svārstās

### 1.3. Opioīdu izraisītas blaknes un to novēršana

Neskatoties uz opioīdu labu pretsāpju iedarbību, tie var radīt daudz blaknes, tostarp sliktu dūšu, vemšanu, aizcietējumus, elpošanas nomākumu, sedāciju un citus. (1.6. tab). Opioīdu lietošana izraisa blaknes 50-80% pacientiem (FOP, 2016). Tas rodas, aktivējot MOP receptorus (Kieffer, B.L. et al, 2002). Tas savukārt nozīmē, ka opioīdu pretsāpju efektu nevar nošķirt no blaknēm. Mērķtiecīgi mijiedarbojoties ar DOP un KOP receptoriem var panākt adekvātu pretsāpju iedarbību un izvairīties no blakusefektu, kurus rada MOP agonisti (Stein, 2016).

1.6. tabula

**Biežāk sastopamās opioīdu izraisītās blaknes.** (Cherny N. et al, 2001).

Lokalizācija/sistēma	Blaknes
Greimošanas trakts	Slikta dūša Vemšana Aizcietējumi
Autonoma	Kserostomija Urīna retence Ortostatiska hipotensija
CNS	Miegainība Kognitīvi traucējumi Halucinācijas Delīrijs Elpošanās nomākums Sedācija Krampju lēkmes Hiperalgēzija
Āda	Nieze Pastiprināta svīšana

Daži pētījumi, kuri salīdzināja transdermālo fentanilu ar perorālo morfīnu, parādīja mazāku aizcietējumu biežumu pacientiem, kuri saņēma transdermālo fentanilu. Nav līdz galam skaidrs, vai tas ir saistīts ar ievades veidu vai aktīvo vielu (Ahmedzai S. et al, 1997).

Ģenētiskā dažādība var ietekmēt cilvēka jutīgumu pret opioīdu pretsāpju efektu, it īpaši tas ir saistīts ar kodeīnu un dihidrokodeīnu (Poulsen L. et al, 1996). Tas nozīmē, ka šiem cilvēkiem ir ģenētiska predispozīcija uz opioīdu blakusefektu risku.

Ar novecošanos arī mainās farmakokinētiskās spējas, tas raksturojas ar samazinātu klīrensu un izplatīšanas tilpumu. To var novērot morfīnam un fentanilam (Holdsworth MT. et al, 1994). Pētījumā par morfīna lietošanu gados vecākiem pacientiem ar hroniskām onkoloģiskām sāpēm bija nepieciešama mazāka deva nekā jaunākiem pacientiem, taču viņiem nebija paaugstināts opioīdu izraisīto blakusparādību risks (Rapin CH., 1989).

Atšķirības starp pacientu jutību ir atkarīgas arī no pacienta vispārējā stāvokļa un blakus slimībām. Dažas saslimšanas var dot opioīdu izraisītam blaknēm līdzīgus simptomus (1.7. tab.), kas var ietekmēt pretsāpju terapijas izvēli. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem parādās aizkavēts morfīna aktīva metabolitā (morfīna-6-glikuronīda) klīrenss (Osborne R. et al, 1993). Viegls vai vidēji smags aknu darbības traucējums nedaudz ietekmē uz morfīna klīrensu (Hasselstrom J. et al, 1990); tomēr progresējoša aknu slimība var būt saistīta ar samazinātu elimināciju.

Pacientiem, kuriem nepieciešama opioīdu terapija hronisku sāpju dēļ, kas ir saistīta ar onkoloģiju vai citiem hroniskiem traucējumiem, parasti saņem citus medikamentus, kas var imitēt vai palielināt opioīdu izraisītas blaknes.

**Blakusslimības, kam raksturīgas opoīdu izraisīto blakņu pazīmes.** (Cherny N. et al, 2001).

<b>Iemesls</b>	<b>Simptomi</b>
<b>CNS</b> Metastāzes galvā Insults Asinsizplūdums	Miegainība, kognitīvi traucējumi, slikta dūša, vemšana
<b>Metabolisks</b> Dehidratācija Hiperkalciēmija Hiponatriēmija Nieru mazspējā Aknu mazspēja Hipoksemija	Miegainība, kognitīvi traucējumi, slikta dūša, vemšana, miokloniski krampji
<b>Sepse/infekcija</b>	Slikta dūša, vemšana
<b>Mehānisks</b> Zarnu obstrukcija	Slikta dūša, vemšana
<b>Medikamenti</b> Tricikliskie antidepresanti Benzodiazepīni Antibiotiķi Flutamīds Kortikosteroīdi NSPL Ķīmijterapija Radioterapija	Miegainība, kognitīvi traucējumi, aizcietējums, slikta dūša, vemšana, delīrijs

Blakusefektu varbūtība būtiski atšķiras atkarībā no opoīdu devas. Samazinot opoīdu devu, samazinās blakusefektu no tiem. Ja pacientiem ir labi kontrolētas sāpes, medikamentu deva jāsamazina pakāpeniski, lai samazinātu nevēlamās blakusparādības, vienlaikus saglabājot adekvātu sāpju kontroli. Visbiežāk tas attiecas uz opoīdu izraisītiem CNS blakusefektu – sedācija, apjukums, kognitīvi traucējumi un elpošanās nomākums. Bet arī ir saistība ar medikamenta lietošanas ilgumu. Tie pacienti, kuri lieto opoīdu terapiju ilgstoši, retāk novēro

blaknes, kas attiecas uz elpošanās nomākumu, bet biežāk attīstās delīrijs. Viens prospektīvs pētījums parādīja morfīna iedarbību uz kognitīvo funkciju palielinot to devu, bet stāvoklis uzlabojas apmēram pēc 7 dienām (Bruera E. et al,1989). KZT blakusefekti ir mazāk saistīti ar opioīdu devu. Piemēram, slikta dūša un vemšanā ir vairāk raksturīga opioīdu terapijas uzsākšanā, bet dažiem indivīdiem simptomi var palikt pastāvīgi.

Ja opioīdu devu nevar samazināt bez sāpju kontroles mazināšanas, tad jāpievieno papildterapija. Atkarība no sāpju mehānisma var pievienot neopioīdu pretsāpju līdzekļus, piemēram NSPL. To pierādīja prospektīvi pētījumi (Joishy SK.; Minotti V. et al,1998). Bet problēma ir tāda, ka, kombinējot pretsāpju medikamentus, it īpaši ar NSLP, var izraisīt citas blaknes, kas pievienojas opioīdu izraisītām blakusefektam. Tāpēc tas ir jāizvērtē katram pacientam individuāli.

### **1.3.1. Gremošanas trakta traucējumi**

Viens no biežāk novērojamajiem opioīdu lietošanas blaknēm ir aizcietējumi. Pētījumi ir parādījuši, ka 40% - 45% no pacientiem, kuri terapijā lieto opioīdus, cieš no tiem (Baldini et al, 2012). Profilaktiska ārstēšana ir būtiska, lai mazinātu šo komplikāciju.

Opoīdi dažādi ietekmē KZT darbību, ieskaitot motilitātes samazināšanos, sekrēciju un asins pieplūdes mazināšanos. Kā arī stimulē gludās muskulatūras kontrakcijas, bet palēnina peristaltiku un pastiprina ūdens uzsūkšanos kas veicina sausu, cietu fēču veidošanos (De Luca A. et al, 1996). Aizcietējumi attīstās praktiski visiem pacientiem. Tiek uzskatīts, ka opioīdu izraisīts aizcietējums ir atkarīgs no devas, un tolerance pret šo simptomu ir reta. Pacientam jāseko vēdera izejas biežumam un daudzumam. Terapijās mērķis ir panākt, lai pacientiem vēdera izeja būtu ik pēc divām dienām (Pappagallo M. et al, 2001). Pacientam rekomendējams ar uzturu uzņemt vairāk šķidrums (2 – 3L ūdens) un šķiedrvielas (piemēram, ķirbji, pilngraudu maize, pupiņas), kā arī mērenā fiziska aktivitāte veicina zarnu darbību, kas mazinātu aizcietējumu risku (Canty SL. et al, 1994). Ja pacientiem nav atbilstoša efekta, var pievienot osmotisko līdzekļi (piemēram, sorbitolu), tie veicina zarnu piepildīšanos ar šķidrumu.

Lai mazinātu opioīdu radītos aizcietējumus, lieto opioīdus kombinācijā ar laksatīviem medikamentiem. Laksatīvie līdzekļi kairina zarnu gļotādu un veicina gļotādas sekrēciju. Neieteicams lakstaīvus medikamentus lietot ilgstoši (Pappagallo M. et al, 2001).

Transdermāls fentanils tiek uzskatīts par izvēles variantu pacientiem, kam ir aizcietējumi no perorālas opioīdu terapijas. Kaut gan aizcietējumu risks tāpat pastāv, bet ievērojami mazāks salīdzinot ar perorāliem opioīdiem (Staats PS. et al, 2004). Daži pētījumi

konstatēja ievērojamu aizcietējuma samazināšanos transdermālā fentanila grupā salīdzinājumā ar perorālo morfinu (attiecīgi 29% un 48 %) (Allan L. et al, 2001).

Aizcietējums nav vienīgais KZT traucējums, ko izraisa opioīdi; tas ir tikai viens no simptomiem, kas ietilpst "opioīdu izraisītu zarnu disfunkciju" kategorijā, kas arī ietver vēdera krampjus, spazmas un vēdera uzpūšanos (Panchal, S. J. et al,2007).

Slikta dūša skar apmēram 25% pacientu, kuri lieto opioīdu preparātus; profilakses pasākumi parasti nav nepieciešami terapijas uzsākšanai (Meuser T. et al, 2001). Slikta dūša un vemšana ir biežāk vīriešiem nekā sievietēm, un baltās rases sievietēm ir retāk nekā melnās. (Pleym H. et al, 2003).

Opioīdi kairina iegareno smadzeņu centrus. Dažādi signāli, kas izraisa sliktu dūšu un vemšanu, ietekmē smadzeņu garozas "vemšanas centru". Šis "centrs" nav atsevišķs lokuss, bet gan sastāv no brīvi organizētu neironu grupām (jušanas un motorās kontroles kodoliem, kas atrodas galvenokārt iegarenas smadzenēs, kā arī muguras smadzenēs), ko var aktivizēt saskaņotā darbība (Hornby PJ.,2011). Slikta dūša un vemšana var tikt stimulēta vai nomākta ar vemšanas centrā esošām ķīmijreceptoriem (Rousseau P. et al, 1996), saņemot impulsus no dažādām vietām (Herndon CM. et al, 2002).

Mehānisms, kas atbild par slikto dūšu, ir saistīts ar tiešo ķīmijreceptora stimulāciju, kas atrodas KZT, samazinātu KZT motilitāti vai pastiprinātu vestibulāro jutību (McNicol E. et al, 2003). Perifēriskie signāli tiek pārvērsti par sensoru signālu, kas centralizēti tiek pārsūtīti uz vemšanas centru ar klejotāj un simpātisko ienākošo nervu. Tomēr tās pašas sajūtas var izraisīt tieša smadzeņu reģionu stimulēšana (Guyton AC.,2006). Kāda loma garozai šajā procesā vēl nav skaidra, taču tā var būt saistīta ar pacientu, kurš atceras iepriekšējās sliktas dūšas un / vai vemšanas epizodes pēc opioīdu terapijas (Herndon CM. et al, 2002). Ietekme ir mediēta, mijiedarbojoties ar specifiskiem opioīdu receptoriem (mu, delta un kappa apakštipi) smadzenēs un mugurkaulā un dažos gadījumos perifēriskas vietās (Sussman G. et al,1999).

Izpratne par šiem mehānismiem var palīdzēt ārstam izvēlēties pretvemšanas līdzekļi, kas mērķtiecīgi ietekmēs avotu. Blaknes vērojamas, uzsākot opioīda lietošanu, bet parasti tas pāriet vienas nedēļas laikā.

Pirmā pretvemšanas līdzekļa izvēle būs atkarīga no pacienta īpatnībām, ieskaitot patreizējas slimības stāvokli un nevēlamu blakusparādību vai zāļu mijiedarbības varbūtību. Iespējamie varianti ir antipsihotiskie līdzekļi, serotonīna antagonisti, antihistamīni un kortikosteroīdi. Iepriekš minētos līdzekļus var lietot, atsevišķi vai kombinējot (Cherny N. et al, 2001).

Antipsihotiskie līdzekļi bloķē KZT dopamīna receptorus (Baldessarini RJ. et al, 2001). Kā pirmās izvēles, no antipsihotiskiem līdzekļiem, tiek uzskatīti haloperidols un

prohlorperazīnu. Lietojot antipsihotiskos līdzekļus, var rasties blakusparādības, piemēram, akatīzija, distoniskas reakcijas, sedācija un ortostatiska hipotensija. (Hanks F. et al, 2004) Nākama izvēle ir metoklopramīds, kas bloķē KZT dopamīna receptorus un veicina peristaltiku, pastiprinot acetilholīna izdali. Bet tāpat var novērot blakusefektu, kā sedācija, ekstrapiramidālos efektus. Serotonīna antagonisti bloķē serotonīna izdalīšanos, galvenokārt KZT, bet arī papildus ir centrāla serotonīna bloķēšana (Pasricha PJ., 2001).

Šie līdzekļi efektīvi novērš slikto dūšu, kas rodas pēc ķīmijterapijas, starojuma un pēcoperācijas slimības dēļ. Tiem arī nav ekstrapiramidālas blaknes, bet serotonīna antagonistu lietošana opioīdu izraisītas sliktas dūšas ārstēšanā ir dārgākā, tāpēc tie nav pirmās izvēles medikamenti, bet var būt labs alternatīvs preparāts, kad pārējie nav efektīvie (Apfel CC. et al, 2004).

Antihistamīni un antiholīnērgiskie līdzekļi samazina opioīdu izraisītu vestibulāru jutīgumu. Efektīvi iedarbojas prometazīns, to lieto 1 reizi dienā, jo tas darbojas ap 30 stundām. Šo medikamentu lietošanu bieži ierobežo tāpēc, ka tie var izraisīt sedāciju un ortostatiskas izmaiņas (Ferris FD, 1991).

Kortikosteroīdiem ir neskaidrs iedarbības mehānisms opioīdu izraisītas sliktas dūšas ārstēšanai. Apjukums un palielināta ēstgriba ir blakusefekts, kas jāapsver pirms kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanas (Baldessarini RJ. et al, 2001).

Opioīdu agonisti palielina anālā sfinktera tonusu, kas savukārt var izraisīt, muskuļu spazmas un tādējādi veicina aizcietējumus (Drewes et al, 2016). Bez aizcietējumiem, tie var izraisīt Oddi sfinktera spazmas, kas izraisa stipras sāpes vēderā (Thune et al., 1990).

### **1.3.2. Urinācijas traucējumi**

Urīna retence (aizture) ir stāvoklis, kad traucēta urīnpūšļa iztukšošanās. Novērošanas pētījumu dati liecina, ka līdz pat 10% retences gadījumu, varētu būt saistītas ar medikamentu lietošanu. Gados vecākiem pacientiem ir lielāks risks uz opioīdu izraisītu urīna aizturi, jo palielinās risks uz prostatas adenomas attīstību, kā arī ir citu vairāku medikamentu lietošana vienlaicīgi (Katie MC. et al, 2016). Lielāks risks ir pacientiem arī pēcoperācijas periodā (atkarīgi no lokalizācijas).

Opioīdu analogi samazina urīnpūšļa pilnuma sajūtu, daļēji nomācot parasimpātiskos nervus, kas inervē urīnpūsli. Ka arī, pārmērīgas simpātiskas stimulācijas dēļ, palielinās urīnpūšļa sfinktera tonuss, kas izraisa paaugstinātu pretestību urīnvadā, var novērot akūtu urīnu retenci (O'Reilly PH., 1991).

Risks uz urīna retenci ir nosakāms no medikamenta veida, devas un terapijas ilguma. Pacientam ieteicams rakstīt dienasgrāmatu, kur atzīme visas pārmaiņas urinācijā. Pie urinācijas izmaiņām jānodod pilna asins analīze, glikoze, nieru rādītājus (kreatinīns, urīnskābe), urīna analīze, veikt ultrasonogrāfiju vēderam, lai izslēgtu citu patoloģiju, kas nav saistītas ar zāļu lietošanu. Samazinot opioīdu, devu var arī uzlabot situāciju.

Akūta urīna retence ir sāpīga, tāpēc var būt nepieciešama kateterizācija. Urīnpūšļa spazmu mazina atropīna grupas preparāti. Naloksons var būt kā izvēles medikaments – tas dot efektu urīna retences ārstēšanā, bet arī samazina opioīda pretsāpju efektu (Wang J. et al, 1998).

### 1.3.3. CNS traucējumi

Apjukums un dezorientācija ir CNS blakusefekta piemēri, kas saistīti ar opioīdu lietošanu. Lielākā daļa no šīm blakusparādībām ir pārejošas, lai gan dažiem pacientiem nepieciešama papildus terapija, lai palīdzētu tikt galā ar nepatīkamu sajūtu. Pacientiem, kuri lieto opioīdus sedācijas biežums, ir no 20 līdz 60 procentiem (APS, 2003).

Opioīdu ietekme uz CNS:

- stimulējoša – uzbudinājums, eiforija.
- nomācoša – sedācija, ir bīstama pārdozēšanas gadījumā.

Tas parasti parādās, uzsākot opioīdu terapiju vai palielinot devu. Kognitīvas pārmaiņas parādās īpaši pacientiem, kuriem jau sākotnējā stāvoklī jau bija kognitīvā disfunkcija (Christo PJ., 2003).

Pastāvīgs apjukums bieži ir saistīts ar infekcijas klātbūtni, dehidratāciju, metabolisma traucējumiem vai progresējoša vēža gadījumā (Cherny N. et al, 2000).

Sedācija pastāv pirmās 3 dienas, tā izzūd, kad deva stabilizējas. Nedrīkst lietot alkoholu un citus CNS nomācošus līdzekļus. Pacientam jāizskaidro, ka pēc medikamenta uzsākšanas ir iespējams reibonis, redzes dubultošanās, koncentrēšanās traucējumi.

No sākuma jāpārbauda, vai pacients nelieto citas zāles, kas var pasliktināt sedāciju vai kognitīvo funkciju. Pacientiem, kuri ilgstoši lieto opioīdus ir lielāks risks uz depresijās attīstību. Vienā pētījumā 38% cilvēkiem, kuri ilgtermiņā lietoja opioīdus bija vismaz mēreni depresīvs stāvoklis (Sullivan M. et al, 2010). Turklāt citas opioīdu blaknes, piemēram, grūti novēršami aizcietējumi, var vēl pastiprināt depresiju (Baldini et al, 2012).

Ārstējot kognitīvo funkciju traucējumus, var pievienot antipsihotiskus līdzekļus, lielākā daļa pierādījumu ir balstīti uz klīnisko pieredzi delīriju ārstēšanā. Halopiridols un hlorpromazīns parāda labu efektu ārstējot delīriju pacientiem ar slimību terminālajā stadijā (Breitbart W. et al, 1996). Kā pirmo izvēli var nozīmēt haloperidolu mazas devās, jo tas ir

efektīvs un tam ir zems kardiovaskulāro un antiholīnērgisko blakņu risks. Benzodiazepīni tiek lietoti kopā ar antipsihotiskiem līdzekļiem, ja pacientam ir smags satraukums. Benzodiazepīnu var lietot kā papildterapiju, bet tas var pastiprināt sedatīvos efektus un, iespējams, pasliktināt kognitīvo funkciju (Jackson KC. et al, 2004).

Jaunā koncepcija nosaka, ka opioīdu izraisītu sedāciju un delīriju ārstēšanai jālieto acetilholīnesterāzes inhibitoru, jo centrālās holīnērgiskās aktivitātes depresija var būt daļēji saistīta ar opioīdu lietošanu (Slatkin NE. et al, 2003). Tomēr ir maz pierādījumu par donepezila efektu ārstējot opioīdu izraisītu sedāciju un delīriju (Bruera E. et al, 2003).

#### **1.3.4. Elpošanas traucējumi**

Izmainīta elpošana miega laikā ir saistīta ar opioīdu lietošanu, īpaši tiem pacientiem, kuri lieto lielas devas. Neliels pētījums parādīja, ka 92% pacientu, kuri lietoja vairāk par 200 mg morfīna dienā, novēroja ataksisku vai neregulāru elpošanu, salīdzinot ar 61% cilvēku, kuri lietoja mazāk par 200 mg, un 5% cilvēku, kuri nelietoja opioīdus (Walker et al, 2007). Pēcoperācijas elpošanas nomākuma gadījumi, kas ir izraisīti ar opioīdu terapiju, nav bieži, retāk par 1% pacientiem (Dahan et al, 2010; Pattinson, 2008).

Opioīdu izraisīta elpošanas nomākuma mehānisms ir iesaistīti gan MOP, gan DOP receptori (Pazos and Florez, 1982). Pētījumi uz dzīvniekiem, parādīja, ka KOP receptoru aktivācija inhibēja govju trahejas muskuļu kontrakciju, kas rezultējās ar bronhodilatāciju (Zappi et al, 1995). Serotonīnērgiskajiem un dopamīnērgiskajiem mehānismiem arī ir svarīga loma opioīdu izraisītā elpošanas nomākumā, jo 5-HT<sub>4</sub> (a), 5-HT<sub>7</sub> un D1 receptoru aktivācija novērš un nomāc fentanila izraisītu elpošanas nomākumu (Lalley P.M., 2005).

Elpošanas nomākums var rasties, ja sākotnējās opioīdu devas ir pārāk augstas vai tiek titrētas nepareizi. Pacientiem ar esošu miega apnoju, plaušu slimību, aknu un nieru darbības traucējumiem var būt palielināts risks. Šajā pacientu grupā obligāti jāuzsāk un jākorģē medikamentu titrēšana. Ja elpošanas nomākums rodas no opioīdu pārdozēšanas, un tādā gadījumā naloksons ir vienīgais medikaments, kas palīdz (Dahan et al, 2010). Tomēr jābūt piesardzīgam, jo ārstēšana ar naloksonu var izraisīt plaušu tūsku, un reti krampjus, aritmiju, tahikardiju un sirdsdarbības apstāšanās (Barnett et al, 2014).

### 1.3.5. Opioīdu izraisīta nieze

Nieze kas saistīta ar opioīdu lietošanu parādās apmēram no 2% līdz 10% pacientu (Cherny N. et al, 2001). Varbūtība palielinās, līdz pat 100%, ja opioīdi tiek ievadīti ar epidurālo vai intraspinaļu injekciju (Chaney MA., 1995). Tas nav dzīvībai bīstams simptoms, bet tomēr nieze izraisa diskomfortu un var samazināt dzīves kvalitāti. Niezes intensitāte svārstās no vieglas līdz smagai un tam var būt nozīmīga psiholoģiska ietekme uz pacientu, izraisot miega traucējumus. Smaga nieze parādās arī pacientiem ar progresējošu nieru slimību, kas ir saistīta ar urēmiju (HNS). Nieze var būt arī saistīta ar holestāzi (žults plūsmas samazināšanos). Sausa āda var pasliktināt šo simptomu (Horta ML. et al, 2000).

Transdermālie fentanila plāksteri var izraisīt niezi no 3% līdz 15% pacientiem. Tas galvenokārt ir a vietēja ādas reakcija. Morfīna un fentanila injekcijām ir lielāka opioīdu izraisītā niezes incidence - no 10% līdz 50%. Epidurāliem vai intratekāliem opioīdiem ir daudz lielāks blakņu gadījumu skaits - no 20% līdz 100%. Vislielākā varbūtība ir saistīta ar intratekālo morfīnu (līdz 100%) (Chaplan S. et al, 1992).

Niezes mehānisms vēl nav līdz galam izpētīts, bet ir skaidrs, ka ir iesaistīti gan perifērie, gan centrālie ceļi. Niezes mehānisms ir saistīts ar histamīna atbrīvošanu perifērijā (morfīns) vai ar centrāli mediētu procesu. Notiek centrālā mu-opioīda receptoru aktivēšana. Nieze var būt arī saistīta ar serotonīna un dopamīna D2 receptoriem, prostaglandīniem. Sejas nieze ir izplatīta, jo trīszaru nervā atrodas daudz opioīdu receptoru (Stoelting, R.K., 1991). Ar opioīdiem saistīta nieze visdrīzāk ir blakne, nevis alerģiska reakcija.

Labāka profilakses stratēģija ir lietot zemākās opioīdu devas. Pāreja uz fentanilu var sniegt nelielu atbrīvošanos no simptoma, jo tam ir zemākas histamīna atbrīvošanas īpašības. Lai novērstu šo simptomu pirmās izvēles medikamenti ir antihistamīni (prometazīns 10 - 25 mg tab., 2 - 3 reizes dienā), tie ir efektīvi morfīna perifēri izraisītai niezei. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama nemedikamentoza ārstēšana, piemēram, vēsas kompreses vai mitrinātāji. Pacientiem jāizvairās no karstas dušas un nepieciešams samazināt vazodilatējošas pārtikas un dzērienu uzņemšanu (piemēram, kafija, alkohols, garšvielas). Kad nieze ir lokāla, vietējie kortikosteroīdi var būt noderīgi (Hermens J.M. et al, 1985).

Zylicz Z. 1998. gadā pētījums parādīja, ka paroksetīns (antidepresants) var būt kā iespējams medikaments niezes ārstēšanā opioīdu slimniekiem ar onkoloģisku saslimšanu (Zylicz Z. et al, 1998). Profilaktiska ārstēšana ar naloksonu (mu-receptoru blokatorus) ir daudz efektīvāka nekā antihistamīni, lai novērstu centrālo niezi. Naloksons ir īsas darbības medikaments, tas nesniedz ilgstošu atvieglojumu. Tas iedarbojas 2-5 minūšu laikā, nodrošinot

spēcīgu pretniezes iedarbību. Bet jāuzmanās ar devu, jo naloksons ir opioīdu antagonists un tā ietekme uz opioīdu atsāpinošo spēju (CFP, 2011).

Gabapentīns ir pretepilepsijas līdzeklis, kas ir noderīgs neuropātisko sāpju ārstēšanā, un ir efektīvs daudzos hroniskas niezes gadījumos (CP, 2015).

## **1.4. Retāk izplatītas opioīdu izraisītas blaknes**

FDA (Food and Drug Administration, US) vērta uzmanību uz retāk sastopamajām opioīdu izraisītam blaknēm - serotonīna sindroms, virsnieru dziedera nomākums un samazināts dzimumhormonu līmenis (FDA, 2016).

Dažiem indivīdiem var novērot opioīdu izraisītus kardiovaskulārus, hormonālus, imunoloģiskus traucējumus, kā arī hiperanalģēziju. Šīs blaknes ir grūti diagnosticējamas, jo ārstam ir grūti identificēt, vai pazīmēm ir saistība tieši ar opioīdiem vai ar citiem iemesliem (blakusslimības, vecums, ģenētiskie faktori, citi medikamenti).

### **1.4.1. Kardiovaskulārie traucējumi**

Dažos pētījumos ir pierādīts, ka ilgstoša opioīdu lietošana, salīdzinot ar NSPL, palielina risku tādiem notikumiem kā miokarda infarkts un sirds mazspēja. Tas īpaši attiecas uz tiem cilvēkiem, kuri lieto kodeīnu vairāk nekā pusgadu (Dowell et al, 2016).

Kā jau augstāk tiek minēts, opioīdi saistās ar specifiskiem opioīdu receptoriem, un tie atrodas arī sirds asinsvadu audos. Lietojot opioīdus monoterapijā, to ietekme nav nozīmīga, bet, mijiedarbojoties ar citiem medikamentiem, pieaug risks kardiovaskulārām blaknēm. (piemēram, bradikardiju, ko izsauc klejotāj nerva stimulācija).Lietojot opioīdus kopā ar benzodiazepīniem, ar laiku, samazina sirds izsviedes funkcija (Chen A. et al, 2015).

Fentanila lietošana var izraisīt hipotensiju, ieskaitot ortostatisku hipotensiju un sinkopi, bet parasti tā ir labi panesama pat pacientiem ar esošu sirds slimību. Morfīns var izraisīt histamīna izdalīšanos, kam seko vazodilatācija, kas izraisa hipotensiju. Lietojot tramadolu kardiovaskulāro blakņu risks zems, tomēr dažiem indivīdiem tas var izraisīt aritmiju (Carman WJ., 2011).

### **1.4.2. Hormonālie traucējumi**

Opioīdi inhibē gonadotropīna atbrīvojošo hormonu un kortikotropīna izdalī no hipotalāma, tāpēc arī samazinās kortizola, testosterona, estrogēna un citu hormonu līmeņi asinīs. (1.8. tab.). Ilgstošas opioīdu terapijas rezultātā virsnieru mazspēja un hipogonadisms ir biežāk novērojamas vīriešiem (75%) salīdzinājumā ar sievietēm (21%) (Fraser LA. et al, 2009). Vīriešiem tas izpaužas kā hipogonadisms, kas izraisa gonadotropu hormonu, it īpaši

testosterona, sekrēcijas samazināšanos, kā arī erektilās disfunkcijas, libido samazināšanos, noguruma un pat karstuma sajūtas (Smith H. S. et al, 2012). Sievietēm opioīdi var izraisīt estrogēna līmeņa pazemināšanos organismā, kā arī zemu folikulstimulējošo hormonu un palielinātu prolaktīnu. Kopā šīs izmaiņas var izraisīt osteoporozi, nepiemērotu piena ražošanu (galaktoreja) un izmaiņām menstruālajā ciklā (Baldini et al, 2012).

Gan endogeni, gan eksogēni opioīdi saistās ar opioīdu receptoriem hipotalāmā. Palielinot opioīdu devu, var ietekmēt uz hormonu līmeni. Opioīdu devu mazināšana un atkārtota iedarbība uzlabo kortizola līmeni un simptomus. Opioīdu izraisītas virsnieru mazspējas dēļ rodas hiperkalciēmija. Virsnieru nepietiekamības simptomi ir slikta dūša, vemšana, apetītes zudums, nogurums, vājums, reibonis un zems asinsspiediens. Lielākā daļa gadījumu attīstās pēc vismaz 1 mēneša opioīdu lietošanas. Vairākiem pacientiem novēroja uzlabošanas, ārstējot ar kortikosteroīdiem un mainot vai pārtraucot opioīdu terapiju. (FDA, 2016).

*1.8. tabula*

**Opioīdu izraisītie hormonālie traucējumi.** (Pain Physician, 2008).

<b>Hormons</b>	<b>Efekts</b>	<b>Simptomi</b>
Testosterons	Samazina	Samazināts libido Erektīlā disfunkcija Nespēks
Estrogēns	Samazina	Seksuāla disfunkcija Kaulu minerālvielu izmaiņas Osteoporoze
Kortizols	Samazina	Sekundāras hormonālas izmaiņas
Luteinizējošais hormons	Samazina	Androgēna līmeņa sekundāra samazināšanās Amenorēja
Gonadotropīna atbrīvojošais hormons	Samazina	Androgēna līmeņa sekundāra samazināšanās

Serotonīna sindroms rodas no serotonīna pārpalikuma sinapsēs. Tiek uzskatīts, ka mehānisms, ar kuru opioīdi izraisa serotonīna sindromu, ir vāja serotonīna atpakaļsaites inhibīcija un inhibējošu GABA-ergisko neironu inhibīcija. Šie procesi izraisa serotonīna aizturi sinapsēs (Rastogi R. et al, 2011).

Fentanils un tramadols ir proserotonīnērgiski līdzekļi. Serotonīnērgisko zāļu pārdozēšana vai zāļu mijiedarbība var palielināt serotonīna līmeni un izraisīt serotonīna sindromu. Fentanils visbiežāk ir saistīts ar serotonīna sindromu, kam seko oksikodons un metadons (FDA, 2016).

Serotonīna sindroma simptomi ir izmaiņas psihiskā stāvoklī, autonoma hiperaktivitāte un neiromuskulāra uzbudināmība, kas izpaužas kā trauksme, uzbudinājums, apjukums, hipomanija, vizuālas halucinācijas, nemiers, dezorientācija, koma, hipertensija vai hipotensija, tahikardija, caureja, hipertermija, muskuļu stīvums, trīce, nistagms, acu klonuss, hiperrefleksija un ataksija. Serotonīna sindroma diagnozi ir grūti noteikt opioīdu lietošanas kontekstā, jo daži opioīdu blakusefekti ir līdzīgi serotonīna pārmērīgas iedarbības simptomiem (Rastogi R. et al, 2011).

Ir grūti noteikt galīgo saikni starp opioīdiem un samazinātiem dzimumhormonu līmeņiem. Daži pierādījumi liecina, ka pacientiem, kuri saņem ilgstošas darbības opioīdus, ir biežāki hipogonadisma notikumi, tomēr šis novērojums var būt kļūdainis, ņemot vērā faktu, ka īslaicīgas darbības opioīdu devas parasti ir zemākas (Rubinstein AL et al, 2013).

### **1.4.3. Imunoloģiski traucējumi**

Opioīdu imūnmodulējošā iedarbība sākotnēji tika parādīta 1890. gadā, kad Kantacūzēns parādīja šūnu imūno supresiju un samazināto rezistenci pret baktēriju inficēšanos jūrascūciņās, kurus ārstēja ar morfīnu. Interesanti, ka, neskatoties uz to, ka eksogēnie opioīdi var radīt imūnsupresiju, to endogēnie analogi (piemēram, endorfīni) inducē imūnaktivāciju (Peterson PK. et al, 1998).

Daudz opioīdu receptoru atrodas uz dažāda veida imūnām šūnām. Nervu sistēma var atbrīvot opioīdu peptīdus, kas saistoties ar opioīdu receptoriem uz imūno šūnu membrānās, regulē imūnu funkciju (Li ZH. et al, 2009).

Akūta un hroniska opioīdu ievadīšana var izraisīt inhibējošu iedarbību uz antivielu un šūnu imūnās atbildes reakcijām, T - killer šūnu aktivitāti, citokīnu ekspresiju un fagocītu aktivitāti. Iespējamais mehānisms, ar kura starpniecību centrālie opioīdu receptori mediē perifēro imūnsupresiju, var būt hipotalāma-hipofīzes-virsnieru asis un autonomā nervu sistēma. Perifērās imūnās šūnas citokīnu ietekmē var atbrīvot endogēnus opioīdus, kas modulē atsāpinašānu un iekaisuma reakcijas. Turklāt tās pašas šūnas var ekspresēt opioīdu receptorus, izveidojot divvirzienu sistēmu, kurā opioīdi, imūnās šūnas un citokīni dinamiski mijiedarbojas (Chuang TK. et al, 1995).

Opioīdi dažāda veidā ietekmē iekaisumu un vēža procesu. Lietojot īslaicīgi, tie var novērst iekaisumu, kavēt audzēju augšanu un mazināt atkarību. Bet lietojot opioīdus ilgstoši var saasināt iekaisuma reakciju, palīdzēt audzējiem izkļūt no imūnsistēmas aizsardzības pret to, izraisīt atkarību un palielināt inficēšanas ātrumu (Xuan Liang, et al, 2016).

1.9. tabula

**Opioīdu izraisītie imunoloģiskie traucējumi.** (Pain Physician, 2008).

Receptors	Efekts
MOR	Samazina NK šūnu aktivitāti Makrofāgu fagocitoze Inhibē T-šūnu proliferāciju Slāpekļa oksīda atbrīvošanas
DOR	Palielina NK šūnu aktivitāti Potence humorālās imūnās atbildes reakciju Nomāc PFC* atbildi (MOR atkarīga)
DOR antagonists	Pie mazām devām inhibē DHR**
KOR	Izteikta humorālās imunitātes nomākšana
KOR antagonists	Palielina PFC Humorālās imūnās atbildes nomākšana (MOR atkarīga)

\*PFC - *plaque forming cells*

\*\* DHR - *delayed hypersensitivity reaction*

#### 1.4.4. Hiperalgēzija

Hiperalgēzija ir salīdzinoši jauna atzīta opioīdu blakne, un to parasti raksturo kā pastiprinātu sāpju jutību. Tas rodas sakarā ar izmaiņām nervu sistēmā. Hiperalgēzija raksturojas ar sāpju sajūtu pieaugumu, neskatoties uz opioīdu devu palielināšanu. Mehānisms var būt saistīts ar opioīdu metabolītiem, kas rodas ilgstoši lietojot opioīdu medikamentus, vai ar opioīdu izraisīto šūnu nāvi (Pain Physician, 2008).

Opioīdi var izraisīt paaugstinātu sāpes jutību īpaši pacientiem, kas saņem opioīdus vēža sāpju dēļ. Ģenētiskie faktori arī ietekmē uz hiperalgēzijas risku. Pētījumā, ar 81 onkoloģijas

pacientiem, kuri saņēma i/v morfīnu sāpju mazināšanai, konstatēja ka 12 no šiem pacientiem bija izteiktākas sāpes, kad viņi tika ārstēti ar morfīnu (Mercandante S. et al, 2012).

Hiperalgēzijas profilakses vai ārstēšanas metodes vēl nav labi izpētītas. Ārstam jābrīdina pacienti par paaugstinātu jutību un paaugstinātu reakciju uz sāpīgiem signāliem sakarā ar ilgstošu opioīdu lietošanu. Ārsts var mēģināt samazināt opioīdu devu, vai pāriet uz neopioīdu atsāpināšanu. Pacientam jābūt ārstā dinamiskā uzraudzībā.

## 2. MATERIĀLI UN METODES

Pētījumu veicu Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) Latvijas Onkoloģijas centra (LOC) Paliatīvas aprūpes nodaļā. Pētījums tika veikts pēc Latvijas Universitātes Kardioloģijas un Reģeneratīvās Medicīnas Institūta Zinātniskās Izpētes Ētikas Komisijas apstiprinājuma.

Zinātniskajā darbā informāciju tālākai izpētei bija izvēlēta aptaujas metode. Katrs slimnieks pirms anketas aizpildīšanas tika informēts par konfidencialitāti un informācijas aizsardzību. Slimnieks apstiprina savu piekrišanu ar parakstu. Katram slimniekam tika dota izvēle aizpildīt anketu pašam, vai atbildēt uz jautājumiem mutiski.

Aptauja bija sagatavota slimniekiem, kuri nesen iesākuši vai jau ilgstoši lieto opioīdu medikamentus. Slimniekiem bija jāaizpilda anketa ar jautājumiem par opioīdu lietošanu (skatīt anketu pielikumā), medikamenta devu, veidu un lietošanas ilgumu. Tad izvēlēties no piedāvātajām blaknēm, kas parādījušās opioīdu lietošanas laikā, kā arī respondents varēja ierakstīt savu atbildes variantus. Respondenti varēja paši ierakstīt medikamentu vai alternatīvo metodi, kas viņiem palīdz mazināt simptomus.

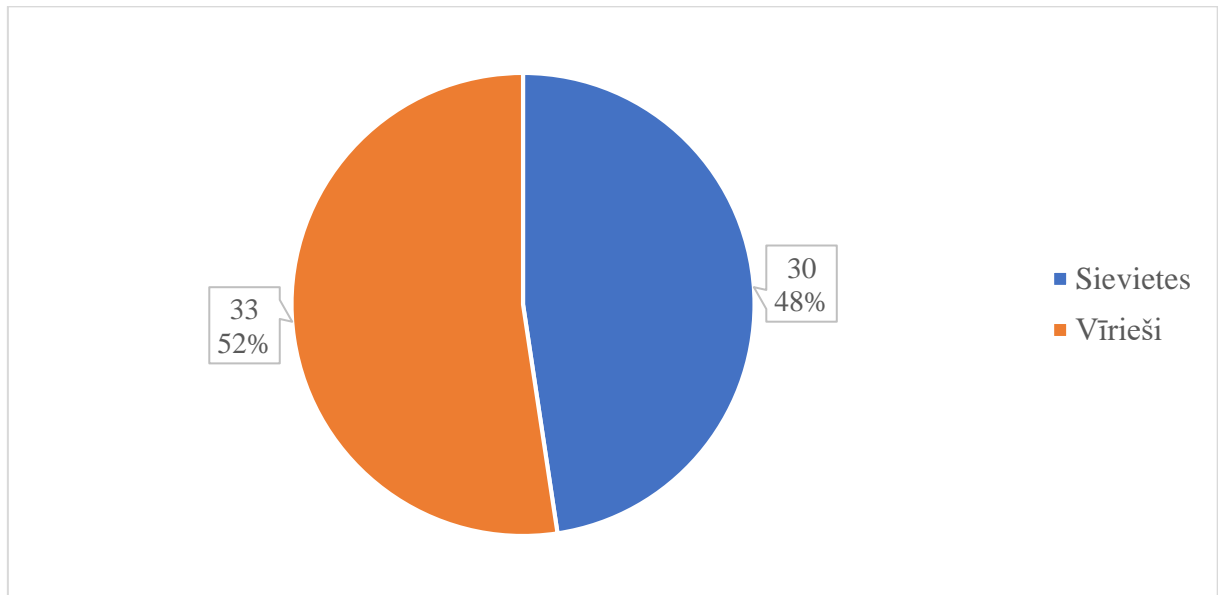
Pētījumā piedalījās 63 pacienti. Pēc informāciju saņemšanas tika veikta informācijas apstrāde un rezultātu analīze. Pacienta atbildes ļauj spriest par opioīdu blakņu biežumu, kādi medikamenti izraisa vairāk nepatīkamo simptomu un kuras diennakts laikā simptomi ir visintensīvākie. Kā arī pētīt, kādi medikamenti un metodes palīdz cilvēkam uzlabot savu stāvokli. Dati tika ievadīti un apstrādāti Microsoft Excel 2016 programmā. Rezultāti tika atspoguļoti procentuālajā attiecībā.

Aptauja tika veikta 2018. gadā februārī un martā.

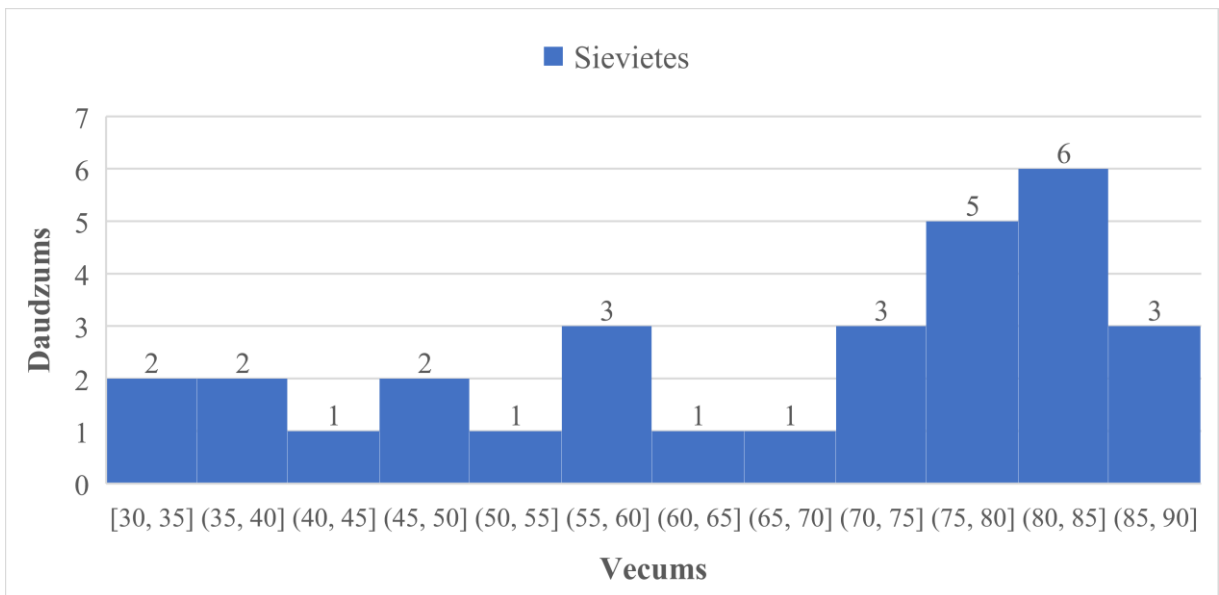
## 3. REZULTĀTI

### 3.1. Pētāmās grupas raksturojums

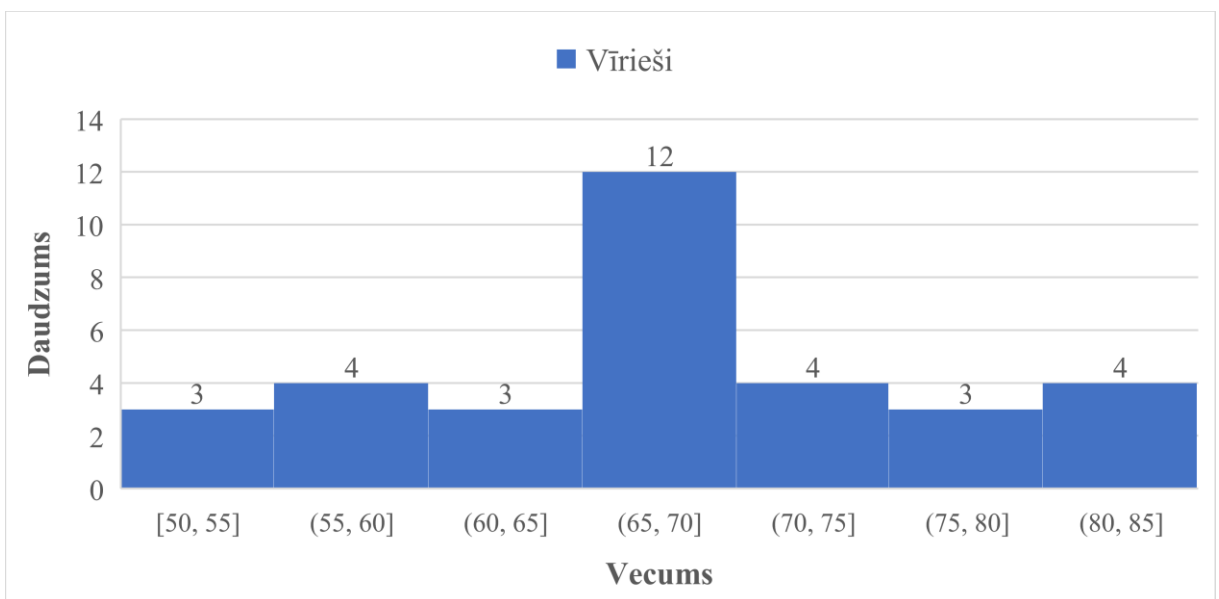
Pētījumā kopumā tika aptaujāti 63 pacienti paliatīvas aprūpes nodaļā, kuri lieto opioīdu grupas pretsāpju līdzekļus. No 63 pacientiem piedalījās 30 sievietes (48%) un 33 vīrieši (52%) (3.1. att.). Pētījumā pacientu minimālais vecums ir 30 gadi un maksimālais vecums ir 88 gadi. Vidējais pacientu vecums ir  $65,6 \pm 11,8$ . Visvairāk pacientu ( $n = 14$ ) vecumā no 65 gadiem līdz 70 gadiem. Sieviešu vidējais vecums ir  $70,31 \pm 10,7$  (no 30 gadiem līdz 88 gadiem). (3.2. att.) vīriešu vidējais vecums ar  $67,43 \pm 13$  (no 50 gadiem līdz 83 gadiem). (3.3. att.) Pacientu grupai ar blaknēm no opioīdu pretsāpju līdzekļiem ( $n = 38$ ), vidējais vecums ir  $65,3 \pm 10,4$ .



3.1. attēls. Pacientu sadalījums pēc dzimuma



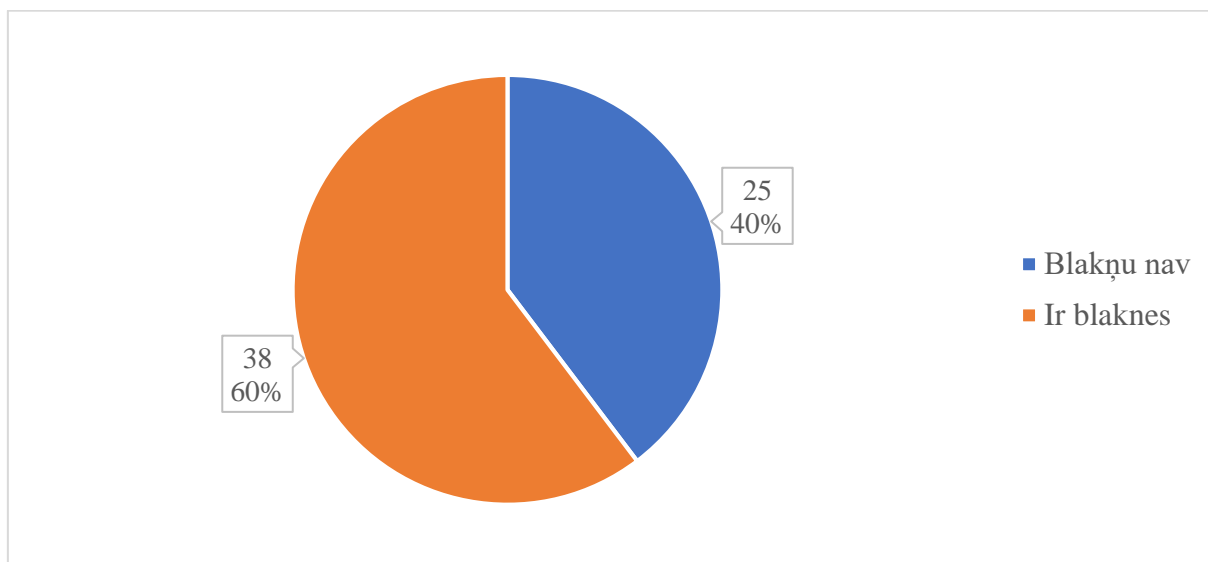
3.2. attēls. Sieviešu pētāmās grupas vecums.



3.3. attēls. Vīriešu pētāmās grupas vecums.

### 3.2. Opioīdo pretsāpju līdzekļu blakņu kopējais raksturojums

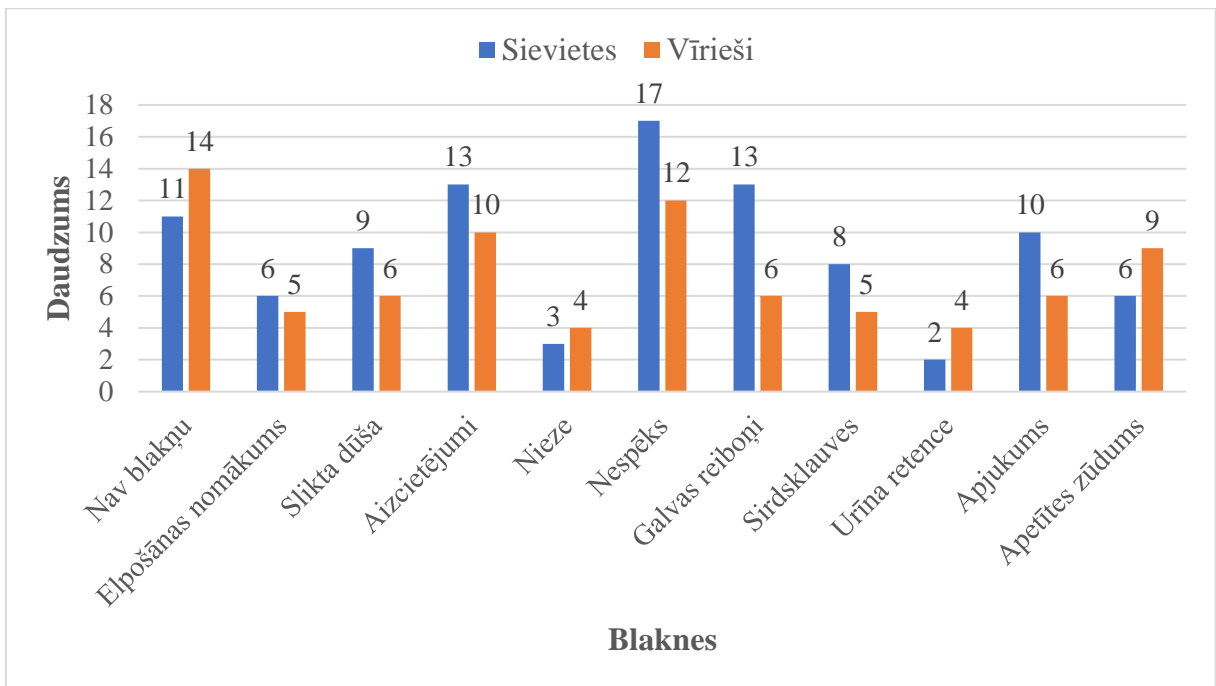
Visi pacienti tika aptaujāti par blaknēm, kas parādījās pēc opioīdu lietošanas. No visiem pacientiem ( $n = 63$ ) blaknes atzīmēja 38 pacienti (60,32%), savukārt 25 pacienti (39,68%) atzīmēja, ka nenovēroja nepatīkamus simptomus. (3.4. att.)



3.4. attēls. Pētāmās grupas blakņu esamība.

Anketā pacientam bija izvēle no biežākam opioīdu izraisītam blaknēm – elpošanas nomākums, slikta dūša, vemšana, aizcietējumi, nieze, nespēks, galvas reiboņi, sirdsklauves, urīna retence, apjukums, dezorientācija un apetītes zūdums. Jāpiebilst, ka daudzi pacienti atzīmēja dažādus simptomus vienlaicīgi. Visvairāk ( $n = 29$ ) no visām blaknēm pacienti atzīmēja nespēku (76,31%), otra biežāka blakne ( $n = 23$ ) bija atzīmēti aizcietējumi (60,52%). Savukārt vismazāk pacientu atzīmēja pie blaknēm niezi ( $n = 7$ ) (18,42%). un urīna retenci ( $n = 6$ ) (15,78%). (3.5. att.)

Skatoties dzimuma grupas atšķirības, blaknes novēroti 19 sievietēm (50 %) un 19 vīriešiem (50 %). Sieviešu grupā ar blaknēm vairums respondentu ( $n = 17$ ) atzīmēja nespēku (89,47%) un 13 cilvēki atzīmēja aizcietējumus (68,42%), bet tikai 3 cilvēki atzīmēja niezi (15,78%). Vīriešu grupā visbiežākā blakne bija arī nespēks, to atzīmēja 12 respondenti (63,15%) un aizcietējumi, to atzīmēja 10 respondenti (52,63%). Bet mazāk novēroja elpošanās nomākumu ( $n = 5$ ) (26,31%). Gan niezi, gan urīna retenci atzīmēja 4 vīrieši (21,05%). Vislielāka atšķirība ar starp dzimumiem un blakņu biežumu ir galvas reiboņiem, to atzīmēja 13 sievietes un 6 vīrieši. (3.5. att.)

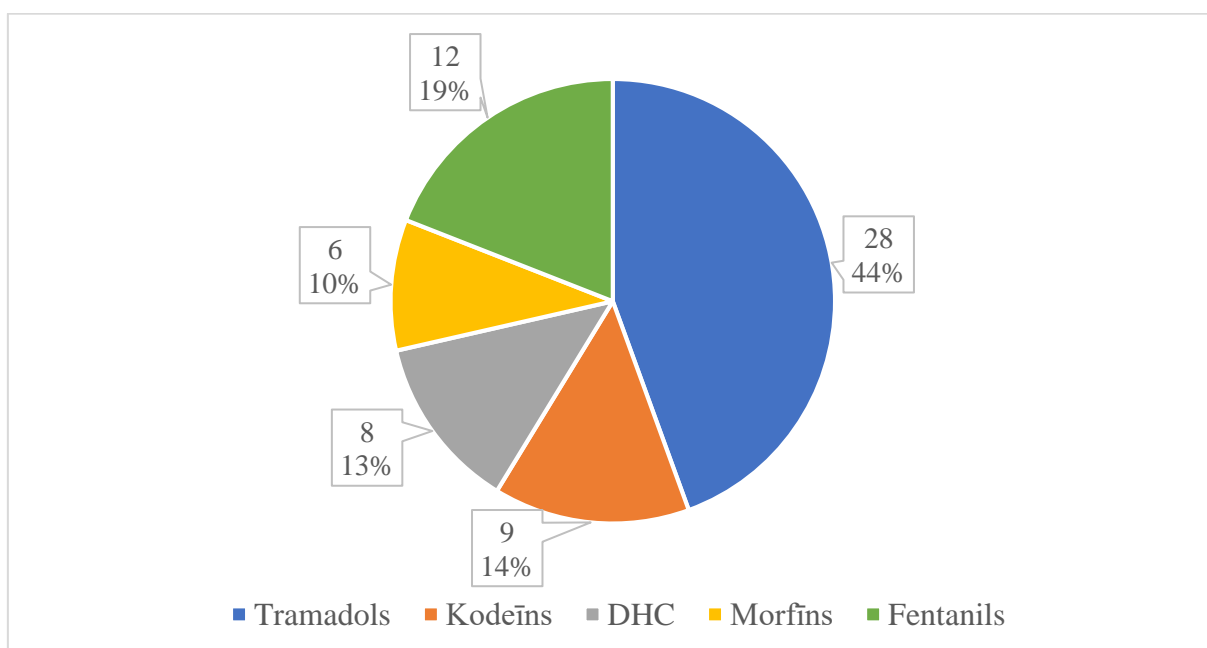


3.5. attēls. Pētāmās grupās sadalījums pēc blaknēm.

### 3.3. Dažādu opioīdu lietošana un blakņu raksturojums

Aizpildot anketas visiem pacientiem, bija jāatzīmē, kuru opioīdu grupas medikamentu viņi lieto pašlaik un to medikamenta formu. Katram medikamentam ir sava darbība cilvēka organismā un atšķirās atbildes reakcija uz to. Kā arī pacientiem bija iespēja pierakstīt, vai viņi lieto papildus neoipioīdu grupas medikamentus vienlaicīgi.

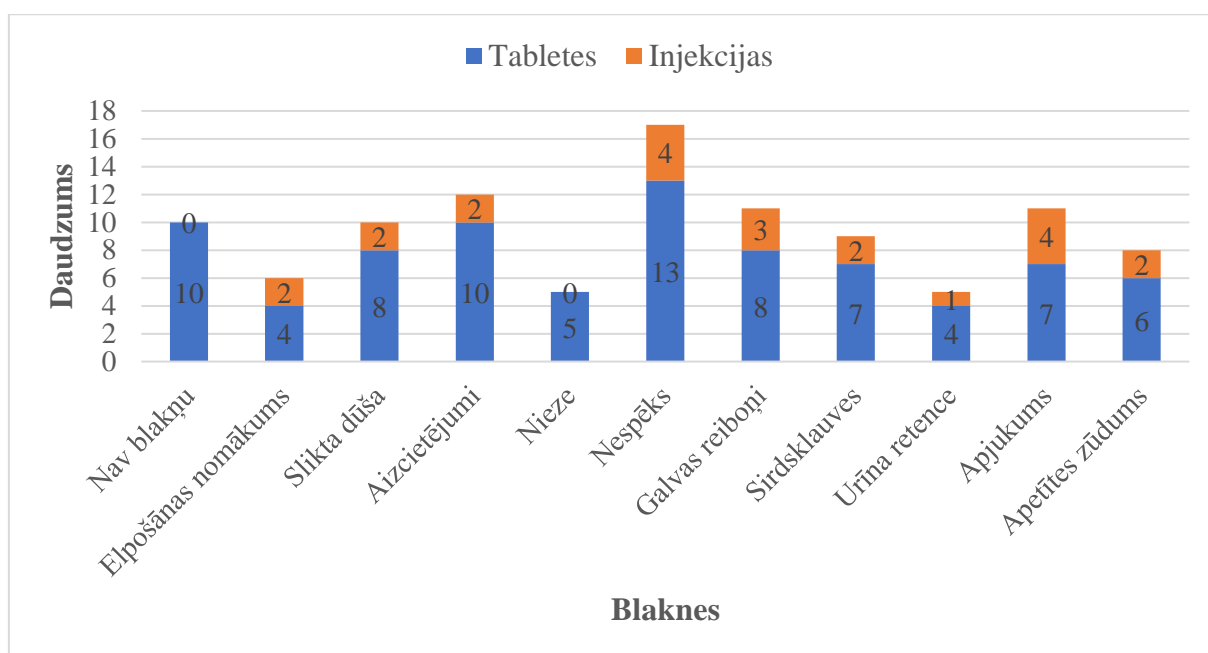
. Visvairāk no pētāmās grupās lietoja tramadolu (n = 28) (44%), otrs biežākais bija fentanils (n = 12) (19%), vismazāk respondenti atzīmēja morfīna lietošanu (10%). (3.6. att.)



3.6. attēls. Pētāmās grupās sadalījums pēc opioīda lietošanas.

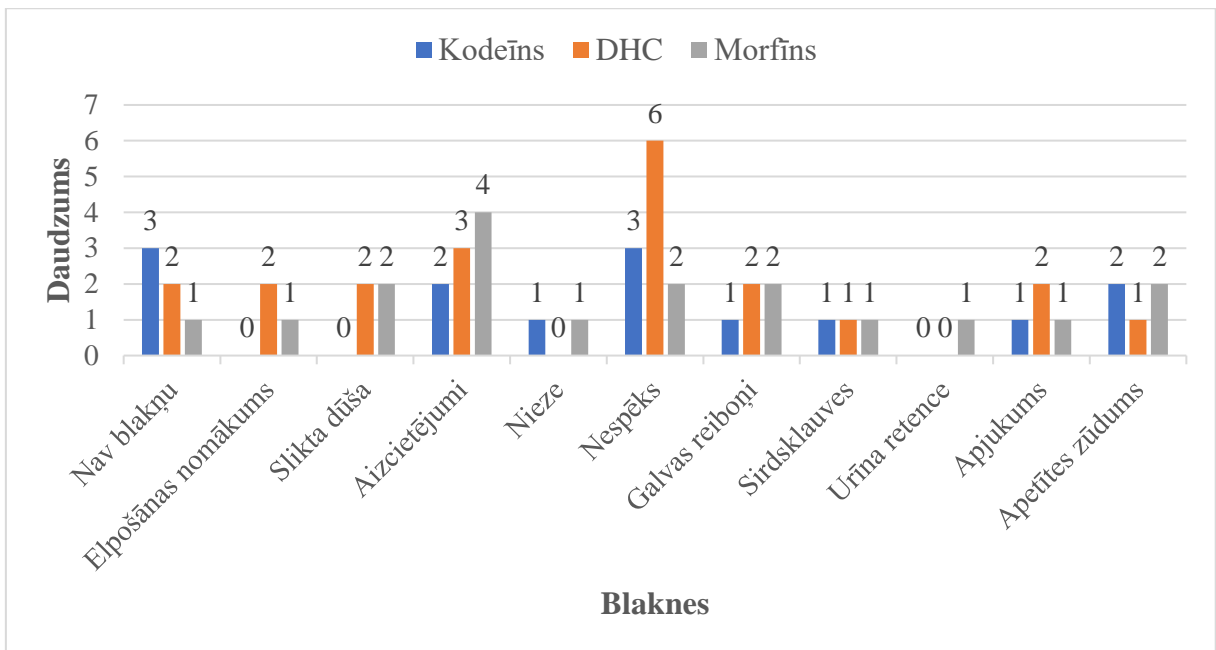
Apskatot atsevišķi par katru medikamentu lietošanu un to izraisītam blaknēm ir sekojošās atšķirības. Tramadolu pētīju analizējot divas zāļu formas – tablets un injekcijas. Tabletes lietoja 24 cilvēki (85,71%) un injekcijas 4 cilvēki (14,28%) no 28. Pēc tramadola lietošanās visbiežāk atzīmēja nespēku (60,71%) (17 no 28 cilvēkiem) un no tiem 13 lietojā tabletes un 4 injekcijas. Vismazākais cilvēku skaits atzīmēja ‘urīna retence’ un ‘nieze’ pie blaknēm pēc tramadola lietošanās (5 cilvēki katrā blakņu grupā). Niezi atzīmēja 1 no injekciju grupas un 4 no grupas, kuri lietoja tabletes, bet urīna retences gadījumā, visi 5 bija no grupas, kuri lietoja tramadola tabletes. Pacienti, kuri lietoja tablešu formu visvairāk atzīmēja nespēku (54,16%) (13 cilvēki), un vismazāk atzīmēja urīna retenci (5,5%) (n = 1). Pacienti, kuri lietoja tramadolu injekciju formā visvairāk atzīmēja apjukumu un nespēku (100%) (4 cilvēki). Nevienš

neatzīmēja niezi (0%). Tajā pašā laikā, 4 cilvēki, kuri lietoja tramadolu tablešu formā atzīmēja elpošanās nomākumu (16,66% no tablešu formās). (3.7. att.)



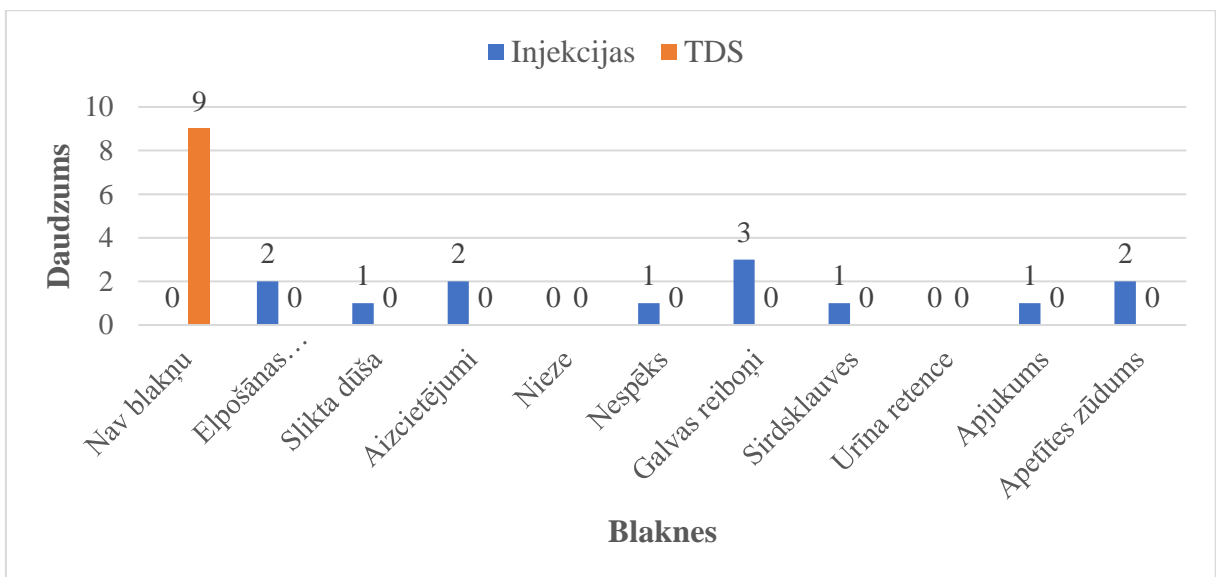
3.7. attēls. Pētāmās grupās sadalījums pēc tramadola lietošanas un to blaknes.

Skatoties uz to, ka kopumā pētāmajā grupā respondenti, kuri lieto kodeīnu, dihidrokodeīnu un morfīnu bija nedaudz, tas grupas aplukosim kopā. Morfīna lietošanu atzīmēja 6 cilvēki (10%), kodeīnu 9 cilvēki (14%), un dihidrokodeīnu 8 cilvēki (13%). No katras grupas pa vienām cilvēkam atzīmēja, ka viņiem nav blaknes pēc medikamenta lietošanās, kodeīna gadījumā (33%), morfīna grupā (25%) un dihidrokodeīna grupā (14,28%). Visvairāk no blaknēm visa grupā atzīmēja nespēku – 7 cilvēki (50%), no tiem kodeīnu lietoja 1 cilvēks, morfīnu 2 cilvēki un dihidrokodeīnu 4 cilvēki. Neviens no visas grupas neatzīmēja urīna retenci (0%). Ja aplūkot katru medikamentu atsevišķi, no kodeīnu grupās visvairāk atzīmēja apetītes zudumu – 2 cilvēki (66,66%), no morfīna grupās vienādi bieži atzīmēja slikto dūšu, aizcietējumu, nespēku, galvas reiboņus un apetītes zudumu. Un no dihidrokodeīnas grupas vairāk biežāk jūta nespēku – 4 cilvēki (14,28%). Savukārt niezi atzīmēja tikai morfīna grupā. (3.8. att.)



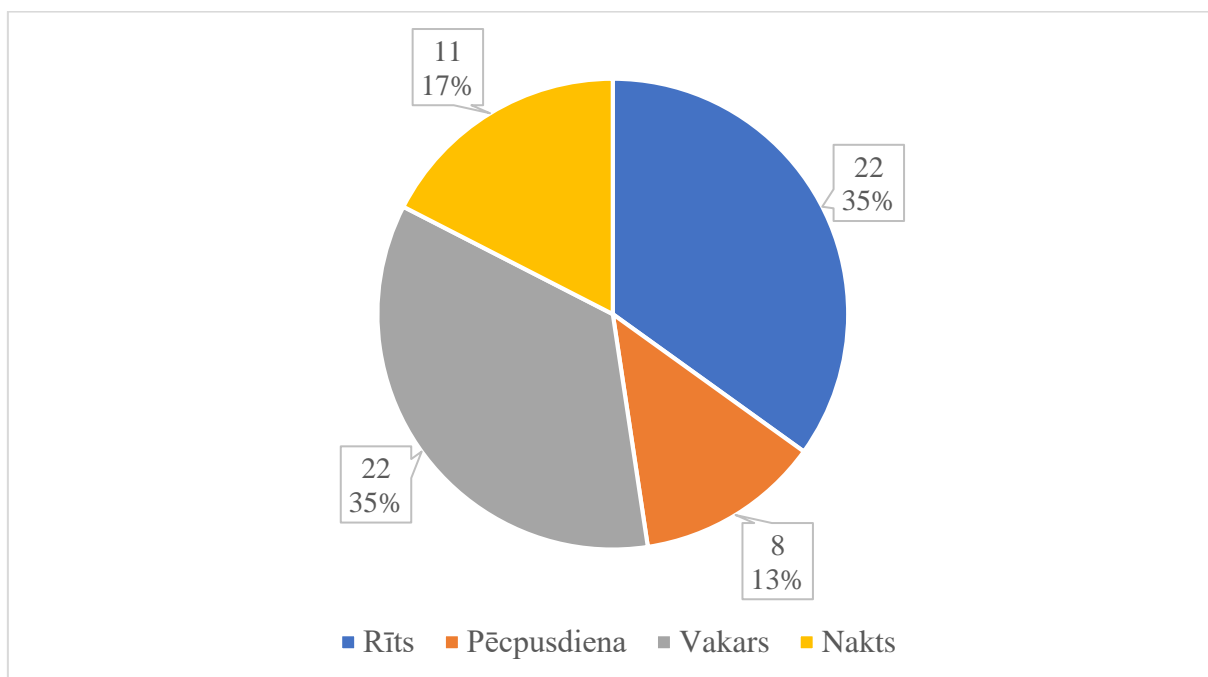
3.8. attēls. Pētāmās grupās sadalījums pēc kodeīna, DHC un morfīna lietošanas un izraisītas blaknes.

Aplukojot grupu, kura lietoja fentanilu – 12 cilvēki, var izšķirt divas grupas, tie kuri lietoja tablets – 3 cilvēki (25%) un tie, kuri lietoja plaksterus - 9 cilvēki (75%). Interesanti ir tas, ka visi pacienti, kuri lietoja fentanila plaksterus neatzīmēja nevienu blakni (100%). Grupa, kurā lietojā fentanila injekcijas visbiežāk atzīmēja galvas reiboni un apetītes zūdumu – 3 cilvēki katrā (100%). Neviens neatzīmēja niezi un urīna retenci (0%). (3.9. att.)



3.9. attēls. Pētāmās grupās sadalījums pēc fentanila lietošanas un to blaknes.

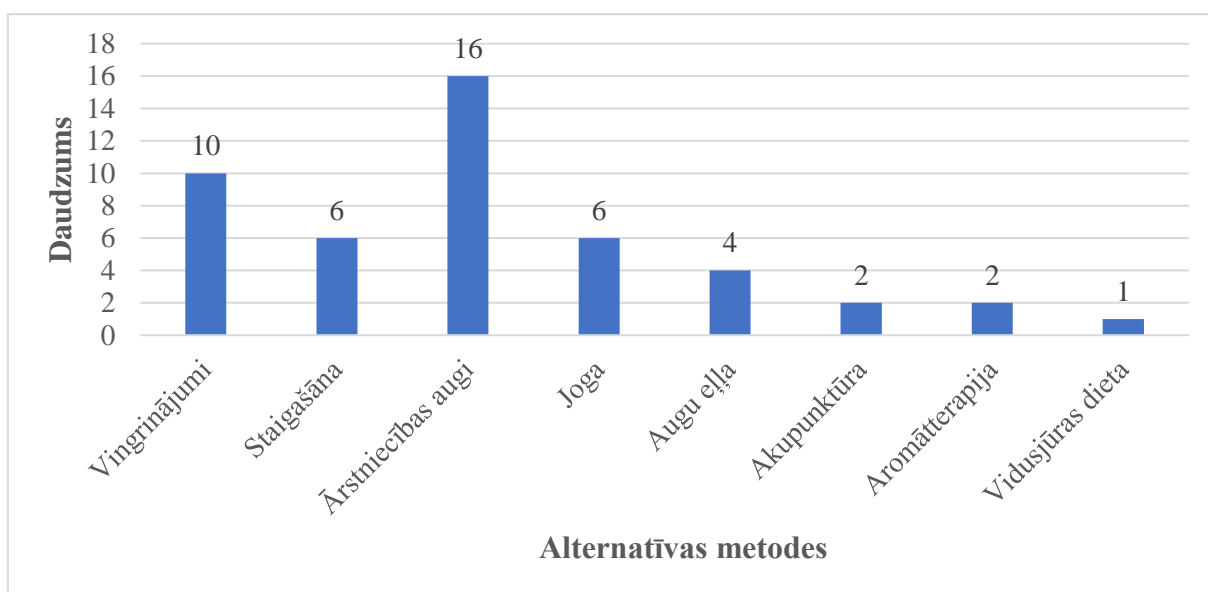
Papildus anketējot pacientus, tika prasīts par to, kurā diennakts laikā nevelāmie simptomi un pašsajūta no zāļu lietošanās ir visintensīvāka. Vienādi bieži respondenti atzīmēja, ka jūtas sliktāk rītā un vakarpusē – 22 pacienti katrā (pa 35%), 11 pacienti (17%) teica, ka pašsajūta pasliktinās naktī un mazāk cilvēku atzīmēja simptomu intensitāti paaugstināšanos pēcpusdienā – 8 pacienti (13%). (3.10. att.)



3.10. attēls. Pētāmās grupās sadalījums pēc blakņu simptomu intensitātes diennakts laikā.

### 3.4. Simptomu mazinašana ar alternatīvam metodēm.

Pēc pacienta noverošanas, 23 respondenti, atzīmēja nemedikamentozas terapijas metodes, kas palīdz viņiem uzlabot savu pašsajūtu un mazināt nepatīkamus simptomus pēc opioīdu lietošanās, kas balstas uz viņa pieredzi. Visvairāk cilvēku atzīmēja, ka viņiem palīdz dažāda veida ārstniecības augi, to teica 16 cilvēki no 32 (50%). Otrais biežākais ir vingrinājumi – 10 cilvēki no 32 (31,25%). Kā arī cilvēki atzīmēja, ka viņiem palīdz staigāšana un joga – pa 6 cilvēkiem katrā (18,75%). 4 cilvēki (12,5%) teica, ka viņam paliek labāk no augu eļļām. Vēl tika atzīmēta akupunktūra, aromāterapija un vidusjūras dieta. (3.11. att.)



3.11. attēls. Alternatīvas metodes blakņu novēršanai.

## 4. DISKUSIJA

Aptaujot pacientus par pretsāpju terapiju, kuri viņi saņemā paliatīvā aprūpes nodaļā, dažreiz radījās problēma ar medikamenta aktīvo vielu identificēšanu, jo ne visi pacienti zināja, kādus medikamentus viņi saņem un dažiem pacientiem, tas neinteresēja. Līdz ar to arī nezināja saistību starp blakņu parādīšanos un terapijas uzsākšanu, vai saistību starp pamāt slimību un blaknēm no opioīdiem. Pētījumā tika iekļauta un analizēta tikai tā informācija, kur bija skaidrs par to, kādus medikamentus saņem pacients.

No visiem pacientiem ap 40% teica, ka viņiem parādījās viena vai vairākas blaknes pēc opioīdu lietošanas. Pārsvārā tas attiecas uz pacientiem, kuri uzsāk opioīdu terapiju, vai palielinājās to deva. Pacienti, kuri ilgstoši lieto opioīdus un medikaments nebija mainīts pedējo mēnesī, atzīmēja, ka jūtas apmierinoši, jo sāpes ir kupētas un jauni nepatīkami simptomi nav parādījušies. Kā arī jāņem vērā, ka pacientam ar pamāt slimību (piemēram, vēzis), pastāv slimību pazīmes, kas var būt līdzīgu opioīdu izraisītam blaknēm, kas sarežģīna pētījumu analīzi un varbūtību. Nevar arī izslēgt, ka pacients neatzīmēja blaknes no opioīdiem, jo cilvēks bija emocionāli un fiziski nomākts no ilgstošam sāpēm, un, saņemot atsapināšanu, blaknes neliekas nopietnas; vai arī bailes no tā, ka mainot terapiju (piemēram, devu mazinašana), sāpes var atgriezties. Tāpēc ir svarīgs kontakts ar pacientu, viņa piederīgajiem un pareiza (saprātoša) attieksme pret pacientu.

No blaknēm visvairāk pacientu sudzējas par nespēku, to var arī izskaidrot par vispāreju pacienta organismā nomāktu stāvokli, kaut gan, pacienti atzīmēja, ka nespēks parādījās atradoties slimnīcā. To var arī izskaidrot ar opioīdu nomācošo ietekmi uz CNS. Daudzi no tiem pacientim, kuri atzīmēja nespēku, arī teica, ka parādījušies galvas reiboņi un apjukumā sajūta, kas arī var būt izskaidrots ar opioīdu ietekmi uz CNS.

Jautājot pacientiem, kuras blaknes viņiem traucē visvairāk, vairums atzīmēja aizcietējumus un slikto dūšu, no tā arī ir atkarīga apetīte. Citi pētījumi arī rada, ka tās ir visizplatītākās opioīdu izraisītas blaknes pasaulē, attiecīgi 40 – 45% aizcietējumi un 25% slikta dūša. Mans pētījums parādīja, ka aizcietējumi bija 60% pacientiem un slikta dūša 39% pacientiem ar blaknēm. To var izskaidrot ar opioīdu ietekmi uz KZT motilitāti un to gļotādas dziedzeru sekrēciju. Opioīdi iedarbojas uz iegarenām smadzenēm, kas pārvada signālu uz vemšanas centru un izraisa slikto dūšu un/vai vemšanu. Parunājot ar tiem pašiem pacientiem, kuri bija aptaujāti, bet pēc dažam dienām, teica, ka stāvoklis ir uzlabojies, saņemot laksatīvus līdzekļus. Bet slikta dūša pārsvārā pāriet bez medikamentiem.

Vismazāk tika atzīmēta nieze uz urīna retence, tomēr, tāas arī ir ļoti nepatīkamas sajūtas pacientiem. Pasaulēs pētījumos vidējais pacientu skaits ar opioīdu izraisīto niezi ir ap 2% - 10%, un manā pētījumā ap 18%, bet arī gribu uzsvērt, ka to atzīmēja pacienti ar aknu un/vai nieru slimībam (piemēram, aknu vēzis, HNS), kas var pasliktināt viņa stāvokli un ietekmēt blakņu izpausmei.

Pacientiem bija izvēle atzīmēt citu blakusparādību, kas parādījās, pēc opioīdu lietošanas. Daži cilvēki atzīmēja miega traucējumus, to var arī izskaidrot, ar to, ka citas blaknes (piemēram, nieze, urīna retence, elpošanas traucējumi) traucē iemigšanu. Kā arī jāņem vērā pacienta blakus slimības, emocionālo stāvokli un adekvātu atsāpināšanu. Viens pacients teica, ka pēc tramadola injekcijas ar laiku sāpes vairs nemazinājas, bet pat bija izteiktākas, var aizdomāties par hiperalgēziju, kas ir reta un nav vēl pietiekoši izpētīta opioīdu blakne, bet to ir grūti diagnosticēt.

Jautājot pacientiem par to, kādā diennakts laikā opioīdu izraisītas blaknes pastiprinās un/vai pacientrs jūtas sliktāk, visvairāk pacientu atzīmes vakaru un rītu. Tas varētu būt saistīts ar medikamenta (opioīdi, adjuvanti) darbības ilgumu, un pamostos no rītā, pacients atkāļ jūt nepatīkamu sajūtu, kā arī dienās laika un līdz vakarām medikamenta iedarbība mazināties. Par to, ka sliktāk jūtas naktī atzīmēja pacienti, kuriem bija miega traucējumi.

Visi pacienti (9 cilvēki), kuri lietoja TDS (fentanila plaktēris) atzīmēja labu atsāpinošu efektu un neatzīmēja nevienu blakni. Pašsajūta izteikti uzlabojās un tāpēc arī uzlabojās dzīves kvalitāte. Bet visiem pacientiem (3 cilvēki), kuri saņema fentanila injekcijas, bija viena vai vairākas blaknes (100% atzīmēja galvas reiboņus). Bet lai runātu par varbūtību, vajadzīga lielāka pacientu grupa un jāizvērtē citi saņemtie medikamenti un blakusslimības.

Atsevišķi gribu piebilst par elpošanas nomākumu. Visi cilvēki, kuri to atzīmēja bija ar plaušu slimībam pamatā (piemēram plaušu vēzis, HOPS). Kā jau bija mīnēts augstāk, elpošanās nomākums parādas lietojot nepiemerotu opioīdu dēvu un pārdozēšanas gadījumā.

Bija interesānti uzzināt cilvēku pieredzi par alternatīvām terapijas metodēm, kas viņiem palīdzēja mazināt opioīdu izraisītas blaknes vai uzlabot pašsajūtu. Vairums cilvēku vērsās pēc alternatīvam (nemedikamentozām) metodām, lai mazinātu nespēku (arī bieža blakne), un atgūt dzīves spēkus, kā arī uzlabot vispārējo garastāvokli, un līdz ar to tas arī ietekmē pretsāpju terapijas ilgumu un efektu. Mērēna fiziska aktivitāte uzlabo KZT motilitāti, kas palīdz mazināt aizcietējumus, tāpēc vairums arī teica, ka viņiem palīdz vingrinājumi (pārsvarā no rīta), staigāšana (kas arī mazina galvas reiboņus) un joga. Ārstnieciskie augi ir diezgan populāri visa pasaulē un tas arī palīdz cilvēkiem uzlabot savu pašsajūtu. Tos arī pieminēja cilvēki, kuriem bija miega traucējumi. Divi cilvēki pieminēja akupuntūru, kā efektīvu papildus metodi pretsāpju terapijā. Tika veikti dažādi pētījumi par to, ka akupuntūra palīdz mazināt hroniskas sāpes, bet, lai to pierādītu, nepieciešami pētījumi ar lielāku pacientu grupu. Nevar izslēgt

placebo efektu, bet tas arī labvēlīgi ietekme uz pacientu. Manuprāt, alternatīvas metodes ir svarīgas paliatīvajā aprūpē, jo tas palīdz cilvēkas atrāk atgūt dzīves spējas, vai arī atbalsta cilvēka garastavokli, kas būtiski ietēkmē viņa vispārejo stāvokli. Proti, tam jābūt papildus terapijai, un neaizstāt pamatārstēšanu ar medikamentiem.

## SECINĀJUMI

- Šajā pētījumā opioīdu izraisīto blakusparādību skaits bija 60%, tas liecina par to, ka šī problēma pretsāpju terapijā paliek aktuāla.
- Pētījums parādīja TDS labu panesamību, jo 100% respondentiem nenovēroja blaknes.
- Pacienta vispārējais veselības stāvoklis ietekmē pretsāpju terapijas izvēli.
- Adjuvantu un nemedikamentoza terapija efektīvi mazina un /vai novērš opioīdu izraisītas blaknes.
- Pacienta dinamiska novērošana pie ārstā, pielāgojot nepieciešamo opioīdu devu individuāli, ņemot vērā sāpju mehānismu, sāpju stiprumu un vecumu, blakus slimības un vispārējo emocionālo un fizisko pašsajūtu, būtiski mazina opioīdu izraisīto blakņu risku.

## PATEICĪBAS

Vēlos izteikt pateicību sava diplomdarba vadītājam, Dr. Vilnim Sosāram, par motivāciju, vērtīgiem padomiem, ieguldīto laiku un savu atbalstu.

Esmu pateicīga dakterei Līgai Keišai – Ķirsei, par konsultāciju, iedvesmu un padomiem darbā iztradāšanā un noformēšanā.

Izsaku pateicīgu Artūram Staselovičam, par palīdzību darbā rezultātu analīzēs noformēšanā.

## IZMANTOTA LITERATŪRA UN AVOTI

1. Ahmedzai S, Brooks D: Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: Preference, efficacy, and quality of life—The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 13:254-261, 1997
2. Allan L, Hays H, Jensen NH, de Waroux BL, Bolt M, Donald R, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322:1154-8.
3. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Veder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004;350:2441-51.
4. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's the Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill, 2001:485-520.
5. Baldini, Angee, Michael Von Korff, and Elizabeth H. B. Lin. "A Review of Potential Adverse Effects of Long-Term Opioid Therapy." *The Primary Care Companion For CNS Disorders* 14, no. 3 (June 14, 2012)
6. Barnett, V., Twycross, R., Mihalyo, M., Wilcock, A., 2014. Opioid antagonists. *J. Pain Symptom Manage* 47, 341e352.
7. Benarroch, E.E., 2012. Endogenous opioid systems Current concepts and clinical correlations. *Neurology* 79, 807e814
8. Bikšone G., *Medikamentozā ārstēšana un aprūpe; Otrais, papildinātais un pārstrādātais izdevums; Rīga, 2008; pp – 49 – 71.*
9. Bowsell MV, Cole BE, Weiner RS, American Academy of Pain Management. *Weiner's Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*. 7th ed. Boca Raton, Fla.: Taylor & Francis, 2006.
10. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-7.
11. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, et al: The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 39:13-16, 1989
12. Bruera E, Strasser F, Shen L, Palmer JL, Willey J, Driver LC, et al. The effect of donepezil on sedation and other symptoms in patients receiving opioids for cancer pain: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1049-54.

13. Canadian Family Physician *journal* 2011;57:1010-3.
14. Canty SL. Constipation as a side effect of opioids. *Oncol Nurs Forum* 1994;21:739-45.
15. Carman WJ, Su S, Cook SF, Wurzelmann JI, McAfee A. Coronary heart disease outcomes among chronic opioid and cyclooxygenase-2 users compared with a general population cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 754 – 62.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, (2017)
17. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:102-12.
18. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995;42:891-903.
19. Chaplan, S. et al. Morphine and hydromorphone epidural analgesia. *Anesthesiology*. 1992; 77: 1090–1094
20. Chen A., MD, Michael A. Ashburn, MD, Cardiac Effects of Opioid Therapy; *Pain Medicine*, Volume 16; 1 October 2015,S27–S31,
21. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542-54.
22. Christo PJ. Opioid effectiveness and side effects in chronic pain. *Anesthesiol Clin North Am* 2003;21:699-713.
23. Chuang TK, Killam KF Jr, Chuang LF, Kung HF, Sheng WS, Chao CC, Yu L, Chuang RY. Mu opioid receptor gene expression in immune cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 216:922-930.
24. Consultant Pharmacist *journal* 2015;30(4):221-7.
25. De Luca A, Coupar IM. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther* 1996;69:103-15.
26. Dean L.,Pratt V., McLeod H., Malheiro A., Rubinstein W. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. (March 16, 2017)
27. Dowell, Deborah, Tamara M. Haegerich, and Roger Chou. "CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016." *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 65, no. 1 (March 18, 2016): 1-49.
28. Drewes, A.M., Munkholm, P., Simren, M., Breivik, H., Kongsgaard, U.E., Hatlebakk, J.G., Agreus, L., Friedrichsen, M., Christrup, L.L., 2016. Definition, diagnosis and treatment

- strategies for opioid-induced bowel dysfunction recommendations of the Nordic Working Group. *Scand. J. Psychol.* 11,111e122.
29. Duarte, D.F., 2005. Opium and opioids: a brief history. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 55, 135e146.
30. European Association for Palliative Care: Morphine in cancer pain: Modes of administration—Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *BMJ* 312:823-826, 1996.
31. Federation of State Medical Boards. Guidelines for the Chronic Use of Opioid Analgesics. (April 2017)
32. Ferris FD, Kerr IG, Sone M, Marcuzzi M. Transdermal scopolamine use in the control of narcotic-induced nausea. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:389-93.
33. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes, March 22, 2016.
34. Forman WB. Opioid analgesic drugs in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1996;12:489-500.
35. Fraser LA, Morrison D, Morley-Foster P, et al. Oral opioids for chronic Non-cancer pain: higher prevalence of hypogonadism in men than in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117:38e43.
36. Gregory L. Holmquist, *PharmD*. Opioid Metabolism and Effects of Cytochrome P450. Group Health, Seattle, Washington, Palliative Care Strategies, Bothell, Washington, USA; *PAIN MEDICINE* Volume 10; Number S1 (2009).
37. Guyton AC Hall JE. *Textbook Of Medical Physiology*, 11th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006
38. Hanks F, Cherny NI, Fallon M. Opioid analgesic therapy. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York, N.Y.: Oxford University Press, 2004:316-41.
39. Hasselstrom J, Eriksson S, Persson A, et al: The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 29:289-297, 1990
40. Herndon CM Jackson KC 2<sup>nd</sup> Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care *Pharmacotherapy* 2002; 22: 240 – 50
41. Hermens, J.M., Hanifin, J.M., and Hirshman, C.A. Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine and fentanyl as supplements to nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 1985; 62: 124–129
42. Holdsworth MT, Forman WB, Killilea TA, et al: Transdermal fentanyl disposition in elderly subjects. *Gerontology* 40:32-37, 1994
43. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med* 2001; 111 ( suppl 8A):106S–12S

44. Horta ML, Ramos L, Goncalves ZR. The inhibition of epidural morphine-induced pruritus by epidural droperidol. *Anesth Analg* 2000; 90: 638–41
45. Jackson KC, Lipman AG. Drug therapy for delirium in terminally ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004770.)
46. Joishy SK, Walsh D: The opioid-sparing effects of intravenous ketorolac as an adjuvant analgesic in cancer pain: Application in bone metastases and the opioid bowel syndrome. *J Pain Symptom Manage* 16:334-339, 1998
47. Katia MC. Verhamme, Miriam C.J.M. Sturkenboom, Bruno H.Ch Stricker Ruud Bosch. Drug-Induced Urinary Retention Incidence, Management and Prevention, (19 September 2016)
48. Kieffer, B.L., Gaveriaux-Ruff, C., 2002. Exploring the opioid system by gene knockout. *Prog. Neurobiol.* 66, 285e306.
49. Lalley, P.M., 2005. D1-dopamine receptor agonists prevent and reverse opiate depression of breathing but not antinociception in the cat. *Am. J. Physiol. Regul.Integr. Comp. Physiol.* 289, R45eR51.
50. Li ZH, Chu N, Shan LD, Gong S, Yin QZ, Jiang XH. Inducible expression of functional mu opioid receptors in murine dendritic cells. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology.* 2009;4(3):359–67. doi: 10.1007/s11481-009-9145-7.
51. MacPherson H, Vickers A, Bland M, Torgerson D, Corbett M, Spackman E, Saramago P, Woods B, Weatherly H, Sculpher M, Manca A, Richmond S, Hopton A, Eldred J, Watt I. Acupuncture for chronic pain and depression in primary care: a programme of research. Southampton (UK): NIHR *Journals Library*; 2017 Jan.
52. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4: 231-56.
53. Mercandante, S., Ferrera, P., Arcuri, E., & Casuccio, A. (2012). Opioid-induced hyperalgesia after rapid titration with intravenous morphine: Switching and re-titration to intravenous methadone. *Annals of Palliative Medicine*, 1(1), 10-13. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2012.01.02
54. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93:247-57.
55. Minotti V, De Angelis V, Righetti E, et al: Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain* 74:133-137, 1998

56. Miotto K; Cho AK; Khalil MA; Blanco K; Sasaki JD; Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg*. 2017 Jan; 124(1):44-51
57. National Opioid Use Guideline Group (NOUGG). Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain, Version 5.6. Ottawa, Canada: National Pain Centre, April 30, 2010.
58. O'Reilly PH. Postoperative urinary retention in men. *BMJ (Clin Res Ed)* 1991 Apr 13; 302 (6781): 864
59. Opioids Aware. Faculty of Pain Medicine. <http://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware> (accessed May 2016).
60. Osborne R, Joel S, Grebenik K, et al: The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 54:158-167, 1993
61. Panchal, S. J., P. Müller-Schwefe, and J. I. Wurzelmann. "Opioid-induced Bowel Dysfunction: Prevalence, Pathophysiology and Burden." *International Journal of Clinical Practice* 61, no. 7 (2007): 1181-187.
62. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001;182(5A suppl):11S-8S.
63. Pasricha PJ. Prokinetic agents, antiemetics, and agents used in irritable bowel syndrome. In: Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's the Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill, 2001:1021-36.
64. Pazos, A., Florez, J., 1983. Interaction of naloxone with m- and d-opioid agonists on the respiration of rats. *Eur. J. Pharmacol.* 87, 309e314.
65. Peterson PK, Molitor TW, Chao CC. The opioid-cytokine connection. *J Neuroimmunol* 1998; 83:63-69.
66. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, et al: Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: Pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol* 51:289-295, 1996
67. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:241-59
68. *Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain*. 5th ed. Glenview, Ill.: American Pain Society, 2003.
69. Rapin CH: The treatment of pain in the elderly patient: The use of oral morphine in the treatment of pain. *J Palliat Care* 5:54-55, 1989
70. Rastogi R; Swarm RA; Patel TA. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners. *Anesthesiology*. 2011; 115(6):1291-8 (ISSN: 1528-1175)

71. Rousseau P. Nonpain symptom management in terminal care. *Clin Geriatr Med* 1996, 12: 313
72. Rubinstein AL, Carpenter DM, Minkoff JR. Hypogonadism in men with chronic pain linked to the use of long-acting rather than short-acting opioids. *Clin J Pain*. 2013;29:840-845.
73. Slatkin NE, Rhiner M. Treatment of opiate-related sedation: utility of the cholinesterase inhibitors. *J Support Oncol* 2003;1:53-63.
74. Smith H. S., and J. A. Elliott. "Opioid-induced Androgen Deficiency (OPIAD)." *Pain Physician* 15, no. 3 (July 2012): ES145-156.
75. Sosārs V., Keiša-Ķirse L., Sāpju terapija paliatīvajā aprūpē. Rīga, 2013; pp – 23 – 24.
76. Staats PS, Markowitz J, Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *South Med J* 2004;97:129-34.
77. Stein, C., 2016. Opioid receptors. *Annu. Rev. Med.* 67, 433e451
78. Stoelting, R.K. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2. Lippincott, Philadelphia; 1991
79. Sullivan, Mark D., Michael Von Korff, Caleb Banta-Green, Joseph O. Merrill, and Kathleen Saunders. "Problems and Concerns of Patients Receiving Chronic Opioid Therapy for Chronic Non-cancer Pain." *Pain* 149, no. 2 (May 2010): 345-53.
80. Sussman G, Shurman J, Creed MR, Larsen LS, Ferrer-Brechner T, Noll D, et al. Intravenous ondansetron for the control of opioid-induced nausea and vomiting. International S3AA3013 Study Group. *Clin Ther* 1999;21:1216-27.
81. Thune, A., Baker, R.A., Saccone, G.T., Owen, H., Toouli, J., 1990. Differing effects of pethidine and morphine on human sphincter of Oddi motility. *Br. J. Surg.* 77, 992e995.
82. Walker, James M., Robert J. Farney, Steven M. Rhondeau, Kathleen M. Boyle, Karen S. Valentine, Tom V. Cloward, and Kevin C. Shilling. "Chronic Opioid Use Is a Risk Factor for the Development of Central Sleep Apnea and Ataxic Breathing." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 3, no. 5 (August 2007): 455-61.
83. Wang J, Pennefather S, Russell G. Low-dose naloxone in the threatment of urinary retention during extradural fentanyl causes excessive reversal of analgesia. *Br J Anaesth* 1998 Apr; 80 (4): 565-6
84. World Health Organization: Cancer Pain Relief (ed 2). Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1986
85. Xuan Liang, MD, MS,1,2 Renyu Liu, MD, PhD,1 Chunhua Chen, MD, PhD,1 Fang Ji, MD, PhD,2 and Tianzuo Li, MD, PhD3; Opioid System Modulates the Immune Function: A Review; *Perioper Pain Med.* 2016; 1(1): 5–13.
86. Zāļu valsts aģentūra. Zāļu patēriņa statistika 2017; (2018)

87. Zappi, L., Nicosia, F., Rocchi, D., Song, P., Rehder, K., 1995. Opioid agonists modulate release of neurotransmitters in bovine trachealis muscle. *Anesthesiology* 83,543e551.
88. Zylicz Z, Smits C, Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16:121-4.

## Aptauja par opioīdu blaknēm

Vecums: \_\_\_\_\_

Dzimums: vīr. \_\_\_ siev. \_\_\_

Diagnoze: \_\_\_\_\_

Zāļu lietošana (atzīmēt ar 'x'):

Liet. veids/dēvas (o/p, i/v, inh, plakst.):

**Vājie opioīdi:** \_\_\_ Tramadols \_\_\_\_\_

\_\_\_ Kodeīns \_\_\_\_\_

\_\_\_ Dihidrokodeīns \_\_\_\_\_

**Stiprie opioīdi:** \_\_\_ Morfīns \_\_\_\_\_

\_\_\_ Fentanils \_\_\_\_\_

**Narkotiskie līdz.:**  \_\_\_ Heroīns \_\_\_\_\_

\_\_\_ Kokaīns \_\_\_\_\_

\_\_\_ Marihuāna \_\_\_\_\_

\_\_\_ Amfetamīns \_\_\_\_\_

**Alkohols:** \_\_\_\_\_

**Citas zāles:** \_\_\_\_\_

Atzīmējiet ar 'x' simptomus, kas parādās opioīdu zāļu lietošanās laikā:

\_\_\_ elpošanas nomākums      \_\_\_ galvas reiboņi

\_\_\_ slikta dūša, vemšana      \_\_\_ sirdsklauves

\_\_\_ aizcietējumi      \_\_\_ urīna retence (grūtības ar urīnēšanu)

\_\_\_ nieze      \_\_\_ apjukums, dezorientācija

\_\_\_ nespēks      \_\_\_ apetītes zūdums

**Citi simptomi:** \_\_\_\_\_

**Kad simptomi ir vairāk izteikti?**

\_\_\_ no rīta      \_\_\_ vakarā

\_\_\_ pēcpusdienā      \_\_\_ naktī

**Kādi medikamenti Jūs palīdz mazināt simptomus?**

**Kādas alternatīvas metodes Jūs palīdz mazināt simptomus?**