

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Opioidų priklausomybė ir šalutiniai poveikiai. Atvejų analizė ir literatūros apžvalga**

**Opioid Addiction and Side Effects. Clinical Case and Literature Review**

Norbertas Pašukonis, VI kursas, 11 grupė

Klinikinės medicinos institutas. Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika

Darbo vadovas: Doc. dr. Robertas Badaras

Klinikos vadovė: prof. (HP) dr. Jūratė Šipylaitė

2023-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: [norbertas.pasukonis@mf.stud.vu.lt](mailto:norbertas.pasukonis@mf.stud.vu.lt)

## SANTRAUKA

Opioidų vartojimo ir perdozavimo problema pastaruoju metu Europoje bei pasaulyje tampa vis aktualesne. Pacientams, kuriems taikoma ilgalaikė opioidų terapija, dažnai išsivysto priklausomybė, taip pat jiems dažnai pasireiškia šalutiniai šių preparatų poveikiai. Didžiausia vartojimo problema šiuo metu stebima Jungtinėse Amerikos Valstijose, tačiau Europoje bei Lietuvoje taip pat matomas ženklus šių medikamentų vartojimo padidėjimas. Opioidiniai preparatai veikia 3 skirtingų rūšių receptorių: Miu ( $\mu$ ), Kappa ( $\kappa$ ), Delta ( $\delta$ ), išsidėsčiusius skirtingose kūno vietose. Opioidai šiuos receptorių gali veikti kaip agonistai, antagonistai arba daliniai agonistai. Nuo to priklauso, ar pasireikš norimas efektas, kuris dažniausiai yra analgeziya, ar vienas iš nepageidaujamų šalutinių poveikių. Dažniausias lėtinio opioidų vartojimo sukeltas šalutinis poveikis yra žarnyno disfunkcija, pasireiškianti konstipacija. Dažniausia opioidų perdozavimo mirties priežastis yra jų sukeltas kvėpavimo slopinimas. Pirmo pasirinkimo antagonistinis gydymas esant gyvybei pavojingam kvėpavimo slopinimui yra naloksono infuzijos. Opioidai taip pat gali sukelti viršutinio virškinamojo trakto nepakankamumo simptomus, dažniausiai pasireiškiančiais pykinimu ir vėmimu. Dėl neteisingo, ilgalaikio opioidų vartojimo ar piktnaudžiavimo šiais medikamentais išvysto tolerancija, kuri gali komplikuotis hiperalgeziya. Dėl sumažėjusio skausmo slenksčio pacientai vartoja didesnes šių vaistų dozes, patiria nuolatinius skausmus, suprastėja jų gyvenimo kokybė, o tai gali privesti prie savižudybės apraiškų. Veikdami hormonines sistemas opioidai gali sukelti endokrinopatiją, vyrams dažniausiai pasireiškiančia impotencija, o moterims mėnesinių ciklo sutrikimais bei nevaisingumu. Dėl parasimpatinės stimuliacijos opioidiniai preparatai gali sukelti bradikardiją bei „Torsade de Pointes“ tachikardiją, dėl kurios miršta maždaug 1 iš 5 šių būklę turinčių pacientų. Šiame darbe apžvelgsime du klinikinius opioidų perdozavimo atvejus, kuriems pasireiškė spontaniinė detoksikacija stabilizavus pacientų gyvybinę būklę, taip pat opioidų sukeliama šalutiniai poveikiai.

## SUMMARY

The use and overdose of opioids have become an increasingly significant problem in Europe and worldwide in recent years. Long-term opioid therapy can lead to addiction and often results in side effects for patients. The biggest problem with opioid use is currently in the United States, but an increase in the use of these drugs is also being observed in Europe and Lithuania. Opioids act on three different types of receptors (Mu, Kappa, Delta) located in various parts of the body. Opioids can act on these receptors as agonists, antagonists, or partial agonists, resulting in either the desired effect, usually analgesia, or one of the side effects. The most common side effect of

chronic opioid use is gastrointestinal dysfunction, manifested as constipation. Opioid-induced respiratory depression, is the most common cause of death due to opioid overdose. Naloxone infusion is the first-choice antagonistic treatment for life-threatening respiratory depression. Opioids can also cause upper gastrointestinal tract symptoms, most commonly nausea and vomiting. Tolerance develops due to misuse, long-term opioid use or abuse, which can be complicated by hyperalgesia. Due to a lowered pain threshold, patients take higher doses of these drugs, experience chronic pain, and their quality of life decreases, which can lead to suicidal attempts. Opioids can cause endocrinopathy by affecting the hormonal systems, with impotence being the most common manifestation in men and menstrual cycle disorders and infertility in women. Additionally, opioid preparations can cause bradycardia and Torsade de Pointes tachycardia due to parasympathetic stimulation, which results in death in approximately one in five patients with this condition. In this article, we will review two clinical cases of opioid overdose, in which spontaneous detoxification occurred after stabilizing the patients' vital condition, as well as opioid-induced side effects.

## **RAKTAŽODŽIAI**

Opioidų priklausomybė; opioidų šalutiniai poveikiai; spontaniinė opioidų detoksikacija;

Opioid addiction; opioid side effects; spontaneous opioid detoxification.

## **ĮVADAS**

Jau daugelį metų opioidai yra efektyvūs ir plačiausiai naudojami medikamentai stipriam skausmui gydyti. Pirmieji šios grupės medikamentai buvo pradėti vartoti dar 3400 metais pr. Kr. Mesopotamijoje, išgaunant juos iš daržinės aguonos (lot.: *Papaver somniferum*) sėklų (1). Nuo to laiko gamybos procesas daug kartų keitėsi, o šiuo metu prieinami yra natūralūs (morfinas, kodeinas, papaverinas ir tebainas), pusiau sintetiniai ir sintetiniai opioidai. Pagal prieinamumą jie skirstomi į nelegalius (heroinas) ar legaliai išrašomus gydytojų (oksikodonas, kodeinas, morfinas).

Opioidų perdozavimas yra didelės rizikos gyvybei pavojinga būklė, kuri pastaruosiu metu Europoje tampa vis aktualesne problema. Apie 1 milijonas Europos Sąjungos piliečių yra didelės rizikos vartotojai, iš kurių 28 % prireikia medicininio gydymo (2). Opioidai gali paveikti visų amžiaus grupių žmones, nepriklausomai nuo jų lyties, socialinės ar turinės padėties. Išsivysčiusi opioidų priklausomybė gali sukelti rimtą pavojų sveikatai ar net gyvybei, kadangi šie vaistai sukelia sunkius šalutinius poveikius.

Šios klinikinių atvejų analizės pagrindiniai aspektai yra opioidų perdozavimas suicidiniais tikslais, pasireiškę opioidų sukelti šalutiniai poveikiai, bei pasiekta spontaniinė opioidų detoksikacija. Literatūros apžvalgoje, paremtoje įrodymais pagrįstos medicinos duomenimis, aptariama opioidų priklausomybės problematika, vartojimo situacija pasaulyje, veikimo mechanizmai, dažniausiai sukeliama šalutiniai poveikiai ir galimas gydymas.

## **KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS**

### **Atvejis Nr.1**

47 metų pacientė R.H. 2018-09-28 sunkios būklės greitosios medicinos pagalbos automobiliu atvežta į Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės priėmimo skubios pagalbos skyrių. Pacientė skundų nenurodė, anamnezė buvo apsunkinta dėl ryškios somnolencijos. Kartu atvykusi pacientės sesuo teigė, jog R.H. suicidiniais tikslais maždaug prieš 6 valandas išgėrė didelį, nepatikslingą kiekį medicininių preparatų mišinį: escitalopramo, kodeino bei levotiroksino. Gyvenimo anamnezėje: suicidinis bandymas prieš 20 metų, gydymas psichiatrijos stacionare taikytas nebuvo. Apžiūros metu pacientė buvo silpna, mieguista, sunkiai orientavosi aplinkoje, vangiai atsakinėjo į klausimus. Sąmonė somnolentiška, Glasgow komos skalėje įvertinta 10 balų. Oda blyški, cianotiška, patinėš, paraudęs dešinysis vokas. Liežuvis – sausas. AKS – 162/112 mmHg, ŠSD – 96 k/min, venos subliūškę, mikrocirkuliacija gera. Kvėpavimas 16 k/min, plaučių auskultacija: šiurkštus alsavimas abiejuose plaučiuose. Pacientė kvėpavo vangiai. Vyzdžiai vienodo dydžio, siauri, nistagmo nenustatyta, reakciją į šviesą ir ragenos refleksai buvo. Sausgysliniai refleksai sustiprėję, reakcija į skausmą vangi, raumenų tonusas nepakitęs. Meninginiai simptomai neigiami. Psichomotorinė būklė sulėtinta, nuotaika depresyvi, kontaktas apsunkintas, protarpinis. Haliucinacijų požymių nepastebėta, elgesys nevertintas. Kitos sistemos buvo be pakeitimų. Būklę labai apsunkino didelis viršsvoris.

Pacientė buvo skubiai perkelta į skubios pagalbos skyrių, atlikti bendras bei biocheminis kraujo tyrimai, klinikinis šlapimo tyrimas, alkoholio, gliukozės, laktatų kiekio kraujyje nustatymas ir pradėtas gydymas naloksonu (Sol. Nalaxoni 0,4 mg). Po minėto gydymo pacientės sąmonės lygis pagerėjo ir R.H. pradėjo skųstis stipriais kojų skausmais. Jai buvo diagnozuotas pozicinis raumenų suspaudimo sindromas. Kvėpavimo nepakankamumui gydyti skirta deguonies terapija per kaukę (10 l/min), pacientės skausmui malšinti papildomai skirta Sol. Ketanov 10 mg i/v. Po 3 valandų pacientės būklė išliko sunki, su neigiama dinamika, sąmonės lygis pasunkėjo, pagal Glasgow komos skalę įvertinta 8 balais, pakartotinai intraveniškai skirta naloksono infuzija. Išliko periferinė lūpų ir rankų pirštų cianozė. Laboratoriniuose tyrimuose- kreatinfosfokinazė (KFK) 17999 U/l (norma: 0-167 U/l),

stebėtas rausvas šlapimas – minėtais rodikliais remiantis įtartas ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas. Pacientė buvo perkelta intensyviai stebėjimui į toksikologijos reanimacijos – intensyvios terapijos skyrių (RITS).

Atvykus į Toksikologijos RITS skirtos kristaloidų infuzijos, šlapimo šarminimas ir forsavimas, paimti papildomi kraujo bei šlapimo tyrimai, tęsta deguonies terapija per kaukę. Hemodinamika išliko stabili. Kitos dienos rytą pacientės būklė išliko sunki, stebėta neryški teigiama dinamika. Ji reagavo į skausmą, judino galūnes, tačiau kontakto nebuvo. Suleidus naloksono pacientė tapo aktyvesnė, tačiau žodinio kontakto užmegzti nepavyko. Apibendrinant būklė buvo įvertinta kaip pasireiškęs opioidų toksinis poveikis. Pakartojus KFK tyrimą – 44822 U/l, buvo tęsiama forsuota šarminė diurezė. Hemodinamikoje buvo stebimas polinkis į hipertenziją, į peroralinius antihipertenzinius medikamentus adekvataus atsako nebuvo. Skyrus 150 µg klonidino p/os, AKS nukrito nuo 216/135 mmHg iki 100/70 mmHg, ŠSD nuo 106 k/min iki 96 k/min, So<sub>2</sub> – 99%. Dėl stebimos nepakankamos diurezės buvo skirti kilpiniai diuretikai. Skysčių paros balansas: +3500 ml (sulašinta 5500 ml infuzijų, pacientė išskyrė 2000 ml). Ketvirtą hospitalizacijos parą esminių pokyčių nebuvo.

Penktą hospitalizacijos parą pacientės būklė ženkliai pablogėjo. R.H. buvo sąmoninga, tapo agresyvi, bandė muštis su gydančiu personalu. Elgesys neadekvatus, ji buvo dezorientuota savyje, nesavikritiška. Dėl pacientės, personalo ir kitų ligonių saugumo buvo taikytos fizinio suvaržymo priemonės: fiksacija minkštais diržais prie lovos ir slopinimas propofoliu. Moteris taip pat skundėsi nepakeliamais kojos skausmais, dėl ko skirtas morfinas. Blogėjant būklei buvo įvestas centrinės venos kateteris. Pacientė ėmė vartoti skysčius pati, per parą išgėrė 750 ml, tačiau šlapimo buvo išskirta 600 ml. Dėl ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo pradėta hemodiafiltracija, pašalinant 850 ml skysčių. Po kelių valandų pakartotinai apžiūrėjus R.H. ji patikslino anamnezę: daug metų serga depresija, buvo gydyta antidepresantais, tačiau ne kartą bandė nusižudyti. Šį kartą tikslo žudytis neturėjo, o dėl nepakeliamų kojų skausmų išgėrė apie 10 diazepamo tablečių ir kelias kitas, kurių pavadinimo neprisiminė. Šie duomenys vertinti kaip nepatikimi, dėl delirinio sąmonės sutrikimo ir medikamentinio slopinimo. Tos pačios dienos vakarą prasidėjo gausus vėmimas, nukrito saturacija, skandžio turinį aspiravo į plaučius. Įvedus nazogastrinį zondą išsiskyrė 1300 ml stazinio turinio.

2018 m. spalio 4 dieną, šeštą hospitalizacijos dieną, pacientės būklė kardinaliai pablogėjo ir pacientė paniro į gilią komą. Pacientė labai sunkioje būklėje išliko iki 36 stacionarinio gydymo dienos ( lapkričio 2 d.). Per šį laikotarpį pagrindiniai gydytojų komandos tikslai ir iššūkiai buvo:

### 1. Nestabili hemodinamika

Pacientės hemodinamika buvo permaininga ir nestabili. Pradėjus stebėti polinkį į hipertenziją skirti peroraliniai antihipertenziniai vaistai (tab. Nifedipini 40 mg, Tab. Clonidini 150µg), kurie ryškaus poveikio nesuteikė, dėl to hipertenzija koreguota intraveniniais organiniais nitratais (Nitro Pohl 1mg/ml [Glyceryli trinitras]). Hipotenzijos epizodai koreguoti pastoviomis noradrenalino infuzijomis, pradžioje 0,1 µg/kg/min, nesant atsako padidinta iki 0,3 µg/kg/min.

### 2. Ūminis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas

Dėl toksinio opioidų poveikio pacientei buvo slopinami centriniai kvėpavimo centrai. Deguonies terapija per kaukę kompensavo oksigenacijos rodiklius iki šeštos hospitalizacijos dienos. Tuomet, pasunkėjus pneumonijai, pacientė intubuota, pradėta taikyti dirbtinė plaučių ventiliacija (DPV), prisitaikančios pagalbinės ventiliacijos režimu (angl.: *adaptive servo ventilation*), parametrai: min. vol 150%, dažnis 18-19 k/min, FiO<sub>2</sub> 55%, O<sub>2</sub> 55%, PEEP – 8 cmH<sub>2</sub>O. Pacientė prie DPV buvo adaptuota nuolatinėmis morfino infuzijomis. Spalio 10 dieną padidintas min. vol iki 160%, tačiau moteris šio režimo nebetoleravo, dėl to sekančią dieną pradėtas taikyti P-SIMV režimas (angl.: *Pressure-Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation*): slėgis 24 cmH<sub>2</sub>O, dažnis 18 k/min, FiO<sub>2</sub> 50%, PEEP 8 cmH<sub>2</sub>O. Numatant ilgalaikį DPV poreikį R.H. spalio 12 dieną atlikta tracheostomija bei adaptuotas P-SIMV režimas: slėgis sumažintas iki 20 cmH<sub>2</sub>O. Reguliariai vertinant būklę buvo koreguojami DPV parametrai, skatinant savarankišką kvėpavimą. Pacientei pradėjus kvėpuoti spontaniškai, ji atjungta nuo DPV po 28 gydymo parų, vėliau taikant papildomą deguonies terapiją per tracheostominį vamzdelį, kuris pašalintas 36 gydymo parą. Nuo 40 hospitalizacijos paros buvo pasiektas savarankiškas spontaninis kvėpavimas.

### 3. Ūmi pneumonija

Ketvirtą dieną po atvykimo pacientei pasireiškė klinikiniai pneumonijos požymiai: febrili temperatūra, dusulys, kosulys, skrepliavimas. Kliniškai buvo išklausomi gausūs, įvairaus kalibro karkalai abiejuose plaučiuose. Tą patį vakarą prasidėjo gausus vėmimas, bei aspiracija į plaučius. Krūtinės rentgenograma bei kraujo pokyčiai patvirtino pneumonijos diagnozę, o reguliari rentgenologinė kontrolė leido stebėti pneumonijos vystymąsi ir gydymo efektyvumą. Pradėjus gydymą plataus spektro antibiotikais – amoksicilinu ir klavulano rūgštimi, septintą hospitalizacijos parą paimti skreplių pasėliai, kuriuose išryškėjo didelis E.coli bei Enterobacter aerogenes augimas, dėl ko antibiotikoterapija buvo koreguojama nutraukiant

Amoxiclav bei skiriant plačiausio spektro antibiotikus pagal gydymo įstaigos gaires: Meropenemą 1g 3 kartus dienoje i/v + Vankomiciną 2g/20ml AŠP (Automatinė švirkštimo pompa). 12 hospitalizacijos dieną, pasikonsultavus su gydytoja mikrobiologe antibiotikoterapija pakeista skiriant (Tazociną) Piperacaliną/Tazobactamą 4+ 0,5g, 4 kartus per parą. 18 gydymo parą atlikta planinė kontrolinė krūtinės ląstos rentgenograma, kuri dinamikoje parodė didesnę kairiojo plaučio pritemimą. Įtarus grybelinę infekciją papildomai skirta sol. Flucanazolis 400mg 1 kartą paroje. Pakartotiniuose skreplių pasėliuose išauginus pseudomona aeroginosa bei enterobacter aerogenes- jautrūs karbapenemams, nutrauktas Flukanazolis. Taip pat 24 gydymo parą iš kraujo pasėlių išaugo enterococcus faecium bei meticilinui rezistentiškas staphylococcus haemolyticus. Diagnozuotas sepsis. Remiantis pasėlių rezultatais, 39 gydymo parą antibiotikoterapija buvo koreguota, skiriant sol. Meropenem 1g x 3 k/p i/v ir sol. Vancomycini 1g/24val AŠP i/v. Po 12 gydymo dienų vankomicinas buvo nutrauktas, tęsiant meropenemo skyrimą. Terapija antibiotikais nutraukta 49 hospitalizacijos dieną pacientei esant patenkinamos būklės, kvėpuojant savarankiškai, nenurodant skundų bei esant patenkinamiems kraujo rodikliams.

#### **4. Ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas**

Jau atvykus pacientei, diurezė buvo vangi, skirtos nuolatinės diuretikų infuzijos norimo efekto nesuteikė. 3 hospitalizacijos parą dėl oligurijos bei aukštų ureminių rodiklių (serumo kreatininas 14,1 mmol/l, serumo kreatininas 238 μmol/l, kreatinkinazė 5323,1 U/l) buvo pradėta taikyti hemodiafiltracija (HDF). Moters būklė dinamikoje blogėjo, išsivystė anurija, ureminiai rodikliai išliko aukšti. Dėl HDF filtro trombozės kelis kartus procedūra buvo sustabdyta ir po kelių valandų taikyta toliau. 11 gydymo parą nuspręsta taikyti nuolatinę venoveninę hemodiafiltraciją (CVVHDF). Nuo 18 iki 22 gydymo dienos CVVHDF buvo sustabdyta pagerėjus pacientės diurezei, skirtos furosemido infuzijos. Tačiau ureminiams rodikliams vėl padidėjus, minėta procedūra taikyta iki 26 hospitalizacijos paros. Iš viso pacientė toksikologijos RITS dializuota 21 dieną.

#### **5. Anemijos gydymas**

Pirmą hospitalizacijos dieną moters HGB buvo 149 g/l, HCT 0,454. Sparčiai blogėjant inkstų funkcijai sumažėjo eritropoetino išskyrimas iš inkstų, dėl ko sparčiai sumažėjo naujų eritrocitų gamyba bei išsivystė inkstinė anemija. HGB vertei nukritus iki 90 g/l, atliktos 7 eritrocitų masės transfuzijos aneminiams rodikliams kompensuoti 9, 10, 12, 15, 21, 26 ir 36 hospitalizacijos dieną. Kiekvieno perpylimo metu transfunduoti 2 vnt. 260-280 ml eritrocitų masės.

#### **6. Krešumo rodiklių stabilizavimas**

Dėl ilgai taikytos hemodiafiltracijos krešumo rodikliai kraujo serume pasiekė hipokoaguliacijos ribas. Siekiant stabilizuoti krešumo rodiklius 4 kartus perpilta šviežiai šaldyta kraujo plazma, 10, 15, 21 ir 26 hospitalizacijos dieną.

## **7. Mityba**

Pacientei aspiravus skrandžio turinio į plaučius įvestas nazogastrinis zondas bei pradėta pilna parenterinė mityba i/v. Anamnestiškai buvo žinoma, jog ji serga GERL, taip pat išliko ryški gastrostazė, tad 7 hospitalizacijos dieną atlikta ezofagogastroduodenoskopija, kurios metu nustatyta erozinė gastroduodenopatija. Po 3 dienų pilnos parenterinės mitybos pacientė pradėta maitinti Fresubinu per nazogastrinį zondą 20 ml/val, išlaikant mitybą parenteriškai. Moteriai geriau toleruojant Fresubiną per n/g zondą, jo kiekis buvo didinamas kas 5 ml/24 val. iki 100 ml/val. 33 hospitalizacijos dieną R.H. pradėjo vartoti skystą maistą pati, dėl to nutraukta tiek enterinė, tiek parenterinė mityba.

## **8. Depresija ir savižudiškos mintys**

Neslopinant pacientės propofoliu gydymo pradžioje ji buvo nerami ir agresyvi. Moteris daug kartų kartojo, jog nebenori gyventi dėl besitęsiančių kojų skausmų. Skausmą bandė slopinti diazepamu, tačiau skausmams nedingstant bandė žudytis. Psichinės būklės įvertinimas buvo apsunkintas dėl komos ir DPV taikymo. Gydymo eigoje moterį vargino klausos haliucinacijos, pakartotinės suicidinės mintys. Antidepresantų skyrimas buvo kontraindikuotinas dėl prastos somatinės būsenos, tad buvo gydoma sol. Haloperidoli 3-5 mg/parą. Po 5 parų neuroleptikų skyrimo psichinė būklė nepagerėjo, todėl medikamentinis gydymas buvo nutrauktas. Baigus HDF procedūras bei pagerėjus ureminiams rodikliams gydymas buvo tęsiamas escitalopramu 10 mg, vėliau padidinus dozę iki 20 mg. Gydymo laikotarpiu pacientė su medicininio personalu nebendradarbiavo: nerodė iniciatyvos kineziterapijos metu, buvo apatiška, nevykdė komandų, į klausimus atsakinėjo linktelėjimais ar trumpais pasyviais atsakymais, taip pat vangiai bendravo su artimaisiais. Bendra psichinė būklė pagerėjo tik ją perkėlus iš RITS į ūmių apsinuodijimų skyrių.

## **9. Pragulų prevencija ir gydymas**

Mobilizacija lovoje buvo apsunkinta dėl didelio viršsvorio, sedacijos bei mechaninės fiksacijos prie lovos. Pacientės kūno padėtis keista kas 1-2 valandas, tačiau 34 gydymo dieną pastebėta 6x5x4 cm nekrotizuojanti pragula dešiniojo sėdmens srityje. Po 2 dienų negyvybingi audiniai pašalinti vietinėje nejautroje.

## **10. Kritinių būklių polineuropatija**

Dėl toksinio perdozuotų medikamentų poveikio bei ilgo gydymo RITS moteriai išsivystė bei buvo diagnozuota kritinių būklių polineuropatija, kuri pasireiškė galūnių jutimo, jėgos ir



kraujotakos sutrikimais, atrofija, kvėpavimo raumenų silpnumu. R.H. taip pat pasireiškė opioidų sukelta hiperalgezija. Taikant ilgalaikę sedaciją buvo pasiekta spontaniinė opioidų detoksikacija, po kurios pacientė nebeurodė aukščiau paminėtų skundų.

Po 41 paros gydymo RITS hemodinamika buvo stabili, moteris sąmoninga, kvėpuojanti pati, be papildomo deguonies poreikio, perkelta tolimesniam gydymui bei reabilitacijai į ūmių apsinuodijimų skyrių. Po ilgalaikės sedacijos bei naloksono terapijos RITS buvo pasiekta spontaniinė opioidų detoksikacija. Ūmių apsinuodijimų skyriuje R.H. gydyta 9 paras, kurių metų jos psichinė būklė pagerėjo, pradėjo rodyti iniciatyvą bei motyvaciją procedūrų metu, tačiau vis dar buvo prislopintos nuotaikos bei skundėsi kojų bei pragulų skausmais. Skyriuje stebėta apie 10x10 cm gili pragula su nekrotiniais audiniais dešiniojo sėdmens srityje. Pragula buvo reguliariai perišama bei sudarytas chirurginis gydymo planas. Tolimesnei terapijai pacientė buvo perkelta į fizinės medicinos ir reabilitacijos skyrių, kuriame ji praleido 13 parų. Per šį laikotarpį sėdmens pragula didėjo, nekrotizavo aplinkiniai audiniai, tad lapkričio 20 pakartotinai operuota. 63 gydymo dieną moteris perkelta į chirurgijos skyrių tolimesniam pragulos gydymui, kuriame buvo trečią kartą operuota, pašalinant negyvybingus audinius bei chirurgiškai sutvarkant žaizdą. Po 81 gydymo dienos geros būklės bei puikios psichinės sveikatos ji išrašyta į namus. Po sėkmingo gydymo pacientė nejautė jokių skausmų bei neturėjo poreikio vartoti jokių nuskausminamųjų medikamentų.

## **Atvejis Nr.2**

48 metų pacientė L.D. 2020-10-13 buvo rasta namuose be sąmonės. Šalia buvo aptiktas didelis kiekis įvairių medikamentų tuščių pakuočių: tramadolio, fentalinio pleistru, alprazolamo, kvetiapino bei mirtazapino. Anamnestiškai buvo žinoma, jog 8 mėnesius serga bulbariniu sindromu (nepatikslinta disfonija ir disfagija), praityje sirgusi galvos smegenų infarktu bei yra tyčia vartojusi įvairius medikamentus didelėmis dozėmis. Praėjusių hospitalizacijų metu pacientei nustatyta disfonija bei disfagija, dėl neaiškios kilmės radikulopatijos 8 mėnesius vartojo tramadolį bei fentanilio pleistrus. Moteris sunkios būklės atvežta į RVUL skubios pagalbos skyrių.

Objektyviai vertinant pacientės būklė buvo sunki. GKS 10 balų, vyzdžiai taškiniai, nėra reakcijos į šviesą. Galūnes judina, oda ir gleivinės cianotiškos. Hemodinamika stabili, AKS 113/58 mmHg, ŠSD 98 k/min. Kvėpavimas trinkantis, kvėpavimo dažnis 10 k/min, abiejuose plaučiuose išklausomi pravedamieji karkalai. Pilvas įtemptas, skausmingas palpuojant kairėje viršuje, peristaltika vangi. Temperatūra 36°C. Kairėje kaklo pusėje pašalintas transdermalinis fentanilio pleistas 75 µg/val.

Skubiai atlikus galvos kompiuterinės tomografiją bei KT-angiografiją nustatyta gastrostazė, kitų pakitimų nerasta. BKT, biocheminiame ir kraujo dujų tyrimuose rasti šie pakitimai: AST 186,3 U/l, ALT 103,6 U/l, ŠF 111,2 U/l, KFK 7547,1 U/l, lipazė 1871 U/l, serumo kreatininas 217 μmol/l, prokalcitoninas 10, pH 7,027, laktatas 8,1. Skyrus naloksono pacientė atgavo sąmonę (GKS-12) bei pradėjo bendrauti su gydančiu personalu. Dėl įtarto ūmaus pankreatito bei apsinuodijimo opioidiniais preparatais ji buvo hospitalizuota į toksikologijos RITS. Atlikus psichoaktyvių medžiagų kraujyje tyrimą aptikta tramadolio, fentanilio bei benzodiazepinų. Kvėpavimo nepakankamumo kompensavimui pradėta deguonies terapija per kaukę 10 l/min. Skyrus bikarbonatų infuzinę terapiją bei paėmus kraujo pasėlius pradėta antibiotikoterapija sol. Amoxiclav 1,2 g.

Pirmas dvi paras toksikologijos RITS pacientės būklė bei kraujo rodikliai gerėjo. Tačiau 2 gydymo RITS paros vakarą, ji aspiravo skrandžio turiniu į plaučius, saturacija nukrito žemiau 80%, stebėta tachipnėja. Dėl ūminio kvėpavimo funkcijos nepakankamumo intubuota, pradėta DPV ir seduota propofoliu bei morfinu ir relaksuota arduanu. Moteris labai sunkioje būklėje išliko iki 11 gydymo paros. Iš jų, 8 dienas taikyta DPV. Viso gydymo metu pacientė buvo psichomotoriškai sujaudinta, blaškėsi, elgėsi neadekvačiai, epizodiškai buvo dezorientuota, buvo agresyvi, tad savo ir personalo saugumui buvo taikytos fizinio suvaržymo priemonės, t. y. fiksuota minkštais diržais prie lovos. 11 gydymo parą stabilizavus būklę, ji buvo perkelta iš toksikologijos RITS į ūmių apsinuodijimų skyrių. L.D. nenorėjo tęsti gydymo stacionariame skyriuje, tad 13 hospitalizacijos dieną, išreiškus norą, stabilios būklės pacientė buvo išrašyta į namus, tęsiant priklausomybės gydymą priklausomybių ligų centre ambulatoriškai. Po ilgalaikės sedacijos RITS moteris nenurodė poreikio toliau vartoti analgetikus bei pažymėjo, jog jos nebekankina joks skausmas.

## **APTARIMAS**

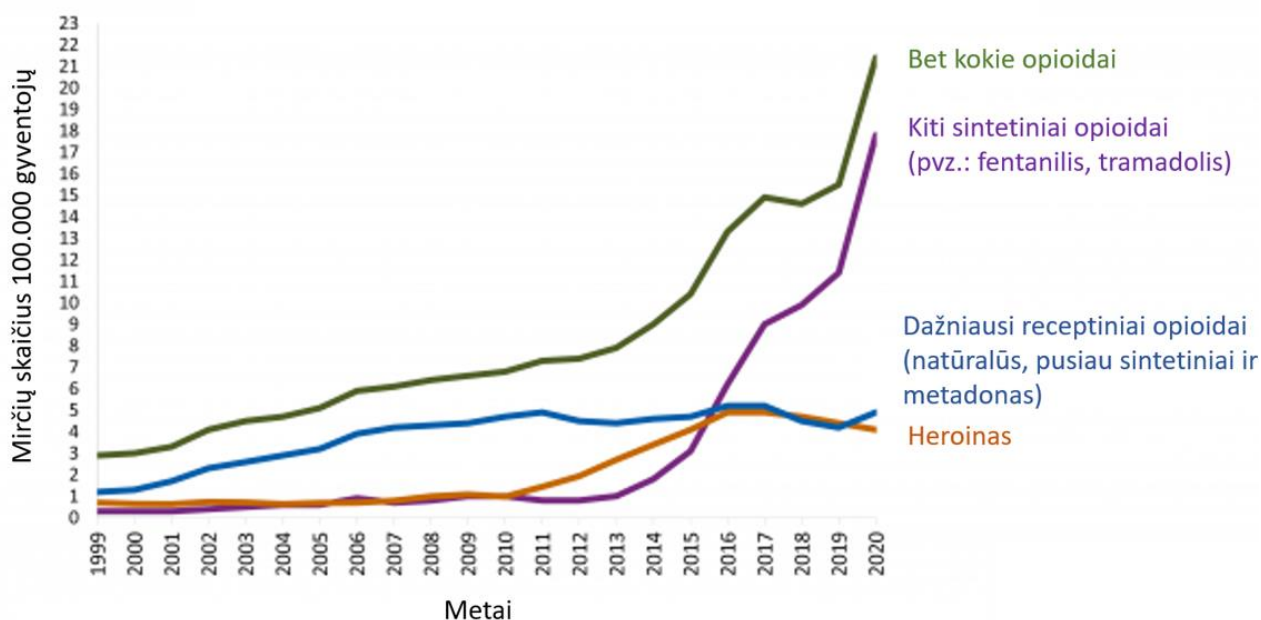
Vienas didžiausių iššūkių gydant pacientus, perdozavus opioidų skirtų lėtiniam skausmui gydyti, yra priklausomybės ir hiperalgezijos išsivystymas. Kaip ir daugeliui ilgalaikių opioidų vartotojų, aukščiau aprašytais atvejais išsivystė tolerancija šiems medikamentams bei pasireiškė jų sukelta hiperalgezija. Pacientėms stebėtas opioidų sukeltas kvėpavimo slopinimas, dėl ko ligonės buvo ilgą laiką gydytos intensyvios terapijos skyriuje. Dėl šių vaistų sukeltos stemplės disfunkcijos abi pacientės skrandžio turiniu aspiravo į plaučius, o tai komplikavosi sunkia pneumonija.

Po ilgalaikės sedacijos bei opioidų atpratimo abi pacientės nebeturėjo poreikio jokiems nuskausminamiesiems, tarp jų ir opioidams. Išrašant iš gydymo įstaigos jos nurodė, jog gali

toleruoti didesnius skausmo dirgiklius, be opioidų poreikio. Galime daryti išvadą, jog buvo pasiekta spontaniinė opioidų detoksikacija. Nenaudojant šios grupės medikamentų pacienčių gyvenimo kokybė pagėrėjo, o tai sumažina suicidinių bandymų riziką ateityje.

## LITERATŪROS APŽVALGA

Opioidų vartojimas ir perdozavimas šiuolaikinėje visuomenė tampa vis aktualesne problema tiek sveikatos apsaugos sistemai, tiek patiems pacientams. Nuo 1999 iki 2020 metų vien Jungtinėse Amerikos Valstijose nuo šių vaistų perdozavimo mirė daugiau nei 564,000 žmonių (3). Pirmoji banga kilo 1999 metais, kuomet ženkliai išaugo receptinių natūralių ar pusiau sintetinių opioidų vartojimo kiekis (4). Šis bumus susijęs su didesniu prieinamumu bei išaugusiu receptinio morfino naudojimu. Antroji banga prasidėjo 2010 metais, kuomet perdozavimo mirčių atvejai sieti su išaugusiu heroino vartojimu (5). Trečioji perdozavimų banga prasidėjo 2013 metais ir trunka iki šiol. Ji susijusi su sintetinių opioidų vartojimu, ypač su nelegaliai pagamintu fentaniliu (6). Šiuo metu neteisėtai pagaminto fentanilio rinka kinta, jis gaminamas kartu su heroinu, kokainu bei padirbtomis didžiųjų farmacijos kompanijų tabletėmis (7). Bendrą opioidų perdozavimo mirčių palyginimą pagal opioidų rūšį JAV pateikiame 1 paveikslėlyje:



pav. 1 Opioidų perdozavimo mirčių skaičius JAV, pagal opioidų rūšį (6)

Europoje taip pat stebimas stabilus opioidų vartojimo bei perdozavimo augimas. Per pastaruosius 10 metų Europos Sąjungoje reikšmingai išaugo receptinių vaistų: tramadolio, fentanilio ir oksikodono vartojimas (8). Keletas straipsnių autorių išreiškia didesnę susirūpinimą dėl būtent

receptinių opioidų vartojimo padidėjimo ir didesnės su jų perdozavimų susijusios žalos (9). Tačiau receptinių vaistų vartojimo bei su tuo susijusių mirčių skaičius Europoje lyginant su JAV vis dar yra mažesnis. Pavyzdžiui, lyginant su opioidų perdozavimu susijusias mirtis, 2018 metais mirtingumas Europoje siekė 1,3 atvejo 100.000 gyventojų, tuo metu JAV šis skaičius siekė net 14,9 100.000 gyventojų (10). Šios grupės vaistai pernai sudarė beveik 74 % visų mirtinų perdozavimo atvejų Europos Sąjungoje, dažniausiai apsinuodijus įvairių medikamentų mišiniais (11). Nors Heroinas išlieka populiariausiai vartojamu nelegaliu opioidu Europoje, tačiau didesnę susirūpinimą kelia išaugęs sintetinių opioidų, kaip fentanilis, vartojimas. Nors dėl covid-19 pandemijos ribojimų bendras tiekimas buvo sumažėjęs, dabar jis grįžo į priešpandeminius laikus. Taip pat svarbu atkreipti dėmesį į tai, jog, taikant dabartines stebėjimo priemones, gali nepavykti tinkamai užfiksuoti sintetinių opioidų vartojimo tendencijų, todėl šioje srityje stebėseną turi būti tobulinama.

Lietuvoje vartojimo tendencijos šiek tiek skiriasi nuo Europos Sąjungos, išskiriant švirkščiamąsias medžiagas. Kituose Europos miestuose panauduotose švirkštuose rasti daugiausiai kokaino ir amfetamino likučiai. Vilniuje jos nėra labai populiaros, čia labiau paplitę opioidai (12). 2017 metais nustatyta, jog Lietuvoje vidutiniškai yra apie 8 000 nuolatinių vartotojų, tarp jų vartojančių ir receptinius opioidinius vaistus intraveniškai. Didžioji dauguma 2021 metais gydytų asmenų, kuriems nustatyti psichikos ir elgesio sutrikimai dėl narkotikų vartojimo, buvo būtent opioidų vartotojai (apie 78 %). 2013-2021 metais šios rūšies medikamentų vartojimas didėjo 15,9%, nuo 1,92 iki 2,283 DDD/1000gyv./d., tačiau išliko mažesnis nei didžiosiose ES šalyse (Vokietija, Austrija, Prancūzija) (13). Lietuvoje iš opioidinių analgetikų daugiausiai suvartojama tramadolio, stebimas nuolatinis fentanilio suvartojimo augimas.

Norint geriau suprasti šių vaistų terapinį poveikį bei šalutinius reiškinius pirmiausiai reikia suprasti šių medikamentų farmakokinetiką bei farmakodinamiką. Apie opioidinių preparatų farmakokinetiką bei farmakodinamiką buvo mažai žinoma iki pat 1970 metų (14). Pats terminas „opioidas“ vartojamas apibūdinant visus komponentus, kurie veikia opioidinius receptorių: Miu ( $\mu$ ), Kappa ( $\kappa$ ), Delta ( $\delta$ ). Tai membraniniai receptoriai, kurie priklauso didelei su G baltymu susietų receptorių superšeimai. Daugiausiai Miu receptorių žmogaus organizme randama smegenų kamiene ir medialiniame gumbure. Miu receptoriai yra atsakingi už supraspinalinę analgeziją, kvėpavimo slopinimą, euforiją, sedaciją, sumažėjusį virškinimo trakto judrumą ir fizinę priklausomybę. Pagrindinis Miu receptorių agonistas yra morfinas. Skiriami du Miu receptorių subtipai: Mu1 – susijęs su analgezija, euforija ir raminiu; Mu2 (kitais vadinami OP3 arba MOR (morfino opioidų receptoriai)) – susijęs su kvėpavimo funkcijos slopinimu, niežuliu, prolaktino išsiskyrimu, priklausomybe, anoreksija bei sedacija. Kapa receptoriai randami limbinėje galvos smegenų skiltyje, smegenų kamiene ir nugaros smegenyse. Jie yra atsakingi už spinalinę analgeziją, sedaciją, dusulį,

priklausomybę, disforiją ir kvėpavimo slopinimą. Jie taip pat yra žinomi kaip OP2 arba KOR (kappa opioidų receptoriai). Delta receptoriai yra daugiausiai lokalizuoti galinėse smegenyse ir jų poveikis nėra gerai ištirtas. Manoma, jog jie gali būti atsakingi už psichomimetinį ir disforinį poveikį. Jie taip pat vadinami OP1 ir DOR (delta opioidų receptoriais). Sigma receptoriai yra atsakingi už psichomimetinį poveikį, kaip haliucinacijos ar padidėjęs įtarumas, disforiją ir streso sukeltą depresiją. Jie nebėra laikomi opioidiniais receptoriais, o fenciklidino (PCP) ir jo analogų receptoriais – taikiniai, tačiau užsienio literatūroje dar galima rasti sąsajų, jog šalutiniai opioidų poveikiai pasireiškia ir per sigma receptorius. Kaip konkrečiai skirtingi opioidai veikia šiuos receptorius pateikiame 1 lentelėje:

*lentelė 1. Analgezinis poveikis opioidiniams receptoriams. Adaptuota lietuvių kalba pagal „Miller's Anesthesia“(15).*

Receptoriai	Miu ( $\mu$ )	Delta ( $\delta$ ),	Kappa ( $\kappa$ )
Endogeniniai peptidai			
Enkefalinai	Agonistiškai	Agonistiškai	
$\beta$ -Endorfinai	Agonistiškai	Agonistiškai	
Dinorfinas A	Agonistiškai		Agonistiškai
Agonistai			
Morfinas	Agonistiškai		Silpnai agonistiškai
Kodeinas	Silpnai agonistiškai	Silpnai agonistiškai	
Fentanilis	Agonistiškai		
Meperidinas	Agonistiškai	Agonistiškai	
Metadonas	Agonistiškai		
Antagonistai			
Naloksonas	Antagonistiškai	Silpnai antagonistaiškai	Antagonistiškai
Naltreksonas	Antagonistiškai	Silpnai antagonistaiškai	Antagonistiškai

Opioidų agonistai jungiasi prie su G baltymu susietų receptorių ir sukelia ląstelių hiperpoliarizaciją. Dauguma kliniškai reikšmingų opioidinių analgetikų agonistiniu būdu jungiasi prie Miu-receptorių centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje, sukeldami analgeziją, tačiau taip pat tai gali pasireikšti įvairiais šalutiniais poveikiais. Geriausiai paaiškinti farmakokinetiką bei farmodinamiką galima pasitelkus morfino pavyzdį, kuris dažnai vartojamas kasdienėje medicininėje praktikoje, o jo veikimas mažai kuo skiriasi nuo kitų opioidų. Jis yra lėtai ir nepastoviai absorbuojamas, todėl dažnai skiriamas intraveniškai ar į raumenis – ūmiam skausmui malšinti, peroraliai – esant lėtiniam skausmui. Efektyviausiai morfinas veikia intratekaliai (16). Jo plazmos

skilimo pusperiodis yra 3-6 valandos. Šis vaistas metabolizuojamas kepenyse, sujungiant su gliukuronidais: Morfino 6-gliukuronidas aktyvesnis nei morfinas bei sustiprina jo poveikį, o Morfino 3-gliukuronidas mažina jo poveikį (17). Gliukuronidai šalinami su šlapimu, dalis jų patenka į žarnyną su tulžimi, ten reabsorbuojami patenka į enterohepatinę apykaitą.

## **Opioidų priklausomybė**

Užsienio literatūroje apibūdinti opioidų priklausomybę vartojami du terminai: angl.: *physical dependence* (fizinė priklausomybė) bei *addiction* (psichologinė priklausomybė). Šie du terminai dažnai painiojami ar net tapatinami, nors abiem atvejais neuroadaptaciniai procesai skiriasi. Tai klaidina tiek pacientus, tiek gydytojus, nesuteikiant tinkamos informacijos apie opioidų vartojimą (18). Fizinė priklausomybė pasireiškia abstinencijos simptomatika (nemiga, mėšlungiais, viduriavimu, pykinimu, vėmimu, disforija, nerimu, dirglumu), kai vartojimas yra staiga nutraukiamas (ar kelis kartus sumažinamas) po ilgalaikio opioidų vartojimo. Šių simptomų sunkumas skiriasi priklausomai nuo vartoto vaisto ir individualaus pasireiškimo pacientui. Simptomai ryškesni vartojant stipresnius ir trumpesnio veikimo opioidus. Visiems pacientams, gydomiems ar piktnaudžiaujantiems šiais vaistais, išsivysto fizinė priklausomybė, o atpratimo simptomai dažnai praeina per kelias paras po vartojimo nutraukimo. Fizinė priklausomybė gali paskatinti pacientus vėl pradėti vartoti opioidus, siekiant išvengti abstinencijos simptomų, o tai prisideda prie priklausomybės (ang.: *addiction*) išsivystymo. Išsivysčius priklausomybei pagrindinė problema tampa neteisingas vaistų vartojimas. Vartojant šiuos medikamentus ventralinėje tegmentinėje zonoje padidėja dopamino neuronų aktyvumas, dėl ko padidėja dopamino išskyrimas pasvirajame branduolyje (lot. *nucleus accumbens*) (19). Siekiant pajusti kuo didesnę malonumą bei didesnę dopamino aktyvumą, pacientai pradeda vartoti opioidus netinkamai, t. y. švirksčiasi ar įtraukia per nosį, taip siekdami greitesnio patekimo į smegenis. Panašus efektas gaunamas vartojant didesnes nei paskirtos dozes per burną, ar vartojant opioidus kartu su kitais medikamentais arba alkoholiu. Netinkamas vartojimas ne visada sukelia priklausomybę, tačiau tikimybė tapti priklausomu nuo heroino po netinkamo opioidų vartojimo yra 23%, nuo kokaino 17% ir nuo alkoholio 15% (20). Pacientai, kuriems išsivysto priklausomybė, praeina 3 etapus:

1. Perdozavimas ar intoksikacija
2. Šalutiniai poveikiai ar abstinencijos sindromas
3. Nepakeliamas potraukis pakartotiniam vartojimui

Nuolatinis opioidų poveikis sutrikdo striakortikelines neuronų grandines prefrontalinėje smegenų žievės zonoje, kurios atsakingos už savireguliaciją. Sutrikus nervinių impulsų perdavimui išsivysto impulsyvumas ir kompulsyvumas. Opioidai taip pat veikia ir migdolinio kūno grandines, kurios

atsakingos už emocijas ir stresą. Taip priklausomas pacientas tampa pažeidžiamas disforijos, depresijos, nerimo sutrikimo ir dirglumo išsivystymui.

Priklausomybė gydoma miu-receptorių agonistais, ar daliniais agonistais: metadonu 80-150 mg/dieną, buprenorfinu-naloksonu 8-24 mg/dieną 4:1, prailginto atpalaidavimo buprenorfinu 80-300 mg/mėnesį i/v, naltreksonu 50-100 mg/dieną ar 380 mg/mėnesį i/v.

Psichosocialinės intervencinės priemonės, tokios kaip psichologinė bei socialinė rehabilitacija, taip pat svarbios priklausomybės gydyme. Europos Sąjungoje ir Lietuvoje pakaitinio gydymo programų prieinamumas vis dar nėra pakankamas, ypač regionuose. Siekiant sumažinti mirčių nuo opioidų perdozavimo riziką, Lietuvoje taikomas pakaitinis gydymas ir naloksono išdavimo programa, tačiau apimtys ir prieinamumas vis dar nėra pakankamas.

Siekiant sumažinti neteisingai šiuos vaistus vartojančių asmenų skaičių turi būti taikomos tikslinės prevencinės priemonės. Pirmiausia, reikėtų sumažinti netikslingą opioidų skyrimą skausmo gydymui, esant kitiems gydymo pasirinkimams. Kita rekomenduojama prevencijos strategija yra naujų, saugesnių vaistų nuo skausmo kūrimas ir medicininė šių medikamentų bei prieinamumą visuomenėje kontrolė. Taip pat svarbus visuomenės informavimas apie galimą žalą ir išėtis, ypač švietimo įstaigose. Svarbu plėsti antagonistinės terapijos prieinamumą bei mokyti sveikatos priežiūros specialistus atpažinti priklausomybės požymius.

## **Pagrindiniai opioidų sukelti šalutiniai poveikiai**

Priklausomai nuo aukščiau įvardintų receptorių lokalizacijos organizme, sąveika tarp egzogeninių opioidų bei opioidinių receptorių gali sukelti keletą skirtingų poveikių, t. y. pageidaujama ar nepageidaujama poveikį. Labiausiai svarbus bei norimas poveikis yra analgezija, tačiau žemiau aptarsime dažniausius opioidų sukeltus šalutinius poveikius:

### **Žarnyno disfunkcija**

Opioidų sukelta žarnyno disfunkcija yra dažniausias lėtinio vartojimo sukeltas šalutinis poveikis. Ši būklė sukelia virškinimo trakto motorikos sutrikimus, dažniausiai konstipaciją bei pasireiškia 40-95% visų ilgalaikę opioidų terapiją gaunančių pacientų (21). Tiesa, 10-20 % jų jau anksčiau skundėsi vidurių užkietėjimu, todėl sunku pasakyti, ar šiems pacientams pagrindinė vidurių užkietėjimo priežastis yra ilgalaikis opioidų vartojimas (22).

Virškinamajame trakte  $\mu$ -,  $\delta$ -, ir  $\kappa$ -opioidų receptoriai yra atsakingi už ląstelių motorinę bei sekrecinę funkcijas. Daugiausia jų aptinkama skrandyje ir proksimalinėje gaubtinėje žarnoje, submukoziniuose neuronuose bei imuninėse lamina propria ląstelėse (23). Opioidų poveikis šiems receptoriams sukelia motorinės bei sekrecinės funkcijų slopinimą. Tradicinis vidurių užkietėjimo gydymas vidurių laisvinamaisiais vaistais, mitybos korekcija, gyvenimo būdo keitimu ir pan. gali būti

naudojama simptomiškai, tačiau šie metodai nepašalina pagrindinės konstipacijos priežasties ir dažnai yra neveiksmingi. Naujas metodas, skirtas selektyviai ir lokaliai antagonizuoti opioidų poveikį virškinamajam traktui, yra periferiškai veikiantys  $\mu$ -receptorių antagonistai (PAMORA), kurie nepereina hematoencefalinio barjero ir neturi poveikio centrinei nervų sistemai (24). Trys pagrindiniai PAMORA medikamentai yra: metiltreksonas (peroralinis arba parenterinis), naldemedinas (tik peroralinis) ir naloksegolis (tik peroralinis). Šie vaistai neturi įtakos centriniams opioidų receptoriams, tad nesukelia papildomo analgezinio poveikio, o veikia periferiškai bei slopina šalutinius poveikius virškinamajame trakte. Negydomas vidurių užkietėjimas ilgainiui gali sukelti hemorojaus formavimąsi, tiesiosios žarnos skausmus, žarnyno obstrukciją, plyšimą ar net mirtį, tad svarbu visada numanyti, stebėti ir gydyti konstipaciją viso gydymo opioidais laikotarpiu.

### **Kvėpavimo slopinimas**

Kvėpavimo slopinimas yra dažniausia opioidų perdozavimo mirties priežastis (25). Opioidai aktyvuoja  $\mu$ -receptorius specifinėse centrinės nervų sistemos vietose: pre-Bötzingere komplekse pailgosiose smegenyse, parabranchialiniame branduolyje, kvėpavimo dažnį reguliuojančiose dorsalinėse tilto srityse, o šių zonų aktyvavimas sukelia bradipnėją bei gali sukelti kvėpavimo sustojimą (26). Tarp daugelio mechanizmų, miu-opioidų receptoriai aktyvina du svarbius signalizacijos kelius: G-baltymo ir  $\beta$ -arestino (27). Pirmasis kelias yra susijęs su analgezija, antrasis su opioidų šalutiniu poveikiu, įskaitant kvėpavimo slopinimą. Kurį kelią receptoriai veiks labiau – priklauso nuo vartoto vaisto. Šie medikamentai taip pat gali padidinti anglies dioksido jautrumą chemoreptoriams, kurie yra atsakingi už kvėpavimo kontrolę, ir sumažinti jų jautrumą deguonies koncentracijos padidėjimui kraujyje, kas taip pat gali sukelti kvėpavimo slopinimą. Kliniškai kvėpavimo slopinimas pasireiškia hipoventiliacija (bradipnėja, minutinio kvėpavimo tūrio sumažėjimu), respiratorine acidoze, hipoksija ir hiperkapnija. Opioidai taip pat mažina viršutinių kvėpavimo takų praeinamumą, taip sumažinant ventiliacijos atsaką į hipoksiją ir hiperkapniją (28). Kvėpavimo slopinimas gali būti mirtinas, tad šią būklę reikia gydyti kuo skubiau, ne tik dirbtinio kvėpavimo taikymu, bet ir naloksonu. Naloksonas antagonistiškai veikia ne tik kvėpavimo slopinimą, bet ir kitus simptomus, tokius kaip analgezija, o tai gali sukelti nenusipėjamus šalutinius poveikius bei ūmius abstinencijos simptomus. Naloksono pusinės eliminacijos laikas (30 min.) yra trumpesnis nei kitų opioidinių agonistų, tad svarbu naloksoną skirti pakartotinai ar nuolat. Lėtos disociacijos kinetikos preparatams, kaip buprenorfinui, reikia nepertraukiamos naloksono infuzijos, o greitos kinetikos preparatams, kaip fentaniliui, užtenka vienkartinės dozės, po kurio kvėpavimo funkcija atsistato į normos ribas. Nesant teigiamam naloksono efektui galima taikyti didesnio giminingumo antagonistus, kaip diprenorfiną, kuris yra veiksmingesnis slopinant opioidų sukeltą kvėpavimo slopinimą (29).



## **Pykinimas ir vėmimas**

Opioidų sukeltas pykinimas ir vėmimas pasireiškia nuo 9% iki 27% ilgalaikę šių vaistų terapiją gaunančių pacientų (30). Tikslus mechanizmas, dėl ko opioidai sukelia šiuos šalutinius reiškinius, nėra aiškūs, tačiau manoma, jog jie gali tiesiogiai veikti vestibulinį aparatą, padidinant jautrumą per miu-opioidų receptorių vestibuliariniame epitelyje (31). Sudirgintas vestibuliarinis aparatas siunčia nervinius impulsus į vėmimo centrą ketvirtame skilvelyje per histamininius (H1) bei cholinerginius (AchM) kelius. Po maždaug kelių savaitių miu-receptoriai vėmimo centre nebereaguoja į impulsus iš vestibuliarinio aparato, o tolesnis pykinimas ir/ar vėmimas susijęs su aukščiau aprašytu žarnyno motorikos sutrikimu. Standartinė antidotų terapija naloksonu ar naltreksonu padeda sumažinti simptomatiką, tačiau tik pykinimui ar vėmimui slopinti šie vaistai nėra indikuotini. Simptomiškai skiriant antiemetikus reikia atsižvelgti į kiekvieną atvejį individualiai bei atkreipti dėmesį į vaisto veikimo mechanizmą ir gretutines ligonio būkles. Dažniausiai skiriami: serotonino (5-HT<sub>3</sub>) receptorių antagonistai (ondansetronas), dopamino (D<sub>2</sub>) receptorių antagonistai (haloperidolis, prochlorperazinas, metoklopramidai), neurokinino-1 (NK-1) receptorių antagonistai, prometazinas, olanzapinas ar vienkartinės deksametazono dozės (32).

## **Tolerancija**

Lėtinis skausmas yra svarbi ir opi modernios sveikatos apsaugos sistemos problema. Piktnaudžiavimas opioidais ir neracionalus jų skyrimas gydant lėtinį, su vėžiu nesusijusį, skausmą daugelyje šalių yra didžiulė problema. Opioidų tolerancijai būdingas sumažėjęs jautrumas agonistams ir paprastai pasireiškia tuo, kad norint pasiekti norimą poveikį, reikia vartoti didesnes vaistų dozes (33). Opioidiniai agonistai aktyvuoja receptorių, kurie fosforilina įvairias kinazes, kaip GRK ir PKC, dėl ko atsijungia G baltymas, prisijungia β-arestinas, receptoriai desensibilizuojasi ir įvyksta jų endocitozė (34). Po to seka receptorių degradacija ir perdirbimas. Taip pat ilgalaikis opioidų vartojimas skatina uždegiminių citokinų, tokių kaip IL-1β ir IL-18, gamybą ir sekreciją, o jie slopina analgezinį poveikį bei sukelia toleranciją. Ankstyvose klinikinėse studijose jau tiriami vaistai, veikiantys prieš G baltymo atjungimą, ar β-arestino prisijungimą (35). Daugybė klinikinių tyrimų taip pat įrodė, jog uždegiminių mediatorių slopinimas mikroglijoje lemia reikšmingą opioidų tolerancijos susilpnėjimą (36). Šie tyrimai teikia vilčių, jog netolimoje ateityje galime turėti vaistus slopinančius toleranciją opioidams. Šių vaistų tolerancijos išsivystymas turi didžiulės įtakos sukelti hiperalgeziją.

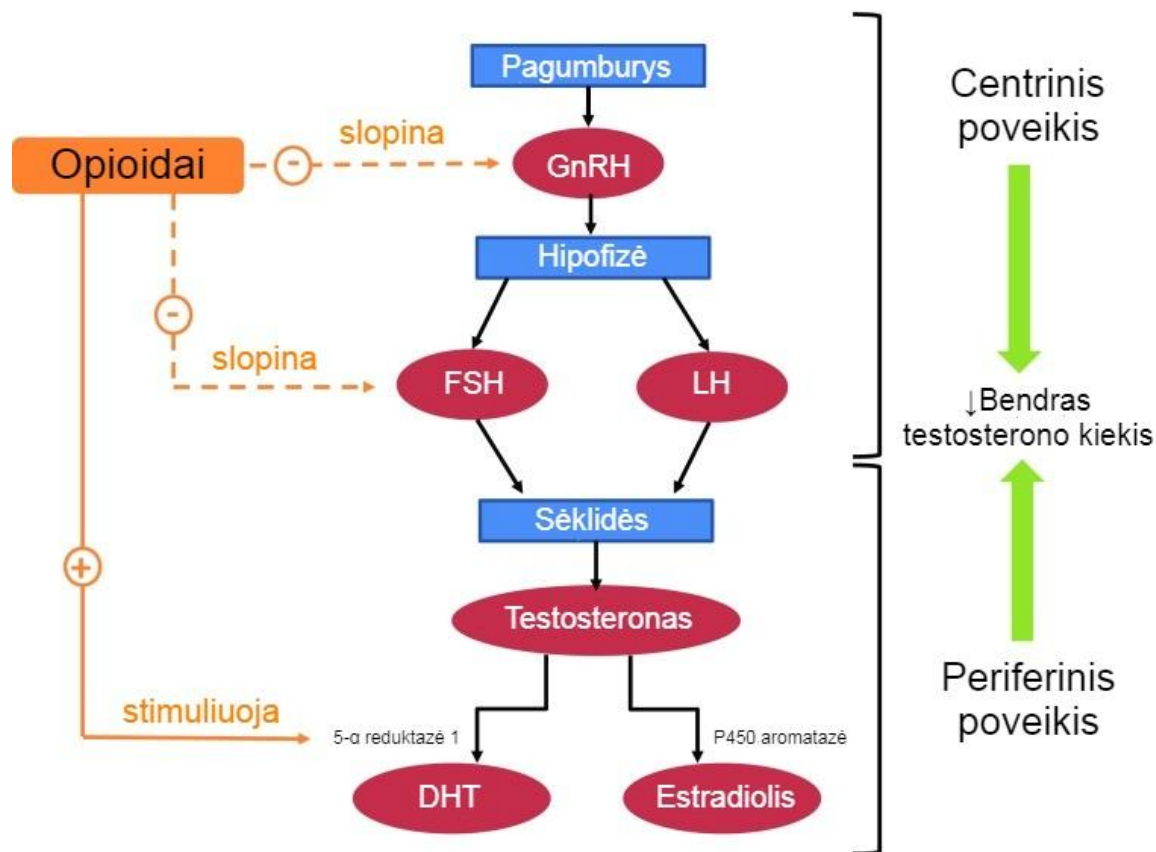
## **Hiperalgezija**

Opioidų sukelta hiperalgezija – tai neadekvačiai sustiprėjęs atsakas į skausmo dirgiklius, sukliamas opioidų vartojimo (37). Kliniškai hiperalgezija pasireiškia skausmo padidėjimu, nepaisant didinamos analgetikų dozės, kurio negalima paaiškinti pradinės paciento būklės progresavimu. Šis skausmas yra difuzinis, anatomiškai pasireiškiantis skirtingose kūno

vietose. Ilgalaikis opioidų vartojimas ir didelės jų dozės sumažina nocicepcinį skausmo slenkstį ir yra pagrindiniai veiksniai sukeltys hiperalgeziją. Kadangi skausmas yra subjektyvus ligonio būklės vertinimo kriterijus, studijų, tiriančių šį reiškinį žmonių populiacijose, trūksta. Tikslus opioidų sukeltos hiperalgezijos veikimo mechanizmas taip pat yra neaiškus, tačiau atliktos studijos su gyvūnais leidžia daryti prielaidą, jog veikimo mechanizmas ir gydymas žmonėse veikia panašiai. Labiausiai tikėtinas ir aprašomas mechanizmas yra centrinės glutaminerginės sistemos vaidmuo (38). NMDA receptorių agonizmas šiame mechanizme vaidina svarbiausią vaidmenį, taip pat kaip ir glicinas, kuris vidinėmis sinapsėmis kontroliuoja nugaros smegenų neuronų slopinimą (39). Taip pat su hiperalgezijos išsivystymu gali būti susijusi opioidų sukeliama ląstelių apoptozė. GABA neuronų praradimas dėl apoptozės gali sukelti stuburo neuronų grandinių pokyčius. Dažniausiai diagnozuojant opioidų sukeltą hiperalgeziją remiamasi objektyviu ligonio būklės įvertinimu, simptomais ir anamneze. Šiuo metu aprašyti 3 hiperalgezijos gydymo būdai: opioidų nutraukimas, vieno vaisto pakeitimas kitu (dažniausiai vėžiu sergantiems pacientams) ir adjuvantinė farmakoterapija (dažniausiai ketaminu).

### **Hormoniniai pokyčiai**

Opioidai veikia mažiausiai dvi iš pagrindinių hormoninių sistemų: pagumburio-hipofizės-antinksčių ašį (angl.: hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA)) ir pagumburio-hipofizės-gonadų ašį (angl.: hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG)) bei gali sukelti opioidinę endokrinopatiją, dažniausiai pasireiškiančią androgenų trūkumu (40). Tokia būklė vadinama opioidų sukeltu androgenų nepakankamumu. Santrauką mechanizmų, susijusių su šia patologine pateikiame 2 paveikslėlyje:



pav. 2 Mechanizmų, susijusių su opioidų sukeltu androgenų nepakankamumu, santrauka. GnRH- gonadotropinų-atpalaiduojantis hormonas, FSH- folikulus stimuliuojantis hormonas, LH-liuteinizuojantis hormonas, DHT- dihidrotestosteronas

Ilgą laiką vartojant opioidus kraujo serume sumažėja testosterono, estrogenų, progesterono, liuteinizuojančio hormono (LH), gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH), dehidroepiandrosterono (DHEA), dehidroepiandrosterono sulfato (DHEAS), adrenokortikotropino hormono (AKTH), kortizolio ir kortikotropinus atpalaiduojančio hormono (CRH) kiekiai. Tačiau tuo pačiu metu padidėja augimo hormono, skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) bei prolaktino kiekiai. Šie hormoniniai pokyčiai sukelia hipogonadizmą, kuris lemia seksualinės funkcijos sutrikimus kaip: erektilinę disfunkciją, sumažėjusį libido, sunkiau pasiekiamą orgazmą ar sumažėjusį ejakuliacijos kiekį (41). Be to, šie pokyčiai siejami su depresija, sumažėjusiu energijos kiekiu, naktiniu prakaitavimu, karščio bangomis, nuovargiu. Sukelta seksualinė disfunkcija pasireiškia 76% vyrų bei 64% moterų, ilgai vartojančių opioidus (42). Moterims sumažėję estradiolio ir progesterono kiekiai sukelia oligomenorėją, amenorėją, anovuliaciją ar net nevaisingumą (43). Abiems lytims taip pat dažniai pasireiškia svorio priaugis, valgymo sutrikimai bei osteoporozė. Pacientams, ilgai vartojantiems opioidus, pasireiškus aukščiau minėtiems simptomams turi būti atliekamas testosterono kiekio serume nustatymas. Dažniausiai jis būna sumažėjęs 3-4 kartus.

Pirmo pasirinkimo opioidų sukulto androgenų deficito gydymas yra dietos ir gyvenimo būdo korekcija, taip pat opioidų pakeitimas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo. Jei konservatyvus

gydymas yra neveiksmingas, tuomet turėtų būti taikoma pakaitinė androgenų terapija. Testosterono terapija gali būti taikoma įvairiais režimais: 75-100 mg dozė į raumenis kas savaitę, 150-200 mg dozė į raumenis kas 2 savaites, transdermaliniai 1-2,5 mg testosterono pleistrai naktimis, 30-120 mg testosterono tepamieji geliai kasdien ar intrakutaninės testosterono injekcijos 3-6 mėnesiams. Studijų, ištyrusių geriausių gydymo taktiką nėra, tad tikslus gydymas turėtų būti taikomas atsižvelgiant į pacientų simptomus, būklę, finansinę situaciją ir medikamentų prieinamumą.

### **Nepageidaujami reiškiniai širdies ir kraujagyslių sistemai**

Dėl opioidų veikimo organizme išsiskiria dideli histamino kiekiai, dėl ko pacientams išsivysto vazodilatacija ir hipotenzija. Tai paaiškinama greitu daliniu H1-blokatorių ir visišku naloksono veikimu. Taip pat, dėl parasimpatinės opioidų stimuliacijos opioidai asocijuojami su bradikardijos, QT intervalo prailgėjimo EKG bei „Torsade de Pointes“ polimorfinės skilvelinės tachikardijos išsivystymu (44). Veikimo mechanizmas, kuriuo opioidai sukelia QT intervalo prailgėjimą ir „Torsade de Pointes“, veikia blokuodami žmogaus ether-a-go-go-susijusio geno (hERG) kanalus. Šis genas koduoja poras sudarantį greitai aktyvuojantį kalio kanalų subvienetą, kuris yra svarbus širdies repoliarizacijai. Mirties rizika išsivysčius „Torsade de Pointes“ tachikardijai siekia beveik 17%, dėl šios priežasties rekomenduojama reguliari EKG kontrolė opioidais (ypač metadonu) gydomiems pacientams. Ypač svarbu atkreipti dėmesį, kai pacientas gydomas ir kitais vaistais, kurie gali sukelti QT prailgėjimą, pvz.: CYP3A4 inhibitoriais (klaritomicinu, fluoksetinu, flukonazoliu, valproato rūgštimi), ar turi hipokalemiją, kepenų funkcijos nepakankamumą. Kita vertus, manoma, jog opioidai turi kardioprotekcinį poveikį, dėl ko ląstelės, pvz.: kardiomiocitai, trumpu laikotarpiu yra apsaugomi nuo išemijos bei hipoksijos.

### **Kiti šalutiniai poveikiai**

Opioidai rečiau gali sukelti sedaciją, miego sutrikimus (dažniausiai nemigą), atminties sutrikimą, šlapimo pūslės disfunkciją (šlapimo sulaikymą), niežulį, kserostomiją.

## **IŠVADOS IR PASIŪLYMAI**

1. Lėtinį skausmą kenčiantys pacientai, po opioidų detoksikacijos nurodo reikšmingą skausmo sumažėjimą, gyvenimo kokybės pagerėjimą.
2. Dėl ilgalaikės sedacijos gali pasireikšti spontaniškas opioidų detoksikacija.
3. Dažniausi opioidų sukelti šalutiniai poveikiai yra: žarnyno disfunkcija (dažniausiai pasireiškianti konstipacija), pykinimas, vėmimas, tolerancija, hiperalgezija, kvėpavimo slopinimas, hipogonadizmas, QT intervalo prailgėjimo bradikardija, „Torsade de Pointes“ tachikardija.

4. Dažniausiai opioidų šalutiniai poveikiai pasireiškia juos vartojant netinkamai, ilgą laiką ar piktnaudžiaujant.
5. Dažniausia opioidų perdozavimo mirties priežastis yra opioidų sukeltas kvėpavimo slopinimas.
6. Opioidų sukeltas gyvybei pavojingas būklės veiksminga gydyti naloksonu (antagonistinė terapija).
7. Praktiniame darbe rekomenduojame vengti skirti opioidus lengvam skausmui gydyti. Skyrus opioidų terapiją rekomenduojame reguliariai sekti pacientų simptomatiką, skausmui mažėjant keisti analgetikų terapiją, pvz.: NVNU. Pasireiškus opioidų sukeltiems šalutiniams poveikiams nedelsti ir pradėti gydymą.
8. Priklausomiems nuo opioidų asmenims rekomenduojame didinti psichosocialinės pagalbos prieinamumą. Siekiant sumažinti mirčių nuo perdozavimo kiekį, taikyti pakaitinį opioidų gydymą ir vystyti naloksono išdavimo programą.
9. Dėl bradikardijos ar „Torsade de Pointes“ tachikardijos rizikos rekomenduojama reguliari EKG kontrolė opioidus vartojantiems pacientams.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008 Mar;11 (2 Suppl):S133-153.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2021: trends and developments. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/18539>
3. Central for Disease Control and Prevention WONDER databases. <https://wonder.cdc.gov/>
4. Leonard J. Paulozzi, MD, Christopher M. Jones, PharmD, Karin A. Mack, PhD, Rose A. Rudd, MSPH, Div of Unintentional Injury Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, CDC. Vital Signs: Overdoses of Prescription Opioid Pain Relievers --- United States, 1999--2008. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6043a4.htm>
5. Rose A. Rudd and others. Increases in Heroin Overdose Deaths — 28 States, 2010 to 2012. 2014 Oct 3. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6339a1.htm>
6. O'Donnell JK. Deaths Involving Fentanyl, Fentanyl Analogs, and U-47700 — 10 States, July–December 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017 . <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6643e1.htm>
7. U.S. Department of justice. Drug enforcement administration. National drug threat assessment 2019. 2019 Dec. [https://www.dea.gov/sites/default/files/2020-01/2019-NDTA-final-01-14-2020\\_Low\\_Web-DIR-007-20\\_2019.pdf](https://www.dea.gov/sites/default/files/2020-01/2019-NDTA-final-01-14-2020_Low_Web-DIR-007-20_2019.pdf)

8. van Amsterdam J, Pierce M, van den Brink W. Is Europe Facing an Emerging Opioid Crisis Comparable to the U.S.? *Ther Drug Monit.* 2021 Feb 1;43(1):42–51.
9. Helmerhorst GTT, Teunis T, Janssen SJ, Ring D. An epidemic of the use, misuse and overdose of opioids and deaths due to overdose, in the United States and Canada: is Europe next? *Bone Jt J.* 2017 Jul 1;99-B(7):856–64.
10. Pierce M, Amsterdam J van, Kalkman GA, Schellekens A, Brink W van den. Is Europe facing an opioid crisis like the United States? An analysis of opioid use and related adverse effects in 19 European countries between 2010 and 2018. *Eur Psychiatry.* 2021 ed;64(1):e47.
11. European Drug Report 2022: Trends and developments. IDPC. <https://idpc.net/publications/2022/06/european-drug-report-2022-trends-and-developments>
12. Narkotikų, tabako ir alkoholio kontrolės departamentas. Psichoaktyviosios medžiagos: tendencijos ir pokyčiai 2022. <https://ntakd.lrv.lt/lt/administracine-informacija/metiniai-pranesimai>
13. Bartišiūtė A. - Opioidinių analgetikų vartojimo ypatumai Lietuvoje. 2022 [https://lsmu.lt/cris/bitstream/20.500.12512/114476/1/MBD\\_Agne\\_Bartisiute\\_.pdf](https://lsmu.lt/cris/bitstream/20.500.12512/114476/1/MBD_Agne_Bartisiute_.pdf)
14. George Koob, Michael Arends, Mandy McCracken, Michel Le Moal. Opioids, Volume 4 - 1st Edition <https://www.elsevier.com/books/opioids/koob/978-0-12-816988-9>
15. Miller's Anesthesia, 2-Volume Set - 9th Edition. <https://www.elsevier.com/books/millers-anesthesia-2-volume-set/gropper/978-0-323-59604-6>
16. Sharpe EE, Molitor RJ, Arendt KW, Torbenson VE, Olsen DA, Johnson RL, et al. Intrathecal Morphine versus Intrathecal Hydromorphone for Analgesia after Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology.* 2020 Jun;132(6):1382–91.
17. Sverrisdóttir E, Lund TM, Olesen AE, Drewes AM, Christrup LL, Kreilgaard M. A review of morphine and morphine-6-glucuronide's pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in experimental and clinical pain. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 2015 Jul 10;74:45–62.
18. Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. *JAMA Psychiatry.* 2019 Feb 1;76(2):208–16.
19. Lepack AE, Werner CT, Stewart AF, Fulton SL, Zhong P, Farrelly LA, et al. Dopaminylation of histone H3 in ventral tegmental area regulates cocaine seeking. *Science.* 2020 Apr 10;368(6487):197–201.
20. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative Epidemiology of Dependence on Tobacco, Alcohol, Controlled Substances, and Inhalants: Basic Findings From the National Comorbidity Survey.
21. Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R. Opioid Therapy and its Side Effects: A Review. *Arch Iran Med.* 2016 Dec;19(12):870–6.
22. Brenner DM, Stern E, Cash BD. Opioid-Related Constipation in Patients With Non-cancer Pain Syndromes: a Review of Evidence-Based Therapies and Justification for a Change in Nomenclature. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017 Mar;19(3):12.

23. Holzer P. Treatment of opioid-induced gut dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Feb;16(2):181–94.
24. Pergolizzi Jr JV, Christo PJ, LeQuang JA, Magnusson P. The Use of Peripheral  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonists (PAMORA) in the Management of Opioid-Induced Constipation: An Update on Their Efficacy and Safety. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Mar 11;14:1009–25.
25. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Arch Toxicol*. 2021 Aug;95(8):2627–42.
26. Algera MH, Kamp J, van der Schrier R, van Velzen M, Niesters M, Aarts L, et al. Opioid-induced respiratory depression in humans: a review of pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling of reversal. *Br J Anaesth*. 2019 Jun 1;122(6):e168–79.
27. Schmid CL, Kennedy NM, Ross NC, Lovell KM, Yue Z, Morgenweck J, et al. Bias Factor and Therapeutic Window Correlate to Predict Safer Opioid Analgesics. *Cell*. 2017 Nov 16;171(5):1165–1175.e13.
28. Prediction of Opioid-Induced Respiratory Depression on Inpatient Wards Using Continuous Capnography and Oximetry: An International Prospective, Observational Trial.
29. Hill R, Santhakumar R, Dewey W, Kelly E, Henderson G. Fentanyl depression of respiration: Comparison with heroin and morphine. *Br J Pharmacol*. 2020;177(2):254–65.
30. Tuteja AK, Biskupiak J, Stoddard GJ, Lipman AG. Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2010 Apr;22(4):424–30, e96.
31. Smith HS, Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:67–78.
32. Mallick-Searle T, Fillman M. The pathophysiology, incidence, impact, and treatment of opioid-induced nausea and vomiting. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(11):704–10.
33. Morgan MM, Christie MJ. Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human. *Br J Pharmacol*. 2011 Oct;164(4):1322–34.
34. Zhou J, Ma R, Jin Y, Fang J, Du J, Shao X, et al. Molecular mechanisms of opioid tolerance: From opioid receptors to inflammatory mediators (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Sep 1;22(3):1–8.
35. Williams JT, Ingram SL, Henderson G, Chavkin C, Zastrow M von, Schulz S, et al. Regulation of  $\mu$ -Opioid Receptors: Desensitization, Phosphorylation, Internalization, and Tolerance. Dolphin AC, editor. *Pharmacol Rev*. 2013 Jan 1;65(1):223–54.
36. Wang H, Zhang Y, Ma X, Wang W, Xu X, Huang M, et al. Spinal TLR4/P2X7 Receptor-Dependent NLRP3 Inflammasome Activation Contributes to the Development of Tolerance to Morphine-Induced Antinociception. *J Inflamm Res*. 2020 Sep 24;13:571–82.
37. Guichard L, Hirve A, Demiri M, Martinez V. Opioid-induced Hyperalgesia in Patients With Chronic Pain: A Systematic Review of Published Cases. *Clin J Pain*. 2022 Jan;38(1):49.

38. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145–61.
39. Koponen ME, Forget P. Pharmacological Interventions for Opioid-Induced Hyperalgesia: A Scoping Review of Preclinical Trials. *J Clin Med*. 2022 Nov 29;11(23):7060.
40. Hsieh A, DiGiorgio L, Fakunle M, Sadeghi-Nejad H. Management Strategies in Opioid Abuse and Sexual Dysfunction: A Review of Opioid-Induced Androgen Deficiency. *Sex Med Rev*. 2018 Oct;6(4):618–23.
41. Coluzzi F, Billeci D, Maggi M, Corona G. Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients. *J Endocrinol Invest*. 2018 Dec;41(12):1377–88.
42. Yee A, Loh HS, Hisham Hashim HMB, Ng CG. Clinical factors associated with sexual dysfunction among men in methadone maintenance treatment and buprenorphine maintenance treatment: a meta-analysis study. *Int J Impot Res*. 2014;26(5):161–6.
43. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jun;85(6):2215–22.
44. Nordt SP, Zilberstein J, Gold B. Methadone-induced torsade de pointes. *Am J Emerg Med*. 2011 May;29(4):476.e1-2.