

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Priklausomų nuo receptinių opioidų pacientų vitamino D koncentracijos įtaka
detoksikacijai ir gyvenimo kokybei**

**Influence of Vitamin D Concentration on Detoxication and Quality of Life in
Prescription Opioid Dependent Patients**

Indrė Stražnickaitė, VI kursas, 13 gr.

**Klinikinės medicinos institutas
Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika**

Darbo vadovas

Lekt. Gabija Laubner

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. (HP) dr. Jūratė Šipylaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: indre.straznickaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA:

Tyrimo tikslas. Patvirtinti arba paneigti hipotezę, jog priklausomų nuo receptinių opioidų pacientų vitamino D koncentracija kraujo serume turi įtakos detoksikacijai, jos išeitims, opioidų vartojimo įpročiams ir gyvenimo kokybei prieš ir po detoksikacijos.

Metodai. Į šį 2019-2022 metų tyrimą įtraukti 33 pacientai, kuriems buvo atlikta detoksikacija nuo receptinių opioidų Respublikinės Vilniaus universiteto ligoninės Toksikologijos centre, Lietuvoje. 23 pacientai pilnai užbaigė dalyvavimą tyrime. Prieš detoksikaciją ambulatoriškai atliktas vitamino D koncentracijos kraujo serume tyrimas lygintas su opioidų vartojimo įpročiais, detoksikacijos išeitimis ir gyvenimo kokybės įverčiais. Detoksikacijos metu taikyta vitamino D korekcija, vitamino D koncentracija po detoksikacijos pakartotinai nebuvo matuojama. Gyvenimo kokybė SF-36v2™ anketomis vertinta prieš detoksikaciją, išrašymo iš stacionaro dieną ir nuotoliniu būdu, praėjus ne mažiau nei 3 mėnesiams po detoksikacijos.

Rezultatai. Normalią vitamino D koncentraciją turėjusiųjų pacientų detoksikacija truko vidutiniškai 2,5 dienos trumpiau nei turėjusiųjų vitamino D trūkumą ar nepakankamumą. Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp skirtingas vitamino D koncentracijas turėjusių grupių ir prieš detoksikaciją vartotos receptinio opioido dozės, opioido vartojimo trukmės, detoksikacijos išeičių ir SF-36v2™ anketų nebuvo rastas. Po detoksikacijos stebima gerėjanti pacientų gyvenimo kokybė. Vitamino D trūkumą ar nepakankamumą turėjusios grupės gyvenimo kokybė gerėjo iškart po detoksikacijos bei praėjus daugiau nei pusei metų po detoksikacijos. Normalią vitamino D koncentraciją turėję pacientai nerodė statistiškai reikšmingos gyvenimo kokybės dinamikos.

Išvados. Aukštesnė vitamino D koncentracija gali lemti trumpesnę detoksikaciją. Vitamino D koncentracijos matavimas leidžia identifikuoti vitamino D trūkumą ar nepakankamumą turinčius pacientus, kuriems detoksikacijos metu naudinga taikyti vitamino D koncentracijos korekciją, galinčią lemti gyvenimo kokybės gerėjimą po detoksikacijos.

Raktažodžiai: Detoksikacija, gyvenimo kokybė, opioidai, vitaminas D.

SUMMARY:

Objective. To confirm or refute the hypothesis that serum vitamin D levels in prescription opioid-dependent patients affect detoxification, its outcomes, opioid use patterns, and quality of life before and after detoxification.

Material and methods. This 2019–2022 study included 33 patients who underwent detoxification from prescription opioids at the Toxicology Center of the Republican Vilnius

University Hospital in Lithuania. 23 patients completed the study. Serum vitamin D levels were tested on an outpatient basis prior to detoxification. During detoxification vitamin D supplements were used, vitamin D levels were not re-measured. Quality of life was assessed with SF-36v2™ questionnaires in person before detox, on the day of discharge and remotely at least 3 months after detoxification.

Results. Detoxification duration for patients with normal vitamin D levels was on average 2.5 days shorter than for patients with vitamin D deficiency or insufficiency. No statistically significant difference found between groups with different vitamin D concentrations and the prescription opioid dose, duration of opioid use, detoxification outcome, and the SF-36v2™ questionnaire scores. Patients with vitamin D insufficiency or deficiency showed statistically significant positive dynamics in quality of life after detoxification, whereas patients with normal vitamin D levels did not.

Conclusion. Higher vitamin D levels may lead to shorter detoxification. Measurement of vitamin D levels identifies patients with vitamin D deficiency or insufficiency for whom correction of vitamin D levels during detoxification is appropriate and may lead to an improvement in quality of life after detoxification.

Keywords: Detoxification, quality of life, opioids, vitamin D.

ĮVADAS:

Vitaminas D yra riebaluose tirpus vitaminas, turintis į steroidus panašias hormonines funkcijas. (1) Dvi šio vitamino formos, vitaminas D2 (ergokalciferolis) bei vitaminas D3 (cholecalciferolis), turi didžiausią svarbą žmogaus organizmui. Vitaminas D2 gaminamas UV spinduliais apšviečiant grybų ląstelių membranose randamą ergosterolį, tad natūraliai yra randamas grybuose, nėra gaminamas žmogaus organizme ir žmonių yra įsisavinamas tik su maistu. Vitaminas D3 UVB spindulių pagalba yra sintetinamas odoje. Vitaminas D (tiek ergokalciferolis, tiek cholecalciferolis), gaunamas iš odos ar maisto, yra biologiškai neaktyvus ir norint jį konvertuoti į aktyvią vitamino D formą, jis fermento vitamino D-25-hidroksilazės pagalba kepenyse yra hidroksilinamas iki 25-hidroksicholecalciferolio. (1) Ši medžiaga toliau hidroksilinama inkstuose iki biologiškai aktyvios ir organizmo procesuose dalyvaujančios formos - 1,25-dihidroksicholecalciferolio. (1)

Norint nustatyti vitamino D koncentraciją kraujo serume pasitelkiamas 25-hidroksicholecalciferolio kiekio kraujyje matavimas, kadangi ši medžiaga yra stabilesnė bei turi ilgesnį pusinės eliminacijos laiką, nei aktyvi vitamino D forma, 1,25-

dihidroksicholekalciferolis. (2) Mokslininkų bei gydytojų tarpe vyksta diskusijos dėl optimalios vitamino D normos vertės, reikalingos tinkamoms organizmo funkcijoms užtikrinti. 2021 metais Lietuvos šeimos gydytojų kolegijos išleistose „Vitamino D stokos diagnostikos, profilaktikos ir gydymo gairėse“ optimali 25-hidroksicholekalciferolio koncentracija kraujo serume nurodoma 100-150 nmol/l, o 75 - 100 nmol/l įvardijama kaip suboptimali 25-hidroksicholekalciferolio koncentracija. (3) Europos maisto saugos institucijos (angl. *European Food Safety Authority*) ekspertų grupė skelbia, kad 50 nmol/l yra tinkama tikslinė 25-hidroksicholekalciferolio koncentracijos kraujo serume vertė visoms gyventojų grupėms (4), o Tarptautinė endokrinologų draugija „Vitamino D kiekio įvertinimo, gydymo ir profilaktikos gairėse“ 75 nmol/l nurodo kaip normalią 25-hidroksicholekalciferolio koncentracijos serume reikšmę. Remiantis Tarptautine endokrinologų draugija, vitamino D trūkumas konstatuojamas esant mažesnei nei 50 nmol/l koncentracijai, o nepakankamumas kuomet 25-hidroksicholekalciferolio koncentracija varijuoja tarp 50 ir 75 nmol/l. (5)

Pagrindinės vitamino D funkcijos įvardijamos kaip kalcio ir fosforo homeostazės organizme reguliavimas, tačiau pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama šio vitamino įtakai daugeliui kitų organizmo funkcijų. (6) Nustatyta, jog vitaminas D pasižymi imunomoduliaciniu bei antiuždegiminiu poveikiu (1,7), dalyvauja kancerogenezeje bei ląstelių proliferacijoje, diferenciacijoje, apoptozėje bei autofagijoje (7), o vitamino D receptoriai randami endokrininėje, neurologinėje imunologinėje, muskuloskeletinėje, gastrointestininėje, kardiovaskulinėje, reprodukcinėje sistemose bei joms priklausančiuose organuose, tad ši medžiaga dėl savo plataus ir įvairialypio poveikio siejama su daugybe įvairių organų ir sistemų ligų. (6,8,9)

Paskutiniaisiais dešimtmečiais mokslinėje literatūroje padaugėjo tyrimų, siejančių pacientų vitamino D koncentraciją ir skausmą. Šis vitaminas siejamas tiek su nociceptiniu ir neuropatiniu, tiek su ūminiu ir lėtiniu skausmu. (10–14). Lėtinį skausmą patiriančių pacientų tarpe dažniau nustatomas vitamino D nepakankamumas arba trūkumas (15,16), o aukštesni skausmo įverčiai siejami su žemesne 25-hidroksicholekalciferolio koncentracija. (17) Pacientų patiriamas skausmas daro stiprią neigiamą įtaką jų gyvenimo kokybei, darbingumui ir socioekonominei padėčiai. Tyrimai, skelbiantys, kad vitamino D preparatų vartojimas gerina nuo lėtinio skausmo kenčiančių pacientų gyvenimo kokybę, suteikia pagrindo manyti, jog toks gydymo būdas, kartu su skiriama analgetine terapija, gali sumažinti neigiamą įvairias gyvenimo sritis apimančią ilgalaikio skausmo įtaką pacientų gyvenimams. (18–20)

Tikslūs vitamino D analgetinio poveikio mechanizmai vis dar nėra pilnai ištirti. Viena iš priežasčių, leidžiančių laikyti vitamino D koncentraciją galimu veiksmu, darančiu įtaką

skirtingo tipo skausmui, kyla iš jo, kaip uždegiminio ir imuninio atsako modulatoriaus, vaidmens. (21) Vitaminas D siejamas su prostaglandino E2 (PGE2), pagrindinio su skausmu siejamo uždegimo mediatoriaus, gamybos slopinimu. (22,23) *In vivo* ir *in vitro* tyrimai parodė, kad vitaminas D reguliuoja nervų augimo faktoriaus (angl. *nerve growth factor*, NGF), svarbaus nociceptinių neuronų vystymuisi, ekspresiją. (24)

Mokslinėje literatūroje aprašoma vitamino D įtaka ne tik skausmui, bet ir skausmą mažinantiems opioidiniams analgetikams. Stebima, jog žemas 25-hidroksicholekalciferolio kiekis yra susijęs su didesnės opioidų dozės vartojimu, o nepakankamą vitamino D kiekį turintiems pacientams nurodoma didesnė tikimybė opioidų vartojimo sutrikimų išsivystymui. (25–28) Nepaisant pastaruoju dešimtmečiu JAV išryškėjusios ir daug gyvybių nusinešusios opioidų krizės bei didėjančio priklausomybės opioidams masto visame pasaulyje (29), opioidiniai analgetikai vis dar užima labai svarbią vietą lėtinio skausmo gydyme. Ilgalaikis šių vaistų vartojimas malšinant lėtinį skausmą didina pašalinio poveikio atsiradimo ar priklausomybės išsivystymo riziką. Tyrimai rodo, kad ilgalaikė opioidų terapija yra susijusi su vidurių užkietėjimu, pykinimu, kaulų lūžiais, pagumburio-hipofizės-antinksčių reguliacijos sutrikimais ir perdozavimu. (30) Tolerancija opioidiniams analgetikams bei opioidų sukelta hiperalgezija yra du labai svarbūs reiškiniai, dar labiau apsunkinantys klinikinį opioidų naudojimą ir taip pat prisidedantys prie priklausomybės bei piktnaudžiavimo opioidais išsivystymo. Progresuojant tolerancijai ilgalaikės opioidų terapijos metu, siekiant išlaikyti pradinį analgetinį poveikį, tenka didinti vartojamas opioidų dozes. (31) Dažniausiai tolerancija vystosi palaipsniui, tačiau ji gali atsirasti ir po trumpalaikio opioidų vartojimo. (31) Opioidų sukeltos hiperalgezijos metu vyrauja padidėjęs jautrumas skausminiams dirgikliams, kuomet tas pats dirgiklis sukelia stipresnį skausmo pojūtį. (31) Nors, esant tolerancijai, didinant vartojamą opioido dozę galima išlaikyti analgetinį vaisto efektą, toks dozės didinimas nekoreguoja opioidų sukeltos hiperalgezijos ir kaip tik gali ją pabloginti. (31) Šį reiškinį susilpninti galima tik sumažinus vartojamą opioido dozę arba nutraukus šiuos vaistus ir pasirinkus kitas strategijas lėtinio skausmo gydymui. (31) Vienas iš pagrindinių tikslų, siekiamų opioidų detoksikacijos metu, turėtų būti visiškai atpratinti pacientus nuo ilgalaikio opioidų vartojimo. Tokiu būdu siekiama ne tik panaikinti priklausomybės atsiradimo tikimybę, tačiau ir neigiamą ilgalaikės opioidinės terapijos poveikį, bloginantį pacientų gyvenimo kokybę ir funkcionalumą.

JAV ligų kontrolės ir prevencijos centro (angl. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) duomenimis, net penktadalis šalies gyventojų kenčia nuo lėtinio skausmo. (32) Europoje nuo lėtinio skausmo kenčia nuo 12 % iki 40 % gyventojų. (33) Per pastaruosius

dešimtmečius JAV ir Kanadoje buvo pastebėtas dramatiškas receptinių opioidų vartojimo padidėjimas, nuo 1996 metų išaugęs net 14 kartų. (34) Nors Europoje receptinių opioidų vartojimo dažnis stebimas keturis kartus mažesnis negu JAV, epidemiologiniai tyrimai rodo vis didėjantį receptinių opioidų vartotojų skaičių. (35) Esant dideliame lėtinio skausmo paplitimui, svarbu rasti tinkamus būdus, kaip apsaugoti vis didėjantį receptinius opioidinius analgetikus vartojantį pacientų skaičių nuo pašalinio šių vaistų poveikio ar priklausomybės išsivystymo.

Priklausomybės opioidiniams analgetikams atsiradimo tikimybė siejama su keletu skirtingų veiksnių, įskaitant pacientų vartotą opioido dozę bei opioido vartojimo trukmę (36), tačiau iki šiol nėra nustatytų klinikinių ar laboratorinių rodiklių, leidžiančių identifikuoti asmenis, turinčius didesnę riziką priklausomybės opioidams išsivystymui. Šie rodikliai galėtų ne tik pagelbėti gydytojui, priimančiam sprendimą dėl opioidinių analgetikų skyrimo, bet ir suteiktų galimybę prevencijos tikslais stebėti receptinius opioidinius analgetikus vartojančius pacientus. Vitaminas D mokslinėje literatūroje nagrinėjamas kaip vienas iš šių galimų rodiklių. (28) Esant mokslinės literatūros trūkumui apie vitamino D įtaką detoksikacijai, naudinga iširti ir įvertinti, kaip šis vitaminas lemia pacientų detoksikacijos eigą, jos išėitis ir pacientų gyvenimo kokybės dinamiką po detoksikacijos nuo receptinių opioidų.

Tyrimo tikslas: patvirtinti arba paneigti hipotezę, jog priklausomų nuo receptinių opioidų pacientų vitamino D koncentracija kraujo serume turi įtakos detoksikacijai ir jos išėitims, opioidų vartojimo įpročiams ir gyvenimo kokybei prieš ir po detoksikacijos.

TIRIAMIEJI IR METODAI:

Tyrimo planas bei pacientų imtis

Į šį tyrimą, atliktą 2019–2022 metais, buvo įtraukti 33 pacientai, kuriems buvo atlikta detoksikacija nuo receptinių opioidų Respublikinės Vilniaus universiteto ligoninės Toksikologijos centre, Lietuvoje. 23 pacientai pilnai užbaigė dalyvavimą tyrime – 10 pacientų buvo į tyrimą neįtraukti dėl negalėjimo su jais susisiekti ar atsisakymo pildyti SF-36v2™ anketą.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo: diagnozuota priklausomybė nuo receptinių opioidų (TLK-10 F11.2 Priklausomybės sindromas (opioidai)) bei paciento sutikimas gydytis RVUL Toksikologijos centre, atliekant detoksikaciją nuo receptinių opioidų grupės vaistų.

Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai buvo: ūmus apsinuodijimas opioidais, diagnozuota priklausomybė nuo nelegalių opioidų (pvz.: heroino, naujų sintetinių opioidų), diagnozuota priklausomybė nuo kelių psichiką veikiančių medžiagų, išskyrus alkoholį, nikotiną, benzodiazepinus. Tyrimas buvo patvirtintas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto (leidimo Nr. 2019/10-1153-644).

Pacientai į Toksikologijos centrą buvo nukreipiami iš pirminės ir antrinės sveikatos priežiūros įstaigų, gydančių pacientus su diagnozuota priklausomybe nuo receptinių opioidų (skausmo klinikų, Nacionalinio vėžio instituto, šeimos gydytojų), su ambulatoriškai atliktu vitamino D koncentracijos kraujyje tyrimu. Toksikologijos centre pacientai buvo konsultuojami dėl opioidinės detoksikacijos reikalingumo, taip pat buvo informuoti apie vykstantį tyrimą ir, sutikus dalyvauti tyrime, buvo paprašyti užpildyti informuotų asmenų sutikimus.

Pacientams buvo atliekama planinė stacionarinė detoksikacija pagal ligoninėje patvirtintą planinės stacionarinės detoksikacijos nuo opioidų (receptinių ir nelegalių) protokolą. Detoksikacijos metu pacientų vitamino D koncentracija kraujyje buvo koreguojama vitamino D preparatais. Pacientų vitamino D koncentracija po stacionarinės detoksikacijos pabaigos nebuvo išmatuota.

Gyvenimo kokybė skirtingais detoksikacijos etapais buvo vertinama triskart – prieš pradedant detoksikaciją, išrašymo iš stacionaro dieną (po detoksikacijos) ir praėjus ne mažiau kaip 3 mėnesiams po detoksikacijos pabaigos. Gyvenimo kokybės vertinimui buvo naudojamos SF-36v2™ anketos lietuvių kalba. Anketa susideda iš 36 klausimų, skirtų įvertinti paciento gyvenimo kokybę, apžvelgiant fizinį pajėgumą, apribojimus dėl fizinės sveikatos, apribojimus dėl emocinės sveikatos, emocinę gerovę, paciento energiją bei nuovargį, socialinį funkcionavimą, kūno skausmą bei bendrą paciento sveikatą. Gyvenimo kokybės įverčių rezultatai išreiškiami skalėje nuo 0 (labai prasta gyvenimo kokybė) iki 100 (puiki gyvenimo kokybė). Trečiasis gyvenimo kokybės vertinimas buvo vykdomas nuotoliniu būdu, su pacientu buvo susisiekta tyrimo metu jo nurodytu telefonu.

Norint palyginti prieš detoksikaciją pacientų vartotas skirtingų opioidų dozes, šios buvo konvertuojamos į peroralinio morfino ekvivalentus, konversijai naudota **1 lentelė**, paremta Nielsen S. et al. publikacija. (37) Konvertavimui buvo naudota formulė:

$$\text{vieno vieneto dozė} \times (\text{suvartojamų vienetų kiekis per parą}) \times \text{konversijos koeficientas} = \\ \text{peroralinio morfino ekvivalento dozės per parą}$$

1 lentelė. Skirtingų opioidų dozių konversijos į peroralinio morfino ekvivalentus lentelė. [37]

	Vienetai, iš kurių konvertuojama:	Rekomenduojamas konversijos koeficientas (konvertuojama į mg/parą) *
Kodeinas, peroraliniai preparatai	mg/dieną	0,1
Petidinas, parenteriniai preparatai	mg/dieną	0,4
Morfinas, parenteriniai preparatai	mg/dieną	3,0
Tramadolis, peroraliniai preparatai	mg/dieną	0,2
Metadonas, peroraliniai preparatai	mg/dieną	4,7
Fentanilis, transderminiai preparatai	mcg/valandą	2,7
Fentanilis, žandiniai/poliežuviniai preparatai	mcg/dienai	0,1

Normalios vitamino D koncentracijos kraujo serume reikšmė buvo laikyta ≥ 75 nmol/l, remiantis Tarptautinės endokrinologų draugijos vitamino D kiekio įvertinimo, gydymo ir profilaktikos gairėmis. (5)

Opioidų detoksikacijos protokolas

Opioidų detoksikacijos protokolas, naudotas šiame tyrime, buvo parengtas remiantis tyrimu, atlikto Roberto Badaro, Tomo Jovaišos, Indrės Lapinskienės bei Juozo Ivaškevičiaus ir 2020 metais publikuoto Journal of Addiction Medicine, pavadinimu „Dose Escalation of Naltrexone to Reduce Stress Responses Associated With Opioid Antagonist Induction: A Double-blind Randomized Trial“ (liet. „Naltreksono dozės didinimas, siekiant sumažinti streso atsaką, susijusį su opioidų antagonistų indukcija: dvigubai aklas atsitiktinių imčių tyrimas.“). Jis buvo paremtas benzodiazepinų (diazepamo) bei $\alpha 2$ adrenoreceptorių agonistų (klonidino) skyrimu pagal opioidų abstinencijos pasireiškimo lygį, kuris buvo stebimas bei matuojamas pagal Subjektyvią opioidinės abstinencijos skalę (angl. *Subjective Opioid Withdrawal Scale*, SOWS) bei Objektivią opioidinės abstinencijos skalę (angl. *Objective Opioid Withdrawal Scale*, OOWS). (38)

Detoksikacijos metu pacientams buvo nutrauktas receptinių opioidų vartojimas bei buvo stebėti abstinencijos simptomai. Papildomai buvo naudojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (ibuprofenas, diklofenakas, ketorolakas), antipsichotiniai vaistai (haloperidolis, kvetiapinas), antikonvulsantai (gabapentinas) ir tetracikliai antidepresantai (mirtazapinas), kurių dozės buvo titruojamos kiekvienam pacientui individualiai, atsižvelgiant į opioidų nutraukimo simptomus.

Statistinė analizė

Statistinei analizei buvo naudota IBM® SPSS® Statistics 28.0 programa. Duomenų išsidėstymo normalumui patikrinti buvo atliktas Shapiro-Wilk testas, p reikšmei esant daugiau negu 0,05 buvo nustatomas normalus duomenų pasiskirstymas. Detoksikacijos trukmės ir SF-36v2™ anketų įverčių duomenys buvo pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, vitamino D koncentracijos duomenys, prieš detoksikaciją vartotų opioidinių analgetikų dozės ir opioidinių analgetikų vartojimo trukmės duomenys buvo pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį.

Duomenų grupės, pasiskirsčiusios ne pagal normalųjį skirstinį, buvo palygintos naudojant neparametrinį Mano-Vitnio (angl. *Mann-Whitney*) testą, o pasiskirsčiusios pagal normalųjį skirstinį - Stjudento t kriterijus nepriklausomoms imtims (angl. *Independent Samples T-test*). Detoksikacijos baigimo išeitys grupėse palygintos Chi kvadrato (χ^2) testu.

Gyvenimo kokybės anketų įverčiai ir jų dinamika buvo palyginti naudojant Pakartotinių matavimų ANOVA metodą (angl. *Repeated measures ANOVA*), T kriterijų priklausomoms imtims, (angl. *Paired Samples T-test*), o įverčiams tarp grupių palyginti naudotas Stjudento t kriterijus nepriklausomoms imtims (angl. *Independent Samples T-test*).

Bioetikos komiteto leidimas

Biomedicininiam tyrimui „*Priklausomybė receptiniams opioidams: detoksikacija ir išeitys*“ buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas, leidimo Nr. 2019/10-1153-644 (**1 priedas**).

REZULTATAI:

Bendrosios tiriamųjų charakteristikos

Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos ir tiriamų kintamųjų vertės, palygintos tarp vyrų ir moterų, pavaizduotos **2 lentelėje**.

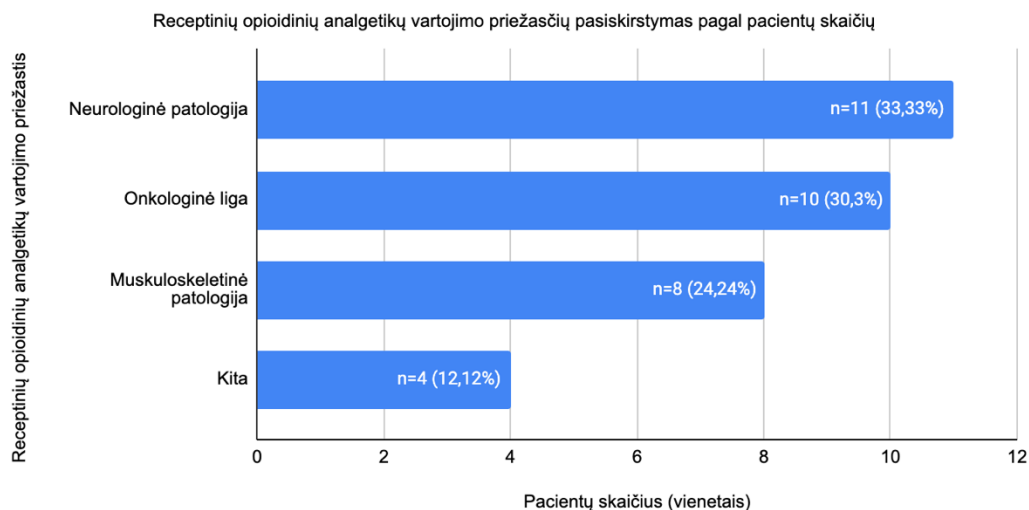
Iš 33 į tyrimą įtrauktų pacientų, 64 % (n=21) buvo moterys ir 36 % (n=12) buvo vyrai. Pacientų amžius varijavo nuo 34 iki 84 metų, amžiaus vidurkis – 55,5±12,4 metai. Mažiausia Vitamino D koncentracija kraujo serume, nustatyta tyrime dalyvavusiems pacientams – 11,9 nmol/l, didžiausia - 186 nmol/l, vidurkis – 60,6±38,05 nmol/l. Normalią vitamino D koncentraciją kraujyje (≥ 75 nmol/l) turėjo 36,4 % tyrime dalyvavusiųjų pacientų (n=12), o 63,6 % (n=21) tyrimo dalyvių turėjo mažesnę nei norma vitamino D koncentraciją kraujo serume.

2 lentelė. Pagrindinės visų tyrime dalyvavusių tiriamųjų charakteristikos bei jų palyginimas pagal tiriamųjų lytį.

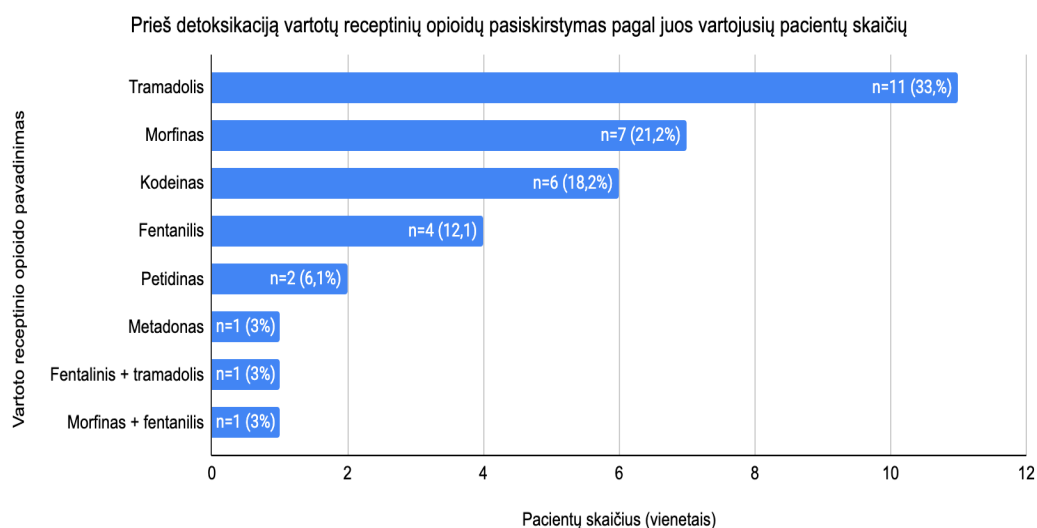
Požymis	Visi pacientai (n=33)	Moterys (n=21)	Vyrai (n=12)	<i>p</i> reikšmė
Amžius (metai)	55.5±12,4	54,4±12,2	57,2±12,8	0,558
Vitamino D koncentracija, nmol/l	60.6±38.1	61,4±44,3	59,2±25,4	0,808
Detoksikacijos trukmė (dienomis)	9,2±3,5	9,1±4,1	9,4±2,1	0,770
Vartota opioido dozė, mg/d	146,6±164,5	135,4±145,6	166,0±198,9	0,837
Opioido vartojimo trukmė (mėnesiais)	66,4±76,6	71,7±75,6	57,0±80,7	0,201
Sėkmingai užbaigta detoksikacija	93,9 % (n=31)	95,2 % (n=20)	91,7 % (n=11)	0,679

Duomenys pateikti: vidurkis ± standartinis nuokrypis. Pacientai, sėkmingai užbaigę detoksikaciją, išreikšti procentine skaičiaus dalimi.

Priežastys, dėl kurių pacientai vartojo receptinius opioidinius analgetikus, pagal dažnį buvo sugrupuotos į keturias skirtingas grupes, pavaizduotas **1 paveiksle**. Prieš detoksikaciją pacientų dažniausiai vartoti receptiniai opioidai pagal dažnį pavaizduoti **2 paveiksle**.



1 paveikslas. Receptinių opioidinių analgetikų vartojimo priešasčių pasiskirstymas pagal pacientų skaičių.



2 paveikslas. Prieš detoksikaciją pacientų vartotų receptinių opioidų pasiskirstymas pagal juos vartojusių pacientų skaičių (procentai skaičiuoti nuo bendro paciento skaičiaus).

Vitaminas D ir detoksikacija

Norint palyginti, ar skyrėsi prieš detoksikaciją pacientų vartotų opioidinių analgetikų dozės, konvertuotos į peroralinius morfino ekvivalentus, opioidinių analgetikų vartojimo trukmė, pacientų stacionarinės detoksikacijos trukmė ir detoksikacijos išeitys pagal jų vitamino D koncentraciją, tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes – tiriamuosius, turėjusius normalią

vitamino D koncentraciją (≥ 75 nmol/l) bei tiriamuosius, kurių vitamino D koncentracija nesiekė normos ribos (< 75 nmol/l). Gauti rezultatai pavaizduoti **3 lentelėje**.

3 lentelė. Vitamino D, receptinių opioidų vartojimo įpročių ir detoksikacijos išeičių rodiklių sąsaja.

Požymis	Normali vitamino D konc. (≥ 75 nmol/l) (n=12)	Nepakankama vitamino D konc. (< 75 nmol/l) (n=21)	p reikšmė
Amžius (metai)	54,1±10,5	56,4±13,7	0,627
Detoksikacijos trukmė (dienomis)	7,6±2,6	10,1±3,7	0,042
Vartota opioido dozė, mg/d	153,2±179,8	142,8±160,0	0,708
Opioido vartojimo trukmė (mėnesiais)	48,8±54,9	76,4±86,2	0,337
Sėkmingai užbaigta detoksikacija	100 % (n=12)	90,5 % (n=19)	0,270

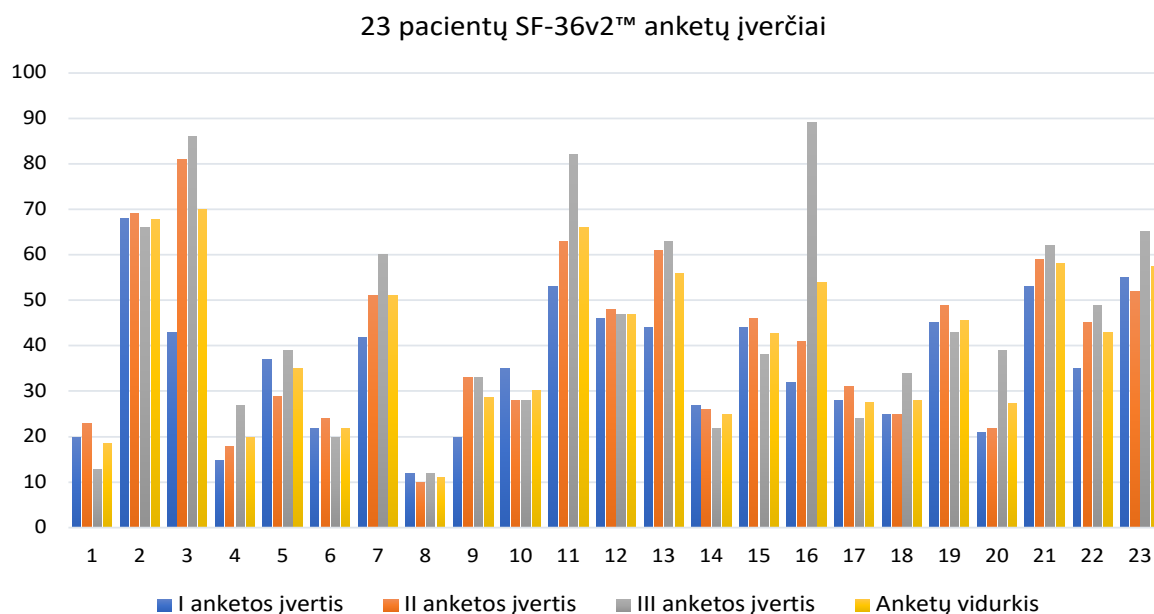
Duomenys pateikti: vidurkis \pm standartinis nuokrypis. Pacientai, sėkmingai užbaigę detoksikaciją, išreikšti procentine skaičiaus dalimi.

Buvo gautas statistiškai reikšmingas detoksikacijos trukmės ilgių skirtumas tarp grupių, turinčių skirtingas vitamino D koncentracijas ($p=0,042$).

Vitaminas D ir SF-36v2™ gyvenimo kokybės anketa

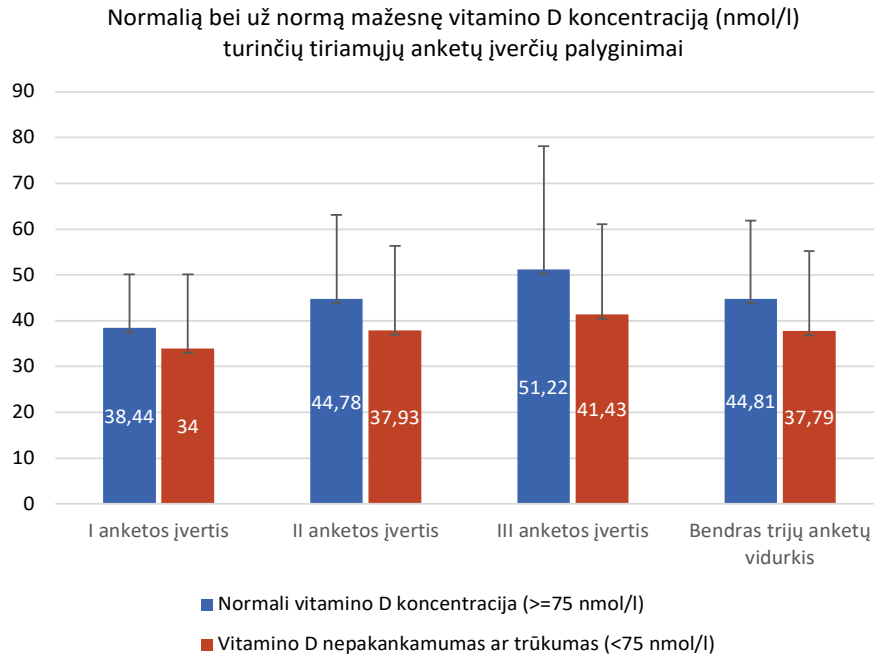
Iš 33 pacientų, įtrauktų į tyrimą, gyvenimo kokybės anketas pilnai užpildė tik 23 pacientai – 10 pacientų buvo į tyrimą neįtraukti dėl negalėjimo su jais susisiekti arba atsisakymo pildyti SF-36v2™ anketą. Vidutinis laiko tarpas, praėjęs tarp pirmos ir antros anketos pildymo buvo $10 \pm 3,4$ dienų, tarp antros ir trečios anketos – $314,1 \pm 197,6$ dienų (10,3 mėnesių), tarp pirmos ir trečios anketos – $323,1 \pm 198,5$ dienos (10,6 mėnesių).

Bendras vidutinis pirmos, prieš detoksikaciją pildytos, SF-36v2™ anketos įvertis buvo lygus $35,7 \pm 14,4$, antros anketos vidutinis įvertis lygus $40,6 \pm 18,3$, o trečios anketos – $45,3 \pm 22,8$. I ir II bei I ir III anketų įverčiai skyrėsi statistiškai reikšmingai (I ir II – $p=0,021$, I ir III – $p=0,010$), o II ir III anketos statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,083$). Individualių gyvenimo kokybės anketų įverčių išsidėstymą galima matyti **4 paveiksle**.



4 paveikslas. 23 pacientų SF-36v2™ anketų įverčiai: prieš pradėdant detoksikaciją, išrašymo iš stacionaro dieną (po detoksikacijos), praėjus ne mažiau kaip 3 mėnesiams po detoksikacijos pabaigos bei visų trijų anketų vidurkis.

Norint apžvelgti, ar aukštesnį vitamino D kiekį turėję pacientai turėjo vidutiniškai aukštesnius SF-36v2™ anketos įverčius, tiriamieji buvo padalinti į dvi grupes – pacientai, turėję normalią vitamino D koncentraciją kraujyje ir pacientai, turėję nepakankamą vitamino D kiekį kraujo serume ar jo trūkumą. Lyginant pavienių anketų vidurkius ir bendrą I, II ir III anketų vidurkį tarp dviejų grupių, I anketos ($p=0,484$), II anketos ($p=0,394$), III anketos ($p=0,325$) ir anketų vidurkių ($p=0,353$) įverčiai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Anketų įverčių palyginimas grupėse pavaizduotas **5 paveiksle**.



5 paveikslas. Normalią (≥ 75 nmol/l) bei už normą mažesnę (< 75 nmol/l) vitamino D koncentraciją turinčių tiriamųjų anketų įverčių palyginimai.

Vertinant anketų įverčių dinamiką detoksikacijos eigoje, normalią vitamino D koncentraciją turėjusioje pacientų grupėje nustatytas statistiškai nereikšmingas pokytis tarp prieš ir po detoksikaciją vertintų gyvenimo kokybės anketų išeičių (**4 lentelė**). Nepakankamą vitamino D koncentraciją turėjusioje grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas pokytis tarp anketų įverčių, nurodantis gyvenimo kokybės anketų įverčių vidurkių didėjimą detoksikacijos metu ir po jos. Skirtumai tarp SF-36v2™ anketų įverčių pavaizduoti **5 lentelėje**.

4 lentelė. Normalią vitamino D koncentraciją (≥ 75 nmol/L) turėjusios grupės SF-36v2™ anketų įverčių pokyčio detoksikacijos eigoje rezultatai (lyginant anketas tarpusavyje).

	I anketa	II anketa	III anketa	Anketos vidurkis, %
I anketa	-	p=0,185	p=0,130	38,4 %
II anketa	p=0,185	-	p=0,284	44,8 %
III anketa	p=0,130	p=0,284	-	51,2 %

5 lentelė. Nepakankamą vitamino D koncentraciją (<75 nmol/l) turėjusios grupės SF-36v2™ anketų įverčių dinamikos detoksikacijos eigoje rezultatai (lyginant anketas tarpusavyje).

	I anketa	II anketa	III anketa	Anketos vidurkis, %
I anketa	-	p=0,039	p=0,024	34,0 %
II anketa	p=0,039	-	p=0,160	37,9 %
III anketa	p=0,024	p=0,160	-	41,4 %

REZULTATŲ APTARIMAS:

Rezultatų aptarimui literatūros ieškota mokslinėse duomenų bazėse *PubMed* bei *Google Scholar*. Paieškai naudoti šie raktažodžiai: (((*opioid*) AND (*vitamin D*)) OR ((*vitamin D*) AND (*detoxification*)) OR ((*opioid*) AND (*25-hydroxycholecalciferol*)) OR ((*opioid*) AND (*detoxification*)) OR ((*vitamin D*) AND *prevalence*) OR ((*opioid*) AND *pain*) OR ((*vitamin D*) AND *pain*) OR ((*25-hydroxycholecalciferol*) AND (*pain*)).

Vitaminas D, detoksikacijos išėitys ir opioidinių analgetikų vartojimo įpročiai

Vitamino D nepakankamumas ir trūkumas yra pasaulinė sveikatos problema. Epidemiologiniuose tyrimuose skelbiama, kad iki 41,4 % JAV gyvenančių suaugusiųjų turi nepakankamą vitamino D kiekį kraujo serume (39), o vitamino D trūkumas diagnozuojamas nuo 13 % iki 60 % Europos populiacijos, priklausomai nuo Europos regiono. (40,41) Prasti vitamino D rodikliai aktualūs ir Lietuvoje – skelbiama, jog net apie 70 % suaugusių lietuvių turi vitamino D trūkumą. (42,43) Šio darbo rezultatai atspindi bendras populiacijos tendencijas – net 63,6 % iš šiame tyrime dalyvavusių pacientų turėjo už normą mažesnę vitamino D koncentraciją kraujyje. Statistiškai reikšmingas vitamino D koncentracijos skirtumas tarp lyčių tyrime nebuvo stebėtas.

Vertinant detoksikacijos trukmę tarp skirtingas vitamino D koncentracijas turėjusių grupių rastas statistiškai reikšmingas skirtumas, rodantis, jog normalią vitamino D koncentraciją turėjusių pacientų detoksikacija truko vidutiniškai 2,5 dienos trumpiau nei vitamino D trūkumą ar nepakankamumą turėjusioje pacientų grupėje. Nors mokslinėje literatūroje beveik nėra duomenų apie vitamino D ir stacionarinės detoksikacijos trukmės ar detoksikacijos išėičių sąsają, panaši tendencija stebima ir kitose medicinos srityse – maža

vitamino D koncentracija buvo susijusi su ilgesne hospitalizacijos trukme neurochirurginių pacientų tarpe (44), už normą mažesnę vitamino D koncentraciją turėję dėl nudegimų gydomi pacientai buvo ilgiau gydomi intensyvios terapijos skyriuose ir turėjo didesnę bendrą lovadienių skaičių, nei normalią koncentraciją turėję tiriamieji (45), bei žemesnę 25-hidroksicholekalciferolio koncentraciją turėję pacientai, gydomi nuo COVID-19 ligos, turėjo didesnę lovadienių skaičių nei normalią koncentraciją turėję pacientai. (46)

Visi normalią vitamino D koncentraciją turėję pacientai detoksikacijos metu sėkmingai nutraukė opioidų vartojimą. Už normą mažesnę koncentraciją turinčių pacientų tarpe detoksikaciją sėkmingai užbaigė 90,5 % (n=19) pacientų, 2 pacientams opioidų vartojimas nebuvo iki galo nutrauktas – vienas iš tiriamųjų pilno nutraukimo atsisakė savo noru, kitam opioidų vartojimo pilnai nutraukti nepavyko dėl stipraus juntamo skausmo. Skirtumų tarp lyčių bei tarp skirtingas vitamino D koncentracijas turėjusių grupių ir detoksikacijos išėičių nebuvo rasta.

Tyrimo metu nestebėtas statistiškai reikšmingas vartotos receptinio opioido dozės bei receptinio opioido vartojimo trukmės skirtumas tarp skirtingas vitamino D koncentracijas turėjusių pacientų grupių. Gauti rezultatai nesutampa su pastaraisiais metais atliktais klinikiniais tyrimais, teigiančiais, nuo vitamino D koncentracijos kraujo serume priklauso tiek opioidų vartojimo įpročiai, tiek vartojamos dozės. Amerikiečių mokslininkų Kim et al. 2020 metais atliktame tyrime rašoma, jog chirurgines operacijas turėję pacientai, turintys vitamino D koncentracijos trūkumą, receptinius opioidus vartojo ilgiau ir didesnėmis dozėmis, nei pakankamą vitamino D kiekį turėjusi kontrolinė grupė, o vitamino D trūkumą turintiems tiriamiesiems buvo dažniau diagnozuojami opioidų vartojimo sutrikimai. (28) Švedų mokslininkų Bergman et al. tyrimas nurodo, kad žemas 25-hidroksicholekalciferolio kiekis yra susijęs su didesnės opioidų dozės vartojimu paliatyviai gydomų vėžiu sergančių pacientų tarpe. (25) Helde-Frankling et al. klinikiniam 39 pacientų tyrime buvo stebima, kad grupei paliatyviai gydomų vėžiu sergančių pacientų, papildomai gydytai vitaminu D, jau po mėnesio sumažėjo gaunama fentanilio dozė, palyginus su vitaminu D negydyta grupe. (26) Šių mokslininkų 2021 metais atliktas dvigubai aklas randomizuotas tyrimas su didesne pacientų imtimi taip pat nurodė 6,7 µg/h mažesnę vidutinę opioidų (fentanilio) dozę grupėje, gavusioje papildomą gydymą vitaminu D, lyginant su placebo grupe. (27) Su pristatytais tyrimais nesutampantiems šio atlikto tyrimo rezultatams įtaką galėjo daryti sąlyginai maža tiriamųjų imtis – į šią tyrimo dalį įtraukti 33 pacientai, vitamino D normos grupę sudarė 12 pacientų, o už normą mažesnės vitamino D koncentracijos grupę sudarė 21 pacientas.

Vitaminas D ir SF-36v2™ gyvenimo kokybės anketos

Vertinant pacientų gyvenimo kokybės anketas buvo stebimas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp I ir II bei I ir III anketos, rodantis bendrą pacientų gyvenimo kokybės gerėjimą po atliktos detoksikacijos. Tarp II ir III anketos vidurkių nebuvo rastas statistiškai reikšmingas skirtumas – tam įtakos galėjo turėti laiko tarpas tarp II ir III anketos gyvenimo kokybės matavimų, vidutiniškai trukęs $314,1 \pm 197,6$ dienų (10,3 mėnesių). Be to, dalis tyrime dalyvavusių pacientų buvo vyresnio amžiaus, tad per II ir III anketos pildymo laiko tarpą galėjo atsirasti naujos, su amžiumi susijusios patologijos, ar pablogėti esamos ligos, dėl kurių pacientai vartojo receptinius opioidinius analgetikus. Tyrime stebima teigiama gyvenimo kokybės dinamika sutampa su aprašoma mokslinėje literatūroje – pacientų gyvenimo kokybės gerėjimas praėjus mėnesiui po detoksikacijos nuo opioidų taip pat buvo stebimas Blevins et al. atliktame tyrime (47) bei Mitchell et al. tyrime, aprašiusiame pacientų gyvenimo kokybės gerėjimą iškart po detoksikacijos nuo nelegalių opioidų (heroino) ir po detoksikacijos praėjus 3 bei 6 mėnesiams. (48)

Lyginant anketų įverčius tarp skirtingas vitamino D koncentracijas turėjusių grupių (**5 paveikslas**), statistiškai reikšmingas skirtumas nebuvo rastas. Anksčiau aptarti Bergman et al. ir Helde-Frankling et al. atlikti tyrimai, radę, jog didesnę 25-hidroksicholekalciferolio koncentraciją turintys pacientai vartojo mažesnes opioidų dozes, taip pat nerado sąsajos tarp pacientų 25-hidroksicholekalciferolio kiekio kraujo serume bei gyvenimo kokybės anketų įverčių. (25–27)

Vertinant gyvenimo kokybės įverčių dinamiką, vitamino D nepakankamumą ar trūkumą turėjusioji pacientų grupė parodė statistiškai reikšmingą gyvenimo kokybės gerėjimą – jų vidurkiai kilo nuo 34,00 % prieš detoksikaciją iki 37,93 % iškart po detoksikacijos bei 41,43 % praėjus trimis mėnesiams ir daugiau nuo detoksikacijos pabaigos. Svarbu pabrėžti, jog detoksikacijos metu visiems pacientams buvo taikoma vitamino D korekcija, tačiau galutinė šio vitamino koncentracija pacientų kraujo serume po stacionarinės detoksikacijos nebuvo išmatuota. Tikėtina, jog teigiama pacientų gyvenimo kokybės dinamika vitamino D trūkumą ar nepakankamumą turėjusioje pacientų grupėje gali būti nulemta gydymo metu skirtų vitamino D preparatų, normalizavusių šio vitamino koncentraciją pacientų kraujyje. Manoma, jog normalią vitamino D koncentraciją turėję tiriamieji nerodė statistiškai reikšmingos gyvenimo kokybės dinamikos dėl jau esamos pakankamos vitamino D koncentracijos kraujyje, tad teigiamas papildomo vitamino D skyrimo efektas detoksikacijos metu galėjo būti nestebimas.

Tyrimo trūkumai ir tęstinumas

Gautiems rezultatams įtakos galėjo turėti sąlyginai mažas pacientų kiekis grupėse (tiriant visus pacientus, vitamino D normos grupę sudarė 12 pacientų, nenormalios vitamino D koncentracijos grupę – 21 pacientas; tiriant gyvenimo kokybės anketas užpildžiusius pacientus, vitamino D normos grupę sudarė 9 pacientai, nenormalios vitamino D koncentracijos grupę – 14 pacientų). Pacientų vitamino D koncentracija kraujo serume buvo matuota vieną kartą, prieš stacionarinę detoksikaciją. Vitamino D koncentracijos kraujo serume pakitimai po taikytos vitamino D korekcijos galėjo daryti įtaką pacientų gyvenimo kokybės įverčiams bei jų dinamikai.

Vertinant gyvenimo kokybės anketas, tarpas tarp II ir III anketos vidutiniškai truko apie 10,3 mėnesio – šis laiko tarpas pakankamai didelis, kad atsirastų ar išryškėtų papildomos ligos, galinčios daryti įtaką bendrai paciento gyvenimo kokybei.

Tyrimą vertėtų pratęsti su didesne pacientų imtimi, be to, vitamino D koncentraciją kraujo serume būtų tikslinga matuoti ne tik prieš detoksikaciją, tačiau ir po jos, siekiant įvertinti taikytos vitamino D korekcijos efektyvumą ir pakitusios koncentracijos įtaką gyvenimo kokybei bei jos dinamikai.

IŠVADOS:

1. Normalią vitamino D koncentraciją turėjusių pacientų detoksikacija truko vidutiniškai 2,5 dienos trumpiau nei vitamino D trūkumą ar nepakankamumą turėjusioje pacientų grupėje.
2. Lyginant skirtingas vitamino D koncentracijas turėjusias pacientų grupes, statistiškai reikšmingas skirtumas tarp prieš detoksikaciją vartotos receptinio opioido dozės, opioido vartojimo trukmės bei detoksikacijos išeičių nebuvo rastas.
3. Vertinant visų pacientų gyvenimo kokybės anketų įverčius nustatyta, jog po detoksikacijos gerėja pacientų gyvenimo kokybė.
4. Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp skirtingą vitamino D koncentraciją turėjusių grupių gyvenimo kokybės anketų įverčių nebuvo stebėtas.
5. Už normą mažesnę vitamino D koncentraciją turėjusioji pacientų grupė parodė statistiškai reikšmingą gyvenimo kokybės gerėjimą iškart po detoksikacijos bei praėjus trimis mėnesiams ir daugiau nuo detoksikacijos pabaigos. Normalią vitamino D koncentraciją turėję pacientai nerodė statistiškai reikšmingos gyvenimo kokybės dinamikos.

PASIŪLYMAI:

Remiantis šio tyrimo duomenimis, pacientams prieš detoksikaciją nuo receptinių opioidų matuoti vitamino D koncentraciją kraujo serume yra tikslinga. Šis matavimas leidžia identifikuoti vitamino D trūkumą ar nepakankamumą turinčius pacientus, kuriems detoksikacijos metu siūloma taikyti vitamino D koncentracijos korekciją, galinčią lemti pacientų gyvenimo kokybės gerėjimą po detoksikacijos.

Mokslinėje literatūroje daugėjant įrodymų, jog vitamino D skyrimas pacientams siejamas su mažesne vartojama opioido doze (25–28) bei gerėjančia gyvenimo kokybe (18–20), verta šį tyrimą pratęsti ar atlikti pakartotinį tyrimą su didesne pacientų imtimi, pakartotinai matuojant vitamino D koncentraciją kraujo serume ir prieš, ir po detoksikacijos, siekiant įvertinti vitamino D korekcijos efektyvumą bei įtaką gyvenimo kokybės pokyčiams.

LITERATŪROS ŠALTINIAI:

1. Bivona G, Agnello L, Bellia C, Iacolino G, Scazzone C, Sasso B lo, et al. Non-skeletal activities of vitamin d: From physiology to brain pathology. *Medicina (Lithuania)*. 2019;55(7).
2. Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: Challenges and needs. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;88(2).
3. Lietuvos šeimos gydytojų kolegija. Vitamino D stokos diagnostikos, profilaktikos ir gydymo gairės, 2021. [Internete]. 2021 [pasiekta 2022 04 20]. https://www.lsgk.lt/wp-content/uploads/2021/07/VitD_gaires_LAST.pdf
4. European Food Safety Authority. Dietary reference values for vitamin D, 2016 [Internete]. 2016 [pasiekta 2022 05 16]. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4547>
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(7).
6. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;175.

7. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental and Molecular Medicine*. 2018;50(4).
8. Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurological Research*. 2019;41(9).
9. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(10).
10. Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S, Bennun M, Amital H. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose Vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. *Lupus*. 2015;24(4–5).
11. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Pain*. 2014;155(2).
12. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: An update. *Current Opinion in Rheumatology*. 2013;25(2).
13. Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine*. 2019;36(1).
14. Tanik N, Balbaloğlu Ö, Ucar M, Sarp U, Atalay T, Çelikbilek A, et al. Does Vitamin D deficiency trigger carpal tunnel syndrome? *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2016;29(4).
15. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hyppönen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: Evidence from a cross-sectional population survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(6).
16. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. The association between Vitamin D concentration and pain: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*. 2018;21(11).
17. Mauck MC, Barton CE, Tungate A, Shupp JW, Karlinski R, Smith DJ, et al. Peritraumatic Vitamin D Levels Predict Chronic Pain Severity and Contribute to Racial Differences in Pain Outcomes following Major Thermal Burn Injury. *Journal of Burn Care and Research*. 2021;42(6).
18. Akyuz G, Sanal-Toprak C, Yagci I, Giray E, Kuru-Bektasoglu P. The effect of Vitamin D supplementation on pain, quality of life, and nerve conduction studies in women with chronic widespread pain. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2017;40(1).

19. Alam U, Fawwad A, Shaheen F, Tahir B, Basit A, Malik RA. Improvement in Neuropathy Specific Quality of Life in Patients with Diabetes after Vitamin D Supplementation. *Journal of Diabetes Research*. 2017;2017.
20. Mirzaei A, Zabihyeganeh M, Jahed SA, Khiabani E, Nojomi M, Ghaffari S. Effects of vitamin D optimization on quality of life of patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2018;32(1).
21. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *Journal of Autoimmunity*. 2017;85.
22. Liu X, Nelson A, Wang X, Farid M, Gunji Y, Ikari J, et al. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2014;50(1).
23. St-Jacques B, Ma W. Peripheral prostaglandin E2 prolongs the sensitization of nociceptive dorsal root ganglion neurons possibly by facilitating the synthesis and anterograde axonal trafficking of EP4 receptors. *Experimental Neurology*. 2014;261.
24. Habib AM, Nagi K, Thillaiappan NB, Sukumaran VK, Akhtar S. Vitamin D and Its Potential Interplay With Pain Signaling Pathways. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
25. Bergman P, Sperner S, Höijer J, Bergqvist J, Björkhem-Bergman L. Low Vitamin D levels are associated with higher opioid dose in palliative cancer patients-results from an observational study in Sweden. *PLoS ONE*. 2015;10(5).
26. Helde-Frankling M, Höijer J, Bergqvist J, Björkhem-Bergman L. Vitamin D supplementation to palliative cancer patients shows positive effects on pain and infections - Results from a matched case-control study. *PLoS ONE*. 2017;12(8).
27. Frankling MH, Klasson C, Sandberg C, Nordström M, Warnqvist A, Bergqvist J, et al. 'Palliative-D'—Vitamin D Supplementation to Palliative Cancer Patients: A Double Blind, Randomized Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15).
28. Kim Y, Zhang F, Su K, LaRochelle M, Callahan M, Fisher D, et al. Perioperative Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels as a Predictor of Postoperative Opioid Use and Opioid Use Disorder: a Cohort Study. *Journal of General Internal Medicine*. 2020;35(9).
29. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, Hickman M, Vickerman P, Marshall BDL, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *The Lancet*. 2019;394(10208).

30. Baldini A, von Korff M, Lin EHB. A review of potential adverse effects of long-term opioid therapy: A practitioner's guide. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;14(3).
31. Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs*. 2019;33(10).
32. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya, C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(36).
33. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: The case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health*. 2013;13(1).
34. Andrew R, Derry S, Taylor RS, Straube S, Phillips CJ. The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain. *Pain Practice*. 2014;14(1)
35. van Amsterdam J, van den Brink W. The misuse of prescription opioids: A threat for Europe? *Current Drug Abuse Reviews*. 2015;8(1).
36. Brat GA, Agniel D, Beam A, Yorkgitis B, Bicket M, Homer M, et al. Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: Retrospective cohort study. *BMJ (Online)*. 2018;360.
37. Nielsen S, Degenhardt L, Hoban B, Gisev N. A synthesis of oral morphine equivalents (OME) for opioid utilisation studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016;25(6).
38. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD. Two new rating scales for opiate withdrawal. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 1987;13(3).
39. Parva NR, Tadepalli S, Singh P, Qian A, Joshi R, Kandala H, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Associated Risk Factors in the US Population (2011-2012). *Cureus*. 2018;10(6).
40. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent Vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(4).

41. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, de Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(4).
42. Lina Zabulienė, Svajūnas Barakauskas, Jurgita Urbonienė, Rimantas Stukas. Miesto abiturienčių vitamino D kiekis. *Visuomenės Sveikata*. 2013;1 priedas:108–15.
43. Vaidilė Strazdienė. Senyvo amžiaus žmonių vitamino D, kaulų mineralų tankio ir fizinio pajėgumo sąsajos bei VDR geno BsmI polimorfizmo ryšys su sunkia pomenopauzine osteoporoze. [Internete]. 2013 [cituota 2022 05 2]. Pasiiekta: <https://epublications.vu.lt/object/elaba:2102585/>
44. Ved R, Taylor P, Stewart P, Foulkes J, Fields-Jewell W, Davies S, et al. Vitamin D deficiency is endemic in neurosurgical patients and is associated with a longer length of inpatient stay. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2020;3(1).
45. Blay B, Thomas S, Coffey R, Jones L, Murphy C v. Low Vitamin D Level on Admission for Burn Injury is Associated with Increased Length of Stay. *Journal of Burn Care and Research*. 2017;38(1).
46. Asghar MS, Yasmin F, Dapke K, Shah SMI, Zafar MD bin, Khan AA, et al. Evaluation of Vitamin-D Status and Its Association with Clinical Outcomes Among COVID-19 Patients in Pakistan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2022;106(1).
47. Blevins CE, Abrantes AM, Kurth ME, Gordon AL, Stein MD. Quality of life and well-being following inpatient and partial hospitalization treatment for opioid use disorder. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2018;32(3).
48. Mitchell SG, Gryczynski J, Schwartz RP, Myers CP, O'Grady KE, Olsen YK, et al. Changes in Quality of Life following Buprenorphine Treatment: Relationship with Treatment Retention and Illicit Opioid Use. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2015;47(2).

1 priedas. Biomedicininio tyrimo dokumentų pakeitimo dokumentas, įtraukiant tyrimą atliekantį asmenį.



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

Biomedicininio tyrimo „Priklausomybė receptiniams opioidams: 2022-01-11 Nr. 2022-LP-5
detoksikacija ir išėitys“
pagrindinei tyrėjai Gabijai Laubner

PRITARIMAS
BIOMEDICININIO TYRIMO DOKUMENTŲ PAKEITIMAMS

Leidimo Nr. 2019/10-1153-644 pakeitimas Nr. 2

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas išnagrinėjęs prašymą atlikti su vykdomu biomedicininiu tyrimu „*Priklausomybė receptiniams opioidams: detoksikacija ir išėitys*“ (leidimas Nr. 2019/10-1153-644, išduotas 2019-10-08 d.) susijusių dokumentų pakeitimus pritaria, kad pakeitimai **atitinka** LR biomedicininių tyrimų etikos įstatymo II skyriuje nustatytus reikalavimus. Atsižvelgiant į tai **pritariama**, kad būtų:

- įtraukiamas kitas tyrimą atliekantis asmuo – Indrė Stražnickaitė.

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius