

Opioidide kasutamisest vähivalu ravis

Madli Pintson^{1,2}, Kersti Oselin^{2,3}

WHO avaldas 1986. aastal esimest korda nn valuredeli, millest lähtudes valitakse valuvaigisti valutugevuse alusel. Opioidid on näidustatud mõõduka või tugeva valu korral, mis ei allu mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele. Viimasel ajal ollakse siiski seisukohal, et kõiki valuravi astmeid ei pea läbima ja pahaloomulisest kasvajast põhjustatud valu korral soovitatakse ravi kohe alustada opioididiga.

Valu on kasvaja korral üks kardetumaid sümptomeid, mis mõjutab nii patsientide kui ka nende lähedaste elukvaliteeti. Kasvaja korral esinev valu võib olla tingitud haiguse progresseerumisest või kasvaja ravist (kirurgilisest, keemia- või kiiritusravist). Hoolimata uute valuvaigistite rohkusest ning paljudest ravijuhenditest on kasvaja korral esinev valu alaravitud (1). Ollakse üksmeeles, et opioidid on esmane ravivalik kasvajast tingitud mõõduka ja tugeva kroonilise valu korral. Opioidide kasutamine Eestis on viimase nelja aasta jooksul küll mõnevõrra suurenenud, kuid on siiski mitu korda väiksem kui Põhjamaades (vt joonis 1). Kõige sagedasemad probleemid adekvaatse valuravi määramisel on valu puudulik hindamine, samuti kardetakse opioidravi korral sõltuvuse ja tolerantsuse teket ning kõrvaltoimeid.

Artikli eesmärk on lähemalt tutvustada opioidide kasutamist kasvajavalu korral.

¹ TÜ Kliinikumi sisekliinik,
² Ravimiamet,
³ PERHi onkoloogia- ja hematoloogiakliinik

Kirjavahetajaautor:
Kersti Oselin
kersti.oselin@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:
vähivalu ravi, opioidid

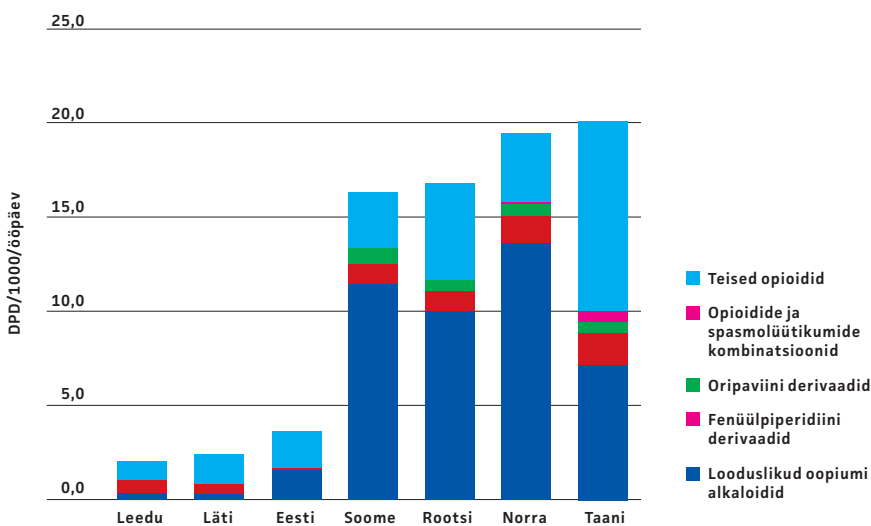
VALU TEKKEMEHHANISMID

Üldjoontes võib valu jagada põletikuliseks ja neuropaatiliseks. Kasvaja korral esinev valu on sageli nende kahe kombinatsioon (2). Põletikuline ehk notsitseptiivne valu tekib valu-retseptorite ärritusel näiteks nahas, luudes või siseelundites. Näitena võib tuua metastaatilise luuvalu, maksakapsli venituse maksametastaasidest, soole obstruktsiooni, peritoneaalse kartsinomaatoosi. Kasvaja korral esinev neuropaatiline valu võib tekkida näiteks juhul, kui kasvajarakud infiltreerivad või komprimeerivad sensoorseid närve.

Valu tekkemehhanismis on olulised nii perifeerne kui ka tsentraalne komponent. Ägeda valu korral on perifeerne ja tsentraalne stimulatsioon lühiajalised; kesknärvisüsteemis (KNS) tekivad ajutised muutused, mis mööduvad, kui koed paranevad. Kroonilise valu korral on valuimpulsid pidevad ning tekivad püsivad muutused KNSis (3).

Tekivad esmane ja teisene sensibilliseerumine: rakumembraanidel korralduvad biokeemilised protsessid ümber viisil, et välisärritused, mis tavaliselt valuläve ei ületaks, saavad selleks võimaluse. Lisaks võib aktiveeritud olekusse jääda valuga seotud rakusisene signaali ülekande jada, mille tõttu muutub signaali ülekanne valuga seotud sünapssides hõlpsamaks (4).

Valu algab sageli perifeersetest närvidest ärritusest, mille korral esineb koe või närvidest kahjustus trauma või haiguse tagajärjel. Mõõda aferentseid närvikiude liigub valuimpulss seljaaju tagasarve. Edasi liigub impulss ülenevate juhteteede kaudu KNSi. Valuimpulssi töödeldakse aju eri piirkondades: valu sensoorsed aspektid kortikaalsetes (impulssi kantakse läbi talamuse, kus tekib valutunne), emotsionaalsed ja afektiivsed komponendid limbilises süsteemis. Pidev limbilise piirkonna stimulatsioon tekitab hirmu, depressiooni ning unehäireid (3). Alanevate



DPD – defineeritud päevadoos 1000 inimese kohta ööpäevas

Allikas: Ravimiamet

Joonis 1. Opioidide kasutamine Eestis ja lähiriikides 2013. aastal.

juhteteede kaudu viiakse peaaegu hallaines valuimpulsile vastuseks tekkinud erutavad või inhibeerivad vastused seljaajju.

Valu on alati subjektiivne, lisaks füüsilisele valu tekitavale komponendile on sama oluline tunnetuslik pool, mis avaldub valu tajumises ja väljendumises.

VALU HINDAMINE

Enne ravi alustamist tuleb võtta detailne anamnees valu alguse, iseloomu, tugevuse, lokalisatsiooni, valu leevendavate ja vallandavate tegurite kohta.

Kõige sagedamini kasutatakse valu tugevuse hindamiseks kahte valuskaalat: numbriline skaala (0 – valu ei esine, 10 – kõige tugevam valu), visuaalne analoogskaala (VAS) (5).

Hästi lokaliseeritava valu korral on tegemist somaatilise notsitseptiivse valuga. Patsiendid võivad seda kirjeldada kui rõhuvat, tuikavat, pressivat ja sügavat valu. Ebamäärane ja halvasti lokaliseeritav valu, mis võib olla närviv, terav ja krampilik, on pigem vistseraalne notsitseptiivne valu. Kui patsient kaebab valu, mis kulgeb mööda närvikiude, on põletav, tuim, kipitav, siis viitab see neuropaatilisele valule (5). Korrektselt võetud anamneesi alusel saab hinnata, millist tüüpi valuga on tegemist, ja selle põhjal leida patsiendile kõige sobilikum ravim.

Kasvaja korral esinev valu võib olla episoodiline, pidev või kombineeritud. Pideva valu (baasvalu) foonil võivad tekkida tugeva valu episoodid (väljalöögivalu), mille tekkeaja teadmine on oluline, et leida õige valuraviskeem. Valu hindamine peab olema järjepidev, kuna valu iseloomu muutumine võib olla esimene märk haiguse progresseerumisest.

OPIOIDID

Opioidid on tsentraalse toimega valuvaigistid. Nad ei mõjuta perifeersetes närvilõpmetes tundlikkust ja vastuvõtlikkust ega perifeersetes impulsside ülekannet.

Opioidid toimivad selektiivselt vastusena notsitseptiivsele

stimulatsioonile, mõjutamata objektiivsemaid aistinguid, nagu kerge puudutus, temperatuur või kehasend (6). Nad võivad olla looduslikud (morfiin, kodeiin), poolsünteetilised (heroiin), sünteetilised (nt metadon, fentanüül) või endogeensed (nt endorfiinid). Opioidide toime avaldub endogeensete opioidpeptiidide (enkefaliinid, dünorfiinid, β -endorfiinid) ja nende retseptorite (μ (müü), κ (kapa) ja δ (delta)) kaudu (6). Analgeetiline efekt avaldub eelkõige μ -retseptorite vahendusel.

Retseptorite aktivatsioon põhjustab valuülekande pidurduse, kuid pidurdub ka KNSi töö üldiselt ning sellega on seletatavad opioidide kõrvaltoimed (bradükardia, vere rõhu langus, teadvushäire, mioos, hüpotermia, kõharefleksi vähene mine, hingamisedepressioon, kõhukinnisus). Sagedase kõrvaltoimena esinev iiveldus ja oksendamine on tingitud otsesest dopamiinretseptorite stimulatsioonist IV ajuvatsakese põhjas. Opioidid aktiveerivad presünaptilisi GABA (gamma-aminovõihape) retseptoreid, mille tõttu on GABA vabanemine pärsitud ning suureneb dopaminergiline erutus – seda seostatakse eelkõige opioidisõltuvuse tekkega.

OPIOIDI VALIMINE

Võrdlevaid kliinilisi andmeid, mis toetaks ühe või teise opioidi eelistamist ravi alustamisel, ei ole. Valik sõltub arsti kogemusest, ravimi kättesaadavusest, maksumusest ja patsiendi eelnevast kogemusest. Eestis kasutusel olevate opioidide toimeained on toodud tabelis 1.

Patsientidel, kes pole varem opioide tarvitanud või on seda teinud minimaalselt, soovitatakse ravi alustada suukaudsete lühitoimeliste opioidide või nende kombinatsiooni preparaasidega (paratsetamool koos kodeiini, oksükodooni või hüdrokodooniga). Ravi alustamisel on opioidi annus ligikaudu võrdne 5–15 mg suukaudse morfiiniga, mida manustatakse iga 3–4 tunni tagant. Esialgne, vajaduse järgi annustamine võimaldab doosi kiiret

tiitrimist. Annuse tiitrimisel suurendatakse järgmise ööpäeva doosi annuse võrra, mis on 33–50% eelneva paari ööpäeva koguanusest või uus ööpäevane koguanus määratakse selle järgi, kui palju on patsient võtnud lisaannuseid (7).

Kui valu püsib ja patsient vajab päevas mitmeid lühitoimelise opioidi annuseid, on mõistlik ravi vahetada pikatoimelise preparaadi vastu. Sellega väheneb tablettide arv, paraneb ravisooustumus ning annust saab tiitrida, lähtudes püsivalust ja läbilöögivalust. Lühitoimelise morfiini ööpäevane koguanus on aluseks pikatoimelise morfiini päevadoosi arvutamisel. Näiteks kui ööpäevane efektiivne koguanus on 60 mg, saab jätkata pikatoimelise ravimivormiga 30 mg kaks korda päevas.

Pikatoimelise opioidi kõrvale võib lisada läbilöögivalu esinemise korral lühitoimelise ravimi (hüdromorfoon, morfiin, oksükodoon, oksümorfoon, transmukoosne fentanüül) (7). Läbilöögivalu kujutab endast mööduvat valu ägenemise episoodi, mis tekib muidu adekvaatselt kontrollitud püsiva valu foonil.

Läbilöögivalu kupeerimiseks soovitatav algannus on 10% opioidi ööpäevasest koguanusest (8, 9). Transmukoosne fentanüüli ravimivorm (ninasprei, keelealune või bukaaltablett), mis vabastab toimeainet kiiresti, on mõeldud kasutamiseks läbilöögivalu korral. Selle toime on uuringutes osutunud kiiremaks kui suukaudsetel opioididel. Läbilöögivalu puhul kasutatava kiiretoimelise fentanüüli algannus peab olema väikseim saadaolev, sõltumata ööpäevasest koguanusest (7). Siiski pole fentanüül läbilöögivalu korral esmavaliku preparaat, sest selle hind on kõrge ning võimalik on üleannustamine. Fentanüüli tasub läbilöögivalu kupeerimiseks proovida patsientidel, kes pole saanud abi suukaudsetest lühitoimelistest opioididest. Kui patsient vajab päevas nelja või enam lühitoimelise opioidi annust, tuleks üle vaadata kogu valuraviskeem ja muuta püsiannuseid.

Tabel 1. Eestis kasutatvate opioidide toimeained ja ravimivormid

Toimeaine	Tavaannus	Farmakodünaamika	Farmakokineetika	Märkused
Kodeiin + paratsetamool (30 mg + 500 mg)	IR tbl: 30–60 mg 6–8 tj (max 4 tj)	Kodeiin on nõrk μ -agonist. Valuvaigistav toime on seotud morfiini moodustumisega.	Kodeiin on inaktiivne. Metaboliseerub maksas (CYP2D6). Aktiivsed metaboliidid on morfiin ja morfiin-6-glükuroniid. Metaboliidid erituvad neerude kaudu. $t_{1/2}$ 3–5 t, NP korral 9–18 t	Maksimaalne annus on 4 g paratsetamooli + 240 mg kodeiini. CrCl 10–50 ml/min 75% tavaannusest CrCl <10 ml/min 50% tavaannusest
Dihüdrokodeiin	XL tbl: 30–120 mg 12 tj	Kodeiiniga sarnane poolsünteetiline opioid.	Metaboliseerub maksas (CYP3A4, CYP 2D6). Metaboliidid erituvad neerude kaudu. $t_{1/2}$ 3,5–5 t	NP korral pole piisavalt uuritud.
Tramadool	Suukaudsed tilgad: 50–100 mg 6–8 tj Rektaalsuposiit: 100 mg 6–8 tj IR tbl: 50–100 mg 6–8 tj XL tbl: 100–200 mg 12 tj i/m või i/v: 50–100 mg 4–6 tj	μ -, κ - ja δ -agonist, SSRI, SNRI	Metaboliseerub 85% ulatuses maksas (CYP3A4, CYP2D6). Ainult CYP2D6 kaudu tekkiv O-demetüültramadool on aktiivne. $t_{1/2}$ 2–6 t, raske NP korral kuni 16 t	CrCl 10–30 ml/min annustamise sagedus 12 tunni järel Raske NP (CrCl < 10 ml/min) korral ei soovitata kasutada. Hemodialüüs ja -filtratsioon ei ole efektiivsed. Analgeetilistes annustes puudub hingamist pidurdav toime.
Morfiin	IR tbl: 10–60 mg 4–6 tj (toime saabub 30–60 min jooksul) XL tbl: 10–30 mg 12 tj i/v: 5–10 mg 4 tj (toime saabub 5–10 min jooksul) i/m: 10–20 mg 4 tj (toime saabub 30–90 min jooksul)	selektiivne μ -agonist	Konjugeeritakse glükuroonhappega, mille tulemusel tekivad morfiin-3 ja 6-glükuroniid, viimane on bioloogiliselt aktiivne. Erituvad peamiselt neerude kaudu $t_{1/2}$ 2–4 t, NP korral kuni 27 t.	CrCl 10–30 ml/min 75% tavaannusest CrCl <10 ml/min 50% tavaannusest CrCl <10 ml/min pikaajaline kasutamine neerupuudulikkuse korral pole soovitatav.
Oksükodoon	XL tbl: algannus 10 mg 12 tj	μ -, κ - ja δ -agonist	Metaboliseerub maksas (CYP3A4, CYP2D6). Tekivad mitmed metaboliidid, millest osa on aktiivsed. Erituvad uriini ja väljaheitega. $t_{1/2}$ 3–5 t, NP korral kuni 26 t	CrCl 20–50 ml/min 50% tavaannusest CrCl 10–20 ml/min 25–50% tavaannusest CrCl <10% ml/min pole soovitatav kasutada
Petidiin	i/v: 25–50 mg 4 tj i/m või s/c: 25–100 mg	μ -, κ - ja δ -agonist, SSRI, SNRI	Metaboliseerub maksas (CYP3A4, CYP2C19, CYP2B6). Osaliselt N-demetüleeritakse maksas norpetidiiniks, millel on hallutsinogeenne ja krampe tekitav toime. $t_{1/2}$ 2–4 t, NP korral 15–35t	Petidiinil on väljendunud m-kolinoblokeeriv toime. CrCl 10–30 ml/min 75% tavaannusest. Ei sobi NP korral.
Fentaniül	Plaaster 72 tj: 12–100 μ g/t Ninasprei: 50–200 μ g Keelealune tbl: 100–800 μ g 4–6 tj Bukaalravimikile: 200–1200 μ g 4–6 tj	selektiivne μ -agonist, 100 korda tugevam kui morfiin	Metaboliseerub maksas (CYP3A4). Tekivad inaktiivsed metaboliidid, mis erituvad uriiniga. NP mõjutab vähem kui teiste opioidide puhul. $t_{1/2}$ 3–7 t (toime kestus umbes 30 min).	Eelistatud valik NP korral. Seedetraktist praktiliselt ei imendu, seetõttu transmukosaalne manustamine.
Metadoon	IR tbl: 5–60 mg 4–8 tj	μ -agonist, lisaks NMDA-antagonist, SSRI, SNRI	Metaboliseerub maksas (CYP3A4, CYP2D6). Tekivad inaktiivsed metaboliidid, mis erituvad uriini ja väljaheitega. $t_{1/2}$ 15–60 h.	Vähem sõltuvust ja eufooriat tekitav toime kui morfiinil. Sobib NP korral.

IR tbl – toimeainet kiirelt vabastav tablett (ingl *immediate release*); XL tbl – toimeainet prolungeeritult või modifitseeritult vabastav tablett; i/m – lihasesisene manustamine; i/v – veeni kaudu manustamine; s/c – nahaalune manustamine; NP – neerupuudulikkus; $t_{1/2}$ – eliminatsiooni poolväärtusaeg; SSRI – selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor; SNRI – serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor; NMDA – N-metüül-D-aspartaat; tj – tunni järel, CrCl – kreatiniini kliirens

Baasannuse muutmisel saabub pikatoimelise opioidi maksimaalne efekt paari päeva jooksul. Metadoon on väga pika poolväärtusajaga ravim ning tema tasakaalukontsentratsioon saavutatakse alles 4–8 päeva pärast. Seega, kui annust liiga kiirelt suurendatakse, ootamata ära

maksimaalset toimet, võib tekkida ravimi kuhjumine.

Kõik opioidid soodustavad pideva kasutamise korral tolerantsuse teket, mistõttu suurenevad valu kupeerimiseks vajalikud annused. Seda ei tohi segi ajada sõltuvusega, mida iseloomustab kontrolli kaota-

mine, iha ja sund ainet kasutada. Füüsilist sõltuvust iseloomustab ärajäämanähtude teke ravi järsul katkestamisel või opioidi antagonistiga manustamisel. Psüühiline sõltuvus põhjustab ravimi ihaldamist ja tahet seda iga hinna eest hankida (7). Eelkõige kardetakse psüühilise

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

sõltuvuse teket, kuid kliiniline praktika on näidanud, et vähihaigetel, kes saavad valuraviks opioide, psüühilist sõltuvust üldjuhul ei kujune. Valuvastase toime vähendamisel või kõrvaltoimete ilmnemisel võib tekkida vajadus vahetada üks opioid teise vastu. Samas aga tuleb mõelda, ega haigus ole uuesti progresseeruma hakanud ja seetõttu valu intensiivsus suurenenud. Samuti soovitatakse opioidi vahetamist,

kui ilma näilise objektiivse põhjusteta on ravi alustamisel vajaminevad morfiini annused suured (üle 120–240 mg ööpäevas). Uus ravim võib olla tõhusam mittetäieliku ristuva tolerantsuse tõttu ehk tolerantsus järgmise ravimi suhtes on väiksem kui esimesel (6, 7). Kõigil opioidretseptoritel on mitmeid erinevaid alatüpe alternatiivse *splicing*'i ehk geenide lugemisel toimuva RNA töötluise variantsuse

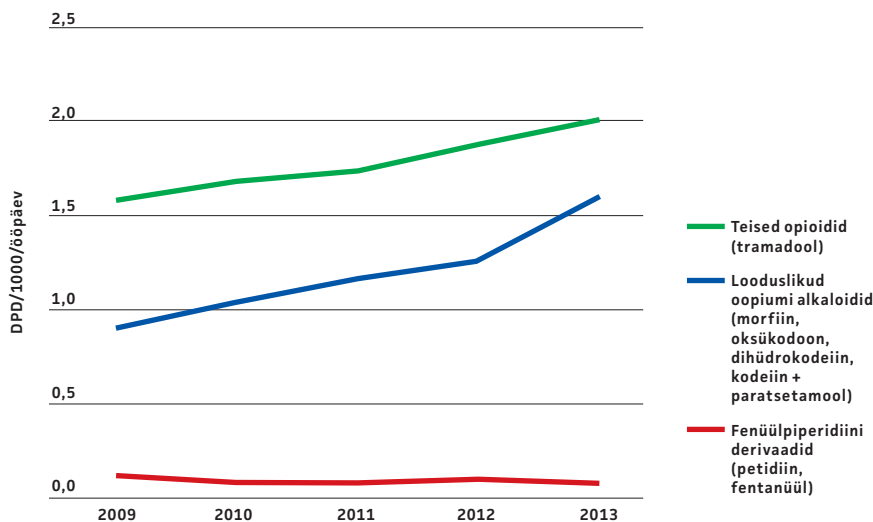
tõttu, millega seletatakse ka suurt individuaalset varieeruvust opioidide tundlikkuses. Mittetäielik ristuv tolerantsus on tingitud opioidide erinevast seostumisest retseptorite alatüüpidega.

Järgmine ravim valitakse empiirilisel ja selle annus leitakse, kasutades opioidide ekvianalgeetilist doosi. Uue ravimi annus peab olema 25–50% väiksem ekvianalgeetilise annusest. Ekvianalgeetilised annused on leitud opioidnaisvetel patsientidel, opioiditolerantsusega patsientidel võib annuste suhe olla sootuks erinev. Opioidid seostuvad retseptori eri alatüüpidega, mistõttu võib osutuda uus ravim efektiivsemaks kui esialgne ning ekvianalgeetiline annus võib põhjustada üledoseerimist. Ravimi vahetamisel metadooni vastu peab ekvianalgeetilist annust vähendama 75–90% (6, 7). Kui suukaudne opioid vahetatakse transdermaalse fentanüüli plaastri vastu, siis ekvianalgeetilist annust vähendada ei pea. Tabeleid ja kalkulaatoreid opioidide ekvianalgeetiliste annuste kohta on võimalik leida ka internetist ning need hõlbustavad oluliselt õige doosi leidmist (10). Üks sagedamini kasutatav kalkulaator on aadressil <http://www.globalrph.com/opioidconverter2.htm>.

Eesti ravimistatistika näitab, et looduslikud opioidid on alakaasutatud (vt joonis 2 ja 3). Kasutamissageduselt domineerib kodeiini ja paratsetamooli kombinatsioonpreparaat (defineeritud päevadoos tuhande inimese kohta ööpäevas (DPD) 2013. aastal 1,1944), millele järgneb oksükodoon (DPD 2013. aastal 0,1620). Samas võiks lühitoimeline morfiin olla nii ravi alustamisel kui ka läbilöögivalu puhul esimene valik, kuid selle kasutamine on väike.

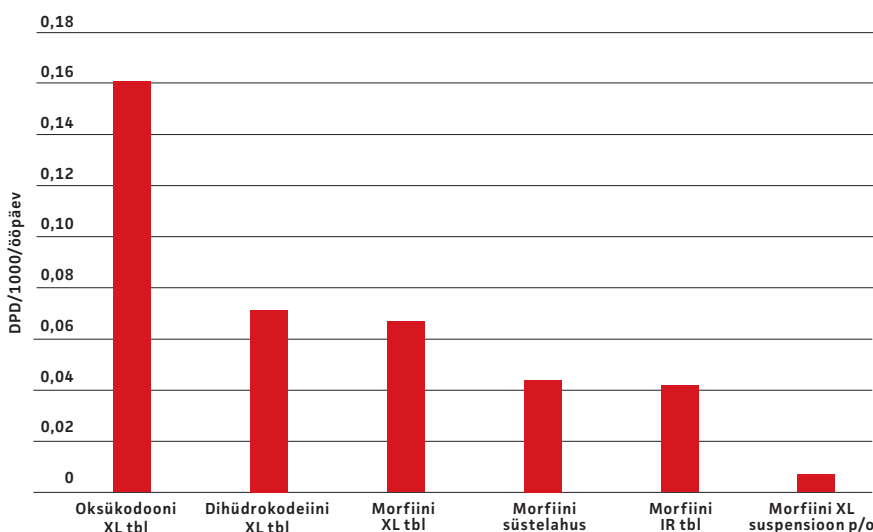
RAVI ALUSTAMINE

Ravi alustamisel ja toimeaine valikul on oluline hinnata patsienti kaasnevate haiguste ja häirete suhtes, mis võivad mõjutada ravi tõhusust, ohutust ja patsiendi reageerimist valule.



Allikas: Ravimiamet

Joonis 2. Opioidide kasutamine Eestis aastatel 2009–2013.



XL tbl – toimeainet prolongeeritult või modifitseeritult vabastav tablett; IR tbl – toimeainet kiiresti vabastav tablett; p/o – suukaudne ravimivorm
DPD – defineeritud päevadoos 1000 inimese kohta ööpäevas

Allikas: Ravimiamet

Joonis 3. Enim müüdud looduslikud opioidid Eestis 2013. aastal (v.a. kodeiini ja paratsetamooli kombinatsioonpreparaat).

Neerupuudulikkuse korral

Neerupuudulikkuse korral on soovitatav eelistada fentanüüli, kuna see metaboliseerub maksas ja neerude kaudu erituvad juba inaktiivsed metaboliidid. Seetõttu pole ohtu, et aktiivne toimeaine kumuleeruks. Fentanüüli peaks eelistama ka ebastabiilse neerufunktsiooniga patsientidel (näiteks postoperatiivse valu korral, sepsise esinemisel) ja dialüüsil olevatel haigetel.

Metadoon metaboliseerub maksas, tekivad inaktiivsed metaboliidid, mis erituvad peamiselt väljaheitega, ja seetõttu on ta samuti potentsiaalselt sobilik opioid neerupuudulikkuse korral. Metadooni ei soovitata määrata üldarstidel, kuna see on väga pika poolväärtusajaga ja võib kergesti organismis kuhjuda (7). Paljudes riikides on lubatud metadooni kasutada vaid valuraviarstidel.

Morfiin metaboliseerub maksas, kus toimub konjugatsioon glükuroonhappega. Tekib bioloogiliselt aktiivne metaboliit (morfiin-6-glükuroniid), mis eritub neerude kaudu ja neerutalitluse häire korral võib põhjustada kliinilise toime pikendamist.

Petidiin metaboliseerub maksas aktiivseks metaboliidiks norpetidiiniks, mis võib neerupuudulikkuse korral organismis kuhjuda ja põhjustada neurotoksilisust. Naloksoon pole norpetidiini toksilisuse korral tõhus ning võib sümptomeid isegi võimendada (11).

Ülejäanud opioidide annuseid peab korrigeerima neeru funktsioonist lähtudes (vt tabel 1).

Maksapuudulikkuse korral

Kuna opioidid metaboliseeruvad maksas, peab maksapuudulikkuse korral kõiki preparaate manustama ettevaatusega.

Koostoimed

Ravimite koostoimete tõttu peab enne opioidravi alustamist hoolikalt üle vaatama, milliseid ravimeid patsient lisaks tarvitab. Enamasti metaboliseeruvad opioidid maksas tsütokroom P450 (CYP450) ensüü-

mide toimel (CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6).

Selliste ravimite, mis on tsütokroomide inhibiitorid, samaaegne manustamine võib põhjustada opioidi plasmakontsentratsiooni suurenemise, toime tugevnemise ja toimeaja pikendamise, samuti kõrvaltoimete süvenemise. Tsütokroomide inhibiitorid on näiteks ketokonasool, itrakonasool, fluoksetiin, paroksetiin, amiodaroon, klaritromütsiin ja paljud HIV-vastased ravimid. Ravimid, näiteks rifampiin, rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoin ja fenobarbitaal, HIV ravimid nagu evafirens, nevirapiin ja ritonaviir, indutseerivad tsütokroome ja võivad oluliselt vähendada opioidide kontsentratsiooni plasmas ning nõrgendada toimet (12).

Antikolinergilise toimega ravimid (nt sünhhoitroopsed ravimid, antihistamiinikumid, antiemeetikumid, Parkinsoni tõve ravimid) võivad suurendada opioidide antikolinergilisi kõrvaltoimeid (nt kõhukinnisus, suukuivus või urineerimishäired).

Valutundlikkust võivad suurendada ja ravile allumist vähendada kaasnev alkoholism, suitsetamine ning ravimisõltuvus. Kõigi nende seisundite korral on vaja opioidide suuremaid annuseid ning patsiente hoolikamalt jälgida (5). Alkoholismi või ravimite kuritarvitamise korral soovitatakse esmavalikuna kasutada transdermaalset buprenorfiini või metadooni (7).

Opioidravi foonil võib tekkida või ägeneda deliirium. Kui deliiriumiga patsiendil valu püsib, siis õigem on vahetada ravimit, mitte suurendada opioidi annust (5).

Halvasti kontrollitud valu võib tekitada ärevust ja depressiooni, mis omakorda suurendavad valutundlikkust.

RAVI JÄLGIMINE

Kasvaja arenedes valu tavaliselt tugevneb. See nõuab valuravi plaani täiendamist ja muutmist. Valu tuleb hinnata järjepidevalt, kasutades eespool mainitud valuskaalasid. Valu püsimisel tuleb mõelda ravi

intensiivistamisele või ravimi vahetusele. Tuleb hinnata, kas valu püsimine või süvenemine on tingitud haiguse progresseerumisest, ravimi alaannustamisest või tolerantsuse tekkest.

Esmane ravi eesmärk võiks olla valuvaba uneperioodi pikendamine. Sellele järgneks valu leevendamine jõudeolekus ning lõpuks valu leevendamine siis, kui patsient on aktiivne.

Kui valuga kaasneb pidev muretsemine ja depressioon, vajavad patsiendid lisaks analgeetikumidele psühhoitroopseid ravimeid.

Samuti peaks patsiente hindama ravimi võimaliku kuritarvitamise suhtes. Kui tekib kahtlus ravimisõltuvuse suhtes, peaks nõu pidama valuraviarstiga või meedikuga, kes tegeleb sõltuvushäiretega (5, 7).

Opioidravi korral tuleb aktiivselt tegeleda kõrvaltoimetega, milleks on peamiselt kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine, sedatsioon, segasus, euforia, pearinglus, uriinipeetus ja sügelus. Sagedasimaks probleemiks patsientidel on kõhukinnisus. Lahtisteid soovitatakse kasutada profülaktiliselt. Kasutusel on ka kombinatsioonipreparaadid: oksükodooni ja naloksooni sisaldav ravim, kus opioidile on lisatud perifeerselt toimiv opioidi antagonist, mis blokeerib sooltes oksükodooni lokaalse toime opioidretseptoritele (7). Kliiniliste uuringute andmed vähihaigete valuravi kohta selle preparaadiga on piiratud. Teiste kõrvaltoimete, iivelduse puhul on abiks antiemeetikumid ja segasusseisundi korral rahustid. Opioidide põhjustatud uimasus esineb sageli ravi alguses, kuid võib jääda püsima.

KOKKUVÕTE

Kasvaja korral esinev valu vajab pidevat ja pikaajast ravi. See pole täielikult välja ravitav, kuid valu saab leevendada ja sellega parandada elukvaliteeti.

1. Tuleb hinnata, kas tegu on somaatilise, vistseraalse või neuropaatilise valuga. Valu tugevuse hindamiseks kasutatakse kahte valuskaalat: numbrilist valuskaalat,

valu visuaalselt analoogskaalat, täpsustades, millal on valu kõige tugevam ning mis on valu leevendavad ja vallandavad tegurid.

2. Patsientidel, kes ei ole varem opioide kasutanud, tuleks ravi alustada nõrgematoimeliste opioidega (paratsetamool koos kodeiiniga, tramadooliga) või lühitoimelise morfiiniga. Lühitoimelist suukaudset morfiini manustatakse 5–15 mg iga 3–4 tunni tagant.
3. Vajaduse korral suurendatakse annust 33–50% eelnevast ööpäevasest kogunusest. Annust võib suurendada ka selle järgi, kui palju on patsient võtnud lisaannuseid.
4. Lühitoimelise morfiini ööpäevane kogudoos on pikatoimelise morfiini päevadoosi arutamise aluseks. Pikatoimelise morfiini kasutamisel peab läbilöögivalu kupeerimiseks olema raviskeemis ka lühitoimeline suukaudne opioid, mille soovitatav algannus on 10% opioidi ööpäevasest kogunusest.
5. Kui patsient kasutab ööpäevas läbilöögivaluks ravimeid rohkem kui 3–4 korda, on vaja suurendada pikatoimelise opioidi annust. Baasannuse muutmisel saabub pikatoimelise opioidi maksimaalne efekt paari päeva jooksul (metadooni korral 4–8 päeva jooksul).
6. Ebaefektiivse ravi korral tuleks kaaluda opioidi vahetamist, kasutades ekvianalgeetilisi annuseid (vt <http://www.globalrph.com/opioidconverter2.htm>). Näiteks tuleks suukaudne morfiin 60 mg

päevas vahetada suukaudse oksükodooni 15–20 mg päevas vastu (ekvianalgeetiline annus vähendatud 25%).

7. Neerupuudulikkuse korral, eriti ebastabiilse neerufunktsiooniga patsientidel, ja dialüüsraivil patsientidel tuleks eelistada fentaanüli transdermaalset plaastrit.

SUMMARY

The use of opioids in cancer pain

Madli Pintson^{1,2}, Kersti Oselin^{2,3}

The use of opioids in Estonia has slightly increased in the past four years but in comparison with the Nordic countries it is still several times lower. The purpose of this paper was to discuss the various aspects related to the use of opioids and to encourage doctors to actively deal with cancer pain. Cancer related pain can be somatic, visceral or neuropathic. It is essential to use pain scales to assess pain intensity properly. Opioid-naive patients should start treatment with a short-acting opioid or a combination product. If necessary the dose should be titrated by increasing it

¹ Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

² State Agency of Medicines, Tartu, Estonia,

³ Oncology and Hematology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Corresponding author:
Kersti Oselin
kersti.oselin@ravimiamet.ee

Keywords:
cancer pain, opioids

by 33% to 50% on the following day. If multiple daily doses are required, a short-acting product is replaced with a long-acting opioid and an immediate release opioid is used for breakthrough pain. In the case of opioid tolerance, a patient is switched to another drug because of inadequate pain relief with the first drug. Effectiveness of the next drug is most likely the result of incomplete cross-tolerance. In order to avoid overdosing equianalgesic opioid doses should be reduced. It is essential to consistently assess pain intensity, side effects, addiction and tolerance. In patients with renal failure and unstable renal function transdermal fentanyl patches are preferred.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Kwon JH. Overcoming barriers in cancer pain management. *J Clin Oncol* 2014;32:1727–33.
2. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013;111:105–11.
3. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Clin Oncol* 2014;32:1647–54.
4. Linnamägi Ü. Krooniline valu. *Eesti Arst* 2008;87:53–8.
5. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1640–6.
6. Pasternak GW. Opiate pharmacology and relief of pain. *J Clin Oncol* 2014;32:1655–61.
7. Portenoy RK, Ebbesen A. Principles of opioid use in cancer pain. *J Clin Oncol* 2014;32:1662–70.
8. Schneider C, Yale AH, Larson M. Principles of pain management. *Clin Med Res* 2003;1:337–40.
9. Hospice Palliative Care Program. Symptom guidelines: principles of opioid management 2011.
10. GlobalRPH. Opioids - Equianalgesic dosages. <http://www.globalrph.com/opioidconverter2.htm>
11. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:525–52.
12. P450 Drug Interaction Table <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>
13. Paice JA, Von Roenn JH. Under- or overtreatment of pain in the patient with cancer: how to achieve proper balance. *J Clin Oncol* 2014;32:1721–6.