

# Opioidanalgeetikumid ja nende kasutamine Eestis

Ilja Kalistratov<sup>1</sup>, Anti Kalda<sup>2</sup>

Valu on arsti poole pöördumise põhjusena üks sagedasemaid kaebusi ning üks tähtsamaid terapeutilist sekkumist nõudev sümptom. Valu võib olla nii iseseisev kui ka paljude haigustega kaasnev sümptom. Opioidide rühma kuuluvad ravimid on olulised keskmiste ja tugevate valude ravis, kuid võrreldes naaberriikidega on Eestis opioidanalgeetikumide kasutamine oluliselt väiksem. Artikli eesmärk on anda ülevaade valu mehhanismidest, opioidanalgeetikumidest ja nende tarvitamise statistikast viimase 10 aasta jooksul ning nende kasutamise vajadusest esmatasandi arstiabis.

## VALU PATOFÜSIOLOOGIA

Valu defineeritakse kui ebameeldivat sensoorset ja emotsionaalset aistingut, mis on seotud olemasoleva või võimaliku koekahjustusega. Valu puhul on kliiniliselt oluline eristada kolme komponenti. Valu sensoorne komponent on aisting, mida patsient tunneb ja kirjeldab; afektiivne komponent on valu mõju meeleolule ning autonoomne komponent sümpaatilise närvisüsteemi reageering valule, näiteks tahhükardia, hüpertensioon, higistamine, pupillide dilatatsioon (1, 3).

Valu võib olla otsene reaktsioon koekahjustusele, nagu vigastusele või põletikule, ning sellisel juhul on tegemist ägeda valuga. Samas võib valu aga tekkida ka iseseisvalt ilma koekahjustusteta (nt kolmiknärvineuralgia) või püsida ka pärast tekkinud vigastuse paranemist (nt fantoomjäsemevalu). Valu, mis on püsinud üle kolme kuu, nimetatakse krooniliseks ja see võib tekkida ka pärast närvikahjustust (nt ajuinfarkti või võõrkehade järele) (1, 2). Kroonilise valu puhul eristatakse valu alatüüpe: düsesteesia – ebameeldiv aisting koos koekahjustustega või ilma selleta; allodüünia – normaalselt valutud ärritajad tekitavad valu; hüperesteesia – liigtundlikkus; hüpalgeesia – valutundlikkuse vähenemine; *anesthesia dolorosa* – tuimastatud piirkonnas tuntav tugev valu (5). Pahaloomulise kasvaja korral esinev valu on sageli nii ägeda kui ka kroonilise valu kombinatsioon (3).

Valu tekkemehhanismis on olulised nii perifeerne (vigastuse koht, perifeersed sensoorsed närvid) kui ka tsentraalne komponent (pea- ja seljaaju).

## Perifeersed valu mehhanismid

Perifeersed stiimulid (mehaanilised, keemilised, termilised) kanduvad valu juhteteede kaudu kesknärvisüsteemi kolme tüüpi närvikiudude vahendusel: A-beeta – müeliniseeritud, kiire juhtivusega ja madala stimulatsioonilävega närvikiud; A-delta – osaliselt müeliniseeritud, aeglase juhtivusega närvikiud, reageerivad survele ja temperatuurile ning terava valu korral vahendavad äratõmbe refleksi; C-kiud – müeliniseerimata ja aeglase juhtivusega närvikiud, mis reageerivad kõigile patoloogilistele stiimulitele, vahendavad pikema kestusega valu stiimulit. Polümoodaalsed notsitseptiivsed närvirakud (PMN) on peamised perifeersed sensoorsed neuronid, mis reageerivad koekahjustusest tulenevale ärritajatele. Valu stiimuliteks võivad olla vigastatud rakkudest vabanevad intratsellulaarsed komponendid ning ümbritsevate kudede ja leukotsüütide produtseeritud põletikumediaatorid, näiteks 5-hüdroksütrüptamiin (5-HT), bradükiniin, kallidiin, adenosintriifosfaat (ATP), H<sup>+</sup>, histamiin ja K<sup>+</sup>. Uuringud viitavad, et bradükiniin ja kallidiin põhjustavad kõige tugevamat valuaistingut ja osaliselt on see seotud prostaglandiinide vabastamisega. Prostaglandiinid ise valuaistingut ei põhjusta, kuid nad tugevdavad oluliselt teiste põletikumediaatoritega (nt 5-HT, bradükiniin) seotud valuaistinguid (1, 4, 5).

Ägeda valu korral on perifeerne stimulatsioon lühiajaline ning närvisüsteemis toimuvad muutused on ajutised. Kroonilise valu korral esineb nii esmane kui ka teisene sensibiliseerumine: perifeersetes neuronites toimuvad biokeemilised protsessid,

Eesti Arst 2024;  
103(5):247–253

Saabunud toimetusse:  
28.07.2023  
Avaldamiseks vastu võetud:  
29.01.2024  
Avaldatud internetis:  
23.05.2024

<sup>1</sup> Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla,  
<sup>2</sup> Tartu Ülikool

Kirjavahetajaautor:  
Ilja Kalistratov  
iljamed@gmail.com

Võtmesõnad:  
analgeetikumid, opioidid,  
valuravi

mille tulemusena alaneb valuretseptorite tundlikkuse lävi. Näiteks võib põletikuliste protsesside korral sensoorsetes neuronites esineda teatud naatriumkanali alatüüpide suurenenud ekspressioon. Nende ioonkanalite suurem aktiivsus põhjustab sensibiliseerimist välistele stiimulitele ning see omakorda võib põhjustada hüperesteesiat. See hüpotees on leidnud kliiniliselt tõestust, kuna paljud antikonvulsandid (nt gabapentiin) ja antidepressandid (nt amitriptüliin) blokeerivad naatriumkanaleid ning omavad näidustust ka valuravis (1, 3). Lisaks muutub nii pre- kui ka postsünaptilises membraanis retseptorite arv, mille tõttu tõhustub signaali ülekande valuga seotud sünaptsides. Seetõttu võib patsiendil ka väike ärritus põhjustada tugeva valuaistingu (1, 2).

## Tsentraalsed valu mehhanismid

Uuringud on näidanud, et patsientide geneetiline taust võib oluliselt mõjutada valu tajumist. 2023. aastal avaldatud süstemaatilises analüüsis on kirjeldatud mitmeid geenilookusi, mis on seotud valuaistinguga (7). Näiteks on valu tajumisega seotud netriin-1 retseptori geen (DCC). Seda geeni seostatakse nii kesknärvisüsteemi arengu kui ka neuronite elulemuse ja surmaga. DCC on oluline ka valu tekkes, kuna see geen on vajalik valu stiimulite lokaliseerimiseks nii katseloomadel kui ka inimestel. Teadaolevalt võivad defektid selles geenis soodustada neuropaatilise valu teket. Samuti on uuringutes näidatud, et DCC geeni homosügootsetel hiirtel avaldusid erinevad opioididega seotud fenomenid, näiteks tolerantsus, sõltuvus ja hüperalgeesia, võrreldes DCC heterosügootsete hiirtega, intensiivsemalt (7, 8).

Dorsomediaalne prefrontaalne ajukoos (dmPFC) mängib olulist rolli kroonilise valu patogeneesis. Kroonilise valu korral esinevad dmPFC-s morfoloogilised muutused. Näiteks kutsub pikaajaline dmPFC piirkonna neuronite stimuleerimine hiirtel esile kroonilise valu taolise käitumise (6).

Valuaistingus on väga oluline ka psühhoemotsionaalne aspekt. Valuimpulsse analüüsitakse peaaegu eri piirkondades: valu sensoorseid aspekte aju kortikaalsetes piirkondades, valu emotsionaalseid ja afektiivseid komponente limbilises süsteemis. Arvatakse, et limbiline süsteem on seotud notsitseptiivse informatsiooni töötlemisega füsioloogilistel tingimustel. Kroonilise

valu puhul esinevad limbilises süsteemis väljendunud neuroplastilised muutused. 2021. aasta artiklis näidati, et neuropaatilise kahjustusega rottidel esineb püsivaid muutusi limbilises süsteemis, näiteks talamuses, somatosensoorses ja vöökääru ajukoos (9). Mesolimbiliste teede maht oli vähenenud. Uuringus leiti, et kroonilise valu puhul suurenes *nucleus accumbens*'i aktiivsus. Sama aktiivsuse suurenemist on radioloogilisel uuringul (funktsionaalne MRT) leitud ka inimestel. Lisaks on prefrontaalse ajukoore ja hipokampuse ühenduvus mahuliselt progresseeruvalt vähenenud. Kroonilise artriidi valu mudelis leidsid autorid, et prelimbilises ajukoos oli püramiidsete neuronite aktiivsus vähenenud. Pidev limbilise piirkonna stimulatsioon võib põhjustada hirmu, depressiooni ning unehäirete teket (3, 6, 9).

Valu ei oma kahjustavat mõju mitte ainult psüühikale, vaid võib otseselt mõjutada haiguse patofüsioloogilisi mehhanisme. Näiteks vabanevad ägeda müokardiinfarkti korral kahjustatud südamelihasest prostaglandiinid, bradükiniinid ja teised valuaistinguga seotud lokaalsed mediaatorid. Valu põhjustab sümpaatilise närvisüsteemi aktiveerumist ja suurendab südamekontraktsiooni, see omakorda süvendab müokardi isheemiat ning südamerakkude kahjustust. Kaasvalt suureneb südame rütmihäirete tõenäosus ja kujuneb *circulus vitiosus*. Sellist patofüsioloogilist mehhanismi on võimalik lõpetada adekvaatse valuraviga, mille esmavalikuks müokardiinfarkti puhul on morfiin (1).

## OPIOIDID

Valuaisting on kompleksne protsess, kus etendavad olulist rolli erinevad valuteed. Üks nendest valuteedest on seotud hüpotalamuse, piklikaju ja seljaajuga (hallaine dorsaalne osa). Selles antinotsitseptiivses juhtetees asuvad opioidretseptorid, mille endogeenseteks agonistideks on opioid-peptiidid – enkefaliinid ja  $\beta$ -endorfiinid (2). Opioidid avaldavad analgeetilist toimet pea- ja seljaajus asuvate opioidretseptorite vahendusel, aktiveerides osaliselt antinotsitseptiivses valuteed, mis inhibeerib seljaaju hallaine dorsaalses osas asuvate neuronite aktiivsuse, pärssides valuimpulsi ülekannet seljaaju tasemel. Samuti mõjutavad opioidid sensoorsete närvilõpmete tundlikkust perifeersetes kudedes (1).

Opioidid jaotatakse looduslikeks (nt morfiin); poolsünteetilisteks, mis on valmistatud loodusliku opiooni keemilist struktuuri muutes (nt heroiin); ja sünteetilisteks (nt fentanüül), mis toimelt meenutavad morfiini, kuid erinevad keemilise struktuuri poolest (1, 2). Eestis 2023. aastal registreeritud ja müügiloaga opioidid on esitatud tabelis 1.

Suukaudsete opioidide biosaadavus on väga varieeritav, vahemikus 10–80% ja see on seotud maksa passaaži esmase efektiga. Hea suukaudse biosaadavusega eristuvad kodeiin, oksükodoon ja metadoon (1, 10).

Opioidide metabolism toimub maksas peamiselt CYP3A4 ja CYP2D6 tsütokroomide vahendusel. Opioidide farmakokineetilised interaktsioonid teiste ravimitega ja tsütokroomide geneetilised variatsioonid võivad mõjutada nii opiooni terapeutilist toimet kui ka kõrvaltoimete avaldumist (1, 10). Näiteks

eelravim kodeiin metaboliseeritakse analgeetilise toime avaldumiseks esmalt tsütokroomide vahendusel morfiiniks. Patsientidel, kes kuuluvad nn kiirete metaboliseerijate rühma (CYP2D6 ensümaatiline aktiivsus on suur), suureneb morfiini kontsentratsioon pärast kodeiini annuse võtmist kiiresti. Morfiini kontsentratsiooni kiire suurenemine võib oluliselt suurendada selle kesknärvisüsteemipoolsete kõrvaltoimete (nt uimasus ja kontsentratsioonivõime langus) avaldumist. Samas indutseerivad viirusevastased ravimid (nt efavirens, abakaviir, ritonaviir) metadooni metabolismi, mille tulemusel võib metadooni kontsentratsioon vereplasmas langeda ja põhjustada metadooni ärajäämanähtude tekkimist.

Kindlaid annuseid valuravis ei eksisteeri ja igale patsiendile tuleks määrata individuaalne ravimiannus. Uuringutes on leitud, et probleemid opioidide annustamisel on

**Tabel 1.** Eestis registreeritud ja müügiloaga opioidid 2023. aastal (29)

Toimeaine nimetus	Ravimivormid ja annused
<b>Looduslikud oopiumi alkaloidid</b>	
Morfiin	C. ret. – 30 mg T. – 10 mg, 20 mg T. ret. – 100 mg, 60 mg, 30 mg, 10 mg
Oksükodoon	Sol. – 10 mg/ml T. – 5 mg, 10 mg T. ret. – 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg
Dihüdrokodeiin	T. ret. – 60 mg
Oksükodoon ja naloksoon	T. ret. – 10 mg / 5 mg; 5 mg / 2,5 mg
<b>Fenüülpiiperidiini derivaadid</b>	
Fentanüül	T. – 400 mcg, 200 mcg, 100 mcg Sol. – 50 mcg/ml. SL. – 300 mcg, 200 mcg, 100 mcg Emp. – 100 mcg/h, 75 mcg/h, 50 mcg/h, 25 mcg/h, 12 mcg/h
<b>Oripaviini derivaadid</b>	
Buprenorfiin ja naloksoon	SL. – 8 mg / 2 mg; 5,7 mg / 1,4 mg; 4 mg / 1 mg; 2,9 mg / 0,71 mg; 1,4 mg / 0,36 mg
<b>Opioidide kombinatsioonid mitteopioiidsete analgeetikumidega</b>	
Kodeiin ja paratsetamool	T. – 30 mg / 500 mg
Tramadool ja paratsetamool	T. – 37,5 mg / 325 mg
Tramadool ja deksketoprofeen	T. – 75 mg / 25 mg
<b>Teised opioidid</b>	
Tramadool	Sol. – 50 mg/ml T. – 50 mg T. ret. – 200 mg, 150 mg, 100 mg C. – 50 mg Gtt. – 100 mg/ml

Lühendid: C. ret – toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel; T. – tablett / õhukese polümeerikattega tablett; T. ret. – toimeainet prolongeeritult vabastav tablett; Sol. – süste-/infusioonilahus; SL. – keelealune tablett; Emp. – transdermaalne plaaster; C. – kõvakapsel; Gtt. – suukaudsed tilgad.

sagedased, on kirjeldatud aladoseerimist ja sellega kaasnevat ravitoime puudumist (11).

Kirjanduses on välja toodud opioidide ravimiuuringutega seotud probleemid (11). Näiteks on ravimiuuringud sageli lühiajalised ja tugevate valudega patsientide rühmades on uuritavate väljalangevus suur (12). Opioidide annused ei ole olnud piisavad ja uuringutes on kasutatud opioide monoterapiana, mis ei ole kliiniliselt alati tõhus, samuti ei ole annuseid tiitritud. Sageli on uuringutes eelistatud kerge ja mõõduka valuga patsientide rühmi, kes saavad opioidanalgeetikumidest kasu väiksema tõenäosusega ja kellel lühiajaliselt kasutatuna ei ole neil ravimitel eeliseid võrreldes teiste analgeetikumidega (11, 13). Patsiendile hästi talutava opioidi leidmiseks, annuse järkjärguliseks tiitrimiseks kuni valu üle kontrolli saavutamiseni ja oluliste kaasuvate haiguste, näiteks depressiooni tõhusaks raviks võib kuluda mitu kuud (11).

## OPIOIDIDE KASUTAMISE STATISTIKA EESTIS

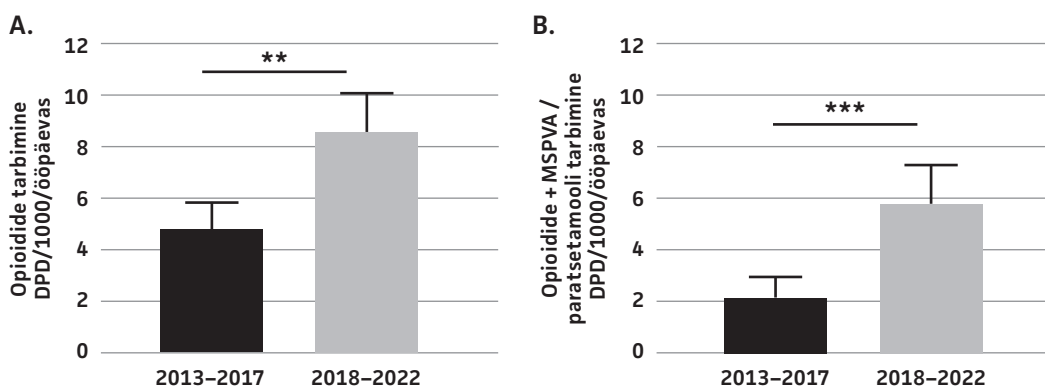
Ravimi tarbimise analüüsimiseks elanikkonna tasemel on kasutusel defineeritud päevadoos (DPD) tuhande inimese kohta ööpäevas (DPD/1000/ööpäevas). See näitab, kui mitu inimest tuhandest võis kasutada ööpäevas ravimit terapeutilises annuses. Näiteks suurus 10 DPD/1000/ööpäevas näitab, et keskmiselt 10 inimest tuhandest kasutab ravimit (terapeutilises annuses) iga päev (14, 15). Oluline on rõhutada, et DPD puhul on kasutatud andmeid väljaostetud ravimite kohta, mis näitab täpsemalt ravimite tarbimist võrreldes väljakirjutatud retseptide arvuga. Teine mõõdik, mida kasutatakse opioidide tarbimise uuringutes,

on morfiini milligrammi ekvivalentdoos (MME). MME kasutamine lihtsustab opioidide tarbimise hindamist populatsioonis, kuna kõikide opioidide annuseid on võimalik võrrelda morfiiniga (MME näitab, mitu milligrammi morfiini on ekvivalentne võrreldava opioidiga) (16).

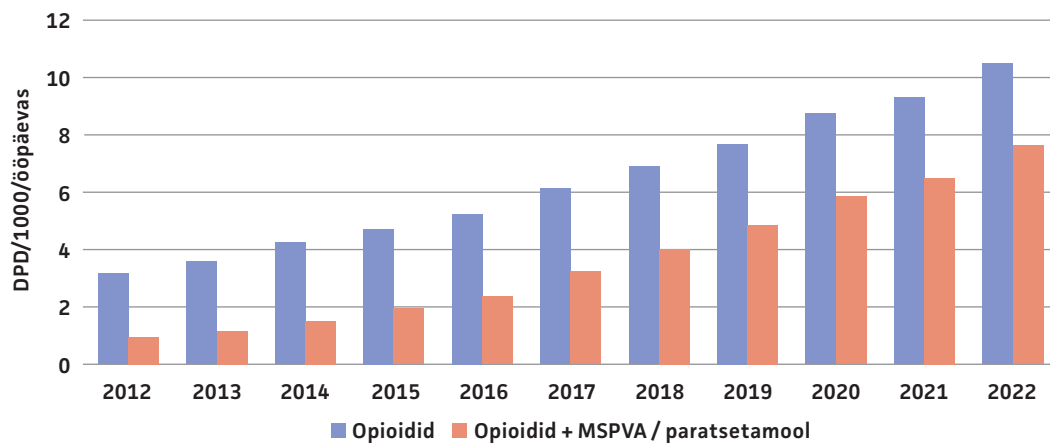
Eesti Ravimiameti viimase 10 aasta statistika näitab olulist opioidide kasutamise suurenemist. Analüüsiks kasutati statistikatarkvara „Prism“ (GraphPad). Andmed on jagatud kahte 5aastasesse rühma (2013–2017 ja 2018–2022). Võttes aluseks Ravimiameti statistika, on opioidide keskmine tarbimine (DPDdes) aastatel 2018–2022 statistiliselt oluliselt suurenenud võrreldes keskmise tarbimisega aastatel 2013–2017 (vt joonis 1A). Statistiliselt oluline tarbimise suurenemine esines ka rühmas nagu opioidid + mittesteroidne põletikuvastane aine ehk MSPVA / paratsetamool (vt joonis 1B).

Selleks, et hinnata, kas opioidide tarbimise suurenemine viimasel 10 aastal on seotud kombineeritud preparaatide tarbimise suurenemisega, viidi läbi lineaarse korrelatsiooni analüüs, kasutades statistikatarkvara „R“. DPD andmed on saadud 2012.–2022. aasta Eesti Ravimiameti aastaraamatutest. Analüüs näitas tugevat positiivset lineaarset korrelatsiooni ( $r = 0,998$ ;  $p < 0,001$ ). Seega, kui opioidide tarbimine monoterapiana suureneb, siis suureneb ka kombineeritud preparaatide kasutamine. Sarnast trendi on kirjeldatud ka teistes riikides.

Ravimiameti opioidide tarbimise andmete analüüs näitab, et viimasel kümnel aastal on opioidide ja kombineeritud opioidide preparaatide keskmised DPDD oluliselt suurenenud. Kuna viimase 10 aastaga ei ole demograafiline olukord Eestis eriti



Joonis 1. Opioidide kasutus monoterapiana (A) ja kombineeritud preparaatidena (B) kahe viieaastase perioodi võrdluses. Statistiline erinevus t-testiga: \*\*  $p = 0,001$ , \*\*\*  $p = 0,0008$ .



**Joonis 2.** Opioidanalgeetikumide tarbimine defineeritud päevadoosides (DPD) monoterapiana ja kombineeritud preparaatenä aastatel 2012–2022.

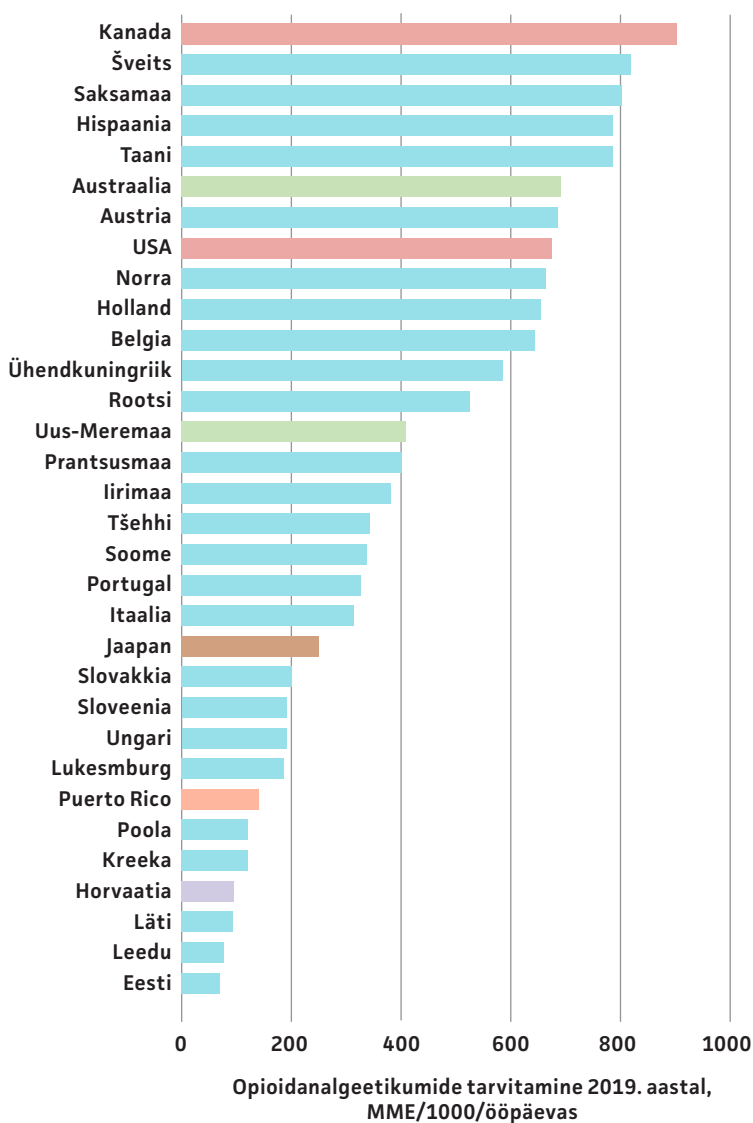
muutunud, võib oletada, et opioidide tarbimise suurenemine on seotud valu parema diagnostika ja opioidide laialdasema ordineerimisega. Ravimiameti andmetel tarvatakse Eestis kõige rohkem kodeiini ja paratsetamooli kombineeritud preparaati. Kasutamise suurenemist on kirjeldatud ka tramadooli ja deksketoprofeeni kombineeritud preparaadi ning oksükodooni puhul (15). Andmetest on näha, et kodeiin on Eestis eelistatud opioid. Mõõduka valu puhul on kodeiin kui nõrk opioid eelistatud valik opioidide rühmast.

Aastatel 2000–2015 kasvas keskmine opioidanalgeetikumide tarbimine arenenud riikides 84 kuni 256 MMEni elaniku kohta (16). Varasemates uuringutes on Eestis olnud opioidanalgeetikumide kasutamine võrreldes teiste Põhja-Euroopa ja ka Balti riikidega oluliselt väiksem (17). 2019. aastal oli opioidide kasutus Rootsis 572,16; Soomes 367,57; Lätis 98,25; Leedus 80,49 ja Eestis 74,74 MME/1000/ööpäevas (18).

Kirjanduses on viidatud ka probleemidele opioidanalgeetikumidega läbiviidud uuringutes. Nii näiteks leidsid Bäckryd ja kolleegid (19), et INCB (*International Narcotics Control Board*) uuringus hinnati tegelikust oluliselt suuremaks fentanüüli kasutamine Taanis, Norras ja Rootsis ning see põhjustas statistiliselt olulisi muutusi teiste opioidanalgeetikumide andmetes (19).

### OPIOIDANALGEETIKUMIDE KASUTAMINE ESMATASANDI TERVISHOISUS

Eestis kehtivas ravijuhendis „Alaseljavalu diagnostika ja ravi esmatasandil“ on soovi-



**Joonis 3.** Opioidanalgeetikumide tarvitamise üleilmne võrdlus 2019. aastal (18).

tatud alustada kroonilise alaseljavalu ravi alati nõustamisest (20). Järgmine samm on monoteraapia MSPVaga, parasetamooli monoteraapiat ravijuhend kasutada ei soovita. Toime puudumisel või ebapiisava toime korral on ravijuhendis soovitatud vahetada ravimirühma ja alustada ravi nõrga opioididiga või opioididiga koos parasetamooliga. Ravijuhendis on soovitus alustada krooniliste valude korral ravi nõrga opioididiga ka siis, kui MSPVAd on vastunäidustatud, kuid eelnevalt tuleb hinnata opioidist saadava terapeutilise kasu ja kõrvaltoimete riski suhet (20).

Vaatamata olemasolevatele ravijuhenditele on Eestis patsiente, kes kroonilise valu probleemiga kutsuvad korduvalt kiirabi või pöörduvad erakorralise meditsiini osakonda (EMO). Kahe Tallinna haigla avalik statistika näitab, et 2022. aastal oli Põhja-Eesti Regionaalhaigla EMOs 2056 ja 2023. aastal 1244 pöördumist, mille põhjuseks oli krooniline seljavalu. Lääne-Tallinna Keskhaigla EMOs oli 2022. aastal 575 ja 2023. aastal 615 pöördumist seoses kroonilise seljavaluga (21). See viitab, et need patsiendid ei ole saanud adekvaatset valuravi või ei ole neid piisavalt nõustatud kroonilise valu teemal.

Opioidide ja kombineeritud opioidpreparaatide kasutamist esmatasandi meditsiinis on kirjanduse andmetel vähe uuritud. 2019. aastal avaldatud artiklis analüüsiti analgeetikumide kasutamist esmatasandi tervishoius eakatel patsientidel (22). Uuring näitas, et nõrku ja tugevaid opioide kasutati vastavalt 13,2-l ja 8,1%-l juhtudest. Artikli autorid järeldasid, et analgeetikumide kasutamise juhendeid eakatele patsientidele tuleb ajakohastada (22).

2021. aastal Hispaanias korraldatud uuringus hinnati osteoartriidi valuravi ambulatoorsetel patsientidel (23). Uuring näitas, et üle 50% patsientidest ei saanud adekvaatset valuravi ja patsiendid kaebasid kroonilisi valusid. Autorid järeldasid, et ebapiisava valuravi põhjuseks oli opioidide ja teiste ravimitega kombineeritud opioidide aladoseerimine (23).

Itaalias tehtud uuringus analüüsiti krooniliste valudega patsientide ravi ambulatoorsetes valuravi kabinettides (24). Uuringus leiti, et opioidide, adjuvantide (antidepressandid, antikõnulsandid) ning täiendavate ravimeetodite (nõelravi, elektriravi, massaaž) ordineerimine suurenes

märkimisväärselt koos valu raskusastme suurenemisega. Autorid tõid välja, et ambulatoorsete valuravikabinettide süsteemid mängivad olulist rolli patsiendi ravis, kuid ei taga kõigile patsientidele efektiivset valuravi (24).

Eestis varem korraldatud uuringutes on analüüsitud opioidanalgeetikumide kasutamist tervishoius. 2021. aastal Tartu Ülikoolis kaitstud magistritööst selgus, et Eestis sai opioidanalgeetikume 4,8% rahvastikust ja neist 0,4% said seda kasvajatest põhjustatud valude raviks. Opioidravi kasutati 8,7%-l juhtudest pahaloomulise kasvaja puhul ja 91,3%-l juhtudest mittemaliigse valu raviks. Peamiselt ravitakse opioididega kroonilist valu: seljavalu, klassifitseerimata valu, põlveliigese artroosist ja polüartroosist tingitud valu (25).

2020. aastal avaldatud teadustöös analüüsiti opioidide tarvitamist Eestis aastatel 2011–2017 (26). Uuring näitas, et 13,8%-l juhtudel kasutati opioide kasvajate korral ja 86% muudel põhjustel valu raviks. Autorid tõid välja, et Eestis on vähihaigetel valu alaravitud. Arvestades neid andmeid ja eespool esitatud opioidide madalat DPD/1000/ööpäevas näitajat saab järeldada, et Eestis ei esine opioidanalgeetikumide liigtarvitamist meditsiinis ja valu ravijuhendisse võiks lisada paindlikuma nõrkade opioidide kasutamise võimaluse.

Üks peamisi opioidanalgeetikumide laialdasema tarvitamise probleeme on nende mittemeditsiinilise kasutamise risk. Illegaalsete narkootikumide, kaasa arvatud illegaalsete opioidide kuritarvitamine on Eestis suur probleem. Enne 2018. aastat oli Eestis narkootikumide (nt fentanüül) üledoosist põhjustatud surmajuhtumite arv (130–200 surmajuhtu ühe miljoni inimese kohta) Euroopa Liidus suurim (26, 27). Samas näitavad teadusuuringud, et laialdane illegaalsete narkootikumide tarvitamine ja sellest tingitud surmajuhud ei ole otseselt seotud opioidanalgeetikumide kasutamisega meditsiinis (26, 28). Mitmed uuringuid on näidanud, et seos opioidanalgeetikumide lühiajalise tarvitamise (ägeda valu kupeerimise eesmärgil) ja opioidisõltuvuse vahel puudub (11, 19, 26). Illegaalsete opioidide tarvitamine on ühiskonnas probleem, kuid katsed seda mõjutada, piirates opioidanalgeetikumide kasutamist meditsiinilisel näidustusel, tõenäoliselt ei õnnestu (11). Neid opioidide kasutamist puudutavaid

andmeid võiks arvestada praeguse valuravi juhendi ajakohastamisel.

## KOKKUVÕTTEKS

Viimase kümne aasta jooksul on Eestis nii opioidanalgeetikumide kui ka kombineeritud opioidpreparaatide kasutamine valuravis oluliselt suurenenud. Seda võib pidada positiivseks muutuseks, sest see viitab, et rohkem ägeda ja kroonilise valuga patsiente saavad adekvaatset valuravi. Samas viitab kroonilise valuga patsientide sage pöördumine EMOsse ja kiirabisse vajadusele tõhustada valuravi Eesti esmatasandi tervishoius.

Esmase valuravi kvaliteedi parandamiseks tuleb keskenduda esmatasandi tervishoiutöötajate informeerimisele, sealhulgas opioidvaluravi suhtes, ning uuendada kasutusel olevat valuravi juhendit.

Tervishoiusüsteemi eesmärk on tervise säilitamine ja taastamine ning kannatuste leevendamine. Nii valu kui ka analgeetikumide mehhanismide mõistmine on mõlema eesmärgi saavutamiseks hädavajalik.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt käsitletud teemaga.

## SUMMARY

### Opioid analgetics and their use in Estonia

Ilja Kalistratov<sup>1</sup>, Anti Kalda<sup>2</sup>

Pain is a general symptom of disease, the most common reason for a patient to seek medical attention, and one of the most important symptoms requiring therapeutic intervention. Pain can be both an independent pathophysiological process and a concomitant symptom of many diseases.

Opioids play an important role in the management of moderate to severe pain. However, the use of opioid analgesics in Estonia is significantly lower when compared to neighbouring countries.

The purpose of this article is to provide an overview of the mechanisms of pain, opioid analgesics, and their usage statistics over the last 10 years in the Republic of Estonia.

## KIRJANDUS/REFERENCES

- Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Jameson J, Kasper D, Longo D, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
- Falk S, Dickenson A. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *Clin Oncol* 2014;32:1647–54.
- Hall J, Hall M. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
- Slater D, Kunnathil S, McBride J, Koppala R. Pharmacology of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Opioids. *Pharmacol Intervent Radiol* 2010;27:400–11.
- Qi X, Chui K, Zhang Y, et al. A nociceptive neuronal ensemble in the dorsomedial prefrontal cortex underlies pain chronicity. *Cell Press* 2022;41:111833.
- Li S, Brimmers A, Boekel R, Vissers K, Coenen M. A systematic review of genome-wide association studies for pain, nociception, neuropathy, and pain treatment responses. *Pain* 2023;164:1891–911.
- Liang D, Zheng M, Sun Y, et al. The Netrin-1 receptor DCC is a regulator of maladaptive responses to chronic morphine administration. *BMC Genomics* 2014;15:345.
- Kuner R, Kuner T. Cellular circuits in the brain and their modulation in acute and chronic pain. *Physiol Rev* 2021;101:213–58.
- Tintinalli J, Stapczynski J, Ma O, Yealy D, Meckler G, Cline D. Tintinalli's Emergency Medicine 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
- Nedeau S, Wu J, Lawhern R. Opioids and Chronic Pain: An Analytic Review of the Clinical Evidence. *Front Pain Res* 17.08.2021. doi: 10.3389/fpain.2021.721357.
- Shaheed C, Maher C, Williams K, Day R, McLachlan A. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016;176:958–68.
- Busse J, Wang Li, Kamaleldin M, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018;320:2448–60.
- Definition and general considerations. WHO; 2023. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>.
- Ravimiameti statistika aastaraamat. Ravimiamet; 2022. <https://ravimiamet.ee/statistika-ja-kokkuvottod/statistika/ravimiameti-statistika-aastaraamatud>.
- Scholten W, Christensen A, Olesen AE, Drewes AM. Quantifying the adequacy of opioid analgesic consumption globally: an updated method and early findings. *Am J Public Health* 2019;109:52–7.
- Pintson M, Oselin K. Opioidide kasutamine vähivalu ravis. *Eesti Arst* 2014;93:531–6.
- Ju C, Man K, Man KKC, et al. Global, regional, and national trends in opioid analgesic consumption from 2015 to 2019: a longitudinal study. *Lancet Public Health* 2022;7:e335–46.
- Bäckryd E, Heilig M, Hoffmann M. Opioid availability statistics from the International Narcotics Control Board do not reflect the medical use of opioids: comparison with sales data from Scandinavia. *Scan J Pain* 27.07.2021. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2021-0023>.
- Alaseljavalu diagnostika ja ravi esmatasandil, Rj-M/38.1-2019. Ravijuhendite nõukoda 2019.
- Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja Lääne-Tallinna Keskhaigla siseveebi andmebaas.
- Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, et al. Analgesic drug use in elderly persons: A population-based study in Southern Italy. *PLoS ONE* 2019;14:e0222836. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0222836>.
- Castro-Dominguez F, Vargas-Negrin F, Pérez C, Gutiérrez-Prieto H, Rebollo P. Unmet needs in the osteoarthritis chronic moderate to severe pain management in Spain: a real world data study. *Rheumatol Ther* 2021;8:1113–27.
- Latina R, Varrassi G, Di Biagio E, et al. Chronic Non-cancer pain management in a tertiary pain clinic network: a retrospective study. *Pain Ther* 2023;12:151–64.
- Rulli R. Ambulatoorne opioidravi Eestis 2017. aastal. Magistritöö rahvatervishoius. Tartu: Tartu Ülikool; 2021.
- Uusküla A, Raag M, Kurvits K, Laius O, Uusküla M, Oselin K. Trends in opioid prescribing in Estonia (2011–2017). *Pharmacol Res Perspect* 2020;8:e00577.
- Drug-related deaths and mortality in Europe, update from the EMCDDA expert network. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2021. doi: 10.2810/777564
- Uusküla A, Jarlais D, Vorobjov S. The fentanyl epidemic in Estonia: opportunities for a comprehensive public health response. *Lancet Psychiatry* 2019;6:985.
- Eesti ravimiregister. <https://www.ravimiregister.ee/> (10.04.2023).

<sup>1</sup> North Estonian Medical Centre,  
<sup>2</sup> Tartu University

Correspondence to:  
Ilja Kalistratov  
[iljamed@gmail.com](mailto:iljamed@gmail.com)

Keywords:  
pain, analgesics, opioids,  
pain treatment.