

***Opioidiniai analgetikai
neonkologiniam skausmui:
įrodymai ir rekomendacijos***

Arūnas Ščiupokas

Nacionalinėje opioidinių analgetikų konferencijoje
Vilnius, 2010-10-16

Opioidiniai analgetikai neonkologiniam skausmui: įrodymai ir rekomendacijos

- Opioidinių analgetikų skyrimo galimybės
 - Opioidinių analgetikų skyrimo ypatumai
 - Opioidinių analgetikų efektyvumo vertinimas
 - Gydomo opioidiniais analgetikais kontrolė
-
-

Opioidinių analgetikų skyrimo galimybės



Lėtinis neonkologinis skausmas

Bet kokios etiologijos skausmas, tiesiogiai nesusijęs su onkologine liga, turintis ryšį su lėtine medicinine būkle ar užtrunkantis ilgiau, nei tikėtinas audinių sužalojimo gijimas, pažeidžiantis paciento funkcionavimą ar gyvenimo pilnatvę (kokybę)

Practice Guidelines for Chronic Pain Management: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine *Anesthesiology* 2010; 112(4):810-833

LĒTINIS NEONKOLOGINIS SKAUSMAS

- Osteoartritas
 - Apatinis nugaros skausmas
 - Miofascinis skausmas
 - Fibromialgija
 - Galvos skausmas (migrena, ģtampos skausmas, klasterinis)
 - Centrinis skausmas (nugaros smegenų trauminis, insultinis, išsėtinės sklerozės)
 - Lėtinis pilvo skausmas (lėtinis pankreatitas, lėtinė peptinė opa, dirgliosios žarnos sindromas)
 - Kompleksinis regioninis skausmas (I ir II tipai)
 - Fantominis galūnės skausmas
 - Periferinė neuropatija
 - Neuralgija (poherpinė, trigeminė)
-
-

LĒTINIS NEONKOLOGINIS SKAUSMAS: Farmakoterapija

- Skausmas gydant turi smarkiai sumažėti (iki 30 proc. pradinio skausmo intensyvumo)
 - Skiriami vaistai neturi sukelti sunkių netoleruojamų nepageidaujamų poveikių
 - Gydymas turi pagerinti ligonio funkcinę būklę bei gyvenimo kokybę
 - Vaistas skiriamas adekvačiomis dozėmis, kol bus nuspręsta, kad jis yra “blogas” skausmui gydyti
 - Gydymo pradžioje jei galima, reikia siekti skirti vieną analgetinį preparatą
 - Medikamentas skiriamas “pagal laikrodį” reguliariais intervalais
-
-

LĒTINIO NEONKOLOGINIO SKAUSMO OPIOIDŲ TERAPIJOS REKOMENDACIJOS

- **NEONKOLOGINIO SKAUSMO GYDYMO REKOMENDACIJOS (R.Portenoy, 1996)**
 - **OPIOIDINIŲ ANALGETIKŲ NAUDOJIMAS GYDANT LĒTINIŲ NEONKOLOGINIŲ SKAUSMĄ Kanados skausmo draugijos konsensusas ir rekomendacijos (1997)**
 - **OPIOIDŲ NAUDOJIMAS GYDANT LĒTINIŲ SKAUSMĄ: Amerikos skausmo medicinos akademijos ir Amerikos skausmo draugijos konsensusas, 1997)**
 - **TARPTAUTINĖS SKAUSMO STUDIJŲ ASOCIACIJOS EUROPOS SKAUSMO DRAUGIJŲ FEDERACIJOS OPIOIDŲ SKYRIMO LĒTINIAM NEONKOLOGINIAM SKAUSMUI REKOMENDACIJOS, 2002)**
 - **OPIOIDŲ TINKAMO NAUDOJIMO PASTOVIAM NEONKOLOGINIAM SKAUSMUI GYDYTI REKOMENDACIJOS Britų Skausmo draugijos, Karališkosios anestezių kolegijos, Karališkosios bendrosios praktikos gydytojų kolegijos ir karališkosios psichiatrų kolegijos Konsensusas (2004)**
-
-

Arūnas ŠČIUPOKAS

LĒTINIS NEONKOLOGINIS SKAUSMAS

IR JO GYDYMAS
OPIOIDINIAIS ANALGETIKAIS



Opioidinių analgetikų skyrimo ypatumai



Analgetikų skyrimo taisyklės

- ⇒ Skiria pirmasis gydytojas
 - ⇒ Vadovaujasi pakopinės analgezijos schema
 - ⇒ Įvertinęs skausmo intensyvumą
 - ⇒ Parenka pagrindinį analgezinį preparatą
 - ⇒ Derina su papildomais (adjuvantiniais) vaistais
 - ⇒ Kontroliuoja betarpišką efektą ir nepageidaujamus poveikius
 - ⇒ Ilgesniam paskyrimui vadovaujasi “pagal laikrodį” principu
 - ⇒ Pildo skausmo dienyną
 - ⇒ Vertina efektą, esant reikalui kviečia skausmo gydymo konsultantą
-
-

Opioidinių analgetikų klinikinė klasifikacija

- ➔ a) silpnieji (kodeinas, tramadolis, pentazicinas)
 - ➔ b) stiprieji (morfinas, fentanilis, metadonas, petidinas)
 - ➔ c) trumpai veikiantys (kodeinas, morfinas inj., tramadolis kaps.)
 - ➔ d) ilgai veikiantys (morfinas tab., fentanilis transderminis, tramadolis tab.)
-
-

Opioidinę analgeziją paskiria:

⇒ Ambulatorijoje:

a) bendrosios praktikos gydytojas

b) skausmo klinikos gydytojas

c) kitas gydytojas, kuriam ši yra teisė suteikta

⇒ Stacionare:

Bet kurios specialybės gydytojas



Opioidiniai analgetikai neonkologiniam skausmui: gera medicinos praktika

- Skausmo klinikinis vertinimas ir paciento medicininė apžiūra: būtina gerai išsiaiškinti skausmo anamnezę ir skausmo poveikį pacientui, ankstyvesnių diagnostinių tyrimų peržiūra, buvusios klinikinės intervencijos, vaistų vartojimo anamnezė, gretutinių susirgimų buvimas ir gydymas
- Gydytojas turi būti individualus ir atitikti esančią problemą: reikia galvoti apie kompleksinio gydymo programą, įtraukiant reabilitacijos procedūras, elgesio poveikio strategijas, neinvazines technikas, taip pat medikamentus, priklausomai nuo fizinės ir psichosocialinės paciento būklės.
- Gydytojas turi pacientui ar jo slaugytojui paaiškinti visus su OA susijusius privalumus ir nepageidaujamus poveikius

Opioidiniai analgetikai neonkologiniam skausmui: pacientų atranka (I)

- Geltonosios vėliavėlės: pakitęs elgesys, kuris gali neduoti gydymo efekto, sukelia ilgalaikio OA vartojimo problemų
 - agresyvus reikalavimas skirti daugiau vaisto gydymui
 - vaisto kaupimas, kai skausmo simptomai mažėja
 - specialaus vaisto reikalavimas (“ne visi opioidai yra vienodi”)
 - savarankiškas suradimas kitų panašių opioidams vaistų
 - nesankcionuotas dozės eskalavimas ar kitas nesuderinamas su paskyrimu poelgis
 - psichikos pakitimų atsiradimas
 - nepasidavimas terapijos pakeitimui atsiradus nerimo ir kitiems pavojingiems simptomams
-
-

Opioidiniai analgetikai neonkologiniam skausmui: pacientų atranka (II)

- Raudonosios vėliavėlės: Pakitęs elgesys, rodantis piktnaudžiavimą vaistu ir potraukio atsiradimą
 - klastojami receptai
 - vogimas vaistų iš kitų
 - pardavinėjimas vaistų
 - išrašytų vaistų įsigijimas nemedicininėse vietose injekcijos
 - piktnaudžiavimas alkoholiu kartu su vaistais
 - daugybinis dozės didinimas ir kiti nesuderinami su terapija veiksmai
 - daugybinis receptų “pametimas”
 - pakartotiniai prašymai kartoti receptų išrašymą, vykimas į priėmimo skyrius tuo tikslu
 - akivaizdus darbo funkcijų, šeimos nario funkcijų neišpildymas
 - pakartotinas nenoras keisti terapiją, nepaisant akivaizdžių fizikinių ar psichosocialinių reakcijų dėl paskirto vaisto
-
-

Opioidiniai analgetikai neonkologiniam skausmui: nepageidaujamų poveikių vertinimas

- Pykinimas ir vėmimas
 - Sedacija
 - Kvėpavimo depresija
 - Vidurių užkietėjimas, šlapimo susilaikymas
 - Prakaitavimas
 - Nemiga
 - Seksualinė disfunkcija
 - Pažintinių funkcijų pokyčiai
 - Hormonų apykaitos pokyčiai (kortizolis, prolaktinas, estrogenas, progesteronas, testosteronas)
 - Alerginės reakcijos
-
-

Opioidiniai analgetikai neonkologiniam skausmui: potraukio rizika

- Literatūros duomenimis – nuo 3 iki 19%
- Svarbiausi rizikos veiksniai:
 - kokaino, kanapių, gausus alkoholio vartojimas praeityje
 - piktnaudžiavimas narkotikais praeityje
 - narkotikais, alkoholiu piktnaudžiavimas šeimoje
 - priklausomybė tabakui
 - ryški depresija ir/ar nerimas

¹ Ives T et al. BMC Health Services Research 2006

² Reid MC et al JGIM 2002

³ Michna E et al. JPSM 2004

⁴ Akbik H et al. JPSM 2006

Polinkio vartoti opioidus vertinimas

| Paciento charakteristika | | Moteris | Vyras |
|--|-------------------------|---------|-------|
| Piktnaudžiavimas preparatais šeimos anamnezėje | Alkoholis | [] 1 | [] 3 |
| | Nelegalūs preparatai | [] 2 | [] 3 |
| | Kita | [] 4 | [] 4 |
| Piktnaudžiavimas preparatais asmens anamnezėje | Alkoholis | [] 3 | [] 3 |
| | Nelegalūs preparatai | [] 4 | [] 4 |
| | Vaistų išrašymas | [] 5 | [] 5 |
| Amžius (16-45) | | [] 1 | [] 1 |
| Seksualinio išnaudojimo anamnezė pauglystėje | | [] 3 | [] 0 |
| Psichiatrinės ligos | DS, BS, depresija, OKS, | [] 2 | [] 2 |
| | schizophrenia | [] 1 | [] 1 |
| | Viso | {] | [] |

Vertinimas 0-3 maža rizika

4-7 vidutinė rizika

8+ didelė rizika

DS – dėmesio sutrikimas, BS – bipolinis sutrikimas, OKS – obsesinis-kompulsinis sutrikimas

Lētinis neonkologinis skausmas: opioidinių analgetikų parinkimas

- Silpnas ar stiprus?
 - Ilgalaikis ar trumpalaikis?
 - OA vartojimo anamnezė?
 - OA įvedimo būdas?
 - Trumpo veikimo ar/ir ilgo veikimo?
 - Nepageidaujami poveikiai ir kaina?
-
-

Lėtinis neonkologinis skausmas: vaisto skyrimo taktika

- opioido ir jo dozės parinkimas
 - pagrindinio skausmo malšinimas (ilgai veikiančios formos)
 - skausmo protrūkio malšinimas (trumpai veikiančios formos)
 - papildomas gydymas adjuvantais
 - opioidų rotacija
 - palaikomojo gydymo stebėseną
-
-

Opioidinių analgetikų rotacija

Opioid Conversion Chart

| ANALGESIC | ORAL | PARENTERAL |
|---------------|---------------------------------|------------|
| Morphine | 30 | 10 |
| Codeine | 200 | 120 |
| Hydromorphone | 7.5 | 2 |
| Oxycodone | 20 | - |
| Hydrocodone | 30 | - |
| Methadone | 20 | 10 |
| Fentanyl | 100-200 mcg [TM] 50 mcg [TD] | 100 mcg |
| Meperidine | 300 | 100 |
| Propoxyphene | 65-130 | - |
| Tramadol | 100-150 | - |

adapted from © Copyright 2008 American College of Physicians

Opioidinių analgetikų efektyvumo vertinimas



Lėtinis neonkologinis skausmas: opioidinių analgetikų efektyvumas

- - literatūros duomenys pagal klausimynus ir nekontroliuojamus tyrimus
- - dauguma randomizuotų kontroliuojamų tyrimų mažos trukmės ir apimties (<4mėn. <300 pacientų)
- - dauguma farmacinių kompanijų sponsoriuoti
- - daugumoje vidutinis skausmo malšinimo efektas
- - su mažu ar be funkcinio pagerėjimo

Balantyne JC, Mao J. NEJM 2003

Martell BA et al. Ann Intern Med 2007; Eisenberg E et al. JAMA. 2005

Ilgalaikio morfino skyrimo efektyvumo vertinimas

Table 13. Results of studies evaluating the long-term effectiveness of morphine.

| Study/ methods | Participants | Opioids studied | Outcome(s) | Result(s) | Conclusion(s) | Complications |
|--|---|---|---|---|--|--|
| Allan et al (259) Open, randomized, parallel group multicenter study 13 months | Chronic low back pain N=680 | Sustained release oral morphine versus transdermal fentanyl | Pain relief; bowel function, quality of life, disease progression, and side effects | Significant proportion of patients on sustained release morphine experienced pain relief | Sustained release strong opioids can safely be used in opioid naïve patients | Most common adverse events leading to discontinuation were nausea (37%), vomiting and constipation. |
| Caldwell et al (260) Double-blind trial, followed by open-label extension trial | 184 with chronic osteoarthritis 181 patients entered the open-label trial | Placebo, Avinza, or MS Contin in double-blind trial | Pain relief; physical functioning; stiffness | Significant improvement in pain relief and sleep measures | Efficacy was comparable between two modes of administration. | Most common adverse effects were constipation and nausea |
| Zenz et al (265) Narrative descriptive report | 100 patients who were chronically given opioids for treatment of nonmalignant pain, with 23 patients receiving morphine SR | Sustained release morphine, sustained release dihydrocodeine, buprenorphine | VAS, Karnofsky Performance Status Scale used to assess function | Good pain relief was obtained in 51 patients and partial pain relief was reported by 28 patients. Only 21 patients had no beneficial effect from opioid therapy | Results indicate that opioids can be effective in chronic nonmalignant pain, with side effects that are comparable to those that complicate the treatment of cancer pain | Common side effects were constipation and nausea |
| Maier et al (296) Narrative descriptive report | 121 patients with chronic non-cancer pain | Sustained release morphine | Pain relief and quality of life | Significantly lower pain intensity and improved physical state and quality of life | Pain relief correlated with improvement in functional status | There was no development of tolerance |
| Tassain et al (297) Long-term prospective study | 28 chronic non-cancer pain patients, 18 received oral sustained morphine, 10 patients stopped morphine due to side effects and were followed as control group | Oral sustained morphine | Pain relief and cognitive functioning Follow-up period of 12 months | Morphine produced persistent pain relief and improved quality of life and mood | There was no impairment of any neuropsychological variables over time | Side effects included constipation, loss of appetite, nausea, dry mouth, drowsiness, somnolence, fatigue, subjective memory impairment, sweating, and pruritus |

Adapted from Trescot et al (19). Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2008; 11:S181-S200.

Ilgalaikio transdermalinio fentanilo efektyvumo vertinimas

Table 14. Results of studies evaluating long-term effectiveness of transdermal fentanyl.

| Study/ methods | Participants | Opioids studied | Outcome(s) | Result(s) | Conclusion(s) | Complications |
|--|--|---|---|---|---|--|
| Allan et al (259) Open, randomized, parallel group multicenter study 13 months | 338 patients were studied with transdermal fentanyl with chronic low back pain | Evaluation of transdermal fentanyl in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain | Pain relief, bowel function, quality of life, disease progression, and side effects | Transdermal fentanyl provided significant pain relief | Transdermal fentanyl can safely be used in opioid naïve patients | Most common side effects included constipation, nausea, and vomiting |
| Milligan et al (266) International, multicenter, open label trial | 532 pts w/ chronic non-cancer pain studied over 12 months 51% completed trial. 25% withdrew because of adverse events | Transdermal fentanyl compared to previous medication (over 40 different opioids) | Preference of medication, pain control, SF-36, global satisfaction, requirement for breakthrough pain | 67% rated pain relief as very good to moderate on transdermal fentanyl, 86% preferred transdermal fentanyl, SF-36 showed improvement for body pain only | Long-term treatment with transdermal fentanyl offered majority of patients at least moderate relief | Nausea 31%; constipation 19%; somnolence 18%; respiratory depression, abuse, or less 1%; withdrawal 3% |
| Mystakidou et al (267) Prospective open-label study | 529 patients being treated with oral codeine or oral morphine | Transdermal therapeutic system fentanyl | Quality of Life-Short Form 12 | Transdermal therapeutic system-fentanyl significantly improves quality of life within 28 days, and pain management within 48 hours | Transdermal therapeutic system-fentanyl is a safe and effective pain management | Side effects, with constipation (range 4.6%-23.1%) and nausea were the most frequent |

Ilgalaikio tramadolio skyrimo efektyvumo vertinimas

Table 17. Results of studies evaluating long-term effectiveness of tramadol.

| Study/methods | Participants | Opioids studied | Outcome(s) | Result(s) | Conclusion(s) | Complications |
|---|---|---|---|--|--|---|
| Harati et al (261) 6-month open extension followed a 6-week double-blind randomized trial | 117 with painful diabetic neuropathy A total of 117 patients (56 former tramadol and 61 former placebo) entered the study. | Tramadol | Self-administered pain intensity scores (scale 0-4; none to extreme pain) and pain relief scores (scale -1-4; worse to complete relief) were recorded the first day of the open extension (last day of the double-blind phase) and at 30, 90, and 180 days. | Tramadol reduced mean pain scores which were maintained throughout the study | Tramadol provides long-term relief of the pain of diabetic neuropathy | The most common adverse events were constipation, nausea, and headache |
| Adams et al (213) Prospective | A total of 11,352 subjects were enrolled | NSAIDs, tramadol, hydrocodone | Abuse | Tramadol was effective with less abuse potential than hydrocodone | These results support the hypothesis that the rate of abuse identified with tramadol is less than the rate associated with hydrocodone | None described |
| Beaulieu et al (302) Multicenter randomized double blind, double dummy, cross over trial of tramadol controlled-release and tramadol immediate-release | Chronic non cancer pain patients: (n=122) Completed study: n=65 8 weeks | Pts randomized to 2 groups: active tramadol controlled-release + placebo 4-6 hours prn or placebo plus active tramadol immediate-release 4-6 hours prn for 4 weeks and then switched to alternate treatment for another 4 weeks | Pain intensity; pain disability index; sleep quality and quantity; analgesic effectiveness; adverse events at each visit | Overall pain intensity scores significantly better with controlled-release tramadol. No differences in total pain disability index, or overall pain and sleep scores | Significantly better pain control in chronic benign pain with tramadol controlled-release every 24 hours vs. Tramadol immediate-release every 4-6 hours prn Funded by Purdue Pharma | 3 patients experienced serious adverse events. The only difference in adverse events was nausea seen more often in the tramadol controlled-release (p<0.021). 2 patients hospitalized with vomiting from the immediate-release group; one hospitalized for asthenia in the controlled-release group |

Adapted from Trescot et al (19). Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2008; 11:S181-S200.

Lėtinis neonkologinis skausmas: OA efektyvumas

- Nėra pakankamų įrodymų, kad ilgai veikiančys OA yra labiau efektyvūs ar saugūs
- Nėra pakankamai įrodymų, kad vienas ilgai veikiančius OA yra veiksmingesnis už kitą
- Nėra OA, kuriais negalėtų būti piktnaudžiaujama

Gydymo opioidiniais analgetikais kontrolė



Lėtinis neonkologinis skausmas: ilgalaikio gydymo kontrolė

- Specialisto konsultacija (skausmo gydytojo, psichologo)
 - Periodiška gydymo veiksmingumo kontrolė (funkcinė būklė, analgezija, nepageidaujami poveikiai, galimas potraukis)
 - Dokumentacija (gydymo planas, jo korekcija, pakartotinas skausmo vertinimas)
 - Galimo piktnaudžiavimo stebėseną
-
-

Lėtinis neonkologinis skausmas ir OA: galimo potraukio požymiai

| | |
|---|---|
| Galima potraukio istorija | Mokėjimas už preparatus grynais |
| Neįtikėtinai geros žinios apie preparatus | Reikalavimas preparato pirmo vizito metu |
| Neadekvatus ar perdėtas draugiškumas | Prašymas specifinio preparato |
| Nevalyvumas, bloga savęs priežiūra | Negalėjimas įvardinti paprasto preparato |
| Neaiškios paciento atsiuntimo aplinkybės | Nusiskundimai labiau skausmu nei medicinine būkle |
| Senyvi pacientai lydimi jauno palydovo | Pretekstai, kad pamesti medicininiai dokumentai |

Lėtinis neonkologinis skausmas ir OA: galimo piktnaudžiavimo požymiai

| | |
|---|--|
| Pagreitintas recepto išsirašymas | Pamesti medikamentai |
| Receptų vagystė | Dažnai nesuderinta dozės eskalacija |
| Reikalavimas dažninti priėmimus | Neteisingi vaistų tablečių skaičiavimo rezultatai |
| Pakartotiniai atvykimai priėmimui nevalyvoje būsenoje | Vaisto ekskrecijos testo pokyčiai, rodantys vartojimo pažeidimus |
| Reikalavimas papildyti vaistų | Anoniminiai telefono skambučiai |
| Pamesti receptai | |

LNS: Opioidinių analgetikų algoritmas – 10 žingsnių (I)

- Visapusiškas pradinis ligonio skausmo vertinimas
 - Intrumentinė diagnostika (KT, MRT, psichologinis tyrimas, diagnostiniai blokai)
 - OA skyrimo pagrindimas
 - Naudos/rizikos įvertinimas
 - Gydomo tikslo nustatymas
 - Paciento sutikimas
 - Pradinis kontrolinis gydymas (pasiekama reikiama dozė, iki 8-12 savaičių)
 - Stabili gydymo fazė (kasmėnesinė kontrolė)
 - Gydomo taisyklių laikymosi kontrolė
 - Rezultatas teigiamas – gydymas tęsiamas, neigiamas - nutraukiamas
-
-

Lėtinis neonkologinis skausmas ir jo gydymas opioidiniais analgetikais: išvados (I)

1. Opioidinių analgetikų pasirinkimas lėtinio neonkologinio skausmo atveju neretai gali būti vieninteliu teisingu sprendimu.
 2. Prieš paskiriant gydymą opioidiniais analgetikais, pirmiausia reikia įvertinti galimo potraukio preparatams riziką.
 3. Prieš pradėdant gydymą, tikslingas paciento supažindinimas su opioidinių analgetikų teigiamais ir neigiamais poveikiais bei informuoto paciento sutikimo pasirašymas.
 4. Lėtinio neonkologinio skausmo atveju svarbus yra teisingas preparato formos parinkimas, pirmenybę teikiant peroraliniams preparatams.
 5. Paskiriant gydymą opioidiniais analgetikais lėtinio neonkologinio skausmo atveju svarbu nustatyti teisingą preparato dozę, malšinti skausmo protrūkius, esant reikalui, keisti vieną opioidinį preparatą kitu.
 6. Tik licenzijuotas ir pasiruošęs medicinos praktikas gali paskirti lėtinio neonkologinio skausmo pacientui gydymą opioidiniais analgetikais.
 7. Skiriant opioidiniais analgetikus ilgalaikiai terapijai, būtinas geras bendradarbiavimas tarp paciento ir gydančio gydytojo, taip pat tarp pirminio ir antrinio, tretinio lygio specialistų
-
-

Lėtinis neonkologinis skausmas ir jo gydymas opioidiniais analgetikais: išvados (II)

8. Svarbiausi gydymo opioidiniais analgetikais etapai yra: a) pradinis ir b) palaikomasis; kiekvienu laikotarpiu labai svarbi yra gydymo kontrolė.
 9. Paprastai gydymo pradžioje opioidinis analgetikas turi būti titruojamas skiriant trumpo veikimo preparatą, o pasiekus efektyvią palaikomą dozę, pereinama prie ilgalaikės terapijos prailginto veikimo preparatu.
 10. Būtina skirti svarbiausius opioidinių analgetikų pašalinius poveikius: fizinę priklausomybę, toleranciją, galimą potraukį ir piktnaudžiavimą šiais preparatais
 11. Skausmo silpnėjimas, pagerėjusi funkcija ir gyvenimo kokybė – tai svarbiausi gydymo opioidiniais analgetikais tikslai.
 12. Gydymas opioidiniais analgetikais turi būti labai kruopščiai dokumentuojamas.
-
-



AČIŪ !