

KATRI HAMUNEN

LT, dosentti, anestesiologian erikoislääkäri  
HYKS Leikkaussalit, teho- ja kivunhoito, Kipuklinikka

VESA KONTINEN

LT, dosentti, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri  
HYKS Leikkaussalit, teho- ja kivunhoito, Jorvin sairaala

# MITÄ UUTTA kivunhoidossa?

Vanhojen lääkkeiden uudet antotavat ja kokonaan uudet lääkkeet tuovat uusia mahdollisuuksia kivunhoitoon. Tulevaisuudessa käytettävissä on aivan uusilla mekanismeilla vaikuttavia kipulääkkeitä, ja lääkehoito räätälöidään hyödyntämällä potilaskohtaisia riskiarvioita ja farmakogenetiikkaa.

**P**otilaskohtaisesti räätälöity lääkitys antaa entistä paremmat mahdollisuudet tehokkaaseen ja turvalliseen kivunlievitykseen. Leikkauksen jälkeisen kivun saralla etsitään tapoja tunnistaa ne potilaat, joilla on korkea riski kokea voimakasta akuuttia kipua tai joiden leikkauksen jälkeinen kipu saattaa kroonistua. Kun riskipotilaat tunnistetaan, voidaan tutkia kohdennettuja hoitoja, joilla voidaan tehostaa akuutin kivun lievitystä ja vähentää kroonistumisen riskiä.

Neuropaattisen kivun hoidossa tutkitaan parhaillaan mahdollisuuksia valita lääkitys potilaskohtaisesti kivun tyyppin (esim. spontaani tai jatkuva kipu) ja tuntohäiriöiden luonteen (esim. irritable nociceptors -fenotyyppi postherpeettisessä neuralgiassa) perusteella. Tulevaisuudessa käytettävissä on toivottavasti kivun ja tuntomuutosten luonteeseen perustuvia algoritmeja, jotka tukevat lääkehoidon suunnittelua.

Kun farmakogeneettiset testit tulevat kliiniseen käyttöön, voidaan ennustaa kipulääkkeiden tehoa ja turvallisuutta yksittäisten potilaiden kohdalla. Esimerkiksi CYP2D6-entsyymin polymorfismi vaikuttaa amitriptyliin-

nin metabolianopeuteen sekä aihiolääke kodeiiniin metaboliaan morfiiniksi. CYP2D6-genotyypin määrittäminen on jo mahdollista esimerkiksi HUSLABin kautta.

## Opioidien väärinkäyttöä estetään uusilla yhdistelmävalmisteilla

Opioidit ovat jo satojen vuosien ajan olleet tärkein lääkeaineryhmä voimakkaan akuutin ja syöpään liittyvän kivun hoidossa. Pitkäaikaisen, muuhun kuin syöpään liittyvän kivun hoidossa niiden teho on epäselvä ja potentiaaliset haitat merkittävät. Tästä huolimatta sekä opioidien käyttö että raportit siihen liittyvistä vakavista ongelmista lisääntyvät jatkuvasti. Yhdysvalloissa puhutaan jo opioidiepidemiasta: Lääkevalmisteena hankittujen vahvojen opioidien väärinkäyttö on yleistynyt rajusti. Samalla väärinkäytön edellyttämän hoidon tarve on lisääntynyt ja myrkytyskuolemien määrä kasvanut.

Väärinkäytön vähentämiseksi on kehitetty valmisteita, joilla pyritään estämään oraalisten lääkevalmisteiden parenteraalinen käyttö. Suomessa markki-



©ISTOCK/TUNED\_IN

## *Pitkäaikaisen, muuhun kuin syöpään liittyvän kivun hoidossa opioidien teho on epäselvä.*

noilla ovat oksikodonin ja naloksonin yhdistelmätabletti sekä opioidikorvaushoidossa käytettävä buprenorfiini ja naloksonin yhdistelmätabletti. Suun kautta otettuna yhdistelmävalmisteen naloksoni hajoaa ensikierron metaboliassa, eikä se siten estä opioididiagonistin tuottamaa kivunlievitystä. Laskimoon pistettynä lääkeyhdistelmä ei tuota väärinkäyttäjän tavoittelemaa euforiaa.

Yhdysvalloissa yhdistelmävalmisteiden on todettu vähentäneen opioididiiliannostuksien määrää. Ne eivät kuitenkaan ratkaise pitkäaikaisen opioidilääkityksen ydinkysymyksiä: mitkä potilasryhmät todella hyötyvät pitkäaikaisesta opioidihoidosta, kuinka sen hyöty-haittasuhdetta arvioidaan potilaskohtaisesti ja miten hoidon aikana esiintyvät ongelmat ratkaistaan.

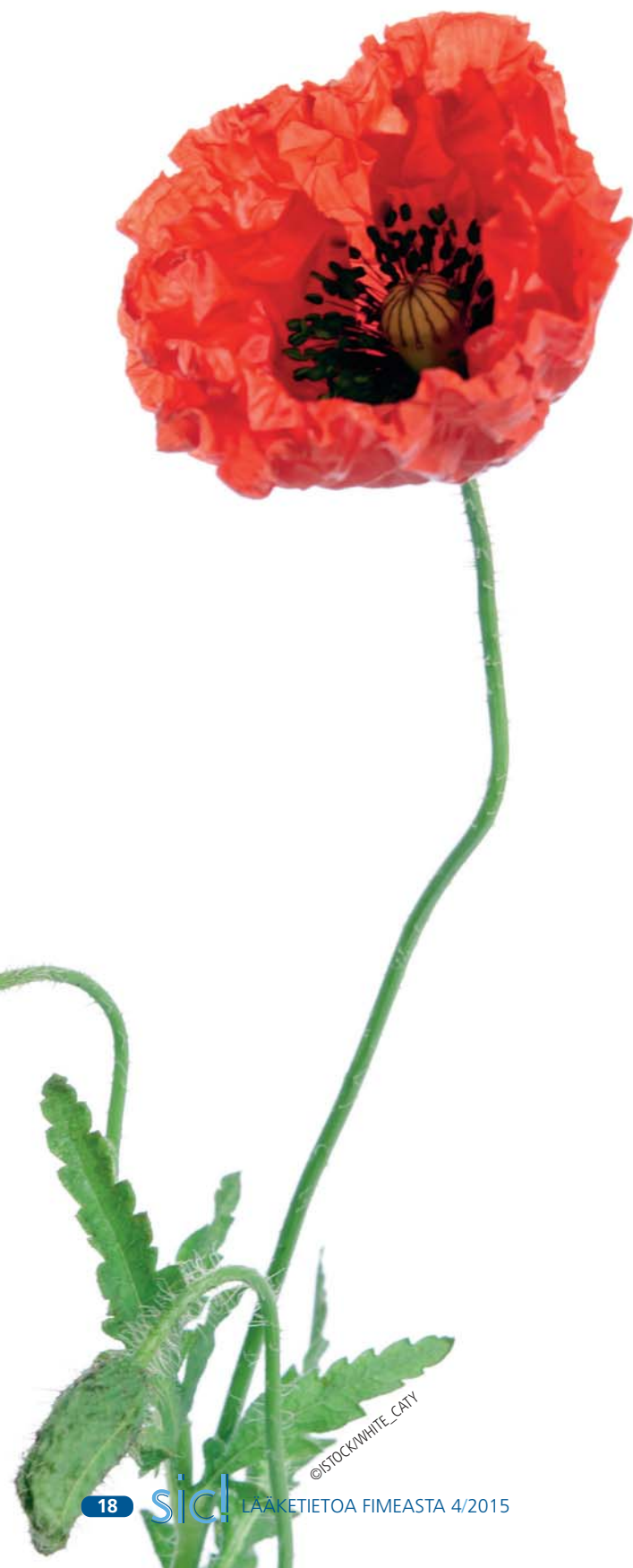
Opioidien tavanomaiset haittavaikutukset on tunnettu pitkään. Niitä ovat esimerkiksi pahoinvointi, ummetus, kutina, riippuvuus, toleranssi sekä hengityslaman riski. Vähemmän tunnettuja mutta pitkäaikaisessa hoidossa merkittäviä haittoja ovat hormonaaliset muutokset sekä opioidihyperalgesia, opioidin annosteluun liittyvä paradoksaalinen herkistyminen kivulle. Opioidit voivat

aiheuttaa myös immuunivasteen heikentymistä, jonka kliininen merkitys on vielä epäselvä.

Apua opioidien aiheuttaman ummetuksen hoitoon tuovat opioidiantagonistit, joiden vaikutus rajoittuu suolen seinämän opioidireseptoreihin. Kun suun kautta annosteltu naloksoni (oksikodoni-naloksoniyhdistelmä) on vaikuttanut suolessa, se poistuu tehokkaasti ensikierron metaboliassa, eikä systeemiverenkiertoon ja veri-aivoesteen läpi pääsevä pieni määrä kumoa analgesiaa. Ihonalaisesti annosteltava metyyliinaltreksoni sekä oraalinen naloksegoli eivät läpäise veri-aivoestettä lainkaan.

### **Uudet antoreitit ja lääkemolekyylit kasvattavat opioidien valikoimaa**

Vanhoista lääkkeistä voidaan toisinaan tehdä uusia valmisteita vaihtamalla niiden antoreittiä. Esimerkkejä tästä ovat pitkäaikaisen kivun hoitoon tarkoitettu, ihon läpi annosteltava buprenorfiini sekä suun ja nenän limakalvojen kautta annosteltavat fentanyylivalmisteet, joita käytetään syöpäpotilaan läpilyöntikivun hoidossa.



Uutta opioidirintamalla voisi olla myös tapentadoli, joka toistaiseksi ei ole käytössä Suomessa. Tapentadoli on Keski-Euroopassa käytössä oleva vahva myy-opioidiagonisti ja heikko noradrenaliinin takaisinoton estäjä. Sen pääasiallinen metaboliareitti on glukuronidaatio, eikä sillä ole CYP-järjestelmän kautta syntyviä yhteisvaikutuksia. Tapentadolia on tutkittu leikkauksen jälkeisen kivun, akuutin selkäkivun, nivelrikkokivun sekä kivuliaan diabeettisen polyneuropatian hoidossa. Jatkossa lisätutkimukset ja kliininen kokemus näyttävät sen paikan opioidipaletissa.

### **Neuropaattisen kivun hoidosta tarvitaan lisätutkimuksia**

Neuropaattisen eli hermovaurion aiheuttaman kivun hoidossa on käynnissä useita lääkeyhdistelmien tutkimuksia. Eri mekanismien kautta vaikuttavien lääkkeiden yhdistelmillä haetaan parempaa tehoa ja vähäisempiä haittavaikutuksia. Tutkimuksia on julkaistu gabapentiinistä yhdessä morfiinin, nortriptyliinin, oksikodonin tai duloksetiinin kanssa. Haasteena on löytää tehon ja haittavaikutusten suhteen optimaaliset lääkeannokset. Toistaiseksi tulokset ovat olleet ristiriitaisia.

Huomattavalla osalla syöpäkipupotilaista esiintyy syövän aiheuttamaan hermovaurioon liittyvää kipua. Neuropaattisen syöpäkivun hoidossa joudutaan tällä hetkellä soveltamaan tutkimusnäyttöä epilepsialääkkeiden ja antidepressanttien tehosta muun neuropaattisen kivun hoidossa, koska syöpäpotilaille tutkimuksia ei ole tehty. Syöpään liittyvä neuropaattinen kipu on kuitenkin erilaista kuin muu hermovauriokipu, ja siksi sen hoidosta tarvittaisiin lisää tutkimuksia.

Pienellä osalla syöpäpotilaista kivun tehokas hoitaminen on vaikeaa. Usein kyseessä on laaja-alaisen luustometastasoinnin aiheuttama tai vaikea neuropaattinen kipu. Yhtenä hoitovaihtoehtona ovat tällöin kajoavat

## Tämänhetkinen näyttö tukee vain heikosti kannabisvalmisteiden käyttöä kroonisen kivun hoidossa.

tekniikat, kuten lääkkeiden spinaalinen annostelu tai neurokirurgiset destruktiiviset toimenpiteet.

Hieman yli kymmenen vuotta sitten markkinoille tuli omega-konotoksiinipeptidi tsikonotidi, joka on N-tyyppin kalsiumkanavasalpaaja. Alustavat raportit tsikonotidin tehosta olivat lupaavia, mutta käytännössä lääke ei ole lunastanut paikkaansa vaikean syöpäkivun hoidossa. Syinä tähän lienevät sen intratekaalinen annostelu, hidas annostitus, hoidon korkeat kustannukset sekä käyttöön liittyneet haittavaikutukset, kuten väsymys, seka- vuus, huimaus ja pahoinvointi.

### Liposomaalinen bupivakaiini ja kiistanalainen kannabis

Ääreishermostojen puuduttaminen on helppo ja käyttökelpoinen tapa lievittää kipua erilaisten pienten leikkausten jälkeen, mutta kertapuudutuksen vaikutus kestää parhaimmillaankin vain joitain tunteja. Apua tähän on haettu puudutemolekyylien pakkaamisesta liposomeihin, joista puudute vapautuu hitaasti pidentäen näin vaikutusta. Liposomaalisen bupivakaiinin on osoitettu vähentävän opioidin tarvetta ensimmäisen vuorokauden aikana vaivaisenluu- ja peräpukamaleikkauksen jälkeen. Muissa leikkauksissa valmisteiden merkitys on vielä epäselvä.

Kannabinoidien käyttö kivunhoidossa ei ole sinänsä uutta, mutta viime aikoina keskustelu on ollut aktiivista ja välillä varsin tunnepitoistakin. Tämänhetkinen näyttö tukee vain heikosti kannabisvalmisteiden käyttöä kroonisen kivun hoidossa. Kannabinoidien kivunlievitysteho on vaatimaton ja lyhytkestoinen, mutta niiden haittavaikutukset ovat yleisiä. Hyöty ja turvallisuus pitkäaikaiskäytössä ovat epäselviä. Lisäksi potilasvalintaan ja hoitovasteiden arviointiin tarvitaan kunnollisia työkaluja. Kannabisvalmisteiden käytöstä kivunhoidossa on käynnissä useita tutkimuksia, jotka toivottavasti tuovat lisävalaistusta asiaan.

### Kauempana tulevaisuudessa avautuu lisää mahdollisuuksia

Keskushermoston tukisoluilla eli glialla näyttää olevan tärkeä rooli kivun kroonistumisessa. Glia-solut aktivoituvat inflammaation, perifeerisen vaurion, pro-inflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien vaikutuksesta. Glian aktivaatiolla voi olla sekä suojelevia että haitallisia vaikutuksia.

Eläinmalleissa glia-solujen aktivaatiota vähentävät lääkkeet ovat olleet tehokkaita useissa erilaisissa pitkityneissä kiputilanteissa. Kliinisissä tutkimuksissa testatut glia-aktivaation modulaattorit eivät kuitenkaan vielä ole osoittautuneet tehokkaiksi.

Tutkittavana olevat uudet näkökulmat glia-aktivaation roolista kivun säätelyssä voivat tarjota uusia terapeuttisia mahdollisuuksia. Niitä voi tosin löytyä myös esimerkiksi angiotensiinireseptorin antagonisteista, hermon kasvutekijöiden vasta-aineista tai TRPA1-ionikanavan toiminnan muokkaajista. Kun tietoa saadaan lisää, kipulääkityksen potilaskohtainen räätälöiminen voi tulevaisuudessa olla entistä helpompaa, tehokkaampaa ja paremmin siedettyä. ■

### Kirjallisuutta

Baron R, ym. *Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. Lancet Neurol* 2012; 11: 999–1005.

Finnerup NB, ym. *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol* 2015; 14: 162–73.

Nevantaus J, ym. *Opioidit pitkäaikaisen kivun hoidossa. Suom Lääkäril* 2013; 68: 3329–35.