

Läpilyöntikivun hoito aikuisilla syöpäpotilailla

Reino Pöyhä

Maailman terveysjärjestön ohjeiden mukaisesti syöpäkivun hoidon tulisi huomioida mahdollisimman monet etiologiset tekijät ja perustua lääkityksen osalta porrastettuun malliin. Keskeistä miedoimmista vahvempiin kipulääkkeisiin etenevän portaikon käytössä ("by the ladder") on kipulääkityksen säännöllisyys ("by the clock") ja oraalisen antoreitin priorisointi ("by the mouth")¹. Tämän kansainvälisesti hyväksytyyn startegian tavoitteita on mahdollisimman hyvä ja mieluiten profylaktinen analgesia. Osa potilaista saattaa hyväksyä tietyn määrän lievää taustakipua, joka ei olennaisesti vaikuta elämänlaatuun. Ongelmaksi voivat sen sijaan tulla ns. läpilyöntikivut. Portenoy (2) ja Petzken (3) mukaan läpilyöntikivuilla tarkoitetaan syöpäkivun pahenemista perusanalgesiasta huolimatta tai hyväksytyyn taustakivun ylittäviä vaikeampia kipupiikkejä. Eri tutkimusten mukaan monet syöpää sairastavat potilaat kärsivät läpilyöntikivusta, joka merkittäväällä tavalla heikentää potilaiden elämän laatua (Taulukko 1). Läpilyöntikivun menestyksellä hoito perustuu kivun seikkaperäiseen kliiniseen arvioon ja hyvään palliatiiviseen lääketieteeseen.

Läpilyöntikivun kliininen arviointi

Läpilyöntikipu merkitsee usein tavallista vaikeampaa ja monimutkaisempaa kipuoireyhtymää. Potilaalla voi olla yksi tai useampia ja kestoaltaan vaihtelevia läpilyöntikipuja. Adekvaatti hoito tuskin onnistuu ilman kivun etiologian ja mekanismin analysointia. Läpilyöntikivun intensiteetti ja haitta-aste tulee aina selvittää käyttämällä esimerkiksi kipujanaa tai sanallista kuvailua. Esimerkiksi repivä ja polttava kipu viittaa usein neurogeeniseen etiologiaan, kun taas asennon muutokseen kuten taivutukseen liittyvä kova kipu voi sopia selkärangan luustometastaasin aiheuttamaksi. Tuoreen monikeskustutkimuksen (4) mukaan erityisesti luiden etäpesäkkeisiin ja pleksuksen tuumori-invaasioon liittyi paljon läpilyöntikipuja. Tässä 1095 potilaan analyysissä läpilyöntikipu assosioitui useimmin neuropaattiseen ja somaattiseen kuin viskeraaliseen kipumekanismiin. Taulukkoon 2 on koottu muutamia tärkeitä tekijöitä, jotka tulee huomioida kivun arvioinnissa.

Syövän hoito

Vaikka läpilyöntikivut voivat selittyä ei-malignil-

Taulukko 1. Läpilyöntikivun esiintyvyys. P = prevalenssi, S = somaattinen, V = viskeraalinen, N = neuropaattinen

Tutkimus (viite)	Materiaali (N)	P (%)	Kommentteja
Portenoy et al. -90 ¹⁶	64, palliatiivinen yksikkö	64	S 33%, V 20%, N 27%
Petzke et al. -99 ³	686, kipuklinikka	40	Vaikeita kipuja 92%
Portenoy et al. -99 ²	164, palliatiivinen yksikkö	51	2/3 kivut ennakoitavissa
Caraceni et al. -99 ⁴	1095, monikeskus	67	
Zeppetella et al. -00 ¹⁷	245, terminaalahoito	89	59% ennalta arvaamattomia

<i>Ominaisuus</i>	<i>Selvitettäviä asioita</i>
Intensiteetti	Intensiteetti: VAS, VRS
Sijainti	Onko samalla alueella kuin muut syöpäkiput?
Ennustettavuus	Kyllä/Ei
Kivun mekanismi	Somaattinen, neuropaattinen, psyykinen ahdistuneisuus?
Ajallisuus	Kohtausittainen, äkillinen, kesto, frekvenssi
Suhde säännölliseen kipulääkitykseen	Säännöll. Lääkityksen annoksen vaikutuksen loppuminen
Provosoivat tekijät	Asento, liikkuminen, syöminen jne.?
Etiologia	Liittyykö syövän leviämiseen? Onko kyseessä syövästä riippumaton kipu

la mekanismillakin – lihasspasmeilla, diskusvavoilla, migreenillä ja ties millä, perustaudin osuus syöpäpotilaan oireissa on aina pidettävä mielessä ensisijaisena vaihtoehtona. Hyvä onkologinen hoito usein tuo hyvän oireiden lievityksen, eikä onkologin, tarvittaessa syöpäkirurgin ja kipuanestesiologin saumattoman yhteistyön merkitystä voi liiaksi tähdentää. Monet syövän hoidot – sekä sädehoito että solusalpaajien käyttö - voivat toki aiheuttaakin kipuja, mutta niitä voidaan käyttää tehokkaasti palliaatiossakin! Esimerkiksi sopii vaikkapa luusto- ja pleksussyöpään annettu sädehoito (5).

Säännöllinen kipulääkitys

Toinen tärkeä syy lämpilyöntikipuun on säännöllisesti otettavan kipulääkkeen vaikutuksen ennen aikainen loppuminen (“end-of-dose failure”). Hitaasti lääkeainetta vapauttavien, pitkävaikutteisten opioidien käyttö vähentää tätä ongelmaa. Kun annosta nostetaan, pitäisi noston olla riittävän suuri (esimerkiksi 30 % käytetystä annoksesta tai edellisen vuorokauden lisäannosten määrä). Arviolta 5-10 % syöpäkipupotilaista tarvitsee perusanalgesiaa varten invasiivisia (anestesiologisia) menetelmiä, joiden käyttöön otto kannattaa pitää mielessä lämpilyöntikipujen lisääntyessä (5).

Lisälääkkeet

Lämpilyöntikipuun harvoin ratkaisu on antiepilepti tai antidepressantti. Silti näitä neuropaattisten kipujen yhteydessä käytettyjä ns. tukilääkkeitä ei pidä unohtaa perusanalgesiaa tarkistettaessa. Sen sijaan lämpilyöntikivun hoidoksi voi sopia antitusiivi, mikäli kivut liittyvät yskänärästytykseen; an-

tiemeetti, mikäli pääsääntöisesti oksentaminen aiheuttaa kipuja; antikolinergia, mikäli suolen suolen peristaltiikkaa pitäisi vähentää koliikkien takia tai kortikosteroidi, jos päänsärky aiheutuu aivometastaasien aiheuttamasta kallon sisäisen paineen noususta tai abdominaalinen kipu sisäelinkapselin alaisesta turvotuksesta.

Kivun ei-farmakologinen hoito

Fysioterapia, henkinen tukeminen, palliatiivinen kirurgia voivat olla avuksi syöpäpotilaan kipujen hoidossa. Metastaattisten raajamurtumien hoidossa ei tule unohtaa lastoitusta ja kirurgisen hoidon mahdollisuutta. TNS tai akupunktiohoito auttavat kuormitusperäisessä lihastensiosärsä, mutta tuskin syövän aiheuttamassa kivussa. Kipua provosoivien tekijöiden aktiivinen vähentäminen vaatii joskus melkoista hoksaamista ja hoitotyön luovuutta; kipua aiheuttavaa kuormitusta tuottavia asentoja voidaan aina yrittää välttää potilaiden hoitotoimissa ja siirroissa, nielemiskipua voidaan huojentaa nestemäisellä ravinnolla kiinteän sijasta jne. Psyykinen kuormittuneisuus saattaa nostaa koetun kivun voimakkuutta, mistä syystä potilaan kokonaisvaltaisen tuen merkitystä ei voine ylikorostaa (5).

Lämpilyöntikivun lääkitys

Lämpilyöntikivun hoitoa on tutkittu sinänsä sen verran vähän, että tieteelliseen näyttöön perustuvia suosituksia ei voi antaa. Koska tulehduskipulääkkeillä on selkeä kattoannos, jota ei tule ylittää,ärkevin lääkevaihtoehto lämpilyöntikipuun on lyhytvaikutteinen opioidi (6). Perinteisesti tarvittaessa otettavaksi opioidilisiäannokseksi on suosi-

teltu 5-15 % suuruista bolusta perusanalgeetista tai 1 h vastaavaa annosta vuorokausiannoksesta. Ensisijainen suositeltu antoreitti on per os. Lisäannoksen valintakriteereitä on viime aikoina kuitenkin syystäkin arvosteltu. Mikäli opioidin vuorokausiannos on kovin suuri (esim. yli 1 g morfiinia/vrk), em. prosenttiosuus tulisi herkästi liian suureksi ja voisi aiheuttaa hallitsemattomia haittavaikutuksia. Äskettäin tehdyissä lyhytvaikutteista oraalista transmukosaalista fentanylia koskeneissa tutkimuksissa ei ole voitu osoittaa tarvittavan lisälääkityksen ja ylläpitolääkityksen välillä olevan minkäänlaista suhdetta (7-9). Luonnollisin valinta lyhytvaikutteiseksi opioidiksi on sama kuin pitkävaikutteinenkin – eri opioideja ei kannata sotkea keskenään. Poikkeus tästä säännöstä on transdermaalinen fentanyl, jonka yhteydessä joudutaan käyttämään muita lyhytvaikutteisia opioideja.

Minkään Suomessa käytössä olevan opioidin huippuvaikutus ja vaikutuksen kesto ei ole optimaalinen läpilyöntikivun hoitoon: vaikutuksen tulisi alkaa lähestulkoon välittömästi ja loppua suhteellisen nopeasti (Taulukko 3). Selkeä ero opioidien välillä on oraalissa biologisessa hyötyosuudessa, joka oksikonilla ja metadonilla on omaa luokkaansa (60-80 %). Oksikonista, morfiinista ja metadonista voidaan määrätä pro extempore-liuos läpilyöntikivun hoitoon, mutta vain oksikonista on tätä nykyä saatavissa valmis liuos ja lyhytvaikutteinen tabletti. Italiasta on raportoitu nopeavaikutteisesta morfiinirektiolista, joka lievitti merkittävästi kipua jo 10 min rektiolin laitosta (10). Vuodeosastoilla opioidin parenteraalinen (i.m., s.c., i.v.) annostelu voi toisinaan ollakin välttämätöntä. Tällöin paras tapa lienee i.v.- tai s.c.-infuusio, jossa läpilyöntikipua hoide-

taan lisä-annoksin (PCA, “patient controlled analgesia” ja NCA, “nurse controlled analgesia), mikäli sublinguaalinen buprenorfiini ei tule kyseen. Erona postoperatiivisen PCA:n käyttöön on se, että tausta infuusiota voi suositella. PCA tekniikkaa käytettäessä turvallisiksi bolusannoksiksi on raportoitu morfiinin ja oksikonin (11) osalta 10-20 mg s.c. annostelussa sekä fentanylin ja metadonin (12) osalta 50-100 % i.v. infuusion tuntiannoksesta. Hoitajan valvonnassa tämän suuruusluokan annokset voidaan ylittää. Joka tapauksessa lisäannokset, maksimaaliset tuntiannosmäärät ja lukkoajat on etsittävä, suhteutettava kokonaisannokseen ja määrättävä yksilöllisesti. PCA tekniikoista subkutaanitekniikka on varsin käyttökelpoinen myös kotihoidossa.

Mielenkiintoinen uusi vaihtoehto läpilyöntikipuun on fentanylista valmistettu imeskelytiku (oraalinen transmukosaalinen fentanyl, OTFC), jota jo nyt voidaan Suomessakin käyttää erikoisluvalla (Actiq®). OTFC:n biologinen hyötyosuus on 50 %, josta 25 % tulee nopeasta transmukosaaalisesta absorptiosta ja 25 % gi-kanavasta. OTFC valmistetaan ainakin 200, 400, 600, 800, 1200 ja 1600 mikrogramman yksikköinä, joiden huippuvaikutus tulee esiin jo 15 min:ssa (13,14). Toisin kuin buprenorfiini, OTFC sopisi hyvin lisäopioidiksi muiden vahvojen m-agonistien kanssa.

Mietoja opioideja (tramadoli, kodeiini) voidaan määrätä lievissä läpilyöntikivuissa, mutta vaikeimmissa niitä ei kannata edes yrittää.

Niillä potilailla, joilla perusanalgesiaa varten on otettu käyttöön invasiivinen menetelmä (esim. subkutaaninen, intratekaalinen tai epiduraalinen infuusio), lisäannokset annostellaan hyödyntäen näitä reittejä. Adekvaatit lisäannokset on etsittä-

Taulukko 3. Opioidien farmakodynaamisia ominaisuuksia.

<i>Opioidi</i>	<i>Antoreitti</i>	<i>Huippuvaikutus (h)</i>	<i>Kesto (h)</i>
Morfiini	Im	0.5-1	3-6
	Po	1.5-2	4-7
	Pr	0.1-1	2-3
Oksikoni	Im, po	1	3-6
Metadoni	Im, po	0.5-1	4-8
Buprenorfiini	Sl	2-3 vaikutuksen alku 15-45 min	5-8
Fentanyl	OTFC (oraalinen transmukosaalinen)	0.3-0.75 vaikutuksen alku 5 min	2.5-5

vä potilaskohtaisesti, sillä "evidence based" ohjeita ei voida laatia. Tuore katsauskin suosittaa vain käyttämään infuusiotekniikkaa, sekä vähintään puudutteen ja opioidin yhdistelmää (15).

Entä mitä huomenna?

Opioidit eivät nykyisellään täysin täytä läpilyöntikipuun parhaiten sopivan lääkkeen vaatimuksia. Opioidien haittavaikutukset ovat usein annoksesta riippuvaisia ja lisäannokset saattavat joutaa sivuvaikutusten lisääntymiseen. Silti nykyisin käytössä olevien preparaattien ominaisuuksia voidaan saada optimaalisemmiksi esim. muuttamalla niiden pH:ta, jolloin lääkkeen absorptio paranee ja tutkimalla uusia antoreittejä (esim. nasaalinen, perifeerinen). Nähtäväksi jää, tuleeko muilla lääkkeillä (esim. kannabinoideit) olemaan sija äkillisesti pahenevan kivun hoidossa.

Kirjallisuusviitteet

1. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999, 81: 129-134
2. Petzke F, Radbruch L, Zech D, Loick G, Grond S. Temporal presentation of chronic cancer pain: transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1999, 17: 391-401
3. Caraceni A et al. Breakthrough characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee. *WHO Tech Rep Ser* 1990, 804: 1-73
4. international survey. (In preparation)
5. Portenoy RK. Treatment of temporal variations in chronic cancer pain. *Seminars in Oncology* 1997, 24: S16-7-S16-12.
6. Cleary JE. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of breakthrough pain. *Seminars in Oncology* 1997, 24: S16-13-S16-19.
7. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate

(OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999, 79: 303-312

8. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90: 611-616
9. Christie JM, Simmonds M, Patt R, Coluzzi P, Busch MA, Nordbrock E, Portenoy RK. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998, 16: 3238-3245
10. DeConno R, Ripamonti C, Saita L, et al. Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naive cancer patients with pain. *J Clin Oncol* 1995, 13: 1004-8.
11. Kalso E, Heiskanen T, Rautio M, Rosenberg PH, Vainio A. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996; 67: 443-449.
12. Santiago-Palma J, Khojainova N, Kornick C et al. Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain. *Cancer* 2001; 92: 1919-1925
13. Steisand JB, Varvel JR, Stanski DR, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991, 75: 223-229
14. Fine PG. Fentanyl in the treatment of cancer pain. *Seminars in Oncology* 1997, 24: S16-20-S16-27.
15. Mercadante S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* 1999; 79: 1-13.
16. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990, 41: 273-281
17. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000, 20: 87-92

Reino Pöyhä,
LT, anest. erik. lääk.
Anestesiologia, Kirurgian klinikka, HUS