

Opioidianalgesian tehostaminen

Tarja Heiskanen

Helsingin yliopisto 27.10.2001, vastaväittäjänä prof. Geoffrey Hanks, University of Bristol

Vaikeaa kroonista syöpäkipua voidaan useimmiten tehokkaasti lievittää oraalisella opioidilääkityksellä. Saksalaisen seurantatutkimuksen mukaan Maailman Terveysjärjestön (WHO) porrasteista syöpäkipuvun hoitomallia noudattaen 88 % potilaista saavutti hyvän tai tyydyttävän kivunlievityksen oraalilla tai parenteraalisilla opioideilla. Viime vuosina opioidien käyttö myös muusta kuin syövästä johtuvien kroonisten kipujen hoitoon on lisääntynyt. Opioidien käyttöä kroonisessa kivussa kuitenkin usein rajoittavat hankalat sivuvaikutukset, tavallisimpina väsymys, pahoinvointi ja ummetus. Lisäksi etenkin neuropaattisissa kipuoireyhtymissä kivunlievitys saattaa jäädä riittämättömäksi.

Väitöskirjatyön tavoitteena oli selvittää, voidaanko opioidien aikaansaamaa kivunlievitystä tehostaa kliinisesti käyttökelpoisilla menetelmillä: muuttamalla opioidin antoreittiä, vaihtamalla opioidia tai lisäämällä NMDA-antagonisti deksrometorfaani opioidin rinnalle. Lisäksi väitöskirjatyössä selvitettiin oksikodonin ja morfiinin farmakokinetiikkaa ja oksikodonin aktiivisen metaboliitin oksimorfonin osuutta oksikodonin vaikutuksiin.

Tutkimukseen osallistui 55 syöpäkipusta kärsivää potilasta, 20 muusta kuin syövästä johtuvasta kroonisesta kivusta kärsivää potilasta ja 10 tervettä vapaaehtoista koehenkilöä. Kaikki tutkimukset tehtiin satunnaistetusti ja kaksoissokeutetusti.

Opioidin antoreitin vaikutusta syöpäkipuvun hoidossa selvitettiin vertaamalla oraalisen, ihonalaisen ja epiduraalisen morfiinin vaikutuksia kymmenellä syöpäpotilaalla. Potilaiden aiemmin käyttämä opioidiannos vaihdettiin ensin ekvianal-

geettiseksi annokseksi oraalista morfiiniliuosta, jota annosteltiin kahden vuorokauden ajan. Sen jälkeen potilaille asetettiin epiduraalikatetri sekä ihonalainen kanyyli. Aiempi oraalinen morfiiniannos muutettiin epiduraaliseksi tai ihonalaiseksi morfiini-infusioksi, joita kumpaakin annosteltiin kahden vuorokauden ajan kaksoissokeutetusti. Epiduraalista tai ihonalaista morfiiniannosta titrattiin tarpeen mukaan ylös- tai alaspäin. Potilailla oli mahdollisuus annostella lisäannoksia morfiinia kulloiseenkin antoreittiin liitetyn PCA-systeemin (Patient-Controlled Analgesia) avulla. Ihonalaisen ja epiduraalisen morfiiniannostelun avulla saavutettiin oraalista morfiinia parempi kivunlievitys. Sivuvaikutuksia oli oraalisen morfiiniannostelun aikana merkitsevästi enemmän kuin ihonalaisen annostelun aikana, mutta epiduraalisen annostelun aikaiset sivuvaikutukset eivät oleellisesti eronneet kummastakaan edellämainitusta.

Oraalista, pitkävaikutteista morfiinitablettia ja morfiinia läheisesti muistuttavan toisen opioidin, oksikodonin, vastaavaa valmistetta verrattiin kroonisesta syöpäkipusta kärsivien potilaiden (n = 45) hoidossa. Potilaat saivat avoimessa titrausvaiheessa joko pitkävaikutteista morfiinia tai pitkävaikutteista oksikodonia ja läpilyöntikipuun vastaavaa opioidiliuosta. Titrausvaiheen jälkeen kumpaakin opioidia käytettiin kaksoissokeutetusti satunnaistetussa järjestyksessä 3-6 päivän ajan. Potilaat arvioivat kivunlievitystä ja sivuvaikutuksia päiväkirjan avulla päivittäin sekä kummankin tutkimusjakson jälkeen Kipuklinikan käynnillä. Samassa yhteydessä otettiin verinäytteitä plasman opioidipitoisuuksien määrittämiseksi. Tutkimuksen päätyttyä 27 potilaan tiedot analysoitiin. Kivun-

lievitys sekä oraalisen pitkävaikutteisen morfiinin että oksikodonin avulla oli tasainen ja riittävä, mutta potilaat käyttivät enemmän läpilyöntikipulääkettä oksikodonijakson aikana. Morfiinin ja oksikodonin välinen ekvianalgeettinen annossuhde (2:3 – 3:4) vaihteli opioidin antojärjestyksen mukaan. Sivuvaikutusten esiintyvyys oli samanlainen, mutta morfiinijakson aikana ilmeni enemmän oksentelua kun taas ummetus oli tavallisempaa oksikodonijakson aikana.

Plasman opioidipitoisuuksia analysoitaessa todettiin huomattavaa yksilöiden välistä vaihtelua sekä morfiini- että oksikodonilääkityksen stabiilissa vaiheessa. Mitattujen opioidipitoisuuksien ja analgesian välillä ei todettu korrelaatiota. Kolmen potilaan kohdalla plasman opioidipitoisuudet olivat selkeästi poikkeavia joko heikentyneen maksan tai munuaisten toiminnan tai oksikodonin metaboliassa tärkeän CYP2D6-entsyymien väjän toiminnan vuoksi.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä osatyössä selvitettiin tarkemmin CYP2D6-entsyymien osuutta oksikodonin farmakodynamiikassa. Maksan CYP2D6-entsyymi katalysoi oksikodonin demetylaatiota aktiiviseksi metaboliitiksi oksimorfoniksi. Oksimorfonin muodostuminen voidaan estää salpaamalla CYP2D6-entsyymien toiminta kinidiinillä. Kymmenelle vapaaehtoiselle annettiin joko kinidiiniä tai lumelääkettä suun kautta ennen kerta-annosta oksikodonia ja verrattiin oksikodonin subjektiivisia farmakodynaamisia vaikutuksia, sivuvaikutuksia sekä psykomotorista suorituskykyä. Kinidiini- ja lumelääkevaiheen välillä ei havaittu eroja, ja oksimorfonin katsottiin olevan vähämerkityksellinen oksikodonin farmakodynamiikassa.

Kroonisesta, muusta kuin syövästä johtuvan kivun hoidossa opioidilääkityksen tarve on usein pitkäaikainen, ja opioidin tehokasta käyttöä rajoittavat merkittävästi sekä sivuvaikutukset että mahdollinen toleranssin kehittyminen. Koska koeläimissä opioidin antinosiseptiivista vaikutusta on voitu oleellisesti tehostaa lisäämällä opioidin rinnalle NMDA-glutamaattireseptoriantagonisti, useimmiten joko yskänlääkkeenä tunnettu

dekstrometorfaani tai anesteetti ketamiini, pyrimme selvittämään vastaavan lääkeyhdistelmän vaikutusta ryhmällä (n = 20) kroonisia kipupotilaita. Potilailla oli pitkään jatkunut (keskimäärin 5.5 vuotta) neuropaattinen kipu. Tutkimuksessa verrattiin dekstrometorfaanin (100 mg) ja lumelääkkeen vaikutusta laskimonsisäisenä infuusiona kerta-annoksena annettun morfiinin (15 mg) aikaansaamaan analgesiaan. Dekstrometorfaanin ei havaittu tehostavan morfiinin aikaansaamaa kivunlievitystä. Dekstrometorfaanin kivunlievitystä tehostavaa ja antihyperalgeettista vaikutusta olisi jatkossa syytä edelleen selvittää käyttäen suurempaa dekstrometorfaaniannosta potilailla, joilla on hyperalgeettisia tai hyperestettisiä oireita neuropaattiseen kipuun liittyen.

Yhteenvedonä väitöskirjan osatöistä on todettavissa, että morfiinianalgesiaa voidaan tehostaa vaihtamalla annostelureitti oraaliseen ihonalaiseen tai epiduraaliseen tai vaihtamalla opioidia morfiinista oksikodoniin. Kunkin opioidin annos tulee titrata potilaille yksilöllisesti, koska opioidien farmakokinetiikassa on huomattavia yksilöiden välisiä eroja. Pieni annos dekstrometorfaania ei tehosta laskimonsisäisesti annostellun morfiinin aikaansaamaa kivunlievitystä kroonisesta kivusta kärsivillä potilailla.

Osajulkaisut

- I Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, Rosenberg PH, Vainio A. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996 ;67 :443-9.
- II Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997 ;73 :37-45.
- III Heiskanen TE, Ruismäki PM, Seppälä TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncologica* 2000 ;39(8) :941-7.
- IV Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998 ;64 :603-11.
- V Heiskanen T, Härtel B, Dahl ML, Seppälä T, Kalso E. Analgesic effects of dextromethorphan and morphine in patients with chronic neuropathic pain. (*Pain* 2002, in press)

Tarja Heiskanen, LT
HYKS Kipuklinikka