



**TURUN  
YLIOPISTO**

# **ADJUVANTIT AKUUTIN KIVUN HOIDOSSA**

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Mikko Pylväs

Turun Yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

# ADJUVANTIT AKUUTIN KIVUN HOIDOSSA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Mikko Pylväs  
Anestesiologia ja tehohoito  
Turun Yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta  
Kevät 2022

Ohjaaja: Teijo Saari

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä

# Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Kivun määritelmä</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Kivun luokittelu</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Nosiseptiivisen kivun mekanismit</b>	<b>3</b>
2.2.1	Nosiseptiivinen hermoradasto	3
2.2.2	Nosiseptorit	4
2.2.3	Glutamaatti	5
2.2.4	Modulaatio	5
2.2.5	$\alpha$ 2-adrenoseptorit	6
2.2.6	NMDA-reseptorit	7
2.2.7	Sentraalinen herkistyminen	8
<b>3</b>	<b>Opioidit</b>	<b>9</b>
<b>3.1</b>	<b>Endogeeninen opioidijärjestelmä</b>	<b>9</b>
<b>3.2</b>	<b>Eksogeeniset opioidit</b>	<b>10</b>
<b>3.3</b>	<b>Morfiini</b>	<b>10</b>
<b>3.4</b>	<b>Oksikodoni</b>	<b>11</b>
<b>3.5</b>	<b>Opioidien haittavaikutukset</b>	<b>13</b>
<b>3.6</b>	<b>Opioidikriisi</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>Multimodaalinen analgesia</b>	<b>17</b>
<b>4.1</b>	<b>Deksmedetomidiini</b>	<b>17</b>
<b>4.2</b>	<b>Deksmedetomidiini akuutin kivun hoidon adjuvanttina</b>	<b>19</b>
<b>4.3</b>	<b>Ketamiini</b>	<b>21</b>
<b>4.4</b>	<b>Ketamiini akuutin kivun hoidon adjuvanttina</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>28</b>
	<b>Lähteet</b>	<b>30</b>

## 1 Johdanto

Opioidit ovat maailmalla laajalti akuutissa kivunhoidossa käytettyjä lääkkeitä. Viime vuosina on kuitenkin herätty myös opioidien liikakäytön tuomiin ongelmiin. Erityisesti Yhdysvalloissa, jossa opioideja on määrätty potilaille jo vuosikymmeniä hyvin vapaasti mahdollisia sivuvaikutuksia huomioimatta, tämä on merkittäväällä tavalla johtanut opioidien ongelmakäytön kasvuun ja jopa opioidiepidemiaan. Opioidit ovat akuutin kivun hoidon tärkeimpiä lääkeryhmiä, joiden vastetta voidaan kasvattaa annosmääriä nostamalla ja jolle ei käytännössä ole tällä hetkellä teho- ja haittavaikutusprofiililtaan varteenotettavia vaihtoehtoisia tuotteita.

Akuutin kivun hoidossa hyödynnetään nykyään multimodaalista analgesiaa ja viime vuosina on tutkittu yhä enemmän eri adjuvanttien roolia akuutissa kivunhoidossa yhdessä opioidien kanssa annosteltuna. Yhtenä päävaikuttimena tälle onkin juuri opioidien tarpeen vähentäminen. Sopivia adjuvantteja opioidipohjaisiin hoitoihin yhdistämällä on tavoiteltu yhtä hyvää tai parempaa kivunlievitystä kuin traditionaalisilla hoidoilla, mutta merkittävästi pienemmällä opioidimäärillä. Tällöin voitaisiin vähentää paitsi opioidiriippuvuudeksi muodostuvaa opioidien pitkäaikaiskäyttöä, niin myös muita opioidien aiheuttamia haittavaikutuksia.

Tässä opinnäytetyönä tehdyssä syventävien opintojen laajassa kirjallisessa katsauksessa käsittelen nykyisen tutkimustiedon valossa tehtyjä havaintoja potentiaalisimpien adjuvanttien roolista akuutin kivun hoidossa.

Kerron ensin elimistön akuutin kivun mekanismeista ja tavoista, joilla traditionaalisesti akuutin kivun hoitoon käytetyt opioidit – morfiini ja oksikodoni – vaikuttavat näihin mekanismeihin. Käyn läpi myös opioidien tunnettuja haittavaikutuksia, eli syitä miksi opioidien käytön suhteen tulisi olla kriittinen. Lopuksi tarkastelen tämän hetken tunnetuimpien akuutin kivun hoidon adjuvanttien – deksmedetomidiniin ja ketamiiniin – vaikutusmekanismeja, sekä viime vuosien kansainvälisten kliinisten tutkimusten tuloksia adjuvanttien soveltamisesta akuutin kivun hoidossa.

## 2 Kivun määritelmä

Kipututkijoiden kansainvälisen järjestön IASP:n (International Association for the Study of Pain) vuonna 2020 tarkennetun määritelmän mukaan kipu on ”epämiellyttävä sensorinen ja emotionaalinen kokemus, joka liittyy todelliseen tai mahdolliseen kudოსvaurioon tai muistuttaa sellaista”. Kipu on siis subjektiivinen kokemus, jonka taustalla ei aina ole elimistölle haitallista tapahtumaa. Kivun perimmäinen tarkoitus on suojata elimistöä vammoilta. Ilman oikeellista palautetta ympäristöstä emme voi estää vahingoittamasta kehoamme ennen kuin se on liian myöhäistä ja kudოსvaurioita pääsee tapahtumaan.

### 2.1 Kivun luokittelu

Kipu voidaan luokitella sen likimääräisen keston perusteella akuuttiin alle kuukauden kestävään kipuun, subakuuttiin 1–3 kuukautta kestävään kipuun ja krooniseen yli 3 kuukautta kestävään kipuun. Kipu on kuitenkin varsinaisesti kroonistunut silloin, kun sen kesto ylittää kudოსvaurion paranemiseen tarvittavan ajan.

Välittömän varoitus- ja suojaamistehtävän jälkeen voimakas akuutti kipu muuttuu haitalliseksi. Se aiheuttaa sympaattisen hermoston kiihotustilan, joka mm. lisää sydämen työmäärää, heikentää sisäelinten verenkiertoa, vähentää virtsaneritystä, lisää mahahapon eritystä ja häiritsee glukoositasapainoa. (Soinila, Haanpää 2014.) Tutkimukset ovat osoittaneet huonosti toteutetun post-operatiivisen akuutin kivun hoidon heikentävän potilaiden elämänlaatua, haittaavan toipumista ja pidentävän sekä sairaalassaoloaikoja että kuntoutusjaksoja. Se altistaa myös leikkauksenjälkeiselle kroonistuvalla kivulla ja pidentyneeseen opioidien käyttöön. (Pind, Laursen et al. 2021.) Edellä mainittujen syiden vuoksi riittävä kipulääkitys on perusteltua syynmukaisen hoidon rinnalla.

Myös krooninen kudოსvauriokipu voi olla tarkoituksenmukainen, jos se edistää vaurioalueen paranemista tai ehkäisee lisävaurioiden syntymistä. Kroonistuneella neuropaattisella kivulla ei kuitenkaan ole varoitus- ja suojafunktiota.

Etiopatogeneesin perusteella kipu voidaan luokitella nosiseptiiviseksi, neuropaattiseksi, sekä idiopaattiseksi, eli mekanismeiltaan puutteellisesti tunnetuksi kivuksi.

Nosiseptiivinen kipu on kipureseptorien riittävästä fysikaalisesta tai kemiallisesta ärsytyksestä johtuvasta aktivoitumisesta aiheutuva fysiologinen varoitus mahdollisesta kudოსvaurioon johtavasta tekijästä. Ärsykkeinä voi toimia esimerkiksi trauma tai inflammaatio. Tällaisen ärsytyksen havaitsemista kutsutaan nosiseptioksi. Se on kriittinen suojaava prosessi, joka auttaa

ehkäisemään kudonvaurioita aiheuttamalla reflektorisia väistöheijastetoiminteita ja epämiellyttävänä tuntemuksena kipua, joiden tarkoituksena on estää kontakti ärsykkeen aiheuttajaan ja rajoittaa vahingoittuneen kehonosan käyttöä, turvaten siten sen paranemista. Nosiseptiivista kipua voivat aiheuttaa myös mm. artroosi, lämpö tai kudoksen iskemia. (Battaglia 2016.)

Neuropaattinen kipu syntyy tuovaan kipuradastoon kuuluvan hermon tai sentraalisen kivunsäätelyjärjestelmän normaalin toiminnan vaurioituessa ja alkaessa toimia poikkeavasti (Soinila, Haanpää 2014).

Etiopatogeneettisesti idiopaattiseksi kivuksi luokitellaan muut kivut, joiden taustalla ei ole selkeää kudonvauriota tai kipujärjestelmän vauriota.

## **2.2 Nosiseptiivisen kivun mekanismit**

### **2.2.1 Nosiseptiivinen hermoradasto**

Somatosensoriseen järjestelmään kuuluvien primaarien afferenttien voivat saada vasteen mekaanisesta, termalisesta tai kemikaalisesta ärsytyksestä. Afferentteja, jotka aktivoituvat kudonvauriosta tai sen vaarasta, kutsutaan nosiseptoreiksi. Raajoja ja vartaloa hermottavat primaarit afferentit kulkeutuvat keskushermostoon selkäytimen takajuurista muodostaen eksitatorisia (glutamatergisia ja peptidergisia) synapseja takasarven neuronien kanssa. (Battaglia 2016.)

Suurin osa takasarvessa sijaitsevista neuroneista on interneuroneita, jotka osallistuvat lokaalisti sensorisen tiedon modulointiin. Takasarvesta lähtevät myös viestiä eteenpäin välittävät projektioneuronit, jotka nousevat anterolateraalaisesti selkäytimen valkeassa aineessa aivoihin. (Battaglia 2016.)

Neljännän hermostollisen rakenteen muodostavat nk. laskevan radaston aksonit, jotka lähtevät aivoista (pääosin aivorungosta) ja päätyvät takasarveen.

Kipuärsykkeen kehittyminen nosiseptiivisella hermoradastolla kipuaistimukseksi voidaan jakaa neljään tapahtumaan, jossa kipuärsyke kulkeutuu perifeerisistä hermopäätteistä aivoihin: transduktioon (perifeeristen hermosyiden aktivoituminen), transmissioon (perifeerisen signaalin kulkeutuminen selkäytimen takasarveen), modulaatioon (signaalin vahvistaminen tai heikentäminen keskushermostossa) ja perseptioon (em. tapahtumien integrointi aivoissa tietoiseksi aistimukseksi).

### 2.2.2 Nosiseporit

Nosisepatio välittyy pitkälle erilaistuneiden nosiseporeiksi kutsuttujen tuntohermojen kautta, jotka ovat nosisepitiivisen radaston ensimmäisiä neuroneja. Solut ovat pseudounipolaarisia ja niiden soomat sijaitsevat aivojen alueella kolmoishermon gangliossa (TG) tai selkäytimessä takajuuren gangliossa (DRG). Nosiseporien aksonit haarautuvat takajuuren ganglioista joko perifeerisiin kudoksiin tai viskeraalisesti. Kaikilla näillä nosiseporeilla on myelinisoitumattomat vapaat hermopäätteet, joiden reseptorit reagoivat haitallisiin ärsykkeisiin. (Battaglia 2016.)

Nosiseporit voidaan jakaa kokonsa puolesta A $\delta$ -nosiseporeihin ja C-nosiseporeihin. A $\delta$ -nosiseporeiden soomat ovat läpimitaltaan keskikokoisia ja ne tuottavat ohuita myelinisoituneita aksoneja. Tämä mahdollistaa verrattain nopean (4–30 m/s) tiedon välityksen. Monomodaalisina niiden aktivaatio johtaa lyhytaikaisesti hyvin tarkkaan ja paikalliseen nopean kivun aistimiseen, joka koetaan pistävänä tai terävänä. C-nosiseporien aksonit ovat myelinisoitumattomia ja läpimitaltaan ohuita, hitaan (0.5–2 m/s) välityksen säikeitä. Polymodaalisina nosiseporeina ne voivat reagoida mm. lämpöön, kemiallisiin ärsykkeisiin, sekä mekaanisiin ärsykkeisiin. Niiden aktivaatio johtaa hitaaseen, pidempiaikaiseen ja diffuusiin tylpän ja polttavan kivun aistimiseen. (Julius, Basbaum 2001.)

Suurin osa C-säikeistä ja A $\delta$ -säikeistä ovat nosiseporeita tai termoreseptoreita. Somatosensorisen radaston A $\beta$ -säikeet ovat puolestaan pääasiassa pienen kynnysärsyksen hyvin nopeita mekanoreseptoreita (LTMR) jotka reagoivat kosketukseen tai ihokarvojen liikkeeseen (Battaglia 2016).

Varsinaisten nosiseporeiden lisäksi tavallisesti mekaanisesta ärsytyksestä välittävät A $\beta$ -syyt voivat keskushermoston herkistyessä tuottaa allodyniaa, jossa harmiton ärsyke kuten kosketus muuttuu nosisepitiiviseksi kipusignaaliksi (Battaglia 2016).

Sekä A $\delta$ -nosiseporit, että C-säikeet kulkevat perifeerisistä kudoksista selkäytimen takasarven lamina I kerrokseen. Lamina II:n uloimpaan osaan lamina IIo:n kulkee myös C-säikeitä. Lamina V:hen päättyy A $\delta$ -nosiseporeita ja joitain C-säikeitä. Selkäytimestä aivoihin signaalin välittävät projektioneuronit sijaitsevat lamina I:ssa ja lamina V:ssä. (Battaglia 2016.)

Projektioneuronien aksonit risteävät primaarien afferenttien tasolta selkäytimen vastakkaiselle puolelle ja nousevat anterolateraalista rataa (ALT) useille aivoalueille kuten talamukseen, periakveduktaaliseen harmaaseen aineeseen (PAG), lateraaliseen parabrachiaaliseen alueeseen (LPb) sekä joihinkin aivorungon kaudaalisiin tumakkeisiin (Battaglia 2016).

### 2.2.3 Glutamaatti

Glutamaatti on tärkein nisäkkäiden keskushermoston eksitatorinen neurotransmitteri ja sillä on olennainen rooli kipusignaalin välityksessä kaikilla keskushermoston tasoilla. Primaarien afferenttien merkittävimpänä välittäjäaineena se sitoutuu useisiin postsynaptisten neuronien reseptoreihin mm. selkäytimen takasarvessa. Reseptoreihin kuuluvat  $\alpha$ -amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoxazolipropionihappo-reseptori (AMPAr), N-metyyli-D-aspartaatti-reseptorien (NMDAr), sekä useat G-proteiinikytkentäiset-reseptorit. Näistä AMPA-reseptorit välittävät voimakkaan mekaanisen, termalisen ja kemiallisen ärsytyksen aiheuttavia nosiseptiivisiä signaaleja (South et al., 2003). Nopean välityksen väliaine glutamaatti on konsentroituneena C- ja A $\delta$ -nosiseptoreissa VGLUT2-transporttereihin. VGLUT2 on tärkein lamina I-III:n glutamatergisten neuroneiden käyttämä vesikulaarinen transportteri. A $\beta$ -säikeissä glutamaatti on varastoituneena VGLUT1-transporttereihin. (Battaglia 2016.)

### 2.2.4 Modulaatio

Selkäydin on ensimmäinen nosiseptiiviset viestit integroiva paikka. Viestit eivät vain passiivisesti siirry aivojen alueille, vaan niitä moduloidaan, jotta vain tarkoituksenmukaisimmat viestit välittyisivät. Normaalityössä nosiseptiiviset projektioneuronit ovat sekä vahvan lokaalin, että distaalisen inhibitorisen ja eksitatorisen säätelyn alaisena ja näiden balanssi määrittää lopulta projektioneuronien aktiivisuuden.

Suurin osa takasarven lamina I:n ja lamina II:n neuroneista on lokaalisti somatosensoristen signaalien modulointiin osallistuvia interneuroneita. Inhibitoriset interneuronit käyttävät pääasiallisena välittäjäaineenaan GABA:a ja/tai glysiiniä (Battaglia 2016).

Takasarven pinnallinen osa vastaanottaa kipusignaaleja moduloivaa säätelyä myös laskevien ratojen säätelynä useilta aivojen alueilta, kuten korteksilta, ydinjatkeen ventromediaalisilta osilta (ml. raphe nuclei), locus coeruleukselta (LC) ja aivosiltaa reunustavilta osilta. Serotonergista säätelyä tapahtuu nucleus raphe magnuksessa ja norepinefrinergistä säätelyä locus coeruleuksessa. (Battaglia 2016.)

Aivorungosta lähtöisin olevat, sekä paikalliset takasarven interneuronien GABAergiset ja glysinergiset aksonit rajoittavat kipusignaalien voimakkuutta, ehkäisevät spontaaneja kipusignaaleja ja haitattomien signaalien tulkitsemista kipuna (Sandkuhler 2009).

Selkäytimen takasarven interneuronit säätelävät lokaalisti (segmentaalinen inhibitio) ja aivojen laskevien radastot distaalisesti (laskevien radastojen eksitaatio ja inhibitio) eksitatoristen ja



inhibitoristen synapsien välityksellä projektioneuroneiden viemää viestiä aivoihin ja määrittävät kuinka paljon tietyn tyyppisistä ärsykkeistä välittyy kipusignaaleja (Torsney, MacDermott 2006).

Segmentaalinen inhibitio on pääosin selkäytimen takasarven interneuronien hyvin vahvaa toonista lokaaleiden nosiseptoreiden inhibitiota, mutta myös sensoristen neuronien signaalit säätelevät niiden aktiivisuutta (Sivilotti, Woolf 1994).

Myös laskevat radastot vastaavat nosiseptiivisten neuronien toonisesta inhibitiosta, mutta riippuen nosiseptiivisesta ärsykkeestä ne voivat joko inhiboida tai kiihdyttää selkäytimen hermoradastojen johtumista (Gebhart 2004). Locus coeruleuksesta (LC) johtaa selkäytimeen noradrenergisia neuroneja, joiden aktivointi johtaa analgesiaan norepinefriinin sitoutuessa  $\alpha$ 2-adrenergisiin reseptoreihin. Raphe magnuksesta (RM) lähtevät laskevat radastot reagoivat vahvasti nosiseptiivisiin ärsykkeisiin vapauttamalla serotoniinia ja muita neurotransmittereita (GABAa, dynorfiinia ja enkefaliinia) saaden aikaan selkäytimen nosiseptiivisten neuroneiden inhibition. (Battaglia 2016.)

### 2.2.5 $\alpha$ 2-adrenoseptorit

Adrenoseptorit ovat solukalvon G-proteiinikytkentäisiä reseptoreja, joita on neuroneiden ja ei-neuraalisten solujen solukalvolla eripuolilla kehoa. Adrenoseptorit aktivoituvat endogeenisistä katekoliamiineista adrenaliinista ja noradrenaliinista, mutta niitä voidaan aktivoida myös useilla synteettisillä lääkeaineilla.

Nykytietämyksen mukaan adrenoseptoreiden perhe koostuu nisäkkäillä yhteensä yhdeksästä erilaisesta alatyypistä: kolmesta  $\alpha$ 1-adrenoseptorista ( $\alpha$ 1A,  $\alpha$ 1B ja  $\alpha$ 1D), kolmesta  $\alpha$ 2-adrenoseptorista ( $\alpha$ 2A,  $\alpha$ 2B ja  $\alpha$ 2C), sekä kolmesta  $\beta$ -adrenoseptorista ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2 ja  $\beta$ 3). Adrenoseptorien  $\alpha$ 1 ja  $\alpha$ 2 alatyyppejä on useissa elimissä kuten sydämessä, verisuonistossa, aivoissa, munuaisissa, maksassa ja pernassa.  $\alpha$ 1-adrenoseptorien aktivaation merkittävimpiä vaikutuksina pidetään vasokonstriktiota ja verenpaineen kasvua.  $\beta$ -adrenoseptoreita on keskushermoston ulkopuolisesti mm. sydämessä ja sileässä lihaksessa kuten verisuonissa ja keuhkoputkissa.  $\beta$ -adrenoseptorien tyypillisiä vasteita katekoliamiineille on sileiden lihasten relaksaatio ja bronkodilaatio. (Cotecchia 2010.)

Parhaiten tunnettu  $\alpha$ 2-adrenoseptorin vaikutus on sen hermopäätteiden noradrenaliinin vapautusta inhiboiva vaikutus. Sympaattisessa hermostossa neuronien solukalvolla sijaitsevat  $\alpha$ 2-adrenoseptorit inhiboivat neurotransmittereiden vapautumista noradrenaliinia ja muita

välittäjäaineita (mm. neuropeptidi Y ja ATP) sisältävistä vesikkeleistä. Näitä reseptoreita kutustaan autoreseptoreiksi. (Burnstock 1990.)

Merkittävin ero kolmella  $\alpha$ 2-adrenoseptorin alatyypillä on niiden sijaitseminen eri kohdissa solua, sekä eri elimissä, mikä johtaa niiden erilaisiin fysiologisiin vaikutuksiin ja farmakologiseen aktiivisuuteen.  $\alpha$ 2A-adrenoseptoreita sijaitsee taajalti keskushermostossa, erityisesti ydin jatkeen locus coeruleuksessa.  $\alpha$ 2B-adrenoseptoreita on keskushermostossa vähemmän, mutta sijaitsevat siellä enimmäkseen talamuksessa.  $\alpha$ 2C-adrenoseptorit ovat vallitseva  $\alpha$ 2-adrenoseptorien alatyypit selkäytimessä, mutta siellä ilmennetään myös kahta muutakin alatyyppeä. Kaikki  $\alpha$ 2-adrenoseptorien alatyypit inhiboivat endogeenisten välittäjäaineiden vapautumista postganglionaarista sympaattisista neuroneista. (Trendelenburg, Philipp et al. 2003.)

Analgesian kannalta oleellisimpina pidetään edellä mainituista pääasiassa keskushermostossa esiintyviä  $\alpha$ 2A- ja  $\alpha$ 2C-adrenoseptoreita.  $\alpha$ 2-agonistien on todettu tuottavan analgesiaa, sedaatiota ja sympatolyttisia vaikutuksia erityisesti niiden aktivoitessa locus coeruleuksen adrenoseptoreja, sekä hyperpolarisoimalla selkäytimen takasarven interneuroneja ja estämällä presynaptisesti pronosiseptiivisten välittäjäaineiden glutamaatin ja substanssi P:n eritystä (Weerink, Struys, Michel M. R. F. et al. 2017).

$\alpha$ 2A-reseptorin aktivointi aiheuttaa mm. analgesiaa, sedaatiota, sympatolyysia ja inhiboi insuliinin eritystä.  $\alpha$ 2C -reseptoreiden aktivaatio liitetään yleisesti kognition säätelyyn, aistimusten prosessointiin, lisämunuaisytimen katekoliamiinien erityksen säätelyyn, sekä lokomotorisen aktiivisuuden säätelyyn.  $\alpha$ 2B-reseptorin aktivointi vähentää sentraalisesti lihasvärinää ja indusoi perifeeristen valtimoiden vasokonstriktiota, mutta tuottaa myös selkäytimessä analgesiaa. (Panzer, Moitra et al. 2009.)

## 2.2.6 NMDA-reseptorit

NMDA-reseptori on keskushermoston tärkeimmän eksitatorisen neurotransmitterin glutamaatin aktivoima ionikanava. NMDA-reseptoreita on erityisen runsaasti aivorungossa, basaalgangliossa, pikkuaivoissa, hippokampuksessa ja temporaalissa aivokuoressa (Benarroch, E. E. 2006).

Lepotilassa  $Mg^{2+}$  ioni tukkii NMDA-reseptorin ionikanavan estäen  $Ca^{2+}$  sisäänvirtauksen postsynaptisella kalvolla. NMDA:n aktivaatio vaatii kahden samanaikaisen agonistin kiinnittymisen reseptoriin: glutamaatin, sekä glysiinin tai seriinin. Aktivoitunut reseptori

ionikanava aukeaa  $Mg^{2+}$  ionin irrotessa siitä, aiheuttaen  $Ca^{2+}$  sisäänvirtauksen postsynaptiseen neuroniin. (Kreutzwiser, Tawfic 2019.)

Akuutissa kivussa nosiseptiivista kipuva välittävässä hermoradastossa projektioneuronien postsynaptiset NMDA-reseptorit aktivoituvat primaaristen afferenttien presynaptisesti erittämän glutamaatin sitoutuessa niihin. Reseptorin aktivaation johtaessa  $Ca^{2+}$  -ionien sisäänvirtaukseen, käynnistyy intrasellulaarisesti sekundaaristen viestiaineiden, kuten prostaglandiinien ja typpioksidin muodostumisen. Typpioksidi tehostaa myös glutamaatin vapautumista presynaptisesti ja on siten merkittävässä roolissa nosiseptiivisten signaalien välityksessä. (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016.)

NMDA-reseptorit ovat osallisena sekä kipusignaalin välitykseen, että modulaatioon. Ne vaikuttavat myös ilmiöihin kuten sentraalinen sensitisatio ja hermosolujen ylivirittyminen (wind-up), jotka ovat eräitä kroonisen kivun synnyn mekanismeja. Erityisesti voimakkaassa kivussa jatkuvan C-synyn stimulaation läsnä ollessa NMDA-reseptorit kasvattavat nosiseptiivisten säikeiden ja viestiä vastaanottavien alueiden spontaania aktiivisuutta. Samalla kipusignaalin kulkua inhiboivien interneuronien toiminta vähenee. (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016.)

### 2.2.7 Sentraalinen herkistyminen

Sentraalinen herkistyminen on seuraavan tason suojamekanismi jo vaurioituneille kudoksille, kun ensimmäinen suojamekanismi ei ole onnistunut varoittamaan mahdollisesti vahingollisesta ärsykkeestä ajoissa ja kudonvaurio on päässyt tapahtumaan. Selkäytimen nosiseptiivisten neuronien ollessa sentraalisesti herkistyneessä tilassa, ne eivät enää välitä tarkkaa tietoa aiheutuneen ärsykkeen luonteesta ja intensiteetistä. Tämän sijaan ne muuttavat kaiken vastaanottamansa ärsykkeen hälytysviesteiksi. Ohimenevässä vauriossa tämä on tehokas tapa suojata koko kehoa ärsykeiltä, kunnes se on täysin palautunut.

## 3 Opioidit

### 3.1 Endogeeninen opioidijärjestelmä

Endogeeninen opioidijärjestelmä on olennainen osa kipusignaaleja moduloivaa laskevaa radastoa ja osallistuu tämän lisäksi myös perifeeriseen analgesiaan. Järjestelmä koostuu opioidireseptoreista ja niiden endogeenisista agonisteista, mutta välittää myös eksogeenisten opioididiagonistien vaikutuksia.

Opioidireseptoreita on tunnistettu neljää eri tyyppiä:  $\mu$ -,  $\kappa$ -, ja  $\delta$ -opioidireseptorit, sekä neljäs nosiseptiivinen reseptori (NOP tai ORL-1) jolla on opioidireseptorien kaltainen rakenne, mutta ei kuitenkaan affiniteettia suurimmalle osalle opioideista. Reseptorien variaatiota lisää niiden mahdollisuus muodostaa dimeereja yhdistymällä saman tai eri tyyppin opioidireseptorien kesken. (Al-Hasani, Bruchas 2011.)

Reseptoreista  $\kappa$ -opioidireseptorit vaikuttavat selkäytimessä johtuvaan termogeeniseen nosiseptioon ja  $\mu$ -opioidireseptorit vaikuttavat mekaaniseen nosiseptioon erityisesti suprasinaalisella tasolla. Eksogeenisten opioidien antinosiseptiivinen vaikutus perustuu  $\mu$ -opioidireseptorien aktivaation. (Martin, Matifas et al. 2003.)

Opioidireseptoreita sijaitsee nosiseption moduloinnin kannalta merkityksellisesti erityisesti PAG-RVM akselilla, selkäytimen takasarven pinnallisessa kerroksessa ja aivojen pihtipoimun etuosassa. Opioidisia radastoja on myös addiktioon ja palkitsemisjärjestelmään assosioituneilla aivojen alueilla, kuten ventraalisen tegmentumin alueella, nucleus accumbensissa ja amygdalassa. (Le Merrer, Becker et al. 2009.) Keskushermostollisen vaikutuksen lisäksi opioidireseptoreja löytyy myös perifeerisesta hermostosta, jossa niillä on merkittävä rooli tulehdusperäisen kivun lievityksessä (Stein, Lang 2008).

Endogeeniset opioidit koostuvat  $\beta$ -endorfiineista, enkefaliineista ja dynorfiineista. Enkefaliineja ja dynorfiineja ilmennetään neuroneissa, jotka osallistuvat nosiseption modulaatioon PAG-RVM-akselilla, selkäytimen takasarvessa ja trigeminaalisessa tumakkeessa. Nosiseptiota myös moduloivia  $\beta$ -endorfiineja erittyy puolestaan väliaivojen sekä aivorungon tumakkeista lähteissä neuroneissa (Benarroch, Eduardo E. 2012). Myös aivolisäke erittää  $\beta$ -endorfiineja verenkiertoon (van Den Burg, E H, Metz et al. 2001).

### 3.2 Eksogeeniset opioidit

Eksogeenisiä opioideja (jatkossa ”opioidit”) on käytetty kivun hoidossa tuhansia vuosia ja ne ovat edelleen eniten ensiavussa akuuttiin kipuun määrättyjä lääkkeitä (Solhi, Sanaei-Zadeh et al. 2016).

Opioidien aikaan saama analgesia perustuu endogeenisen opioidijärjestelmän aktivaatioon. Analgesiaa tapahtuu pääasiassa kolmella eri mekanismilla: kivun emotionaalisen osa-alueen irtikytkentään aivojen limbisessä radastossa, laskevien inhibitoristen radastojen aktivaatioon, sekä perifeeraalisten nosiseptiivisten impulssien vaimentamiseen selkäytimen takajuuressa ja trigeminaalisessa tumakkeessa (Lee, Wanigasekera et al. 2014).

Kaikille opioideille on yhteistä  $\mu$ -opidireseptorien aktivaatio.  $\mu$ -reseptori on vallitseva supraspinaalisen tason opioidireseptori. Reseptoria löytyy aivorungosta, amygdalasta, talamuksesta ja erityisesti PAG-RVM-akselilla. Selkäydintasolla n. 70 % kaikista opioidireseptoreista on  $\mu$ -reseptoreja, jossa ne ovat sijoittuneet n. 70 % presynaptisesti nosiseptoreihin ja n. 30 % postsynaptisesti interneuroneihin ja projektioneuroneihin. Opioidien aiheuttama  $\mu$ -reseptorin aktivaatio johtaa reseptorin G-proteiinin alayksiöiden dissosiaatioon ja edelleen neuraalisen aktiviteetin vaimenemiseen. (Besse, Lombard et al. 1990.)

### 3.3 Morfiini

$\mu$ -reseptorin agonisti morfiini on opioidiryhmän klassinen tyypilääkeaine. Vaikka muut opioidit ovat nykyään yhä enemmän korvaamassa sen kliinistä käyttöä, se on muodostunut oopiumpohjaisten analgeettien standardiksi, jonka analgeettiset vaikutukset ja sivuvaikutukset tunnetaan hyvin ja johon referenssilääkeaineena farmakologiassa muita opioideja usein verrataan (Solhi, Sanaei-Zadeh et al. 2016).

Morfiini on  $\mu$ -reseptorin täysagonisti ja sillä on myös heikko agonistinen vaikutus  $\kappa$ - ja  $\delta$ -reseptoreihin. Morfiini metaboloituu pääosin maksassa glukuronidaation kautta morfiini-3-glukuroniksi (M3G) ja morfiini-6-glukuroniksi (M6G). Metaboliiteista M6G on  $\mu$ -reseptorissa morfiinia aktiivisempi ja sitä pidetään merkittävänä tekijänä morfiinin kivun lievityksen kannalta. M3G ei ole  $\mu$ -reseptorissa aktiivinen ja sillä ei tiedetä olevan analgeettista vaikutusta. (De Gregori, De Gregori et al. 2012.)

Morfiini vaikuttaa spinaalitason nosiseptiivisessä radastossa sekä pre- että postsynaptisesti hiljentäen kipuviestejä ja tuottaen siten analgesiaa. Se hyperpolarisoi hermosoluja lisäämällä  $K^+$  pääsyä soluihin avaamalla kaliumkanavia, jolloin niiden reaktiivisuus depolarisoiville

impulsseille sekä postsynaptinen  $\text{Ca}^{2+}$  sisäänotto vaimenee. Morfiinin aikaansaama presynaptisten opioidireseptorien aktivaatio johtaa kalsiumkanavien salpaantumiseen ja estää siten suoraan kipuviestiä eksitoivien välittäjäaineiden, kuten substanssi P:n ja glutamaatin vapautumisen synapsirakoon. (Solhi, Sanaei-Zadeh et al. 2016.)

Supraspinaalisella tasolla morfiini sitoutuu GABAergisten neuroneiden  $\mu$ -reseptoreihin, jonka seurauksena laskevan radan serotonergiset neuronit aktivoituvat ja vaimentavat nosiseptiivisten afferenttien viestejä, tuottaen näin analgesian (Solhi, Sanaei-Zadeh et al. 2016).

Nosiseptiivisen signaalin tukahduttamisen lisäksi morfiini ja muut opioidit (ml. oksikodoni) aiheuttavat myös sedaatiota, joka heikentää henkilön kykyä tarkkailla kipua ja euforian tunnetta, tehden kivusta vähemmän epämiellyttävää. Tällä mekanismilla opioidit vähentävät kipuaistimuksen subjektiivista kokemusta. (Solhi, Sanaei-Zadeh et al. 2016.)

Morfiinin haittavaikutuksia on kuvattu kappaleessa 3.5 Opioidien haittavaikutukset.

### 3.4 Oksikodoni

Oksikodoni on vahva opioidinen analgeetti, jonka käyttö on yleistä vakavan ja keskivaikean akuutin kivun hoidossa, mm. perioperatiivisesti leikkauspotilailla. Sen käyttö verrattuna perinteisiin opioideihin kuten morfiiniin on runsasta ja kasvussa. Oksikodonin globaali kulutus kivun hoidossa ohitti morfiinin 2008. Suomessa oksikodoni on ollut käytetyin opioidinen analgeetti jo 1960-luvulta lähtien ja 2010-luvulla oksikodoni on vastannut 70–80 % suomalaisten kokonaisopioidikulutuksesta. (Kinnunen, Piirainen et al. 2019.)

Oksikodoni on puolisynteettinen ja melko selektiivinen  $\mu$ -reseptorin täysagonisti joka voi suuremmilla pitoisuuksilla sitoutua myös muihin opioidireseptoreihin (Kinnunen, Piirainen et al. 2019). Reseptoriin sitoutumisen seurauksena nosiseptiivisten välittäjäaineiden kuten substanssi P:n, kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP), dopamiinin, asetyylikoliinin ja noradrenaliinin vapautus vaimenee. Oksikodoni sulkee kalsiumkanavia ja avaa G-proteiinikytekeitä kaliumkanavia, joiden seurauksena aiheutuu neuroneiden hyperpolarisaatiota ja eksitoivien välittäjäaineiden vapautuminen vähenee. (McDonald, Lambert 2015.)

Pääasialliset oksikodonin vaikutuspaikat ovat keskushermostossa aivoissa ja selkäytimessä, kuten morfiinilla. Sillä voi kuitenkin olla analgesiaa tuottavia kohteita myös perifeerisessä hermostossa, erityisesti viskeraalista ja tulehduksellista kipua vastaan (Ruan, Mancuso et al. 2017).

Oksikodoni metaboloituu maksassa, etenkin CYP3A4/5 välitteisesti noroksikodoniksi (45 %) ja CYP2D6 välitteisesti oksimorfiiniksi (19 %). Päämetaboliitti noroksikodonilla on hyvin vähäinen antinosiseptiivinen potentiaali sen  $\mu$ -opioidireseptorin affiniteetin ja aktivointikyvyn ollessa vain 1:3 ja 1:5–10 oksikodonin vastaavista. Oksimorfiinin affiniteetti  $\mu$ -opioidireseptoriin on sen sijaan 10–45 kertainen ja aktivointikyky 8–30 kertainen suhteessa oksikodoniin. Molemmat metaboliitit metaboloituvat edelleen noroksimorfiiniksi jonka affiniteetti  $\mu$ -opioidireseptoriin on oksikodoniin nähden 2–4 kertainen ja aktivointikyky kaksinkertainen. (Kinnunen, Piirainen et al. 2019.)

Näiden oksikodonia potentimpien metaboliittien kyky läpäistä veri-aivoeste on kuitenkin oksikodoniin nähden hyvin vähäinen. Tämän, sekä niiden hyvin pienten plasmakonsentraatioiden vuoksi oksikodonin metaboliittien vaikutusta analgesiaan pidetäänkin kliinisesti merkityksettömänä. (Kinnunen, Piirainen et al. 2019.)

CYP-pohjaisesta metaboliasta johtuen oksikodonin puhdistuma on kuitenkin altis lääkeaineinteraktioille, joka on huomioitava potilailla, jotka käyttävät CYP3A inhibiittoreita/induktoreita ja CYP2D6 inhibiittoreita oksikodonin käytön aikana. Erityisesti lääkkeet, jotka vaikuttavat CYP3A4-entsyymiin aktiivisuuteen ovat kliinisesti merkittäviä. Ne voivat muuttaa hoidolliseksi suunniteltuja oksikodonin plasmakonsentraatioita perustavanlaatuisesti. CYP3A4 induktorit kuten rifampisiini ja karbamatsapiini vähentävät oksikodonin plasmakonsentraatiota nopeuttamalla oksikodonin metaboliaa ja vähentävät siten oksikodonin kipua lievittävää vaikutusta. CYP3A4 inhibiittorit (esim. vorikonatsoli) puolestaan lisäävät oksikodonin vaikutuksia hidastamalla sen metaboloitumista inaktiiviseksi. (Kinnunen, Piirainen et al. 2019.)

Opioidireseptorien agonistina oksikodonin kipua lievittävä vaikutukselle ei ole ylärajaa, vaan teho seuraa annoksen suuruutta. Sen sitoutumiskyky  $\mu$ -reseptoreihin on kuitenkin vain neljäskymmenesosa morfiinin sitoutumiskyvystä ja myös sen kyky aktivoida  $\mu$ -reseptoreita on heikompi kuin morfiinilla. (Olkkola, Kontinen et al. 2013.) Vielä ei olekaan täysin tiedossa millä mekanismeilla oksikodonilla saavutetaan vähintään yhtä tehokas analgesia kuin morfiinilla vastaavin annoksin. Yhtenä mahdollisena tekijänä pidetään oksikodonin tehokasta siirtymistä veriaivoesteen läpi aktiivisen kuljetusproteiinin toimesta ja siten sen korkeaa pitoisuutta juuri aivoissa. (Pergolizzi Jr, Seow-Choen et al. 2016.)

Verrattuna morfiiniin, merkittävimpinä eroina oksikodonin eduksi ovat mm. kaksi kertaa morfiinia parempi bioavailabiliteetti oraalisesti annosteltuna, vastaava vaikutuksen saavuttaminen pienemmällä annoksella, parempi teho viskeraaliseen kipuun, nopeampi

vaikutuksen alkamisaika, sekä vaikutuksen pidempi kesto (Olkkola, Kontinen et al. 2013; Kinnunen, Piirainen et al. 2019).

Oksikodoni poikkeaa morfiinista myös haittavaikutusten osalta edukseen mm. siten, että oksikodonin käytöstä aiheutuu potilaalle vähemmän painajaisunia ja hallusinaatioita. Oksikodoni vapauttaa kehossa merkittävästi vähemmän histamiinia, jonka vuoksi potilailla ilmenee kutinaa lievempänä ja harvemmin, sekä aiheutuu mahdollisesti vähemmän kardiovaskulaarista instabiliteettia, kuin morfiinin käytön yhteydessä (Pergolizzi Jr, Seow-Choen et al. 2016). Muilta osin oksikodonin haittavaikutusprofiili on hyvin yhtenevä morfiinin haittavaikutusprofiilin kanssa ja kuvattu kappaleessa 3.5 Opioidien haittavaikutukset.

Kaiken kaikkiaan oksikodonia pidetään vahvojen opioidien ryhmässä verrattain turvallisena, sekä tehokkaana lääkkeenä.

### **3.5 Opioidien haittavaikutukset**

Morfiinilla ja oksikodonilla, kuten kaikilla  $\mu$ -opioidireseptoriagonisteilla on tehokkaan analgeettisten vaikutustensa lisäksi myös merkittäviä haittavaikutuksia, jotka rajoittavat opioidien laajamittaista käyttöä kivun hoidossa.

Yleisimpiin opioidien haittavaikutuksiin kuuluvat ummetus (40–95 %), sekä pahoinvointi ja oksentelu (10–50 %). Muita tunnettuja opioideihin liitettäviä haittavaikutuksia ovat mm. sedaatio, kutina, virtsaumpi ja addiktio. (Imam, Kuo et al. 2018.) Tyypillisesti potilaat kokevat haittavaikutukset opioidihoidon alussa, tai annosta nostettaessa. Vaikutukset voivat jatkua myös kroonisen kivun hoitoon sovellettavilla ylläpitoannostuksilla (Benyamin, Trescot et al. 2008). Jatkuva opioidien käyttö johtaa usein myös niiden vasteen vaimenemiseen ja tätä kutsutaan toleranssiksi (opioid induced tolerance, OIT). Vaihtoehtoisesti toleranssi voidaan sivuuttaa nostamalla tarpeeksi lääkeaineen annostusta, jotta sama vaste säilytettäisiin. Opioiditoleranssin muodostuminen kestää muutamasta päivästä viikkoihin (Pasternak, Pan 2013).

Opioiditoleranssin lisäksi vahvojen opioidien jatkuvan annostuksen on havaittu tuottavan sentraalista herkistymistä (opioid induced hyperalgesia, OIH), jossa kivunsäätelyjärjestelmä herkistyy ja kipuherkkyys lisääntyy itsessään opioidien käytön myötä. Hyperalgesian syntyminen on aiemmin liitetty krooniseen kipuun, mutta sen on sitemmin havaittu ilmenevän myös leikkausten jälkeisen opioidein hoidetun akuutin kivun yhteydessä. OIH määritellään nosiseptiivisen sensitisointin tilaksi, joka aiheutuu opioidien käytöstä. Tällaisessa tilassa potilas, jonka kipua hoidetaan opioideilla, paradoksaalisesti herkistyykin kivulle. Tarkkaa



mekanismeja OIH:lle ei vielä tunneta. Mahdollisina mekanismeina pidetään mm. pitkäaikaista C-nosiseptoreiden synapsien aktivoitumista selkäytimen takajuuressa, glutamatergisen signaloinnin aktivoitumista, voimistunutta dynorfista signalointia, sekä laskevien ratojen aktivaatiota 5-HT<sub>3</sub> reseptorien välityksellä. (Benarroch 2012.) Opioidien indusoimaan hyperalgesiaan johtavat mekanismit ovat todennäköisesti monitekijäisiä, mutta tällä hetkellä päämekanismeina sen synnylle pidetään selkäytimessä ja ydinjatkeessa sijaitsevien kipusignaalin transmissioon ja modulaatioon vaikuttavien NMDA-reseptorien aktivaatiota (Miziara, Luiz Eduardo de Paula Gomes, Simoni et al. 2016).

Kaikkein vakavin opioidien lääkinnällisen käytön komplikaatio on hengityslama. Opioideja päihteinä käytävien osalta se on vallitseva opioidin yliannostuksesta johtuva kuolinsyy, mutta myös lääkinnällinen käyttö voi johtaa hengityslamaan. Hengityslama on opioideilla toteutetun akuutin kivun hoidon yleisin komplikaatio, kun opioidiannostuksen titraus ei ole tasapainossa. Riski hengityslamalle on kuitenkin oleellisesti pienempi kivun hoidossa, kuin se on opioidien väärinkäytössä. Tämä johtuu osin siitä, kipu itsessään toimii hengityskeskuksessa sen toimintaa inhiboivien opioidien antagonistina. (Olkkola, Kontinen et al. 2013.)

Opioidien määrääminen lisääntyvässä määrin kroonisen kivun hoitoon on johtanut lisäksi opioidien väärinkäytön, endokrinologisten haittavaikutuksien ja immunologisten haittavaikutusten ilmaantumiseen (Olkkola, Kontinen et al. 2013).

### **3.6 Opioidikriisi**

Opioidireseptoreihin sitoutuvia lääkkeitä määrätään yhä enemmän moniin erityyppisiin kroonisiin kiputiloihin. Opioidien hyödyntäminen akuutin kivun hoidossa ja saattohoidossa on yleisesti hyväksyttyä, mutta niiden krooninen käyttö muiden kuin syöpäpotilaiden hoidossa on osin ristiriitaista. Yksi merkittävimmistä syistä tähän on näiden lääkkeiden pidempiaikaisessa käytössä potentiaalisesti muodostuva psykologinen addiktio (Benyamin, Trescot et al. 2008). Oikein annosteltuna opioidit ovat osoittautuneet tehokkaiksi akuutin kivun hoidossa ja kivun palaamisen ehkäisemisessä pidempiaikaisten toipumisjaksojen yhteydessä. Näissä yhteyksissä lyhyt- ja pidempiaikaiset opioidiannostukset kuitenkin mahdollistavat pidempiaikaisen opioidien väärinkäytön ja edelleen addiktio syntymisen potilaille, joille määrätään opioideja reseptillä, sekä vaihtoehtoisesti henkilöille, joille potilas välittää reseptillä saamiensa lääkkeitä (Stoicea, Costa et al. 2019). Opioidien väärinkäytöstä päihteinä on lääkkeiden saatavuuden lisääntyessä tullut viime vuosikymmeninä kasvava ongelma ja tämä kansanterveydellinenkin epäkohta on alkanut rajoittaa niiden kliinistä käyttöä (Benyamin, Trescot et al. 2008).

Opioidit voivat aiheuttaa sekä fyysistä, että psyykkistä riippuvuutta. Fyysinen riippuvuus kuten toleranssikin, on seurausta keskushermoston taipumuksesta sopeutua muuttuneeseen tilanteeseen, eli neuroadaptaatiosta. Psyykkistä riippuvuutta kuvataan myös psykologisena addiktiona, tai vain addiktiona.

Addiktio voidaan määritellä krooniseksi ja uusiutuvaksi biopsykososiaaliseksi sairaudeksi, joka aiheutuu pitkittyneestä riippuvuudesta aiheuttavan aineen – kuten opioidin – käytöstä johtuvasta aivojen neurokemiallisista muutoksista. Opioidiperäiseen addiktioon liittyy heikentynyt kyky hallita lääkkeen käyttöä, pakonomainen käyttö, sekä himo lääkettä kohtaan. (Hammer, Dingel et al. 2013.)

Opioidikriisi, tai jopa opioidiepidemia on lähtöisin Yhdysvalloista, jossa opioidit alkoivat muodostua kansallisen terveyden ongelmaksi sen jälkeen, kun lääkeyhtiö Purdue Pharmedan toi oksikodoni-pohjaisen tuotteensa (OxyContin) markkinoille ja kasvatti aggressiivisesti sen myyntiä monin eri tavoin. Purdue Pharma lanseerasi OxyContinin myynnille bonusjärjestelmän tarkoituksena kasvattaa sille määrättyjen reseptien määrää. Tuotteen markkinointia varten mm. perustettiin tietokanta, joka sisälsi tiedot lääkäreiden lääkkeen määräyksen kehityssuunnista. Myynninedistämiskampanjat kuvailivat oksikodonin addiktoivan vaikutuksen riskiä merkityksettömäksi samalla kun OxyContinin myynnin kasvu jatkui eksponentiaalisena. OxyContinin vuotuinen myynti kasvoikin vuoden 1996 48 miljoonasta dollarista 1,1 miljardiin dollariin jo vuoteen 2000 mennessä. Vuonna 2004 Oxycontinista oli tullut jo Yhdysvaltojen merkittävin yksittäinen väärinkäytetty lääke. (Van Zee 2009.)

Eniten Yhdysvalloissa määrättyjä opioideja viime vuosikymmeninä ovat olleet hydrokodoni, oksikodoni, sekä morfiini. Näille helposti saatavilla oleville addiktoiville lääkkeille kehittynyt toleranssi on johtanut käyttäjät etsimään hinta-laatusuhteeltaan edullisempia vaihtoehtoja saavuttaakseen vastaavat vaikutukset. Reseptiopioidien käytön muodostuttua liian kalliiksi on käyttö suuntautunut heroiniin, sekä sittemmin yhä enenevässä määrin synteettisiin opioideihin kuten fentanyyliin. (Stoicea, Costa et al. 2019.)

Viimeisten 25 vuoden aikana opioidien väärinkäyttö, liiallinen määrääminen ja luvaton jakelu ovat jatkuneet Yhdysvalloissa villinä. On arvioitu, että vuonna 2015 noin 6 % Yhdysvaltojen 15–65-vuotiaista oli opioidien ongelmakäyttäjiä (Stoicea, Costa et al. 2019). Kiihtyvien opioidiperäisten yliannostukuolemien määräksi on Yhdysvalloissa raportoitu vuosina 1999, 2009 ja 2019 olleen 8050 (2,9 per 100 000), 20 422 (6,6 per 100 000) ja 49 860 (15,5 per 100 000) henkeä. Viimeisen vuosikymmenen aikana opioidikuolleisuuden kasvu on perustunut pääosin fentanyylin yliannostuksiin. (Abuse, National Institute on Drug 2021.)

Suomessa arvioidaan vuonna 2017 olleen 23 500–29 500 opioidien ongelmakäyttäjää, eli käytön johdosta vakavia sosiaalisia tai terveydellisiä haittoja kärsivää henkilöä. Väestöön suhteutettuna tämä tarkoittaa noin 0,68–0,86 %:a 15–65-vuotiaista suomalaisista. (Rönkä, Ollgren et al. 2020.)

## 4 Multimodaalinen analgesia

Nykyään akuutin kivun hoito on yhä enenevässä määrin multimodaalista analgesiaa. Multimodaalisessa analgiassa kivun hoitoon yhdistetään kahden tai useamman eri ryhmän analgeettisia lääkkeitä, jotka kohdistuvat samanaikaisesti kivun eri mekanismeihin. Lääkkeiden yhdistämisellä tavoitellaan niiden additiivisia tai jopa synergistisiä kipua lievittäviä vaikutuksia.

Multimodaalisen analgesian yleisenä tavoitteena on ollut ensisijaisesti vähentää tai jopa välttää vahvojen opioidien käyttöä ja säästyä niiden epätoivotuilta vaikutuksilta, kuten pahoinvoinnilta, oksentelulta, kutinalta, ummetukselta, opioiditoleranssilta, hyperalgesialta ja hengityslamalta. Myös opioidien pitkäkestoinen käyttö alkaa usein akuutin kivun opioidihoidolla ja on merkittävässä roolissa nykyisen opioidikriisin synnyssä

Kliinisessä käytössä analgesia tapahtuu nykyään yleensä opioidin ja potentiaalisen toisen lääkkeen (adjuvantin) yhdistelmänä, johon voidaan lisätä myös paikallinen kivunlievitysmuoto. Yhdistämällä akuutin kivun perioperatiiviseen hoitoon sopivia adjuvantteja pyritään vähentämään opioidien kulutusta postoperatiivisen akuutin kivun hoidon yhteydessä. Tavoitellut adjuvantit ovat lääkkeitä, jotka opioidien kanssa käytettynä tuottavat vaadittavan analgeettisen vaikutuksen vähemmällä opioidimäärällä, jolloin on mahdollista pienentää sivuvaikutushaittoja. Parhaimmillaan opioideilla ja adjuvanteilla voi olla saavutettavissa synerginen vaikutus, jolloin saavutettava analgeettinen kokonaisteho on suurempi kuin valmisteiden yhteenlasketut yksittäisvaikutukset.

Viimevuosina tällaisiksi potentiaalisiksi adjuvanteiksi on tunnistettu ketamiini ja deksmedetomidiini. Näiden adjuvanttien on useissa tutkimuksissa ja meta-analyyseissä todettu vähentävän potilaiden kipua ja opioiditarvetta leikkauksen jälkeisen akuutin kivun hoitoon yhdistettynä.

### 4.1 Deksmetomidiini

Deksmetomidiini on yleisesti eläinrauhotteena käytetyn medetomidiinin farmakologisesti aktiivinen stereoisomeeri, joka on tehokkain, selektiivisin ja spesifisin saatavilla oleva  $\alpha_2$ -adrenoseptorin täysagonisti. Deksmetomidiinin spesifiteetti  $\alpha_2$ -reseptoriin on yli 7-kertainen samankaltaisesti vaikuttavaan  $\alpha_2$ -agonisti klonidiiniin nähden. Sen  $\alpha_2:\alpha_1$ -reseptorien affiniteettien suhde on 1620:1, kun klodiniinilla vastaava on 220:1. (Panzer, Moitra et al. 2009.) Dexmedetomidiini saa aikaan analgesiaa, sedaatiota, sympatolyysia sekä anksiolyyssia. Sen virallisesti hyväksytty annostelureitti on laskimonsisäisesti aikuisille potilaille, mutta

poikkeuskäyttö muiden potilasryhmien ja muiden antamisreittien kautta, kuten nenän limakalvolle tai ihonalaisesti on viime vuosina yleistynyt. (Lodenus, Ebberyd et al. 2016.)

$\alpha$ 2-agonistina deksmedetomidiini vaikuttaa sekä keskus- että ääreishermostoon.  $\alpha$ 2-reseptorien tehtävänä on säädellä endogeenisten katekoliamiinien noradrenaliinin ja adrenaliinin vaikutuksia elimistössä.  $\alpha$ 2-reseptoreja löytyy ihmiseltä mm. aivoista, selkäytimestä, lisämunuaisista, sydäimestä, verisuonten sileästä lihaksesta, sekä perifeerisistä hermoista.

Deksmedetomidiinin analgeettisen vaikutuksen on käsitetty perustuvan erityisesti  $\alpha$ 2-reseptoriin sitoutumisella supraspinaalisesti ja selkäydintasolla.  $\alpha$ 2-agonistit tukahduttavat kipuviestin hyperpolarisoimalla selkäytimen takasarven interneuroneja, sekä estävät presynaptisesti pronosiseptiivisten välittäjäaineiden kuten substanssi P:n ja glutamaatin eritystä (Weerink, Struys, Michel M. R. F. et al. 2017). Deksmedetomidiinin on havaittu tuottavan antinosiseptiota myös keskushermoston ulkopuolisesti. Polvileikkausten yhteydessä nivelensisäisesti annosteltuna sen on todettu tehostavan leikkauksen jälkeistä analgesiaa vähemmällä sedatoivalla vaikutuksella kuin suonensisäisesti annosteltuna. Tämän perifeerisen vaikutuksen mekanismeiksi on arvioitu  $\alpha$ 2-reseptorien aktivaatiota, nosiseptiivisten C-säikeiden ja A $\delta$ -säikeiden johtavuuden heikentämistä, sekä enkefaliinin vapautumista paikallisesti. (Panzer, Moitra et al. 2009.)

Sedaatiota deksmedetomidiini tuottaa nykykäsityksen mukaan inhiboimalla  $\alpha$ 2-reseptorivälitteisesti aivorungon alueella sijaitsevan sinertävän aivotäplän (locus coeruleus, LC) noradrenergista toimintaa, jonka seurauksena GABAergisten neuronien aktiivisuus lisääntyy hypotalamuksen etuosassa. Vireilläoloa ylläpitävän vaikutuksen vähennyttyä tämä voidaan havaita EEG:lla luonnollisen kaltaisen nREM-unen syntymisenä. (NELSON, JUN et al. 2003.)

Deksmedetomidiinilla on 2-osainen jakautumismalli, jonka eliminaation puoliintumisaika on 2,0–2,5 tuntia. Jakautumisen puoliintumisaika on 6 minuuttia aiheuttaen kliinisesti nopean vaikutuksen alun (n. 15 minuutissa), mutta myös lyhyen vaikutuksen keston. Nopea jakaantuminen ja eliminaatio tekevät siitä infuusiossa helposti titrattavan lääkeaineen. Deksmedetomidiinin käy läpi suoran glukuronidaation ja CYP2A6 välitteisen metabolian ja se ei tuota aktiivisia tai toksisia metaboliitteja. Maksassa tapahtuvasta metaboliasta johtuen maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla deksmedetomidiinin vaikutusaika voi kuitenkin olla terveitä verrokkeja merkittävästi pidempi. (Panzer, Moitra et al. 2009.) Alle 1 % deksmedetomidiinista erittyy virtsaan muuttumattomana ja sen metaboliiteista 95 % erittyy virtsaan ja 4 % ulosteeseen (Weerink, Struys, Michel M. R. F. et al. 2017).

Deksmedetomidiniin olennaisimpina havaittuina haittavaikutuksina pidetään sen aiheuttamia hemodynaamisia muutoksia, joita ovat hidassykkeisyys, suuren annostuksen yhteydessä perifeerisesta vasokonstriktiosta johtuva kohonnut verenpaine, sekä toisaalta pienempien annostusten vasteena olevan sympatolyysin aiheuttama alhainen verenpaine (Weerink, Struys, Michel M. R. F. et al. 2017).

Deksmedetomidiniin yleisesti merkittävimpinä hyötyinä suhteessa muihin sedatiivisiin lääkeaineisiin ovat sen tuottama hengityskeskusta lamaamaton sedaatio, nopea vaste ja potilaiden helppo herätettävyyys toimenpiteiden yhteydessä (NELSON, JUN et al. 2003). Viime vuosina deksmedetomidiniin on myös havaittu olevan hyvin tehokas ja turvallinen adjuvantti osana akuutin kivun multimodaalista hoitoa morfiinin ja muiden opioidien parina.

## **4.2 Deksmedetomidini akuutin kivun hoidon adjuvanttina**

Deksmedetomidiniin käytöllä yhdessä opioidien kanssa on havaittu saavutettavan potilaille vähäisempiä leikkauksen jälkeisiä kipuja, vähemmän leikkauksen jälkeistä pahoinvointia ja oksentelua, sekä kokonaisuudessaan parempaa potilastyytyväisyyttä kuin pelkästään opioideja käyttäen. On havaittu, että käytettäessä deksmedetomidiniä osana multimodaalista kivunhoitoa opioidien adjuvanttina, on saavutettavissa yhtä tehokas tai tehokkaampi analgeettinen vaste jo merkittävästi pienemmin opioidimäärin, kuin pelkästään opioideihin pohjautuvalla lääkityksellä. Välitön opioidia säästävä vaikutus on hyödyllinen erityisesti potilaille, joilla on tunnistettu riski leikkauksen jälkeisiin hengitysvaikeuksiin, pahoinvointiin ja oksenteluun. (Weerink, Struys, Michel M. R. F. et al. 2017.)

Useat tutkimukset ja meta-analyysit ovatkin viime aikoina osoittaneet deksmedetomidiniin vähentävän kliinisesti merkittävällä tavalla opioidien tarvetta leikkauksen jälkeisen (postoperatiivisen) akuutin kivun hoidossa.

(Peng, Liu et al. 2015) ovat tuottaneet meta-analyysin, joka sisälsi seitsemän satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta aikuisilla kirurgisilla potilailla. Se osoitti postoperatiivisen opioiditarpeen vähentyneen pelkkää opioidia saaneeseen verrokkiryhmään nähden ensimmäisen vuorokauden aikana, kun deksmedetomidiniä annosteltiin laskimonsisäisesti yhdessä opioidin kanssa leikkauksenjälkeiseen kipuun.

Meta-analyysin yhteensä 427 potilasta käsittäneissä tutkimuksissa ensimmäisen postoperatiivisen vuorokauden aikana opioidien tarve väheni deksmedetomidiniä saaneilla potilailla morfiiniekvivalentteina mitattuna 7,1–30,7 mg. Keskimäärin tutkimuksissa havaittu

deksmedetomidiinin opioidia säästävä vaikutus verrokkiryhmiin nähden oli 32,0 %. (Peng, Liu et al. 2015.)

Vähentyneen opioidimäärän lisäksi meta-analyysin deksmedetomidiiniryhmissä potilaiden raportoima kivun intensiteetti oli kaikkina mitattuina ajanhetkinä (2, 4, 8 ja 24 tuntia leikkauksen jälkeen) merkittävästi vähäisempää verrattuna ryhmään, joka sai kivunlievitykseen ainoastaan opioideja. Opioideilla yhdessä deksmedetomidiinin kanssa hoidetuissa ryhmissä saavutetun tehokkaamman analgesian arvioitiin perustuvan deksmedetomidiinin vaikutukseen katekoliaamiinien vapautuksen säätelyssä, leikkauksesta ja anestesiasta aiheutuvan stressivasteen lieventymiseen, sekä analgeettisesti sen positivismiin synergistisiin vaikutuksiin opioidien kanssa. (Peng, Liu et al. 2015.)

Tutkimusten deksmedetomidiiniryhmissä oli raportoitu myös sivuvaikutusten kuten pahoinvoinnin, oksentelun ja kutinan olleen vähäisempää, sekä potilaiden tyytyväisyyden hoitoon olleen kokonaisuudessaan pelkkiä opioideja saaneita verrokkiryhmiä parempi. (Peng, Liu et al. 2015.)

(Liu, Liang et al. 2018) tuottivat kahdeksaan satunnaistettuun kontrolloituun tutkimukseen perustuvan meta-analyysin deksmedetomidiinin hyödyntämisestä laskimonsisäisesti neurokirurgisten aikuispotilaiden perioperatiivisessa akuutin kivun hoidossa. Tämän yhteensä 312 potilastapausta kattavan meta-analyysin tuloksena potilasryhmät, jotka saivat akuutin kivun hoitoon erittäin vahvaksi opioidiksi luokitellun fentanyylin lisäksi deksmedetomidiinia, tarvitsivat keskimäärin 32 % (128 mcg) vähemmän fentanyyliä verrattuna potilasrymiin, jotka saivat ainoastaan fentanyyliä. Myöskin tämän meta-analyysin tuloksena deksmedetomidiina saaneilla ryhmillä oli raportoitu tehokkaampi kivunlievitys. Lisäksi deksmedetomidiiniryhmillä havaittiin verrokkiryhmiään lyhyemmät ekstubaatioajat, sekä vähemmän opioideihin liitettyjä sivuvaikutuksia, kuten leikkauksen jälkeistä pahoinvointia, oksentelua ja lihasvärinää. Deksmetomidiiniin yleisesti liitetyt mahdolliset sivuvaikutukset kuten verenpaineen lasku ja sydämen hidasllyöntisyys eivät poikenneet tilastollisesti merkitsevästi vertailuryhmien välillä.

(Uusalo, Jätinvuori et al. 2019) tutkivat retrospektiivisesti matalan deksmedetomidiiniannoksen opioideja säästävää vaikutusta lonkan tekonivelleikkausten postoperatiivisessa akuutissa kivussa nenän limakalvolle annosteltuna. Nenän limakalvolle annostelemalla pyritään mm. välttämään laskimonsisäiseen annosteluun liitetyt deksmedetomidiinin hemodynaamiset sivuvaikutukset. Tässä 120 aikuispotilasta tutkimuksessa leikkauksen jälkeistä akuuttia kipua hoidettiin toisella ryhmällä antamalla potilaille opioidien lisäksi deksmedetomidiinia matalilla, keskimäärin 0,66 mcg/kg kerta-annoksilla nukutuksen yhteydessä. Verrokkiryhmän kivunhoito

suoritettiin perinteisti opioidein. Tutkimuksen tuloksena deksmedetomidinilla hoidetun ryhmän opioidikulutus ensimmäisen kahden leikkauksen jälkeisen vuorokauden aikana oli morfiiniekvivalentein mitattuna keskimäärin 15 % (26 mg) alhaisempi kuin kontrolliryhmällä. (Seppänen, Kuuskoski et al. 2021) puolestaan tutkivat retrospektiivisesti nenän limakalvolle annostellun deksmedetomidinin opioideja säästävää vaikutusta polven tekonivelleikkauksen postoperatiivisessa akuutissa kivussa edellistä tutkimusta suuremmalla deksmedetomidiniannoksella. 150 aikuispotilasta kattavassa tutkimuksessa puolet potilaista kattava ryhmä sai nukutuksen yhteydessä keskimäärin 1,3 mcg/kg kerta-annoksen, kun kontrolliryhmää hoidettiin konventionaalisesti. Tutkimus osoitti deksmedetomidinia saaneen ryhmän kahden ensimmäisen vuorokauden kokonaisopioidikulutuksen morfiiniekvivalentein mitattuna olleen keskimäärin 23 % (32 mg) pienempi kuin kontrolliryhmällä.

### 4.3 Ketamiini

Ketamiini on 1960 luvulla anestesiakäyttöön kehitetty fensykliinin johdos. Kehityksen tarkoituksena oli päästä eroon tämän muuten potentiaalisen anesteetin voimakkailta hallusinogeenisilta sivuvaikutuksilta. Vaikka tässä ei kaikilta osin onnistuttu, nousi ketamiini laajalti käytetyksi erityisesti sota-ajan anesteettina sen muiden ominaisuuksien vuoksi. Ketamiinin merkittävä etu kenttäolosuhteissa on mahdollisuus sen annosteluun hemodynaamisestikin epävakaille potilaille ja ilman muille anesteeteille tyypillistä hengityslaman riskiä potilaan spontaanin hengitys ja hengitysteiden suojaheijasteiden säilyessä ketamiinin antamisen yhteydessä. (Domino, Warner 2010.) Suomessa ketamiinin nykyiset viralliset käyttöaiheet ovat yleisanestesia ainoana anesteettina tai multimodaalisesti hyödynnettynä, ensiaputilanteiden analgesiassa ja anestesiassa, sekä regionaalisen ja paikallispuudutuksen lisälääkityksenä. Ketamiini on varsin monikäyttöiseksi havaittu lääke ja sitä käytetään lisäksi mm. antidepressanttina terapiaresistentin masennuksen hoidossa, pitkittyneeseen lääkeresistenttiin status epileptikukseen, sekä kroonisten kiputilojen hoitoon.

Ketamiinin vaikutus on annosvasteinen. Suuremmilla annoksilla se tuottaa sekä anestesiaa, että analgesiaa ja pienemmillä nk. subanesteetisilla annoksilla se toimii keskushermostossa NMDA-reseptoriin vaikuttavana analgeettina ja on sellaisena varsin potentti lääkeaine akuutin kivun hoidossa. Ketamiinin pääasiallinen vaikutusmekanismi on sen toimiminen aivojen ja selkäytimen NMDA-reseptorien kilpailemattomana antagonistina tuottaen analgesiaa, anestesiaa ja psykosensorisia vaikutuksia. Vastakohtana useimmille muille anesteeteille



ketamiinin osalta GABA-reseptorit eivät liity sen tuottamaan anestesiaan tai analgesiaan. Ketamiinilla ei ole affiniteettia aivojen GABA-reseptoreihin subanesteettisin annoksin. Sillä ei myöskään ole affiniteettia selkäytimessä kivunlievitykseen osallistuviin GABA-reseptoreihin analgeettisin annoksin. (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016.)

Ketamiinilla on kaksi optista isomeeria: S(+)-ketamiini ja R(-)-ketamiini. Raseemisessa seoksessa molempia stereoisomeereja on yhtä paljon ja se on ketamiinin perinteisesti käytetty muoto. Raseemisesta seoksesta on kuitenkin onnistuttu eristämään S-enantiomeeri (S-ketamiini, esketamiini), jolloin sitä on voitu alkaa käyttämään lääkkeenä myös puhtaana S-ketamiinina. S-enantiomeerin on havaittu olevan analgesiasta ja anestesiasta pääasiassa vastaava enantiomeeri ja sen affiniteetti NMDA-reseptoriin on 3–4 kertainen R-enantiomeerin affiniteettiin nähden. S-ketamiinia pidetäänkin noin kaksi kertaa raseemista ketamiinia tehokkaampana analgeettina, sekä anesteettina ja sillä voidaan saavuttaa hoidollisesti sama vaste noin puolella perinteisen raseemisen ketamiinin tarvitsemasta pitoisuudesta. S-ketamiinin puolet pienemmällä annoskoolla on merkittävä rooli sen positiivisemmän haittavaikutusprofiilin kannalta. (Sinner, Graf 2008.)

Pääasiallisena ketamiinin vaikutusmekanismina pidetään sen NMDA-reseptorin antagonismia. Sitoutumalla NMDA-reseptoriin se tuottaa analgesiaa, mutta lisäksi myös muita sentraalisia vaikutuksia kuten anestesiaa, amnesiaa, antidepressiota, sekä mahdollisia neuroprotektiivisiä vaikutuksia. Jälkimmäisten merkitys on vielä selvittämättä (Choudhury et al. 2021).

Ketamiini on NMDA-reseptorin kilpailematon antagonisti ja sen vaikutus edellyttää reseptorin aiempaa aktivaatiota ja ionikanavan avautumista. Ketamiinin NMDA-reseptoria inhiboiva vaikutus voi tapahtua kolmella eri tavalla: Sitoutumalla avautuneeseen ionikanavaan ja vähentäen siten kanavan aukioloaikaa  $Ca^{2+}$  virtaukselle, sitoutumalla NMDA-reseptorin hydrofobiseen domeeniin vähentäen kanavan avautumisfrekvenssiä, tai toimien NMDA-reseptorin allosteerisena antagonistina. (Kreutzwiser, Tawfic 2019.)

Ketamiinin estäessä NMDA-reseptorin toimintaa ja vähentäen siten  $Ca^{2+}$  -ionien soluun virtaamista, estää se näin kipusignaalien välittymistä ja sentraalisen herkistymisen kehittymistä keskushermostossa. Ketamiinin NMDA -reseptoreita salpaavan vaikutuksen myötä on siten mahdollista vähentää myös akuutin kivun kroonistumista. (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016.)

NMDA-reseptorin kilpailemattoman antagonismin lisäksi ketamiinin on todettu tuottavan analgesiaa myös muiden mekanismien välityksellä. Osa ketamiinin tuottamasta analgesiasta tapahtuu  $\mu$ -,  $\delta$ -, ja  $\kappa$ - opioidireseptoreiden agonismila. NMDA-reseptorien affiniteettisuhteita

mukaillen S-ketamiinin affiniteetti on myös opioidireseptoreihin (noin 2–4 kertaaisesti) R-ketamiinia suurempi (Sinner, Graf 2008). Ketamiinin moninaisia vaikutusmekanismeja kuvaavasti sen antidepressanttiset vaikutukset on saatu estettyä opioidiantagonisti naltreksonilla (Heifets et al. 2021), mutta analgesiavaikutusta naltreksoni ei estänyt (Mikkelsen et al. 1999).

Ketamiinin on havaittu mahdollistavan kivun lievitystä myös aktivoimalla selkäytimen laskevia inhibitorisia ratoja ja indusoiden näin endogeenisen kivun modulaation spinaalitasolla. Laskevat inhibitoriset radat hillitsevät nosiseptiivisten signaalien välitystä projektioneuroneille. (Jonkman, Dahan et al. 2017.)

Ketamiini metaboloituu pääasiassa maksassa sytokromi P450 entsyymien CYP3A4, sekä vähemmässä määrin CYP2B6 ja CYP2C9 katalysoimana norketamiiniksi. Norketamiinia pidetään ketamiinin merkittävimpana metaboliittina. Se on myös biologisesti aktiivinen metaboliitti joka metaboloituu edelleen 6-hydroksinorketamiiniksi. (Sinner, Graf 2008.) Norketamiinin analgeettisen potentiaalin ollessa kuitenkin vain noin viidenneksestä kolmannekseen kanta-aineensa potentiaalista, ei sillä mielletä olevan kliinistä merkitystä ketamiinin akuutissa tai kroonisessa antinoseptiossa. Kuitenkin annostellessa ketamiinia oraalisesti voi myös norketamiinin analgeettinen vaikutus olla jossain määrin merkittävä. Metaboliitit eritetään glukuronidaation jälkeen sappeen ja virtsaan. (Fanta et al. 2015; Jonkman, Dahan et al. 2017.)

Ketamiinin metabolian perustuessa vahvasti CYP3A4 entsyymien aktiivisuuteen absorptiossa ja eliminaatiossa, on se erityisen altis CYP3A4 inhibiittorien kuten klaritromysiinin ja greippimehun ketamiinin plasmapitoisuutta merkittävästikin nostavalle vaikutukselle varsinkin ketamiinin oraaliossa annostuksessa (Sinner, Graf 2008; Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016).

Ketamiinin oraalisen annostuksen hyötyosuus on maksan ja suoliston ensikierron metabolian vuoksi vain 8–24 %. Ketamiinia annostellaankin yleisesti laskimonsisäisesti, jolloin se lipofiilisenä yhdisteenä ylittää nopeasti veriaivoesteen ja ensimmäiset vaikutukset alkavat jo sekunneissa (Sinner, Graf 2008). Keskushermostosta se jakautuu edelleen nopeasti muihin kudoksiin. Ketamiinin  $\alpha$ -puoliintumisaika on 2–4 minuuttia  $\beta$ -puoliintumisaika 2–4 tuntia. Muita mahdollisia annostelureittejä biologisine hyötyosuuksineen ovat esimerkiksi intramuskulaarinen (93 %), intranasaalinen (45 %), sublinguaalinen (24–30 %) ja rektaalinen (30 %) annostelu. (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016.)

Ketamiinilla on hyvin leveä terapeuttinen ikkuna. Sen sympaattista hermostoa aktivoivan vaikutuksen myötä nouseva verenpaine ja syke, sekä hengitysrefleksien ylläpito tekevät kuolemaan johtavasta yliannostuksesta hyvin epätodennäköisen. Potilaita on todettu toipuneen yli 10 kertaa normaaliannoksia suuremmista annoksista ja eläimillä tutkittu letaali annos (LD50) on ollut 100 kertaa suurempi kuin ihmisille keskimäärin annostellaan laskimonsisäisesti. (Sinner, Graf 2008.)

Ketamiinin tunnetuin haittavaikutus on sen annosriippuvaisesti aiheuttamat psykotomimeettiset vaikutukset, kuten hallusinaatiot, paranoia, skitsofreeniset oireet, paniikkikohtaukset, delirium ja psykoosi. Nämä haittavaikutukset voivat esiintyä lääkkeen antamisen yhteydessä mutta hävitä nopeasti hoidon päätyttyä. (Sinner, Graf 2008; Domino, Warner 2010.) Haittavaikutusten ilmaantumisesta voidaan ehkäistä yhdistämällä hoitoon sedatiivia, hypnoottia tai  $\alpha$ 2-agonistia, kuten bentsodiatsepiinia, propofolia tai deksmedetomidiniä. Pienemmillä, kuten analgeettisilla annoksilla psykotomimeettiset haittavaikutukset eivät kuitenkaan ole yleisiä (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016) ja ne ovat tarvittaessa hoidettavissa laskimonsisäisesti annostellulla bentsodiatsepiinilla (Brinck, Virtanen et al. 2021). Muita ketamiinin havaittuja annosvasteisia haittavaikutuksia ovat mm. kognitiiviset häiriöt, pahoinvointi ja oksentelu, lisääntynyt syljeneritys, korkea verenpaine, kiihtyneet refleksit ja lihasten hypertonus (Jonkman, Dahan et al. 2017).

Ketamiinin ollessa myös annosvasteisesti hallusinogeeninen ja euforiaa tuottava aine, on se myös potentiaalisesti päihtymistarkoituksiin väärinkäytettävä lääke (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016). Suomessa ketamiinin päihdekäyttö ei ole ollut ongelma ja globaalisti lähinnä Itä- ja Etelä-Aasiassa se on ollut suosittu huumausaine suurilla annoksilla tavoiteltujen aistiharhojen ja dissosiaatiokokemusten takia. Euroopan maista Iso-Britanniassa ketamiinia on käytetty jonkin verran myös päihtymistarkoituksiin. (Morgan et al. 2012, United Nations Office on Drug Control 2021.)

#### **4.4 Ketamiini akuutin kivun hoidon adjuvanttina**

Deksmedetomidiniin lisäksi myös soveltamalla matala-annosteisesti ketamiinia opioidien adjuvanttina on havaittu saavutettavan parempi leikkausten jälkeinen potilastyytyväisyys, kuin pelkästään opioideja kivunhoitoon käyttämällä. Ketamiinin yhteisannostelulla opioidien kanssa on saavutettu kliinisesti merkittäviä vähennyksiä opioidien tarpeessa. (Brinck, Virtanen et al. 2021.) Jossain tutkimusasetelmissa on havaittu myös vähemmän leikkauksen jälkeistä pahoinvointia ja oksentelua, kuitenkin samalla tai jossain määrin paremmallakin analgeettisella

teholla kuin pelkästään opioidien varassa olevassa kivunhoidossa. (Brinck, Virtanen et al. 2021.)

Matala-annoksiseksi ketamiiniksi määritellään lihaksensisäinen alle 2 mg bolusannos potilaan painokiloa kohden, tai vastaavasti 1 mg/kg bolusannos laskimonsisäisesti. Myös jatkuva laskimonsisäinen alle 1,2 mg/kg/h infuusio käsitetään ketamiinin matala-annoksena hyödyntämisenä. Tavallisesti sopivana analgeettisena laskimonsisäisenä annostuksena voidaan pitää 0,1–0,25 mg/kg bolusannosta ja tätä seuraavaa 0,2–1,0 mg/kg/h laskimoinfuusiota. (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016.)

Ketamiinin hyödyntämisestä adjuvanttina em. annoksin potilaiden akuutin leikkauksenjälkeisen kivun ja kumulatiivisen opioidikulutuksen näkökulmasta on julkaistu viime vuosina useita tutkimuksia. Yksittäiset tutkimukset ovat kuitenkin jakautuneet ketamiinin raseemisen seoksen ja S-ketamiinin vaikutusten tutkimiseen. Tutkimukset ovat myöskin näissä alalajeissaankin olleet hyvin heterogeenisiä leikkaustyyppin, ketamiinin antamisreitien, annoksen koon, annosten perioperatiivisten ajankohtien ja annostuksen keston vaihdellessa merkittävästi eri tutkimusten välillä. Lisäksi kun tutkimusten potilasmäärät ovat olleet usein pieniä, on luotettavien meta-analyysien tuottaminen ketamiinin hyödyllisyydestä ollut haastavaa.

(Jouguelet-Lacoste, La Colla et al. 2015) koostivat kirjallisuuskatsauksen matala-annoksisen ketamiinin hyödyntämisestä opioidien adjuvanttina akuutin perioperatiivisen kivun hoidossa. Katsauksessa kartoitettiin tutkimustuloksia erityisesti laskimonsisäisen matala-annoksisen ketamiinin kipua ja opioidien kulutusta vähentävää vaikutusta perioperatiivisen kivun hoidossa kaikkiaan 5 meta-analyysin ja 39 kliinisen tutkimuksen osalta. Lisäksi selvitettiin ketamiinin käytöstä mahdollisesti aiheutuvia komplikaatioita, sekä pitkäaikaisia analgeettisia vaikutuksia. Yhteensä 2 482 potilastapausta käsittäneissä tutkimuksissa adjuvanttiryhmiä hoidettiin opioidien lisäksi ketamiinilla, vertailuryhmän saadessa vain opioideja. Kirjallisuuskatsauksen tuloksena matala-annoksinen ketamiini vähensi tutkimuksissa morfiinin kulutusta noin 40 %:lla ja vähensi myös merkittävästi potilaiden raportoimaa kipua, joskin viimeksi mainitut löydökset eivät olleet tutkimusasetelmien heterogeenisyyden vuoksi yhtä selviä. Lisäksi tuktijaryhmä havaitsi, että annostelemalla ketamiinia laskimonsisäisesti intra- ja postoperatiivisesti, oli adjuvanttia saaneiden potilaiden jäännöskivut vielä kuusi kuukauttakin leikkausten jälkeen verrokkiryhmiään merkittävästi matalammat. Tutkimuksissa ei myöskään ollut havaittu ketamiinin aiheuttamia merkittäviä komplikaatioita 48 tunnin kuluessa operaatioista.

(Assouline, Tramèr et al. 2016) tuottivat 19 satunnaistettuun kontrolloituun tutkimukseen perustuvan meta-analyysin, jossa tutkittiin ketamiinin vaikutusta akuutin postoperatiivisen

kivun hoidossa ketamiinin ja opioidin yhteisannostelulla PCA-laitteen (patient controlled analgesia) avulla, jolloin potilas voi itse annostella kipulääkitystä kiputasojensa mukaisesti. Verrokkiryhmien PCA-laitteessa oli ainoastaan opioideja. Tutkimukset sisälsivät yhteensä 1 349 aikuispotilasta ja 104 lapsipotilasta. Ensisijaisina tutkimuskohteina olivat potilaiden kumulatiivinen morfiinin kulutus ja kivun intensiteetti mitattuna 24 tuntia leikkauksen jälkeen, postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu, respiratoriset komplikaatiot, sekä mahdolliset hallusinaatiot. Meta-analyysin kumulatiivista morfiinin kulutusta 24 tunnin ajan mitanneissa seitsemässä yhteensä 495 aikuispotilasta käsittäneessä tutkimuksessa morfiinin keskimääräinen kulutus oli koeryhmissä noin 36 % verrokkiryhmiään vähäisempää. Myös koeryhmien raportoima kivun intensiteetti oli merkittävästi vähäisempi niissä meta-analyysin tutkimuksissa, jotka mittasivat kipua 24 tuntia leikkauksen jälkeen. Meta-analyysin mukaan leikkauksen jälkeinen riski pahoinvointiin ja oksenteluun oli merkittävästi pienempi ketamiinia saaneella ryhmällä, kuin verrokkiryhmällä. Ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa potilaiden respiratoristen komplikaatioiden tai hallusinaatioiden osalta.

Edeltävät meta-analyysit ja katsaukset osoittavat toistetuksi ketamiinin merkittävän roolin multimodaalisessa analgesiassa sekä tehokkaamman kivun lievityksen, että sen opioideja säästävän vaikutuksen osalta. Niiden kattamien tutkimusten heterogeenisyyden vuoksi on kuitenkin haastavaa määritellä mitkä nimenomaiset kirurgiset potilasryhmät hyötyisivät erityisesti ketamiinista adjuvanttina, tai mikä olisi optimaalinen annos ja annosteluajankohta akuutin operatiivisen kivun hoidossa.

(Miziara, Luiz Eduardo de Paula Gomes, Simoni et al. 2016) tutkivat satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa leikkauksen aikaisen laskimonsisäisesti annostellun S-ketamiinin vaikutuksia leikkauksen jälkeiseen kipuun ja morfiinin kulutukseen. 42 laparoskooppisessa sappirakonpoistoleikkauksessa ollutta potilasta kattaneessa tutkimuksessa potilailla oli remifentaniililla ja propofolilla laskimonsisäisesti tavoiteohjatulla infuusiolla (TCI) tuotettu anestesia. Tämän lisäksi koeryhmälle annosteltiin leikkauksen ajan S-ketamiina 0,3 mg/kg/h ja plaseboryhmälle tämän sijaan suolaliuosta vastaavasti. Postoperatiivisesti molempien ryhmien kivunhoito suoritettiin morfiinilla. Tutkimuksessa havaittiin S-ketamiinia saaneen ryhmän kokeman kivun olleen merkittävästi pienempi kaikkina mittaushetkinä kuin plaseboryhmällä. Tutkimuksessa mitattiin ryhmien kumulatiivista postoperatiivista morfiinin kulutusta 12 h ajan leikkauksesta, jolloin S-ketamiinia saaneen ryhmän morfiinin kulutus oli 31 % verrokkiryhmää alhaisempi. Lisäksi koeryhmän intraoperatiiviseen anestesiaan tarvittavat remifentaniilin ja propofolin tarpeet olivat keskimäärin 19 % ja 15 % pienemmät kuin verrokkiryhmässä.

Ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa sivuvaikutusten kuten pahoinvoinnin, hallusinaatioiden tai agitaation osalta. Useiden kokeellisten ja kliinisten tutkimusten mukaan lyhytvaikutteisten voimakkaiden opioidien kuten remifentaniilin jatkuvan infuusioannostelun on todettu johtavan nopeaan opioiditoleranssiin ja selkäytimen takajuuren NMDA aktivaation kautta sentraalisen herkistymiseen, eli opioidien indusoimaan hyperalgesiaan (OIH). Ryhmä pohti S-ketamiinin myönteisen vaikutuksen tutkimuksessa pohjautuneen osittain juuri sen NMDA antagonismin estämään herkistymiseen, sekä jo intraoperatiivisesti vähentyneeseen remifentaniilin tarpeeseen.

Yhtenä aihealueen viimeisimmistä julkaisuista (Brinck, Virtanen et al. 2021) tutkittiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa leikkauksen jälkeisen vakavan akuutin kivun hoitoon lisätyn S-ketamiini-adjuvantin merkitystä opioidien kulutukseen elektiivisten lannerangan fuusioleikkausten yhteydessä. Tutkimuksessa 100 aikuispotilasta jaettiin satunnaistettuna 4 ryhmään, joissa yleisanestesiassa tehdyn leikkauksen jälkeinen kivunlievitys tapahtui laskimonsisäisesti PCA-laitteella. Verrokkiryhmän analgesia koostui PCA:lla annostelluista 1 mg oksikodoniannoksista, kun koeryhmät saivat oksikodoniannoksen lisäksi S-ketamiinia sokkoutetun interventioryhmänsä mukaisesti joko 0,25 mg, 0,50 mg tai 0,75 mg. S-ketamiiniryhmien interventiota jatkettiin ensimmäisen 24 tunnin ajan, jonka jälkeen kivunhoitoa jatkettiin kaikissa ryhmissä vain oksikodonilla. Tutkijat havaitsivat merkittävän eron opioidien kulutuksessa erityisesti suurimman (0,75 mg) ketamiiniannoksen ryhmässä. Ryhmällä oli verrokkiryhmään nähden 24 h leikkauksesta mitattuna 25 % vähäisempi, 48 h leikkauksesta 34 % vähäisempi ja 72 h kuluttua leikkauksesta 36 % vähäisempi oksikodonin kulutus. Pienempien S-ketamiiniannosten ryhmissä S-ketamiinin oksikodonia säästävä vaikutus oli merkittävästi pienempi. Tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkittävää eroa ryhmien kokemien kivun määrien suhteen. Myös pahoinvoinnin, oksentelun, kutinan, epämiellyttävien unien ja muiden sivuvaikutusten suhteen ryhmät olivat keskenään yhtenevät.

## 5 Pohdinta

Opioidit ovat globaalisti vakavassa akuutissa kivunhoidossa eniten käytettyjä lääkkeitä. Ne ovat akuutin kivun hoidon tärkein lääkeryhmä niiden suoran annosvasteisen tehonsa ja vaihtoehtoisiin hoitomalleihin edullisemmän haittavaikutusprofiilinsa vuoksi. Potentiaalisesti opioideja suoraan korvaavia yksittäisiä lääkeaineita ole tutkimuksissa noussut esiin. Kuitenkin erityisesti Yhdysvalloissa viime vuosikymmenten vapaamuotoinen ja liiallinen opioidireseptien määrääminen mm. kroonisen kivun hoitoon on johtanut vakaviin opioidiriippuvuuksien syntyyn ja opioidien ongelmakäyttöön aina sen kriisiytymiseen asti. Vuonna 2019 useampi kuin joka seitsemätuhannes ihminen raportoitiin kuolleen Yhdysvalloissa opioidien väärinkäytön seurauksena. Kuolinluvut ovat silti vain jäävuoren huippu ongelmakäytön todellisesta laajuudesta ja sen kokonaisvaikutuksia yksilöille, heidän läheisilleen ja yhteiskunnalle.

Nyttemmin uusien riippuvuuksien syntymistä on pyritty vähentämään opioidien käyttöä kroonisen kivun hoidossa, mutta myös suunnitelmallisemmalla hyödyntämisellä akuutin kivun hoidon yhteydessä.

Opioidien hankalan kokonaan korvattavuuden vuoksi niiden annosmääriä on pyritty vähentämään hyödyntämällä multimodaalista analgesiaa. Viime vuosien kliiniset tutkimukset ovatkin selvästi osoittaneet, että yhdistämällä akuutin kivun hoitoon opioidien lisäksi adjuvanttina joko deksmedetomidiniä tai ketamiinia, saavutetaan potilaiden kivun hoidossa vastaava, tai jopa parempi teho kuin pelkin opioidein, mutta oleellisesti pienemmillä opioidimäärillä. Tutkimuksissa on suonen sisäisesti leikkauksen aikana ja sen jälkeen annostellulla deksmedetomidinilla ja ketamiinilla saavutettu leikkauksen jälkeisten päivien noin 30–40 % säästö opioidien kumulatiivisessa kulutuksessa kivun hoidon laadusta tinkimättä. Opioidien säästö vähentää riskiä opioiditoleranssin ja opioidiriippuvuuden synnyntyille, mutta se vähentää myös merkittävästi opioidien akuuttien sivuvaikutusten ilmaantumista. Yksi mielenkiintoisimmista adjuvanttien, erityisesti ketamiinin, tutkimuksissa raportoiduista vaikutuksista akuutin kivun aikaisessa hoidossa oli kuitenkin niiden kyky vaikuttaa vaikeissa leikkauksissa olleiden potilaiden jäännöskipuja vähentävästi vielä 6 kk leikkausten jälkeen.

Adjuvanttien optimaalisia annosmääriä erityyppisten leikkausten yhteydessä eivät kuitenkaan vielä tällä hetkellä tiedetä ja lisätutkimukset sen osalta ovat tarpeen adjuvanttien vakiinnuttamiseksi osaksi akuutin kivun hoidon käytäntöä. Tulevaisuudessa tarvittaisiin myös

tutkimuksia, jossa deksmedetomidiinia ja ketamiinia hyödynnetään multimodaalisessa analgesiassa yhdessä jo turvallisiksi ja tehokkaiksi todennettuja annosmääriä soveltaen.



## Lähteet

- ABUSE, NATIONAL INSTITUTE ON DRUG, Overdose Death Rates. Available: <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/trends-statistics/overdose-death-rates> [Jul 5, 2021].
- AL-HASANI, R. and BRUCHAS, M.R., 2011. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology (Philadelphia); Anesthesiology*, 115(6), pp. 1363-1381.
- ASSOULINE, B., TRAMÈR, M.,R., KREIENBÜHL, L. and ELIA, N., 2016. Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Pain (Amsterdam); Pain*, 157(12), pp. 2854-2864.
- BATTAGLIA, A.A., 2016. An Introduction to Pain and Its Relation to Nervous System Disorders. New York: John Wiley & Sons, Incorporated.
- BENARROCH, E.E., 2006. Pain-autonomic interactions. *Neurological sciences; Neurol Sci*, 27, pp. s130-s133.
- BENARROCH, E.E., 2012. Endogenous opioid systems: Current concepts and clinical correlations. *Neurology; Neurology*, 79(8), pp. 807-814.
- BENYAMIN, R., TRESOT, A.M., DATTA, S., BUENAVENTURA, R., ADLAKA, R., SEHGAL, N., GLASER, S.E. and VALLEJO, R., 2008. Opioid complications and side effects. *Pain physician*, 11(2 Suppl), pp. S105-S120.
- BESSE, D., LOMBARD, M.C., ZAJAC, J.M., ROQUES, B.P. and BESSON, J.M., 1990. Pre- and postsynaptic distribution of  $\mu$ ,  $\delta$  and  $\kappa$  opioid receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain research; Brain Res*, 521(1), pp. 15-22.
- BRINCK, E.C.V., VIRTANEN, T., MÄKELÄ, S., SOINI, V., HYNINEN, V., MULO, J., SAVOLAINEN, U., RANTAKOKKO, J., MAISNIEMI, K., LIUKAS, A., OLKKOLA, K.T., KONTINEN, V., TARKKILA, P., PELTONIEMI, M. and SAARI, T.I., 2021. S-ketamine in patient-controlled analgesia reduces opioid consumption in a dose-dependent manner after major lumbar fusion surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *PloS one*, 16(6), pp. 1-13.
- BURNSTOCK, G., 1990. Noradrenaline and ATP as cotransmitters in sympathetic nerves. *Neurochemistry international; Neurochem Int*, 17(2), pp. 357-368.
- CHOUDHURY, D. et al. 2021. Ketamine: Neuroprotective or Neurotoxic? *Frontiers in neuroscience*. pp. 672526–672526.
- COTECCHIA, S., 2010. *Constitutive Activity and Inverse Agonism at the  $\alpha$  1a and  $\alpha$  1b Adrenergic Receptor Subtypes*. Elsevier Science & Technology. pp.123–138.
- DE GREGORI, S., DE GREGORI, M., RANZANI, G.N., ALLEGRI, M., MINELLA, C. and REGAZZI, M., 2012. Morphine metabolism, transport and brain disposition. *Metabolic brain disease; Metab Brain Dis*, 27(1), pp. 1-5.
- DOMINO, E.F. and WARNER, D.S., 2010. Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology (Philadelphia)*, 113(3), pp. 678-684.
- FANTA, S. et al. (2015) Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing. *European journal of clinical pharmacology*, 71(4), pp. 441–447.
- GEBHART, G.F., 2004. Descending modulation of pain. *Neuroscience and biobehavioral reviews; Neurosci Biobehav Rev*, 27(8), pp. 729-737.

- HAMMER, R., DINGEL, M., OSTERGREN, J., PARTRIDGE, B., MCCORMICK, J. and KOENIG, B.A., 2013. Addiction: Current Criticism of the Brain Disease Paradigm. *AJOB Neuroscience*, 4(3), pp. 27-32.
- HEIFETS, B. D. et al. 2021. Unraveling the opioid actions of S-ketamine and R-ketamine: comment on Bonaventura et al. *Molecular psychiatry*, 26(11), pp. 6104–6106.
- IMAM, M.Z., KUO, A., GHASSABIAN, S. and SMITH, M.T., 2018. Progress in understanding mechanisms of opioid-induced gastrointestinal adverse effects and respiratory depression. *Neuropharmacology; Neuropharmacology*, 131, pp. 238-255.
- JONKMAN, K., DAHAN, A., VAN DE DONK, T., AARTS, L., NIESTERS, M. and VAN VELZEN, M., 2017. Ketamine for pain [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000 research; F1000Res*, 6, pp. 1711.
- JOUGUELET-LACOSTE, J., LA COLLA, L., SCHILLING, D. and CHELLY, J.E., 2015. The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature. *Pain medicine (Malden, Mass.); Pain Med*, 16(2), pp. 383-403.
- JULIUS, D. and BASBAUM, A.I., 2001. Molecular mechanisms of nociception. *Nature (London); Nature*, 413(6852), pp. 203-210.
- KINNUNEN, M., PIIRAINEN, P., KOKKI, H., LAMMI, P. and KOKKI, M., 2019. Updated Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone. *Clinical pharmacokinetics*, 58(6), pp. 705-725.
- KREUTZWISER, D. and TAWFIC, Q.A., 2019. Expanding Role of NMDA Receptor Antagonists in the Management of Pain. *CNS drugs; CNS Drugs*, 33(4), pp. 347-374.
- LE MERRER, J., BECKER, J.A.J., BEFORT, K. and KIEFFER, B.L., 2009. Reward Processing by the Opioid System in the Brain. *Physiological Reviews; Physiol Rev*, 89(4), pp. 1379-1412.
- LEE, M.C., WANIGASEKERA, V. and TRACEY, I., 2014. Imaging opioid analgesia in the human brain and its potential relevance for understanding opioid use in chronic pain. *Neuropharmacology; Neuropharmacology*, 84(100), pp. 123-130.
- LIU, Y., LIANG, F., LIU, X., SHAO, X., JIANG, N. and GAN, X., 2018. Dexmedetomidine Reduces Perioperative Opioid Consumption and Postoperative Pain Intensity in Neurosurgery: A Meta-analysis. *Journal of neurosurgical anesthesiology; J Neurosurg Anesthesiol*, 30(2), pp. 146-155.
- LODENIUS, Å, EBBERYD, A., HÅRDEMARK CEDBORG, A., HAGEL, E., MKRITCHIAN, S., CHRISTENSSON, E., ULLMAN, J., SCHEININ, M., ERIKSSON, L.I. and JONSSON FAGERLUND, M., 2016. Sedation with Dexmedetomidine or Propofol Impairs Hypoxic Control of Breathing in Healthy Male Volunteers: A Nonblinded, Randomized Crossover Study. *Anesthesiology (Philadelphia); Anesthesiology*, 125(4), pp. 700-715.
- MARTIN, M., MATIFAS, A., MALDONADO, R. and KIEFFER, B.L., 2003. Acute antinociceptive responses in single and combinatorial opioid receptor knockout mice: distinct mu, delta and kappa tones: Antinociception in opioid receptor knockout mice. *The European journal of neuroscience*, 17(4), pp. 701-708.
- MCDONALD, J. and LAMBERT, D.G., 2015. Opioid receptors. *BJA education*, 15(5), pp. 219-224.
- MIKKELSEN, S. et al. (1999) The effect of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans. *Anesthesiology (Philadelphia)*, 90(6), pp. 1539–1545.
- MIZIARA, LUIZ EDUARDO DE PAULA GOMES, SIMONI, R.F., ESTEVES, L.O., CANGIANI, L.H., GRILLO-FILHO, G. and PAULA, ANDERSON GARCIA LIMA

- E, 2016. Efficacy of Continuous S(+)-Ketamine Infusion for Postoperative Pain Control: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Anesthesiology research and practice; Anesthesiol Res Pract*, 2016, pp. 1-11.
- MORGAN, C. J. A. & CURRAN, H. V., 2012. Ketamine use: a review. *Addiction (Abingdon, England)*, 107(1), pp. 27-38.
- NELSON, L.E., JUN, L.U., TIANZHI, G.U.O., SAPER, C.B., FRANKS, N.P. and MAZE, M., 2003. The  $\alpha$ 2-Adrenoceptor agonist Dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology (Philadelphia)*, 98(2), pp. 428-436.
- OLKKOLA, K.T., KONTINEN, V.K., SAARI, T.I. and KALSO, E.A., 2013. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trends in pharmacological sciences (Regular ed.)*, 34(4), pp. 206-214.
- PANZER, O., M.D., MOITRA, V., M.D. and SLADEN, ROBERT N., MRCP(UK),F.R.C.P.(C.), F.C.C.M., 2009. Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Dexmedetomidine, Remifentanyl, Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. *Critical Care Clinics; Crit Care Clin*, 25(3), pp. 451-469.
- PASTERNAK, G.W. and PAN, Y., 2013. Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. *Pharmacological reviews; Pharmacol Rev*, 65(4), pp. 1257-1317.
- PELTONIEMI, M.A., HAGELBERG, N.M., OLKKOLA, K.T. and SAARI, T.I., 2016. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical pharmacokinetics; Clin Pharmacokinet*, 55(9), pp. 1059-1077.
- PENG, K., LIU, H., WU, S., CHENG, H. and JI, F., 2015. Effects of Combining Dexmedetomidine and Opioids for Postoperative Intravenous Patient-controlled Analgesia: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Clinical journal of pain; Clin J Pain*, 31(12), pp. 1097-1104.
- PERGOLIZZI JR, J.V., SEOW-CHOEN, F., WEXNER, S.D., ZAMPOGNA, G., RAFFA, R.B. and TAYLOR JR, R., 2016. Perspectives on Intravenous Oxycodone for Control of Postoperative Pain. *Pain practice; Pain Pract*, 16(7), pp. 924-934.
- PIND, A.H., LAURSEN, C.C., ANDERSEN, C., MAAGAARD, M. and MATHIESEN, O., 2021. Ketamine for post-operative pain treatment in spinal surgery. A protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica; Acta Anaesthesiol Scand*, 65(1), pp. 128-134.
- RÖNKÄ, S., OLLGREN, J., ALHO, H., BRUMMER-KORVENKONTIO, H., GUNNAR, T., KARJALAINEN, K., PARTANEN, A. and VÄRE, T., 2020. *Amfetamiinien ja opioidien ongelmakäytön yleisyys Suomessa vuonna 2017*.
- RUAN, X., MANCUSO, K.F. and KAYE, A.D., 2017. Revisiting Oxycodone Analgesia: A Review and Hypothesis. *Anesthesiology clinics; Anesthesiol Clin*, 35(2), pp. e163-e174.
- SANDKUHLER, J., 2009. Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. *Physiological Reviews; Physiol Rev*, 89(2), pp. 707-758.
- SEPPÄNEN, S., KUUSKOSKI, R., MÄKELÄ, K., T., SAARI, T.I. and UUSALO, P., 2021. Intranasal Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty Under General Anesthesia. *The Journal of arthroplasty; J Arthroplasty*, 36(3), pp. 978-985.e1.
- SINNER, B. and GRAF, B.M., 2008. Ketamine. *Modern Anesthetics*, , pp. 313-333.
- SIVILOTTI, L. and WOOLF, C.J., 1994. The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *Journal of neurophysiology; J Neurophysiol*, 72(1), pp. 169-179.

- SOINILA S, HAANPÄÄ M. Neurologia - Duodecim Oppiortti. (Duodecim, 2014).
- SOLHI, H., SANAEI-ZADEH, H., SOLHI, S., AZIZI NADIAN, M.A., GHARIBI, M. and SADEGHI SEDEH, B., 2016. Meperidine (pethidine) versus morphine in acute pain management of opioid-dependent patients. *Open access emergency medicine; Open Access Emerg Med*, 8, pp. 57-59.
- STEIN, C. and LANG, L.J., 2008. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Current opinion in pharmacology; Curr Opin Pharmacol*, 9(1), pp. 3-8.
- STOICEA, N., COSTA, A., PERIEL, L., URIBE, A., WEAVER, T. and BERGESE, S.D., 2019. Current perspectives on the opioid crisis in the US healthcare system: A comprehensive literature review. *Medicine (Baltimore); Medicine (Baltimore)*, 98(20), pp. e15425.
- TORSNEY, C. and MACDERMOTT, A.B., 2006. Disinhibition Opens the Gate to Pathological Pain Signaling in Superficial Neurokinin 1 Receptor-Expressing Neurons in Rat Spinal Cord. *The Journal of neuroscience; J Neurosci*, 26(6), pp. 1833-1843.
- TRENDELENBURG, A., PHILIPP, M., MEYER, A., KLEBROFF, W., HEIN, L. and STARKE, K., 2003. All three  $\alpha$ 2-adrenoceptor types serve as autoreceptors in postganglionic sympathetic neurons. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 368(6), pp. 504-512.
- UNITED NATIONS OFFICE ON DRUG CONTROL (UNODC). Booklet 2 – Global overview of drug demand and drug supply. *World Drug Report 2021*. [https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21\\_Booklet\\_2.pdf](https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_2.pdf) [Feb 2, 2022]
- UUSALO, P., JÄTINVUORI, H., LÖYTTYNIEMI, E., KOSOLA, J. and SAARI, T.I., 2019. Intranasal Low-Dose Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Hip Arthroplasty Under General Anesthesia. *The Journal of arthroplasty; J Arthroplasty*, 34(4), pp. 686-692.e2.
- VAN DEN BURG, E H, METZ, ARENDS, R.J., DEVREESE, B., VANDENBERGHE, I., VAN BEEUMEN, J., WENDELAAR BONGA, S.E. and FLIK, G., 2001. Identification of beta-endorphins in the pituitary gland and blood plasma of the common carp (*Cyprinus carpio*). *Journal of endocrinology; J Endocrinol*, 169(2), pp. 271-280.
- VAN ZEE, A., 2009. The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. *American journal of public health (1971); Am J Public Health*, 99(2), pp. 221-227.
- WEERINK, M.A.S., STRUYS, MICHEL M. R. F., HANNIVOORT, L.N., BARENDS, C.R.M., ABSALOM, A.R. and COLIN, P., 2017. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clinical pharmacokinetics; Clin Pharmacokinet*, 56(8), pp. 893-913.