

Linnea Virolainen

OKSIKODONIN, HYDROMORFONIN JA MORFIININ EROT
FARMAKOKINETIIKASSA SEKÄ ANALGEETTISESSA TEHOSSA

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2023

Linnea Virolainen

OKSIKODONIN, HYDROMORFONIN JA MORFIININ EROT
FARMAKOKINETIIKASSA SEKÄ ANALGEETTISESSA TEHOSSA

Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine

Vastuhenkilö apulaisprofessori Teijo Saari

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

VIROLAINEN, LINNEA: Oksikodonin, hydromorfonin ja morfiinin erot farmakokinetiikassa sekä analgeettisessa tehossa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 25 s.
Anestesiologia ja tehohoito
Helmikuu 2023

Huonosti toteutettu kivunhoito on globaali ongelma ja aiheuttaa vuosittain valtaiset kustannukset ja tarpeetonta inhimillistä kärsimystä. Hyvä kivunhoito vaatii terveydenhuollon henkilökunnan osaamista niin farmakologiasta sekä kivunhoidon mahdollisista komplikaatioista. Morfiini, oksikodoni ja hydromorfoni ovat vahvoja opioideja, joita käytetään etenkin akuutissa voimakkaassa kivussa sekä syöpäkipun hoitoon. Näistä kolmesta opioidista oksikodoni on eniten ja hydromorfoni vähiten Suomessa kliinisesti käytetty valmiste.

Tämä syventävien opintojen kirjallinen työ on kirjallisuuskatsaus, jossa perehdytään kolmen vahvan opioidin farmakokineettisiin eroihin sekä vertaillaan niiden analgeettista tehoa. Farmakokinetiikka kattaa lääkeaineen vaiheet elimistössä. Morfiini, oksikodoni sekä hydromorfoni muistuttavat toisiaan kemialliselta rakenteeltaan ja farmakokineettisiltä ominaisuuksiltaan. Farmakokineettisiä eroavaisuuksia selittää kuitenkin muun muassa erot metaboliassa, lääkeaineinteraktioissa, geneettisessä polymorfismissa sekä sitoutumisessa opioidireseptoriin. Opioidien teho määräytyy sen kyvyllä aktivoida myy-reseptoreja. Analgeettisen tehon näkökulmasta tarkastellaan tehokkuutta kivun lievityksessä, vaikutuksen kestoa, alkamisnopeutta, annostelutavan helppoutta, inteaktioita ja haittavaikutusprofiilia.

Kirjallisuuden perusteella ei tule esiin selkeästi muita parempaa opioidivalmistetta. Eri valmisteilla on kuitenkin erilaisia suotuisia ominaisuuksia. Yksilöiden väliset erot opioidien analgeettisen tehon vaihtelussa selittyy vahvasti farmakodynaamisten ja farmakokineettisten ominaisuuksien eroilla. Kirjallisuuskatsauksen perusteella oksikodonin hyödyt tulevat esiin etenkin viskeraalisessa sekä postoperatiivisessa kivunhoidossa. Hydromorfonilla on lukuisia suotuisia ominaisuuksia palliatiivisessa hoidossa olevien potilaiden kivunhoitoa ajatellen. Morfiini toimii spinaalisessa annostelussa ja omaa vähiten interaktioita. Sen sijaan morfiinin käyttöä rajoittaa sen soveltumattomuus munuaisten vaajtoimintapotilaille ja runsas histamiinivapautuminen, oksikodonilla on lukuisia interaktioita sekä geneettistä polymorfismia ja hydromorfonista ei ole riittävästi tutkimustietoa tukemaan sen laajaa vakiintunutta käyttöä. Lääketiede pyrkii jatkuvasti kohti yksilöllisempää, potilaskohtaisesti räätälöityä hoitoa. Tällä tavoin potilaan ominaisuuksien mukaan opioidivalinta voidaan kohdistaa niin, että saadaan mahdollisimman hyvä ja turvallinen kivunlievitys mahdollisimman vähäisillä haitoilla.

Avainsanat: oksikodoni, hydromorfoni, morfiini, farmakokinetiikka, analgesia

SISÄLLYS

1. JOHDANTO

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Oksikodonin, hydromorfonin ja morfiinin farmakokineettinen vertailu

2.1.1 Imeytyminen

2.1.2 Jakautuminen

2.1.3 Eliminoituminen

2.2 Oksikodonin, hydromorfonin ja morfiinin analgeettisen tehon vertailu

2.2.1 Kipu ja kivun mittaaminen

2.2.2 Vaikutusmekanismi

2.2.3 Käyttö kivunhoidossa

2.2.4 Opioidien ominaisuuksien vaikutus lääkehoitoon

2.2.5 Interaktiot

2.2.6 Haittavaikutukset

3. PÄÄTELMÄT

LÄHTEET

1. JOHDANTO

Kansainvälinen kivuntutkimusyhteisö määrittelee kivun epämiellyttävästi sensoriseksi tai emotionaaliseksi kokemukseksi, johon liittyy mahdollinen kudonsvaurio tai ilmiö, jota kuvataan samalla tavalla. Epäadekvaatti kivunhoito on maailmanlaajuinen ongelma ja tuottaa vuotuisesti valtavat yhteiskunnalliset kustannukset sekä inhimillistä kärsimystä.

Kivunhoidossa käytetään runsaasti vahvoja opioideja. Ne ovat erityisen tehokkaita akuuttiin voimakkaaseen kipuun sekä syöpäkivun hoitoon. Opioidit ovat tehokkuutensa lisäksi turvallisia kipulääkkeitä edellyttäen asianmukaista käyttöä. Tämän vaatimuksena on lääkäreiden asiantuntijuus farmakologiasta, kivunhoidoista sekä sen mahdollisista komplikaatioista. Mitä paremmin terveydenhuollon henkilökunta nämä asiat hallitsevat, sitä parempiin hoitotuloksiin on mahdollisuus päästä. Vahvoja opioideja käytettäessä haittavaikutukset pysyvät siedettävänä ja elämänlaatu paranee, mikäli hoito toteutetaan oikeaoppisesti, komplikaatiot huomioonottavasti ja vastekontrolloidusti.

Nykytiedon valossa ei ole olemassa yksittäistä opioidia, joka olisi selvästi parempi kuin muut. Kuitenkin eri opioidiyhdisteiden käyttömäärät eroavat runsaasti ja niillä on yksilöllisiä eroja kipuvasteissa sekä haittavaikutusprofiileissa. Yksilöiden väliset erot opioidien analgeettisen tehon vaihtelussa selittyy vahvasti farmakodynaamisten ja farmakokineettisten ominaisuuksien eroilla. Oksikodoni, hydromorfon ja morfiini muistuttavat toisiaan kemialliselta rakenteeltaan ja yhdisteet ovat hyvin samankaltaisia niin farmakokemiallisilta kuin farmakokineettisiltakin ominaisuuksiltaan. Tässä kirjallisuuskatsauksessa perehdytään näiden kolmen vahvan opioidin eroihin farmakokineettisten ominaisuuksien sekä analgeettisen tehon valossa.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Oksikodonin, hydromorfonin ja morfiinin farmakokineettinen vertailu

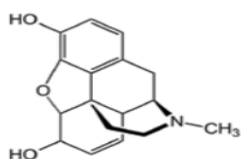
Farmakokinetiikka kattaa lääkeaineen vaiheet elimistössä. Nämä vaiheet voidaan jakaa eri kokonaisuuksiin, imeytymiseen eli absorptioon, jakautumiseen eli distribuutioon, eliminoitumiseen eli metaboliaan sekä erittymiseen eli ekskreetioon. Lääkeaineiden farmakokinetiikkaan vaikuttavat sen fysikaaliskemialliset ominaisuudet, kuten permeabiliteetti, dissosioitumisaste, hydrofiilisyys ja affiniteetti. Lääkeaineiden ominaisuuksien tarkemman ymmärryksen edellytyksenä on farmakokinetiikan osaaminen, joka on perusta myös adekvaattia kivunhoitoa ajatellen.

Morfiini on oopiumunikosta peräisin oleva luonnollinen alkaloidi. Sitä on käytetty kivunhoidossa jo tuhansien vuosien ajan ja se tuli kaupalliseen myyntiin 1800-luvulla, kun kemialliset menetelmät kehittyivät ja morfiinia opittiin eristämään oopiumunikosta. Morfiinia on klassisesti pidetty ns. perusopioidina, johon muita valmisteita verrataan.

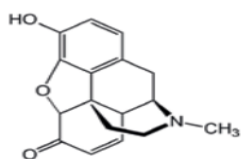
Oksikodoni on puolisynteettinen opioidi, joka on postoperatiiviseen kipuun eniten käytetty opioidi Suomessa. Oksikodonia valmistetaan oopiumin ainesosasta tebainista, joka ei yksinään sovellu kliiniseen käyttöön sen konvulsivisen ominaisuuden vuoksi.

Hydromorfonin on myös puolisynteettinen opioidi, joka on rakenteeltaan morfiinin ketonijohdos. Hydromorfonin käyttö on Suomessa vähäistä ja sitä pidetään usein vaihtoehtoisena kipulääkkeenä morfiinille. Tämän taustalla voi olla morfiinin vakiintunut, jo vuosikymmeniä kestänyt laaja käyttö, kun taas hydromorfonin farmakokinetiikasta on vähäisesti tutkimustietoa ja kokemusta kliinisessä käytössä.

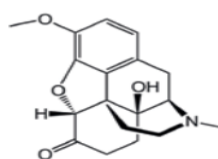
Taulukko 1. Morfiinin, hydromorfonin ja oksikodonin rakenne (1).



MORFIINI



HYDROMORFONI



OKSIKODONI

2.1.1 Imeytyminen

Lääkeaineiden imeytyminen kattaa yhdisteiden kulkeutumisen antoreitin kautta systeemiverenkiertoon. Imeytyminen tapahtuu usein kulkemalla elimistön biologisten kalvojen läpi kolmella eri mekanismilla, jotka ovat suodattuminen, diffuusio sekä aktiivinen kuljetus. Mekanismin valikoitumiseen liittyvät lääkeaineen ominaisuudet, kuten rasvaliukoisuus. Imeytymiseen vaikuttaa vahvasti myös lääkeaineen antoreitti. Yleisin antoreitti on suun kautta, jolloin valmiste kulkee ruuansulatuskanavan läpi ja yhdisteen huippupitoisuus saavutetaan hitaasti. Imeytyminen tapahtuu tehokkaasti usein vasta ohutsuolessa. Lääkeaine imeytyessään ohutsuolen limakalvolta kulkee maksan läpi ja tapahtuu ns. ensikierron metabolia, jossa vain pieni osa lääkeaineesta kulkeutuu muuttumattomana verenkiertoon vaikuttaen hyötyosuuteen. Hyötyosuus kuvaa sitä osuutta lääkeaineesta, joka pääsee aktiivisessa muodossa systeemiverenkiertoon. Lääkeaineet voivat imeytyä myös aiemmin ruuansulatuskanavassa, kuten suun limakalvolta. Etuna aikaisemmin ruuansulatuskanavasta imeytyessä saadaan ohitettua maksan ensikierron metabolia sekä saavutettua nopeammin huippupitoisuus. Suonensisäistä lääkitystä annettaessa lääkeaine päätyy välittömästi muuttumattomana systeemiverenkiertoon.

Morfiinin peroraalisen valmisteen hyötyosuus on 15–60% merkittävän ensikierron metabolian vuoksi. Annosten toistuessa hyötyosuus hieman paranee, mutta yksilölliset erot ovat suuria. Hyötyosuuden parantuminen liittyy mahdollisesti morfiinin aktiivisiin metaboliitteihin, kuten morfiini-6-glukuronidiin, jolla on kaksi kertaa morfiinia parempi analgeettinen teho. (2) Morfiinista on pääsääntöisesti käytössä hitaasti vapautuva valmiste, jonka vaikutus alkaa noin 2 tunnissa ja kestää 8–12 tuntia (3). Morfiinin huippupitoisuus saavutetaan noin 30–90 minuutissa oraalisessa lyhytvaikutteisessa annostelumuodossa (4). Pitkävaikutteisessa annostelumuodossa huippupitoisuus saavutetaan noin 3–5 tunnissa (5).

Oksikodonin ensikierron metabolia on vähäisempi morfiiniin verrattuna. Oksikodonin oraalinen hyötyosuus on nykyisillä kaupallisilla valmisteilla 60–80%, sublinguaalinen hyötyosuus on noin 20% ja intranasaalinen hyötyosuus noin 45%, mutta yksilöllistä vaihtelua on runsaasti (6). Oksikodonin vaikutus alkaa noin tunnissa ja kestää 8–12 tuntia (3). Morfiiniin verrattuna vaikutus siis saavutetaan hieman nopeammin, mutta

kokonaiskestossa ei ole merkittävää eroa. Oksikodonin oraaliossa annostelussa huippupitoisuus saavutetaan lyhytvaikutteisella valmisteella 1–2 tunnissa ja pitkävaikutteisella 3–4 tunnissa (7).

Hydromorfonin höytyosuus on hieman oksikodonia vähäisempi ja yksilöiden väliset vasteen vaihtelut ovat suuria (3). Sen oraalinen höytyosuus on noin 30–60% runsaan ensikierron metabolian vuoksi. Hydromorfonin lyhytvaikutteisen valmisteen vaikutus kestää noin 3–4 tuntia ja huippupitoisuus saavutetaan jo 30–60 minuutin kuluessa. (1,8,9) Morfiiniin verrattuna hydromorfonin analgesian nopeampi alku selittyy sen rasvaliukoisuudella. Pitkempivaikutteisilla yhdisteillä vaikutus kestää 12–24 tuntia ja huippupitoisuus saavutetaan noin 9 tunnin kuluessa. (1,9)

2.1.2 Jakautuminen

Yhdisteen päätyessä elimistöön se pyrkii jakautumaan tasaisesti. Jakautuminen kattaa lääkeaineen siirtymisen verenkierrosta muihin kudoksiin yksittäiselle yhdisteelle ominaisen jakaantumistilavuuden mukaan. Jakautumiseen vaikuttavia ominaisuuksia ovat rasvaliukoisuus, dissosioitumisaste sekä verenkierron aktiivisuus. Jakautumisessa vain vapaa lääkeaine voi läpäistä biologisia kalvoja, joten mitä enemmän yhdiste on proteiineihin sitoutuneena, sitä vähemmän se pääsee vaikuttamaan kohdekudoksiin. Runsaasti ionisoituva yhdiste sitoutuu tehokkaammin plasman proteiineihin, minkä seurauksena kudosläpäisevyys on heikkoa. Rasvaliukoisemmat yhdisteet kulkevat tehokkaammin elimistön lipofiilisten solukalvojen lävitse.

Opioidit ovat kemiallisilta ominaisuuksiltaan heikkoja emäksiä, joten niiden dissosiaatio eli hajautuminen useampaan osaan riippuu elimistön pH:sta sekä yhdisteen pKa-arvosta. Opioidin rasvaliukoisuuteen ja sitä kautta myös veri-aivoesteiden läpäisemiseen on keskeinen merkitys opioidin pKa-arvolla. (10)

Morfiini on rakenteeltaan polaarinen yhdiste, minkä vuoksi se ei ole yhtä rasvaliukoinen kuin oksikodoni ja hydromorfonin. Rakenteensa vuoksi morfiini myös penetroituu oksikodonia ja hydromorfonia huonommin kudoksiin. Noin kolmasosa morfiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin. (2,6,10) Heikomman kudosperefuusion vuoksi

morfiinin pitoisuudet veressä eivät ole myöskään yhtä käyttökelpoisia analgeettisten vaikutusten mittaamiseen (11). Toisaalta muihin opioideihin verrattuna morfiini on polaarisuutensa vuoksi tehokkaampi spinaalisesti annosteltaessa (2).

Oksikodoni ja hydromorfonin siirtyvät paremman rasvaliukoisuutensa vuoksi tehokkaasti veri-aivoesteen lävitse (2,3). Oksikodonista liki puolet on sitoutuneena plasman proteiineihin (2,6,12). Hydromorfonin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä 8-20% ja keskimäärin 14% (9,13). Rasvaliukoisuuden aiheuttama tehokkaampi veri-aivoesteen läpäisy aiheuttaa lääkkeen analgesian nopeamman alun morfiiniin verrattuna. Opioideilla myös proteiineihin sitoutuminen vaikuttaa analgesian alkamisen nopeuteen. Ionisoidut, proteiiniin sitoutuneet opioidimolekyylit eivät pääse vaikuttamaan opioidireseptoriin heikentäen tehokasta vaikutuksen alkua. (10)

2.1.3 Eliminoituminen

Eliminaation perusteena on lääkeaineen kemiallisten ominaisuuksien muuntuminen lääkeaineen metabolian kautta sekä lopullinen erittyminen pääosin virtsan kautta. Keskeisin metaboliapaikka on maksa, mutta myös muut elimistön kudokset, kuten keuhkot, iho, suolen limakalvo ja munuaiset, osallistuvat lääkeaineiden metaboliaan. Eliminaatioon vaikuttavat monet yksilön ominaisuudet, kuten ikä, ruumiinrakenne ja elinten toimintakyky. Eliminaatiota mitataan muun muassa puhdistumalla, joka kuvaa lääkkeen poistumista verenkierrosta ajan myötä. Toisena suurena käytetään puoliintumisaikaa, joka kuvaa ajanjaksoa, jonka päätteeksi lääkeaineen pitoisuus plasmassa on vähentynyt puoleen. Puoliintumisaika voidaan määrittää lineaarista farmakokinetiikkaa noudattaville yhdisteille. Epälineaarista farmakokinetiikkaa noudattavilla yhdisteillä puhdistuma sekä eliminaationopeus ovat riippuvaisia yhdisteiden konsentraatioista, minkä vuoksi puoliintumisaikaa ei voida määrittää. (14)

Vahvojen opioidien eliminaatioon osallistuu elimistön lukuisat entsyymit, joista keskeisin entsyymiryhmä on sytokromi P450 eli CYP-entsyymit. Monet metaboliaan osallistuvista CYP-entsyymeistä ilmentää geneettistä polymorfismia. Tässä yksilöiden lääkevasteeseen vaikuttavissa proteiineissa on eroavaisuuksia ja sen vuoksi myös metaboliakyky eroaa. Geneettinen polymorfismi aiheuttaa usein entsyymin rakenteen

poikkeavuuden ja fenotyyppeinä ilmenee esimerkiksi normaalitasoon verrattuna hitaita tai nopeita metaboloijia. Opioidien metaboliaan osallistuvia CYP-entsyymejä ovat ainakin CYP3A4, CYP2D6 ja CYP2C9. (2) Morfiinin, oksikodonin ja hydromorfonin CYP-metaboliaa on kuvattu tarkemmin kappaleessa 2.2.5 ”Interaktiot” sekä taulukossa 4.

Morfiinin eliminaation puoliintumisaika on 2–3 tuntia. Plasman kokonaispuhdistuma on noin 1,5 litraa minuutissa ja jakaantumistilavuus 1–6 l/kg (4,15). Morfiini metaboloituu konjugoitumalla glukuronideiksi sekä pieni osa demetyloituu CYP3A-reittiä normorfiiniksi. (2) Morfiinin aktiiviset metaboliitit kumuloituvat munuaisten toimintahäiriössä altistaen neurotoksisille vaikutuksille, minkä vuoksi morfiinin käyttö ei sovellu munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (3).

Oksikodonilla eliminaation puoliintumisaika on 3–6 tuntia. Plasman kokonaispuhdistuma on 0,7–1 litraa minuutissa ja jakaantumistilavuus 2–5 l/kg. (6) Oksikodonin tärkein metaboliareitti on CYP3A4-välitteinen, missä se metaboloituu oksikodonin päämetaboliitiksi noroksimorfiiniksi. Tämä metaboliareitti kattaa noin 45% oksikodonin metaboliasta. Toisena metaboliareittinä on CYP2D6 välitteinen metaboloituminen oksimorfoniksi, mikä kattaa noin 11% metaboliasta. (16) Nämä metaboliitit metaboloituvat edelleen noroksimorfiiniksi. Oksikodonin metaboliittien vaikutus analgesiaan on vähäistä. Tätä selittää muun muassa heikompi veri-aivoesteen läpäiseminen. (2,7,16,17) Pieni osa oksikodonista metaboloituu konjugoitumalla uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin (UGT) kautta. Tämän reitin entsyymejä ovat muun muassa UGT1A3, UGT1A6 ja UGT2B7. (16) CYP-entsyymiaktiivisuus tekee oksikodonin metabolian alttiiksi interaktioille ja oraalisella valmistemuodolla interaktiot vaikuttavat olevan merkitsevämpiä (6). Tutkimusten mukaan naiset metaboloivat oksikodonia miehiä nopeammin. Tämän taustalla on mahdollisesti väestössä ilmenevä naisten korkeampi CYP3A4-entsyymiaktiivisuus. Entsyymiaktiivisuuden eroja voi olla selittämässä muun muassa kehonkoostumuksen eroavaisuudet. (16) Lisäksi oksikodonin eliminaatioon vaikuttaa sen lukuisat interaktiot, jotka voivat joko nopeuttaa tai hidastaa eliminaatiota vaikuttamalla esimerkiksi CYP3A4-entsyymiä inhiboiden tai indusoiden. Tällaisia yhdisteitä ovat esimerkiksi vorikonatsoli ja ketokonatsoli. (2) Interaktioiden merkitystä oksikodonin metaboliaan on luokiteltu taulukossa 4.

Hydromorfonin puoliintumisaika on 3–5 tuntia. Plasman kokonaispuhdistuma on noin 2 litraa minuutissa ja jakaantumistilavuus 3–5 l/kg. Metabolia tapahtuu maksassa hydromorfonin 3-glukoronidiksi glukuronidaation kautta sekä vähäisesti CYP3A4- ja CYP2C9-välitteisesti. (8,9) Hydromorfonin aktiivisilla metaboliiteilla ei ole tiedettävästi vaikutusta analgesiaan, mutta neuroeksitatorisia vaikutuksia on epäilty (1). Hydromorfonin metaboliitit eivät myöskään kumuloidu munuaisten vajaatoiminnassa suurissa määrin eikä hydromorfonilla ole merkittäviä lääkeaineinteraktioita. (6)

Taulukko 2. Morfiinin, oksikodonin ja hydromorfonin ominaisuuksien vertailua.

	Morfiini	Oksikodoni	Hydromorfonin
Oraalinen hyötyosuus (%)	15–60	60–80	30–60
Puoliintumisaika (h)	2–3	3–6	3–5
Jakaantumistilavuus (l/kg)	1–6	2–5	3–5
Sitoutuminen plasman proteiineihin (%)	20–35	40–45	8–20
Vaikutuksen kesto* (h)	3–6 / 8–12	3–4 / 8–12	3–4 / 12–24
Huippupitoisuus* (h)	0,5–1,5 / 3–5	1–2 / 3–4	0,5–1 / 9
Rasvaliukoisuus	+	++	++
Ensikierron metabolia	++	+++	++
Metaboliareitti	CYP3A4**	CYP3A4, CYP2D6	

*) Oraalinen annostelu, lyhytvaikutteinen / pitkävaikutteinen valmiste

***) Kliinisesti vähäinen merkitys

2.2 Oksikodonin, hydromorfonin ja morfiinin analgeettisen tehon vertailu

Lääkeaineen analgeettisen tehon mittaamiseen ei ole systemaattista mittaristoa. Kliinisestä näkökulmasta lääkkeen analgeettiseen tehokkuuteen voidaan katsoa kuuluvan ainakin lääkeaineen vaste kivun lievityksessä, vaikutuksen kesto ja alkamisnopeus. Tehokkuuden näkökulmasta myös annostelutavan helppoudella, interaktioilla ja haittavaikutusprofiililla on merkitystä. Lisäksi tehokkuuteen voidaan katsoa vaikuttavan myös opioidin ominaisuudet, kuten veri-aivoesteen läpäisevyys ja aktiiviset metaboliitit.

Opioidin teho määräytyy sen kyvyllä aktivoida myy-reseptoreita. Vahvojen opioidien haittavaikutuksissa ja analgeettisessa tehossa voi olla paljon yksilöllistä vaihtelua. Nämä yksilölliset erot oksikodonin, hydromorfonin ja morfiinin analgeettisessa tehossa sekä haittavaikutusprofiilissa selittyvät pitkälti yksilöiden farmakokineettisillä eroilla.

2.2.1 Kipu ja kivun mittaaminen

Kipu luokitellaan eri tyyppeihin, nosiseptiseen, neuropaattiseen ja psykogeeniseen kipuun. Kivun tyyppi on keskeinen myös kivunhoitomenetelmän valinnassa. Opioidit ovat tehokkaimpia juurikin nosiseptisen kivun hoidossa ja niiden teho neuropaattiseen kipuun on heikko. Psykogeeniseen kipuun lääkehoito ei tehoa. Usein koettu kipu on näiden kiputyyppeiden yhdistelmä. (2) Kivun aistiminen on subjektiivinen kokemus ja siten myös sen mittaaminen on hankalaa. Kipua arvioidaan totutusti erilaisilla mittareilla, joissa muutokset subjektiivisessa kivun kokemuksessa esimerkiksi kipulääkkeen annon jälkeen on keskeisempään kuin mitattu absoluuttinen annettu arvo.

Kivun aistimiseen vaikuttavia tekijöitä ovat muun muassa sensitisaatio eli herkistyminen, affektit, muisti sekä kognitio. Sensitisaatio voi olla seurausta pitkään jatkuneesta kroonisesta kivusta. Mekanismina ilmiön taustalla inflammatoriset välittäjäaineet herkistävät nosiseptoreita tai voivat epätarkoitukse mukaisesti aktivoida niitä. Näitä välittäjäaineita esiintyy kudsvaurion seurauksena. Perifeerisiin nosiseptoreihin kohdistuvat muutokset voivat muuttua pysyviksi, jonka myötä pienetkin kipuärsykkeet voivat aiheuttaa voimakkaan kipuvasteen. (18) Kipua muuntelevien radastojen toiminnan muuntuminen pitkäkestoisen nosiseption seurauksena on osoitettu myös eläinmalleissa

(19). Kivun kokemukseen vaikuttaa myös tunnetilat. Negatiiviset tunnetilat, kuten ahdistus, hätä ja pelko usein voimistavat kipukokemusta. Aivojen kipua käsittelevät alueet muodostavat verkoston, jossa kipuaistimukseen liittyy kipustimuluksen lisäksi aikaisempia kipukokemuksia. Aikaisemmat kipukokemukset kattavat ennakkoletuksia kivun epämiellyttävyydestä, odotuksia ja käsityksiä kivun merkityksestä muuntaen kipuaistimusta. Muistot heikosti hoituneesta kivusta sekä uskomukset kivun laadusta ja voimakkuudesta voivat herkistää myös jatkossa voimakkaammille kipukokemuksille. (18)

2.2.2 Vahvojen opioidien vaikutusmekanismi

Opioidien aikaansaamassa analgesiassa mekanismina on niiden kyky hillitä kipuaistimusta välittäviä nosiseptisiä signaaleja selkäytimen takasarvessa sekä vahvistaa kipurataa inhiboivia signaaleja eli vaikutus kohdistuu sekä kipuradaston laskevaan, että nousevaan osaan. Laskevan osan vaikutus tapahtuu aktivoimalla kipua kontrolloivia mekanismeja, jotka kulkevat keskiaivoista rostroventromediaalisen ydinjatkeen kautta selkäytimen takasarveen. Aivojen laskevat radastot ovat peräisin suurelta osin periakvaduktaalisesta keskiaivoharmaasta ja rostroventromediaalisesta ydinjatkoksesta. Lisäksi kipusignaali kulkee limbiseen järjestelmään, esimerkiksi mantelitimakkeeseen ja hypotalamukseen, missä tapahtuu integraatio muistiin, tunteisiin ja oppimiseen. Kipututkimuksissa toiminnallisissa PET-tutkimuksissa opioidin annostelun on todettu aktivoivan rostroanteriorista pihtipoimua, isoivokuoren aivosaarekettä, aivorunkoa sekä orbitofrontaalista aivokuorta. Opioidireseptoreja on löydetty myös muilta aivoalueilta, mutta näiden merkitystä ei ole vielä selvitetty. (10,12,18,19,)

Opioidien reseptoritasolla tapahtuva vaikutusmekanismi vaihtelee. Opioidit vaikuttavat myy-, kappa-, delta- ja NOP-reseptorin agonistina, osittaisena agonistina tai antagonistina. Voimakkaimmin vaikutus välittyy myy-opioidireseptorin välityksellä, vaikkakin myös kappa- ja deltareseptoreilla on vaikutusta kivunlievitykseen (12). Opioidireseptorit ovat G-proteiinikytkettyjä reseptoreja. Reseptoriaktivaatio saa aikaan G-proteiinivälitteisesti syklisen adenosinimonofosfaatin (cAMP) tuotannon estymisen. (5,7) Tämän myötä välittäjäaineiden vapautuminen vähenee talamuksessa ja selkäytimen takasarven kipua välittävissä hermoisäikeissä, jolloin kipuaistimuksia välittävä

informaatio heikkenee vähentäen kipusignalointia aivoihin. Lisäksi inhibitoriset eli kipua jarruttavat laskevat radat aktivoituvat. (20) Kivun kokemukseen vaikuttavat aivokuoren reseptorit (3). Geneettinen vaihtelu reseptoreissa, poikkeava reseptorisäätely sekä erilaiset affiniteetit vaikuttavat yksilöllisiin kipuvasteisiin (12). Opioidien vaikutus kasvaa lineaarisesti annoksen kasvaessa tiettyyn pisteeseen saakka, jolloin saavutetaan kattovaikutus ja annosnostolla ei ole enää vastaavaa vasteen tehostumista saavutettavissa (20).

Opioidit lievittävät analgesian ohella myös emotionaalisia kokemuksia kuten kärsimystä. Limbisen järjestelmän uskotaan olevan tämän vaikutuksen perustana. Tämä vaikutusmekanismi on kierrettävissä annosteltaessa opioidit suoraan selkäytimen tasolle eli intratekaalisesti. Opioidien käyttö aikaansaa myös euforian tunteen, joka korreloi opioidin nousevaan pitoisuuteen aivoissa. Tämän vaikutuksen vahvuus on suoraan verrannollinen yhdisteen rasvaliukoisuuteen. Euforian esiintyvyys on harvinaisempaa käytettäessä opioideja krooniseen kipuun. (21)

2.2.3 Vahvojen opioidien käyttö kivunhoidossa

Opioidit ovat eniten käytetty lääkeryhmä postoperatiivisessa kivunhoidossa. Suomessa suosituin vahva opioidi on oksikodoni ja se vastaa 70-80% kokonaiskulutuksesta. (1,17,22) Oksikodonin maailmanlaatuinen kulutus on noussut merkittävästi ja vuonna 2008 sen kulutus ylitti morfiinin kulutuksen. Kulutuksen kasvuun on ollut vaikuttamassa etenkin hitaasti oksikodonia vapauttavat lääkevalmisteet. (17) Yli 70% oksikodonista kulutetaan Yhdysvalloissa. (7) Huolimatta opioidien merkittävästä asemasta kivunhoidossa, on niiden rinnalle tullut myös muita kivunhoidon lääkeryhmiä. Tämän taustalla on tieto siitä, että useampaan kivun mekanismiin vaikuttaminen saa aikaan tehokkaamman kivunlievityksen, ns. multimodaalisen analgesian. Tämän ymmärrys on vähentänyt opioidien tarvetta ja sitä kautta myös niiden haittoja. (1)

Sopiva opioidiannos on pienin mahdollinen annos, jolla saadaan riittävä analgeettinen teho. Opioidilääkitys aloitetaan usein pieniannoksisella lääkekokeilulla ja huolellisen vasteen seurannan myötä voidaan tehdä annosmuutoksia tai vaihtaa yhdisteestä toiseen.

Mikäli on tarvetta vaihtaa opioidista toiseen on hyvä hyödyntää vastaavan analgeettisen tehon saavuttamiseen vastaavuustaulukoita, jonka jälkeen annosta olisi hyvä pienentää 25-50% uuden lähtötason asettamiseksi. (12)

Ikä vaikuttaa puhdistumaan ja se täytyy huomioida kipulääkityksen annostelussa erityisesti iäkkäillä sekä lapsilla. Lapsilla oksikodonin plasmapuhdistuma 8 ikävuoteen asti on noin 20–40% korkeampi ja pienempi jakautumistilavuus huomioiden voidaan olettaa myös eliminaation olevan lapsilla lyhyempi. Ikääntyneillä on sen sijaan jopa 50–80% suurempi altistuminen oksikodonille hidastuneen plasmapuhdistuman vuoksi. (6,16,17) Tämän vuoksi yli 70-vuotiailla oksikodonin aloitusannokset tulisi olla 50% tavanomaisista ja yli 80-vuotiailla vain 30% tavanomaisista annoksista. Yksilöllinen vaihtelu elintoimintojen heikkenemisen suhteen eroaa suuresti, joten on hyvä noudattaa huolellista seurantaa ja pieniä aloitusannoksia. Myös paino vaikuttaa altistumiseen. Tämä korostuu etenkin kakektisilla syöpäpotilailla, kun voimakkaaseen syöpäkipuun käytetään hyvinkin suuria oksikodoniannoksia. (7) Kakeksia vaikuttaa esimerkiksi metaboliaan vähentäen CYP450 aktiivisuutta. Entsyymiaktiivisuuden heikentyminen johtaa alentuneisiin plasman konsentraatioihin. (17)

Neuropaattinen kipu on yleistä monissa hermoston sairauksissa. Morfiinia, oksikodonia ja hydromorfonia käytetään lääkkeenä neuropaattiseen kipuun, mutta tutkimuksissa sillä ei ole kyetty osoittamaan merkittävää tehoa (23,24,25). Kokeellisten tutkimusten mukaan neuropaattisessa kivussa oksikodonin analgeettinen teho on parempi kuin morfiinilla ja lisäksi oksikodoni säilytti analgeettisen tehonsa paremmin pitkäaikaisessa käytössä (7,17). Hiirimalleissa on kyetty osoittamaan toistuvien annosten myötä oksikodonin lievästi heikentynyt G-proteiiniaktivaatio, kun taas morfiinilla aktivaatio oli merkittävästi alentunut, mikä saattaa selittää eroa tehossa etenkin pitkäaikaisessa annostelussa. Sen sijaan myy-reseptoriaktivaatiossa ei ollut eroja yhdisteiden välillä. (7)

Syöpäkipun hoidossa käytetään pääasiallisena kipulääkkeenä pitkävaikutteista vahvaa opioidia kahdesti päivässä. Morfiinista, oksikodonista ja hydromorfonista kaikista on tämänkaltaisen pitkävaikutteinen valmistemuoto saatavilla. Pitkävaikutteisen kipulääkkeen rinnalla käytetään myös nopeavaikutteisia kipulääkkeitä äkillisempiin kiputuntemuksiin ns. läpilyöntikipuun. Syöpäkipun hoidossa morfiinia pidetään ensisijaisena suun kautta annosteltavana vahvana opioidina (26). Morfiinin runsasta

käyttöä on puoltanut mahdollisesti myös sen alhainen hinta. Kuitenkin kroonisen syöpäkivun hoidossa oksikodonilla esiintyy vähemmän pahoinvointia ja hallusinaatioita morfiiniin verrattaessa. (6) Toisaalta syöpäkivun hoitoa ajatellen hydromorfonilla on monia etuja etenkin siirryttäessä syövän hoidossa palliatiiviseen hoitolinjaan. Hydromorfoni soveltuu erityisen hyvin palliatiiviseen hoitoon, sillä se on kemiallisesti stabiili monien palliatiivisessa hoidossa käytettyjen lääkkeiden, kuten haloperidolin, midatsolaamin ja ketamiinin kanssa. (1) Tämän merkitys korostuu etenkin iäkkäiden syöpäpotilaiden hoidossa, sillä näillä potilailla on usein lukuisia perussairauksia, runsas lääkitys käytössä ja mahdollisia elinten toimintahäiriöitä.

Postoperatiivisessa kivunhoidossa oksikodoni on muodostunut eniten käytetyksi valmisteeksi (22). Leikkauskivun hoidossa oksikodonia tarvitaan vähemmän ja vaikutus on nopeampi vastaavan analgesian saavuttamiseksi morfiiniin verrattuna. Kivunlievityksen tehossa oksikodonilla ja morfiinilla ei ole sen sijaan osoitettu merkittäviä eroavuuksia. (6) Oksikodonin perifeerisestä vaikutuksesta on näyttöä etenkin viskeraalisessa kivussa. Farmako-kineettis/farmakodynaamisissa malleissa on havaittavissa lineaarinen korrelaatio viskeraalisen kiputoleranssin sekä plasman oksikodonipitoisuuden välillä. Myös kokeellisessa tutkimuksessa laparoskooppisen kohdunpoiston jälkeen oksikodonin kokonaiskulutus oli pienempää (13 mg vs. 22 mg morfiinia), myös kipupisteet ja koettu sedaatio oli alhaisempi verrattuna morfiiniryhmään. Viskeraalisen kivun hoidossa tämä tukee oksikodonin paremmuutta morfiiniin verrattuna. (7,17) Intratekaalisessa annostelussa morfiini on oksikodonia tehokkaampi ja vastaavan epiduraalisen kivunlievityksen aikaansaamiseksi tarvitaan 2-10 kertaa suurempi annos oksikodonia. Oksikodonilla vaste kuitenkin saavutettiin nopeammin ja sen vaikutus oli lyhytkestoisempi. Solumalleja tutkittaessa oksikodonin neurotoksisuus on morfiinia vastaava ja oksikodoni voisi toimia tehokkaana kipulääkkeenä intratekaalisesti annosteltuna morfiinin rinnalla. Tarkempia kokeellisia tutkimuksia kuitenkin tarvitaan turvallisuuden varmistamiseksi. (7,17) Morfiinin ja hydromorfonin intratekaalista tehoa verrattaessa morfiini on potentimpi, mutta kivunhoidollisesti merkittävää eroa ei havaittu kivulievityksessä annosteltaessa hydromorfonia ja morfiinia 7:1-5:1 annostelussa (27).

Raskausaikana opioideja käytettäessä on huomioitava niiden siirtyminen istukan läpi ja tämän aiheuttamat vaikutukset sikiöön. Morfiini, oksikodoni ja hydromorfoni läpäisevät istukan vapaasti ja erittyvät rintamaitoon. Mikäli raskaana ollessa on välttämätöntä

käyttää opioideja, niin käyttö tulisi rajata muutamaan vuorokauteen ja noudattaa tarkkaa erikseen määritettyä päivittäistä enimmäisannosta kunkin yhdisteen kohdalla. Opioidien pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi altistaa vastasyntyneen riippuvuudelle ja vieroitusoireisiin. Annosten kasvaessa myös haittoja, kuten hengitylamaa esiintyy enemmän. (7,8,17,22) Oksikodonia käytettäessä raskaana olevilla eliminaation puoliintumisaika on lyhyempi ja napanuoran oksikodonipitoisuus on verrattavissa äidin pitoisuuteen, jolloin sikiön altistumista voidaan suoraan arvioida äidin plasman pitoisuuksista. Tämä lisää oksikodonin käytön turvallisuutta raskaana olevilla tilanteissa, joissa opioideja on kokonaistilanne huomioiden tarve käyttää. (6) Tutkimuksissa muutaman päivän kestävä käyttö maltillisilla annoksilla (<30 mg/24h) on usein hyvin siedetty (17).

Oksikodoni ja muut opioidit eliminoituvat pääasiassa maksan kautta. Maksan vajaatoiminnassa opioidien pitoisuudet kasvavat ja vaikutusaika pitenee. (16) Tämä tulee huomioida maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja lääkeannokset tulisi olla 50% tavanomaisista annoksista ja annosvälit pitkiä lääkeaineen liiallisen kumuloitumisen ehkäisemiseksi (7,22). Maksan toimintahäiriön aiheuttama puhdistuman alenema maksan vajaatoiminnassa on oksikodonia käytettäessä jopa 75% ja puoliintumisaika pitenee kolmesta tunnista jopa 14 tuntiin (6,16). Sama ilmiö on tutkimuksissa nähty myös toiseen suuntaan, kun loppuvaiheen maksakirroosissa maksan siirron myötä oksikodonin puoliintumisaika laski 13,9 tunnista 3,4 tuntiin (16). Toisaalta morfiinin kohdalla maksakirroosi ei merkittävästi vaikuta puhdistumaan, mikä tukee maksanulkoisen metabolian roolia (10,22).

Opioidit erittyvät lopulta virtsaan. Munuaisen vajaatoiminnassa oksikodonia ja hydromorfonia voidaan käyttää varovasti, mutta morfiinia tulisi välttää kokonaan (10). Morfiinia ei tule ensisijaisesti käyttää, sillä sen aktiiviset metaboliitit erittyvät munuaisten kautta ja munuaisten vajaatoiminnan myötä lääkeaineet kumuloituvat herkästi. (3) Oksikodonin ja hydromorfonin kohdalla käyttö munuaisten vajaatoiminnassa vaatii tarkkaavuutta ja annosten titrausta. Vaikkakin noin 10% oksikodonista ja suuri osa sen metaboliiteista metaboloituu munuaisten kautta, niin toimintahäiriön myötä oksikodonin eliminaatio voi merkittävästi pidentyä jakelutilavuuden kasvun vuoksi. (6,16) Tämän myötä altistuminen oksikodonille voi kasvaa jopa 60%. Munuaisten vajaatoiminnan tarkkaa vaikutusta altistumiseen on vaikea

arvioida vajaatoiminnan kanssa esiintyvän komorbiditeetin vuoksi, mikä altistaa usein runsaammalle lääkehoidolle ja muuntuneeseen oksikodonin metaboliaan. (6) Lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa aloitusannos tulisi olla 50–75% tavanomaisesta annoksesta ja vakavassa vajaatoiminnassa alle 50% tavanomaisesta annoksesta. Myös pitkittynyt annosväli on suositeltavaa ja mahdolliset lisäannokset säädettävä klinisen tilanteen perusteella yksilöllisesti. Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat ovat alttiimpia opioidien kertymiselle elimistöön ja sitä kautta sen aiheuttamille haittatapahtumille etenkin kroonisessa käytössä. (7) Esimerkkinä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla hydromorfonin käyttö korkeina annoksina on todettu olevan yhteydessä lisääntyneeseen deliriumiin ja pahoinvointiin (1,27).

2.2.4 Opioidien ominaisuuksien vaikutus lääkehoitoon

Vaikka oksikodonin, hydromorfonin ja morfiinin vaikutusmekanismeissa on paljon yhtäläisyyksiä, niiden vaikutusprofiilissa opioidireseptoriin on kuitenkin eroja, mikä ilmenee esimerkiksi analgeettisen tehon eroina ja erilaisina haittavaikutuksia valmisteiden välillä. Pelkkä reseptorisitoutuminen ei kuitenkaan selitä kaikkia eroja. Poikkeavan vasteen vuoksi usein valmisteiden vaihtamisella voidaan parantaa lääkkeen sopivuutta potilaalle alkuperäisen valmisteiden aiheuttaessa vaikeita sivuvaikutuksia tai vasteen heikentyessä (3). Vasteen heikkeneminen ei kuitenkaan kuvaudu keskeisenä ongelmana opioidien käytössä kivunhoidossa, vaan opioidien teho voi säilyä vuosia. Tehon heiketessä voi kuitenkin kokeilla annoksen suurentamista tai vaihtoa toiseen valmisteeseen. Annosta nostettaessa on syytä pohtia kivun lisääntymiseen vaikuttavia tekijöitä sekä ottaa huomioon myös haittojen lisääntyminen annosnoston myötä. (26)

Antoreitti vaikuttaa opioidien ja niiden metaboliittien tehoon. Morfiinia, oksikodonia sekä hydromorfonia voidaan annostella suun kautta, laskimon sisäisesti, spinaalisesti, ihon alle sekä lihakseen pistettynä. Monipuolinen annosvalikoima ja eri formulaatit mahdollistavat joustavuuden lääkinnässä. Systemisesti annettuna oksikodonin analgeettinen teho on potentimpi tai vähintään yhtä potentti kuin morfiinilla, mutta siirryttäessä sentraaliseen annosteluun sen teho heikkenee morfiiniin verrattuna (6). Tätä selittää kemialliset ominaisuudet etenkin lipofiilisyyden, jolla on vaikutusta tunkeutumisessa keskushermostoon veri-aivoesteen lävitse (6). Oksikodoniin verrattuna

myös hydromorfonin läpäisee veri-aivoesteen tehokkaammin ollen 5-10 kertaa potentimpi kipulääke ja vaikutukseltaan lyhytkestoisempi (1). Myös morfiiniin verrattaessa hydromorfonin vaikutus 5-7 kertaa potentimpi ja lyhytkestoisempi (8). Oksikodonin metaboliitti oksimorfonin ei paranna oksikodonin analgeettista tehoa, mutta intratekaalisesti annettuna se voisi olla potentimpi lääke (7). Toistaiseksi Suomessa suositellaan intratekaaliseen käyttöön vain morfiinia eikä oksikodonia tai hydromorfonia (28).

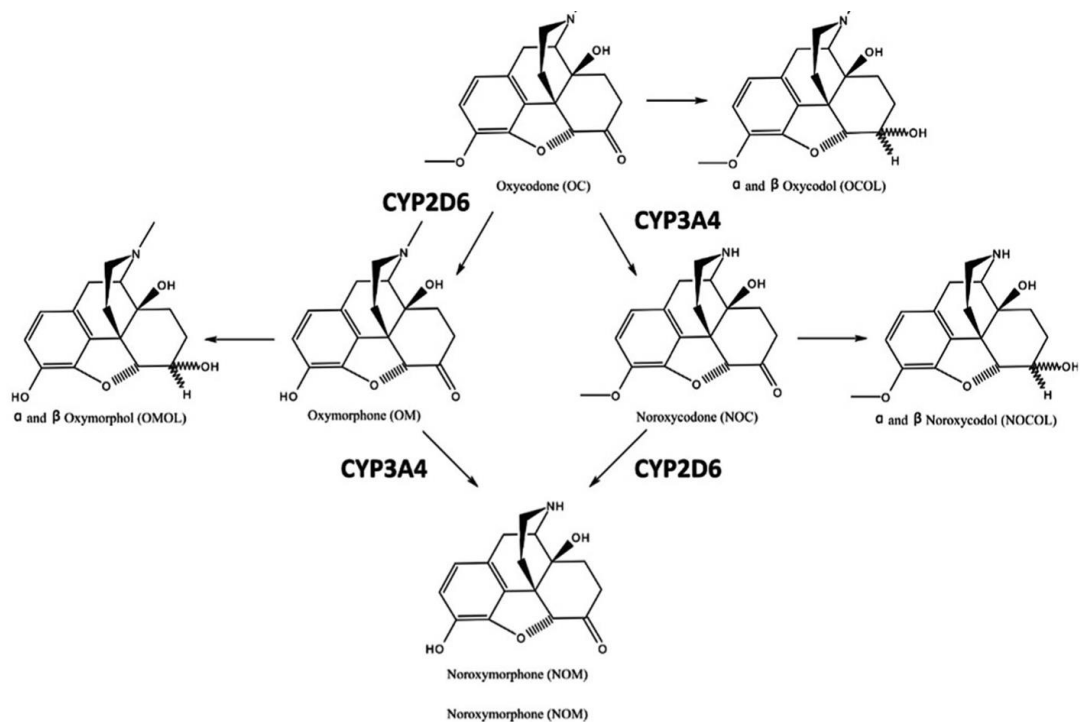
Oksikodoni on luonteeltaan melko selektiivinen myy-agonisti, mutta suuremmilla annoksilla sitoutuu myös muihin opioidireseptoreihin kuten kappa- ja delta-reseptoreihin. Sillä on huomattavasti heikompi affiniteetti myy-reseptoriin morfiiniin verrattuna, mikä on määritystavasta riippuen 5-40 kertaa heikompi. Affiniteetti on heikompi myös kappa- ja deltareseptoreihin. Oksikodonin analgeettista tehoa ei selitä siis yksinään sen reseptorisalpaus, vaan sillä on myös aktiivisia metaboliitteja sekä tehokas aktiivisen kuljetuksen välittämä reitti keskushermostoon veri-aivoesteen läpi. (6,7,17) Oksikodonin metaboliitteja ovat esimerkiksi noroksikodoni, jolla on oksikodonia heikompi analgeettinen teho. Sen sijaan oksikodonin toisella metaboliitilla oksimorfonilla on lähes 50-kertainen affiniteetti myy-reseptoriin. Oksikodonin tärkein sekundaarinen metaboliitti on noroksimorfonin, jolla on 2-3 –kertainen affiniteetti myy-reseptoriin. (6) Tarkemmin oksikodonin metaboliaa on kuvattu taulukossa 3. Hydromorfonin ja morfiiniin verrattuna oksikodonin vaikutus välittyy vähiten myy-odiodireseptorin kautta (3). Tutkimuksissa on ehdotettu myös oksikodonin vaikutuksen välittyvän kappa-reseptoriaktivaation kautta, mutta kokeellisissa tutkimuksissa kivunlievitys on pystytty estämään vain myy-antagonisteilla. Vastaavaa vaikutusta ei ole aikaansaatava kappa-antagonisteilla, mikä sotii vaikutusreittiä vastaan. (6)

Hydromorfonin on melko selektiivinen myy-reseptoriagonisti, mutta omaa myös hieman affiniteettia delta-reseptoriin. Hydromorfonilla on aktiivisia metaboliitteja, jotka eivät vaikuta analgesiaan, mutta aiheuttavat neuroeksitatorisia vaikutuksia. Tämä analgeettisten metaboliittien puuttuminen on edullinen ominaisuus etenkin vanhusten

kivunhoidossa huomioiden sen stabiilius monien palliatiivisessa hoidossa käytettyjen lääkeaineiden kanssa. (1)

Keskushermoston eri alueilla opioidireseptorien aktivaatio voi aikaansaada erilaisia vasteita. Nämä vasteet voivat myös muuntua eri tautitiloissa. Kokeellisessa tutkimuksessa luusyöpäkivun hiirimallissa opioidiagonistin indusoima vaste väheni merkittävästi kipua aistivilla keskushermoston alueilla. Koe osoitti, että oksikodonin aiheuttama vaste heikkeni vähemmän kuin morfiinin aiheuttama vaste. Tämä tulos selittää osin eri opioidien analgeettisen tehon vaihteluja eri tautitiloissa. Vielä on kuitenkin liian vähän kokeellisia tutkimuksia eri tautien patogeneesin vaikutuksesta opioidien analgeettiseen tehoon erilaisissa kipumalleissa. (6)

Taulukko 3: Oksikodonin metabolia (7).



2.2.5 Interaktiot

Interaktiot eli yhteisvaikutukset muiden yhdisteiden kanssa voivat vaikuttaa moniin opioidin ominaisuuksiin, kuten sitoutumiseen proteiineihin, solukalvoläpäisevyyteen, imeytymiseen sekä metaboliaan.

Morfiinilla ei ole merkittäviä interaktioita muiden lääkkeiden kanssa. (3) Morfiinin metaboliaan osallistuvat pääasiassa UGT287 ja UGT1A3 (29). Morfiini on P-glykoproteiinin substraatti (6). Siten P-glykoproteiinin aktiivisuutta estävät lääkeaineet kuten itrakonatsoli voi nostaa morfiinin pitoisuuksia.

Yhdisteistä eniten ongelmallisia yhteisvaikutuksia on oksikodonilla, sillä sen metabolia on maksan CYP450-entsyymien välittämää toisin kuin merkittävästi morfiinilla ja hydromorfonilla. (20) Entsyymit, kuten CYP3A, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6 ja UGT2B7 osallistuvat oksikodonin metaboliaan. Metabolia tapahtuu pääasiassa CYP3A-entsyymien välityksellä, ja tätä inhiboivilla ja indusoivilla yhdisteillä on vaikutusta oksikodonin eliminaatioon. Tutkimusten mukaan CYP3A-estäjät, kuten vorikonatsoli, voivat lisätä oraalisen oksikodonin altistusta jopa 200-300%. Vastaavasti CYP3A-indusioijat, kuten rifampisiini vähentää oksikodonin altistusta 53-86%. (6,16) Tarkemmin interaktioiden vaikutusta oksikodonin altistukseen on kuvattu taulukossa 4. Tämänkaltaisten merkittävien interaktioiden huomioiminen on tärkeää ja edellyttää annosten huolellista titraamista. Interaktiot vaikuttavat olevan merkitsevempiä oraalisella oksikodonilla (7,17). Nykytieto CYP2D6-entsyymiaktiivisuuden vaikutuksesta oksikodonin analgeettiseen tehoon on epäselvää ja tutkimustulokset vaihtelevat. CYP2D6 ultranopeilla sekä heikoilla metaboloijilla kuitenkin suositellaan oksikodonin sijaan korvaavan vahvan opioidin käyttöä. (16) Tietoa eroista fenotyypin välillä on puutteellisesti. (7,17) CYP3A4 heterotsygoottisia variantteja esiintyy väestössä alle 5%. Variantteja on useampia, mutta vain muutamalla kuten 1b, 2, 3 ja 22 on osoitettu olevan kliinistä merkitystä. Kuitenkaan riittäviä in vivo tai in vitro tutkimuksia ei ole tehty. CYP2D6 geneettisissä variaatioissa on osoitettu geenien duplikaatioita, deleetioita, siirtymiä ja alleelien variantteja. Heikkojen metaboloijien osuus korostuu variaatioissa. Yleisimmät CYP2D6 variantit ovat 2, 3, 4, 5, 10, 17 ja 41. Varianttien esiintyvyydessä on osoitettu olevan eroja etnisten ryhmien välillä. (16)

Hydromorfonin metabolia tapahtuu pääsääntöisesti UGTWB7 ja UGT1A3 kautta, mutta myös CYP450 metaboliolla on pieni rooli. Hydromorfonin interaktioiden vaikutuksista ei ole juurikaan tietoa. (29,30)

Taulukko 4. CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiittorien sekä induktorien vaikutus oksikodonin metaboliaan. (16)

Lääkeaine (annos ja kesto)	Entsyymivaikutus	AUC muutos (↑/↓, %)
Vorikonatsoli (800 mg 4 vrk)	CYP3A4 inhibiittori	↑ 261 %
Itrakonatsoli (200 mg 5 vrk)	CYP3A4 inhibiittori	↑ 55-144 %
Ketokonatsoli (400 mg 2h edeltävästi)	CYP3A4 inhibiittori	↑ 83-145 %
Klaritromysiini (500 mg 5 vrk)	CYP3A4 inhibiittori	↑ 102-131 %
Telitromysiini (800 mg 4 vrk)	CYP3A4 inhibiittori	↑ 78 %
Greippimehu (600 ml 5 vrk)	CYP3A4 inhibiittori	↑ 62 %
Kinidiini (300 mg 6h edeltävästi)	CYP2D6 inhibiittori	↑ 13-46 %
Paroksetiini (20 mg 5-7 vrk)	CYP2D6 inhibiittori	↑ 11-12 %
Ritonaviiri (600 mg 4 vrk)	CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiittori	↑ 195 %
Mikonatsoli (225 mg 4 vrk)	CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiittori	↑ 63 %
Rifampisiini (600 mg 7 vrk)	CYP3A4 induktori	↓ 53-86%
Mäkikuisma (900 mg 15 vrk)	CYP3A4 induktori	↓ 50 %

2.2.6 Haittavaikutukset

Oksikodoni, hydromorfonin sekä morfiinin ovat vaikutusmekanismiltaan kaikki myyreseptoriagonisteja, jonka vuoksi myös niiden haittavaikutusprofiilit ovat samankaltaisia. Yleisiä opioidien aiheuttamia haittavaikutuksia ovat antikolinergiset haitat, kuten ummetus, virtsaumpi ja väsymys, lisäksi muita yleisiä haittoja ovat hikoilu ja hallusinaatioit sekä hengityslama.

Pitkäaikaisen opioidialtistuksen myötä muodostuu reseptorien tasolla adaptoitumista ja kehittyy toleranssi opioideja kohtaan. Toleranssin syntymisen taustalla on myös muita mekanismeja, jotka voivat edesauttaa opioidin tehon heikentymistä esimerkiksi kiihtyneen metabolian kautta. Pitkäaikaisen käytön myötä myös kipujärjestelmä voi herkistyä, jolloin esiintyy niin kutsuttua hyperalgesiaa. Sama ilmiö esiintyy myös korkeiden vuorokausiannosten yhteydessä. Tämän neuroadaptaation vuoksi opioidien lopetus tulisi tehdä vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi. (26)

Tavallisia opioidilääkityksen aiheuttamia haittoja ovat etenkin ruuansulatuskanavan ongelmat. Haittavaikutuksen mekanismina mahasuolikanavassa on opioidireseptoreja, joiden aktivaatio aiheuttaa vähentynyttä motiliteettia sekä suoliston ja sulkijalihasten kohonnutta tonusta. Opioidien aiheuttama pahoinvointi ohittuu usein itsestään muutamassa päivässä. (21) Kroonisessa käytössä ummetus onkin suurin ongelma noin 40% potilaista (6). Tähän opioidien aiheuttamaan suoliston toimintahäiriöön liittyy lisäksi usein suun kuivumista, oksentelua, vatsakipua, ruokahaluttomuutta ja turvotusta. Muihin haittoihin verrattaessa ummetus ei myöskään lievyt ajan myötä. Suolistohaittoja voidaan ehkäistä hoidon aloituksen yhteydessä aloitettavalla laksatiivilla tai perifeerisesti vaikuttavalla opioidiantagonistilla. Tällainen opioidiantagonisti on esimerkiksi naloksoni. Se ei kuitenkaan sovi maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille sen maksassa tapahtuvan ensikierron metabolian vuoksi. (10)

Opioidien vaarallisimpana haittana on hengityslama, joka on yleinen kuolinsyy esimerkiksi opioideja päihtymistarkoituksessa käytävillä liian suurien annosten myötä (3). Hengityslama johtuu vaikutuksesta aivorungon hengityskeskukseen (10). Hengityskeskusta lamaava vaikutus välittyy kivunlievityksen tapaan myös myyreseptorin kautta. Opioidit ovatkin eniten myrkytyskuolemia aiheuttava lääkeaineryhmä

Suomessa. Hengityslamaa voidaan estää titraamalla annos kipuun sopivaksi. (21) Kivunhoidossa hengityslaman vaara on usein vähäisempi, sillä kipu provosoi hengitystä stimuloiden ydinjatkeen hengityskeskusta (3). Opioidien tapaan myös alkoholi aiheuttaa hengityslamaa ja niiden synergia on mahdollisesti supra-additiivinen. Monissa kuolemanjälkeisissä näytteissä opioideihin liittyvissä kuolemista löytyy myös etanolia. Alkoholin samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää siis riskiä opioidien vakaville haittatapahtumille. Lisääntynyttä sedaatiota ei ole kuitenkaan pystytty todistamaan. (22) Oksikodonin käyttö on Suomessa runsainta, jonka vuoksi myös sen aiheuttamat haittatapahtumat ovat yleisimpiä. Oksikodonin aiheuttamat ongelmat, kuten riippuvuus ja myrkytykset liittyvät todennäköisesti sopimattomiin käytäntöihin lääkkeiden määräämisessä sekä valmisteiden epäadekvaattiin käyttöön. Oksikodonin ja muiden opioidien välillä farmakologisilla eroilla ei ole osoitettu olevan näyttöä eroihin riippuvuuden ja myrkytyksien taustalla. (6) Vahvojen opioidien käyttöön liittyvissä suosituksissa lääkäreiden tulisi arvioida väärinkäytön mahdollisuutta ja tämän perusteella kriittisesti arvioida hoidon indikaatiota ja erityisen tarkasti seurata hoitoa (3).

Opioideihin liittyviä keskushermoston haittavaikutuksia ovat tajunnan tasoon vaikuttavat oireet kuten sedaatio ja uneliaisuus, kognitiivisten ja psykomotoristen toimintojen vajaatoiminta sekä hallusinaatiot. Näissä tilanteissa annosta tulisi pienentää tai vaihtaa valmistetta. (10) Oksikodonilla morfiiniin verrattuna painajaisia ja hallusinaatioita esiintyy vähemmän (3,26).

Morfiini vapauttaa valmisteista histamiinia, ja sen käytön myötä voi esiintyä häiritsevää kutinaa ja ääreisverenkierron verisuonien dilatoitumista (26). Myös hydromorfonin käyttöön liittyy ihoärsytystä korkeita pitoisuuksia annosteltaessa ihonalaisesti (1).

3. PÄÄTELMÄT

Selkeää paremmuutta eri opioidien kohdalla ei kirjallisuuskatsauksen perusteella tule esiin. Oksikodonin runsainta käyttöä puoltaa osittain vakiintuneet hoitokäytänteet, jotka suosivat luonnollisesti tuttujen ja runsaasti käytettyjen valmisteiden käyttöä kliinisessä työssä. Lääketiede suuntautuu kuitenkin koko ajan kohti potilaskohtaisempaa hoidon valintaa, jossa potilaan yksilölliset ominaisuudet huomioiden opioidien välillä voi tulla esiin tekijöitä, jotka suosivat jotakin valmistetta muiden ylitse. Potilaskohtaisempaa hoitoa tavoitteleva lääketiede vaatii vielä runsaasti tutkimusta ja ymmärrystä muun muassa yksilötasolla tapahtuvasta geneettisestä variaatiosta. Opioidien valintaa voisi jatkossa ohjata esimerkiksi ymmärrys patogeneesin vaikutuksesta eri opioidien aktiivisuuteen vaihtelevissa kipumalleissa. Tiedon lisääntyminen ja kivunhoidon kehittyminen tulee jatkossa vaatimaan lääkäreiltä ja muilta terveydenhuollon ammattilaisilta lisäkouluttautumista ja vähintäänkin perusteiden hallintaa farmakokinetiikasta.

Kivunhoidossa viskeraaliseen kipuun oksikodoni vaikuttaa olevan tehokkain yhdiste. Myös leikkauskivun hoidossa oksikodoni on potentimpi ja nopeammin vaikuttava, mutta vastaava analgesia on saavutettavissa myös muilla vahvoilla opioideilla. Morfiinin edut tulevat esiin intratekaalisessa annoksessa, jonka lisäksi sen pitkä käyttöhistoria huomioiden kliinistä tietoa käytöstä on kertynyt runsaasti. Tutkimukset tukevat myös hydromorfonin ja oksikodonin käyttöä intratekaalisesti, mutta toistaiseksi Suomessa vain morfiinia suositellaan käytettäväksi spinaalisessa annostelussa. Hydromorfinia tulisi suosia palliatiivisessa hoidossa sen suotuisamman yhteensopivuuden palliatiivisessa hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa. Oksikodonin käytettävyyttä heikentää etenkin sen suuri interaktioiden määrä.

Monet yksilön ominaisuudet ja sairaustilat vaikuttavat vahvojen opioidien käyttöön. Annoksia tulisi laskea etenkin ikääntyvillä sekä maksan vajaatoiminnassa hidastuneen eliminaation vuoksi. Munuaisten vajaatoiminnassa morfiinia ei suositella lainkaan käytettäväksi, mutta oksikodonia ja hydromorfonta voi varovaisesti käyttää edellyttäen tarkkaa seuranta. Ikääntyneisyys ja sairaudet tuovat usein mukanaan myös muita komorbiditeetteja, jotka vaikuttavat laajasti yksilön farmakokinetiikkaan.

Opioidien suurimpana haittavaikutuksena on edelleen hengityslama, jota etenkin epäadekvaatti lääkkeiden käyttö aiheuttaa. Vahvojen opioidien väärinkäyttöä ja sen aiheuttamia haittoja voitaisiin jatkossa vähentää kehittämällä tehokkaita väärinkäyttöä estäviä valmisteita esimerkiksi erilaisten hitaasti ja tasaisesti lääkeainetta vapauttavien lääkevalmisteiden myötä.

Turvalliselle ja tehokkaalle kivunhoidolle on jatkuvaa kysyntää ja huono kivunhoito tuottaa vuosittain valtaiset kustannukset sekä kärsimystä. Vaikka opioideilla on lukuisia vakavia haittavaikutuksia, ovat ne edelleen tehokkain lääkeryhmä hoidettaessa kovaa leikkauksen jälkeistä kipua. Kivunhoidon kehittymisestä huolimatta opioidit tulevat varmasti jatkossakin säilyttämään asemansa akuutin nosiseptisen sekä syöpäkivun hoidossa.

LÄHTEET

- (1) Saari, T. Olisiko hydromorfonista oksikodonin haastajaksi? *Finnanest* 2016;49(5):362-8
- (2) Koulu M, Tuomisto J. *Farmakologia ja toksikologia*. 10. painos. Medicina Oy, Kuopio, 2018
- (3) Kalso E, Paakkari P, Forsell M. *Opioidit pitkäkestoisessa kivussa*. 2. uudistettu painos, Lääkelaitos, Tampere, s.a
https://www.fimea.fi/documents/160140/753095/17160_opioidit-opas.pdf
- (4) Glare PA, Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit.* 1991 Jan;13(1):1-23
- (5) Balch RJ, Trescot A. Extended-release morphine sulfate in treatment of severe acute and chronic pain. *J Pain Res.* 2010;3:191-200
- (6) Olkkola K, Kontinen V, Saari T, ym. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trends Pharmacol Sci.* 2013 April 34(4):206-14
- (7) Kinnunen M, Piirainen P, Kokki H, ym. Updated Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone. *Clin Pharmacokinet.* 2019 June 58(6):705-725
- (8) PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5284570, Hydromorphone
- (9) Abi-Aad KR, Derian A. Hydromorphone. 2022 Jul 11. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–
- (10) Fukuda, K. Opioid Analgesics. Miller, Ronald D, ym., toim. *Miller's Anesthesia*. Elsevier 2014. Chapter 31
- (11) Salomäki, T. Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia näkökulmia opioideihin. Olkkola K, Kiviluoma K, Saari T, ym., toim. *Anestesiologia-, teho-, ensi- ja kivunhoito*. Duodecim 2020
- (12) O'Brien T, Christrup L, Drewes A, ym. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain.* 2017 January 21(1):3-19
- (13) Saari TI, Fechner J, Ihmsen H, Schüttler J, Jeleazcov C. Analysis of total and unbound hydromorphone in human plasma by ultrafiltration and LC-MS/MS: application to clinical trial in patients undergoing open heart surgery. *J Pharm Biomed Anal.* 2012 Dec;71:63-70
- (14) Olkkola, K. Laskimoannostelun farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka. *Finnanest* 2006;39(3):191-8

- (15) PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5288826, Morphine
- (16) Umukoro NN, Aruldhas BW, Rossos R, Pawale D, Renschler JS, Sadhasivam S. Pharmacogenomics of oxycodone: a narrative literature review. *Pharmacogenomics*. 2021 Apr;22(5):275-290
- (17) Kinnunen M, Piirainen P, Kokki H, Lammi P, Kokki M. Updated Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Jun;58(6):705-725.
- (18) Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A. Kipu. 4. painos. Duodecim, Helsinki, 2018
- (19) Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267-84
- (20) Heiskanen, T. Opioidien farmakologinen vaikutus. Saarto, T, Hänninen J, Antikainen R, ym.,toim. Palliativinen hoito. Helsinki. Duodecim 2015
- (21) Kalso E, Opioidien vaikutukset. Ruskoaho H, Hakkola J, toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Duodecim 2019
- (22) Kalso, E. Opioidiagonistit. Ruskoaho H, Hakkola J, toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Duodecim 2019
- (23) Cooper T, Chen J, Wiffen P ym. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 22;5(5)
- (24) Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 23;(6)
- (25) Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper TE, Knaggs R, Wiffen PJ, Moore RA. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 24;2016(5)
- (26) Kalso, E. Syöpäkivun lääkehoito. Duodecim 2016;132(22):2125-8
- (27) Alison Murray, Neil A. Hagen, Hydromorphone, *Journal of Pain and Symptom Management*, Volume 29, Issue 5, Supplement, 2005, Pages 57-66
- (28) Pöyhiä R, Heiskanen T. Spinaalinen analgesia syöpäkivun hoidossa. Olkkola K, Kiviluoma K, Saari T, ym., toim. Anestesiologia-, teho-, ensi- ja kivunhoito. Duodecim 2020
- (29) Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids

(buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). Pain Pract. 2008 Jul-Aug;8(4):287-313

(30) Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. Am J Manag Care. 2011 Sep;17 Suppl 11:S276-87