

## Tutkimus 2010 – Kivun hoidosta

Kivun hoidon alalta haaviin osui 19 kollegoiden julkaisemaa alkupe-  
räistutkimusta viime vuodelta. Lisäksi löytyi 10 katsausta tai pääkir-  
joitusta kansainvälisissä vertaisarviointia käyttävissä lehdissä. Väitös-  
kirjoja aihepiiristä valmistui neljä. Tutkimukset käsittelivät oksikonin,  
parasetamolin ja ketamiinin farmakokineettisiä interaktioita, puudu-  
tuksia, anti-inflammatorisia analgeetteja, COMT-järjestelmää sekä ki-  
vun kroonistumista.

### Oksikonin farmakologia

Suun kautta annostellun oksikonin plasmapitoi-  
suudet suurenevat ja kliiniset vaikutukset lisäänty-  
vät, kun CYP3A4 metaboliatiie inhiboituu käytet-  
täessä greippimehua, itrokonatsolia (sienilääke),  
telitromysiiniä (makrolidiryhmän antibiootti) tai  
ritonaviria/loopenaviria (HIV-lääkkeitä)<sup>1-4</sup>. Oksi-  
konin oraalinen hyötyosuus kasvaa 1,5-kertaisek-  
si greippimehulla ja 1,4-kertaiseksi itrokonatsoli-  
lla. Mäkikuisman vaikutus on päinvastainen: se vä-  
hentää suun kautta annostellun oksikonin plasma-  
pitoisuuksia ja kipulääkevaikutusta<sup>5</sup>.

### Ketamiinin farmakokinetiikka

Nora Hagelbergin ym. lumekontrolloidussa cros-  
sover-tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ha-  
vaittiin, että klaritromysiini (makrolidiryhmän an-  
tibiootti), joka on CYP3A inhibiittori, lisää voi-  
makkaasti suun kautta analgeettiannoksella an-  
netun s-ketamiinin plasmapitoisuutta ja oraalista  
hyötyosuutta<sup>6</sup>.

### Ondansetroni ja parasetamolin farmakokinetiikka

Aiemmat tutkimukset ovat herättäneet epäilyn, et-  
tä pahoinvoinnin hoitoon ja profylaksiaan käytet-  
tyt 5-HT<sub>3</sub>-antagonistit saattavat heikentää perus-  
kipulääkkeenä käytetyn parasetamolin tehoa. Rit-  
va Jokelan ym. tutkimus osoitti, että ondansetroni

ei vähennä parasetamolin kipulääkevaikutusta la-  
paroskooppisen hysterektomian jälkeen (N=134)<sup>7</sup>.

### Regionaalinen anestesia

Johannes Försterin ym. kaksoissokossa tutkimuk-  
sessa verrattiin päiväkirurgisten polvitähystyspo-  
tilaiden (N=78) spinaalipuudutusta artikaiinil-  
la ja kloroprokaiinilla. Molemmilla menetelmil-  
lä saavutettiin hyvät leikkausolosuhteet vajaan  
20 min:ssa, mutta toipuminen puudutuksesta  
eteni nopeammin kloroprokaiinilla<sup>8</sup>. Anna-Ma-  
ria Kuivalaisen ym. kaksoissokossa tutkimuksessa  
artikaiinia verrattiin lidokaiiniin infiltraatiopuu-  
dutuksessa luuydinpunctiota ja -biopsiaa varten  
(N=150). Kivunlievitys arvioitiin epätydyttäväksi  
molemmilla puudutteilla<sup>9</sup>. Kari Leinin ym. pros-  
pektiivisessä tutkimuksessa havaittiin, että kliini-  
kon odotusten mukaisesti spinaalipuudutus bupi-  
vakaiinilla levisi nivelreumapotilailla vähän laa-  
jemmalle kuin kontrolleilla (N=50 + 50)<sup>10</sup>.

### Anti-inflammatoriset kipulääkkeet

Elina Kumpulaisen ym. tutkimuksessa selvitet-  
tiin flurbiprofeenin farmakokinetiikkaa lapsilla  
(N=64), ja havaittiin, että yli 6 kk iässä annostelu  
voidaan suunnitella painoon perustuen<sup>11</sup>. NSAID-  
ryhmän kipulääkkeisiin kohdistuvaa tutkimusta  
on viime vuosina näkynyt vähemmän, ehkä tähän  
lääkeryhmään aikuisilla liitettyjen haittavaikutus-  
ten johdosta. Sen sijaan kortikosteroidien anti-in-

flammatorista kipulääketehoa on kartoitettu useissa potilasryhmissä. Kristiina Mattilan ym. lumenekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin, että deksametasoni annoksella 9 mg × 1 po ennen leikkausta ja sitä seuraavana päivänä vähensi oksikonin tarvetta päiväkirurgisilla vaivaisenluuleikkauspotilailla (N=60), joiden peruskivulääkkeenä oli parasetamoli<sup>12</sup>.

## COMT-perustutkimusta

COMT (katekoli-O-metyylitransferaasi) katalysoi katekoliamiinien, mm. dopamiinin, aineenvaihduntaa keskushermostossa. Geneettisillä polymorfismeilla, kuten Val108/158Met-polymorfismilla, on ilmennyt vaikutusta COMT:in toimintaan. Alhainen COMT:n aktiivisuus on liitetty matalaan kipukynnukseen ja herkkyyteen opioidien vaikutuksille. Äskettäinen helsinkiläisen tutkijaryhmän (Kambur ym) koe-eläintyö vahvisti aiempaa käsitystä COMT-inhibiittoreiden kipukynnystä alentavasta vaikutuksesta<sup>13</sup>. Turkulaisen ryhmän työ (Hirvonen ym) terveillä vapaaehtoisilla osoitti, että COMT Val158Met -genotyypillä ei olisi yhteyttä dopamiini2-reseptorien ekspressioon cortexin ja striatumien alueella<sup>14</sup>.

## Kivun kroonistuminen

Petter Kainun ym. kyselytutkimuksessa havaittiin, että keisarileikkauksella synnyttäneille jää useammin kroonista kipua kuin alateitse synnyttäneille (18 % vs 10 %, N=438), mutta se on yleensä lievä<sup>15</sup>. Synnytyksen jälkeen koetun kivun voimakkuuden lisäksi pitkittyvää kipua ennakoivat aiemmin koetut kivut ja pitkä sairastaminen. Pia Puolakan ym. kyselytutkimuksessa havaittiin, että polviproteesileikkauksen jälkeen kolmasosa potilaista kärsi kroonisesta päivittäisestä kivusta<sup>16</sup>. Pitkittyvää kipua ennakoivat leikkauksen jälkeisen kivun voimakkuus sekä kivuliaan odotusajan pituus ennen leikkausta. □

### Lähteet

- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, ym. Grapefruit juice enhances the exposure to oral oxycodone. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107(4): 782–8
- Saari TI, Grönlund J, Hagelberg NM, ym. Effects of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenously and orally administered oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 387–97
- Grönlund J, Saari T, Hagelberg N, ym. Effect of telithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 101–8

### Taulukko 1. Kivunhoitoon liittyviä väitöskirjoja 2010

*Eeva-Riitta Ylinen. Patients' pain assessment and management during medication-free colonoscopy.* Publications of the University of Eastern Finland Health Sciences 3. Itä-Suomen Yliopisto 12.2.2010 [http://epublications.uef.fi/pub/urn\\_isbn\\_978-952-61-0013-5/urn\\_isbn\\_978-952-61-0013-5.pdf](http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-952-61-0013-5/urn_isbn_978-952-61-0013-5.pdf)

*Petri Volmanen. Intravenous patient controlled analgesia with remifentanyl in early labor.* Acta Universitatis Ouluensis D 1044. Oulun yliopisto 26.2.2010 <http://herkules.oulu.fi/isbn9789514261176/isbn9789514261176.pdf>

*Elina Kumpulainen. Central nervous system permeation of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol in children.* Publications of the University of Eastern Finland Health Sciences 14. Itä-Suomen Yliopisto 12.5.2010 [http://epublications.uef.fi/pub/urn\\_isbn\\_978-952-61-0117-0/urn\\_isbn\\_978-952-61-0117-0.pdf](http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-952-61-0117-0/urn_isbn_978-952-61-0117-0.pdf)

*Tuija Nieminen. The Role of Cytochrome P450 3A Inducers and Inhibitors in the Metabolism and the Effects of Oxycodone.* Annales Universitatis Turkuensis D 932. Turun yliopisto 4.12.2010 <http://www.doria.fi/handle/10024/66198>

- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, ym. oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir/ritonavir. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 977–85
- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, ym. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain* 2010; 14: 854–859
- Jokela R, Ahonen J, Seitsonen E, ym. The influence of ondansetron on the analgesic effect of acetaminophen after laparoscopic hysterectomy. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 672–8
- Hagelberg NM, Peltoniemi MA, Saari TI, ym. Clarithromycin, a potent inhibitor of CYP3A, greatly increases exposure to oral S-ketamine. *Eur J Pain* 2010; 14: 625–9
- Förster JG, Kallio H, Rosenberg PH, ym. Chloroprocaine vs. articaine as spinal anaesthetics for day-case knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010 Oct 7 [Epub ahead of print]
- Kuivalainen AM, Niemi-Murolo L, Widenius T, ym. Comparison of articaine and lidocaine for infiltration anaesthesia in patients undergoing bone marrow aspiration and biopsy. *Eur J Pain* 2010; 14: 160–3
- Leino KA, Kuusniemi KS, Pälve HK, ym. Spread of spinal block in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 65–9
- Kumpulainen E, Väliälä P, Kokki M, ym. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of flurbiprofen in children. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 557–66
- Mattila K, Kontinen VK, Kalso E, ym. Dexamethasone decreases oxycodone consumption following osteotomy of the first metatarsal bone: a randomized controlled trial in day surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 268–76
- Hirvonen MM, Nägren K, Rinne JO, ym. COMT Val158Met genotype does not alter cortical or striatal dopamine D2 receptor availability in vivo. *Mol Imag Biol* 2010; 12: 192–7
- Kambur O, Talka R, Ansah OB, ym. Inhibitors of catechol-O-methyltransferase sensitize mice to pain. *Br J Pharmacol* 2010; 161: 1553–65
- Kainu JP, Sarvela J, Tiippana E, ym. Persistent pain after caesarean section and vaginal birth: a cohort study. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 4–9
- Puolakkala PA, Rorarius MG, Roviola M, ym. Persistent pain following knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27: 455–60