

BUKKAALINEN OKSIKODONI ENSIHOIDOSSA

Juho Nykänen
Tutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Tammikuu 2015

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

NYKÄNEN JUHO: Bukkaalinen oksikodoni ensihoidossa

Opinnäytetutkielma, 42 sivua, 2 liitettä (2 sivua)

Tutkielman ohjaajat, professori Hannu Kokki, dosentti Jouni Kurola, proviisori Minna Kurttila

Tammikuu 2015

Asiasanat: lääketiede, ensihoito, oksikodoni.

Osa Suomessa toimivista ambulansseista on perustasonyksiköitä, joissa työskentelevät ensihoitajat eivät saa antaa kipulääkkeitä suonensisäisesti. Lisäksi lääkärit ja hoitotason ensihoitajat kohtaavat tilanteita, joissa suoniuyhteys ei ole heti saatavilla. Edellä mainittujen seikkojen takia on syntynyt tarve löytää kipulääke, joka on tehokas ja nopea, joka voidaan antaa ilman invasiivisia toimenpiteitä.

25.4.2012 annettiin hoito-ohje bukkaalisen oksikodonin käytöstä KYS:n ERVA-alueella. Tämän jälkeen ensihoitohenkilökunta on voinut antaa Oxanest-lääkeainetta 5 tai 10 mg bukkaalisesti potilaille, jotka kärsivät keskikovasta tai kovasta kivusta. Ohjeistuksen mukaan Oxanest i.v.-lääkettä purskutellaan muutama minuutti suontelessa, minkä jälkeen jäljellä oleva liuos tulee nielaista. Tutkimuksen tarkoitus oli selvittää kuinka tehokas i.v. oksikodoni-lääke on bukkaalisesti annosteltuna. Keräsimme lisäksi tietoa sivuvaikutuksista. Tieto koottiin tähän tarkoitukseen suunniteltujen lomakkeiden avulla. Mittasimme kipua NRS-asteikkoa (numbered rating scale) käyttäen. NRS-lukua kysyttiin ennen lääkkeen antamista ja 7, 15, 30, 45, 60 ja 90 minuutin kuluessa. Sivuvaikutuksista kysyttiin suoraan potilailta. Pidimme merkittävänä kivun lievityksenä \geq kahden yksikön pienemistä NRS-asteikolla.

Tutkimukseen hyväksyttiin 19 potilasta. 53 % oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli 42–86 vuotta). 6 potilasta (32 %) sai 5 mg ja loput 15 (68 %) potilasta sai 10 mg Oxanest-lääkeainetta. Kivun voimakkuus oli ennen lääkkeen antamista 7,3 (keskiarvo). Kivun voimakkuus väheni 0.21 (keskiarvo) yksikköä 7 minuutin kuluttua lääkannoksen jälkeen ja vastaavasti 15 minuutin kohdalla 1.67, 30 minuutin kohdalla 1.38, 45 minuutin kohdalla 2.71 ja 60 minuutin kohdalla 1.86. Seitsemän minuutin kohdalla 2 (10,5 %) potilasta oli kokenut merkittävän kivun lievityksen, 15 minuutin kohdalla 6 (32 %) potilasta, 30 minuutin kohdalla 6 (32 %) potilasta, 45 minuutin kohdalla 7 (37 %) potilasta, 60 minuutin kohdalla 8 (42 %) potilasta ja 90 minuutin kohdalla 8 (42 %) potilasta. Ainoastaan 1 potilaalla esiintyi haittavaikutuksia ja hän kärsi pahoinvoinnista.

Osa potilaista koki nopean ja merkittävän kivun lievityksen, joten bukkaalinen oksikodoni voi olla tehokas kipulääke tilanteissa, joissa suonensisäinen lääkkeenanto ei ole mahdollista. Se näyttää olevan hyvin siedetty 5 ja 10 mg:n annoksena. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden määrä oli kuitenkin vähäinen. Jotta voisimme antaa näyttöön perustuvia ohjeita, niin bukkaalista oksikodonin tutkimuksia tulee jatkaa. Tulevaisuudessa tulisi määrittää tarkasti, kuinka paljon oksikodonista todellisuudessa imeytyy bukkaalisesti. Tärkeää olisi myös verrata oksikodonia johonkin toiseen vastaavaan lääkeaineeseen.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Medicine
Medicine

NYKÄNEN JUHO: Buccal oxycodone in emergency medicine

Thesis, 44 pages, 2 appendixes (2 pages)

Tutors: Hannu Kokki, professor, Jouni Kurola, docent, Minna Kurttila pharmacist

January 2015

Keywords: Medicine, emergency medicine, oxycodone

Some of the ambulances operating in Finland are basic-level units, whose paramedics are not allowed to give painkillers intravenously. In addition, the doctors and paramedics who are allowed to give intravenous drugs encounter situations where the intravenous line is not immediately available. Reasons stated above, the need has arisen to find a drug that is effective, fast, and can be administered without invasive procedures.

25.4.2012 was given instructions regarding the use of buccal oxycodone to the emergency care in the area of KYS ERVA. After this, the paramedics have been able to give buccally Oxanest 5 or 10 mg to the patients who are suffering from moderate or intense pain. Under the guidance of the drug it should be rinsed out few minutes in the oral cavity and after that the remaining solution is supposed to swallow. The purpose of our study was to find out how effective i.v. Oxycodone is buccally administered and how fast relief of pain begins. In addition, we collected information on side effects. Data were collected for this purpose designed forms. We measured pain by NRS (numbered rating scale). NRS number was asked from the patients at 0, 7, 15, 30, 45, 60 and 90 minutes after administration of analgesia. Side effects were asked directly from the patients. We regarded significant pain relief on NRS scale ≥ 2 .

19 patients were included. 53 % were men. Mean age of the patients was 59 years old (range 42-86 years old). Six patients (32 %) received 5 mg and the rest of the group received 10 mg of Oxanest. Average pain on arrival was 7.3. Pain intensity decreased by 0.21 (average) after seven minutes, 1.67 after 15 minutes, 1.38 after 30 minutes, 2.71 after 45 minutes and 1.86 after 60 minutes. At the time of seven minutes 2 (10.5 %) patients, at the time of 15 minutes 6 (32 %) patients, at the time of 30 minutes 6 (32 %) patients, at the time of 45 minutes 7 (37 %) patients, at the time of 60 minutes 8 (42 %) patients and at the time of 90 minutes 8 (42 %) patients had experienced significant pain relief. The test dose was well tolerated. Only one patient suffered from nausea.

Some patients experienced a rapid and significant pain relief, so buccal oxycodone can be effective in situations where intravenous administration is not possible. It seems to be well tolerated. The number of patients involved in this study, however, was minimal. In order to give evidence-based guidelines, we need to continue buccal oxycodone studies. In the future we should determine exactly how much oxycodone is actually absorbed buccally. It is also important to compare oxycodone to another similar painkiller.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	3
2. KIPU.....	4
2.1 Kivun eri muodot.....	4
2.2 Kivun mittaaminen	5
3 KIPULÄÄKKEET AKUUTIN KIVUN HOIDOSSA	7
3.1 Kipulääkkeiden antotavat	7
3.2 Opioidit eli euforisoivat analgeetit	8
3.3 Opioidien haittavaikutukset	9
3.4 Morfiini.....	11
3.41 Bukkaalinen morfiini	12
3.5 Oksikodoni	13
3.51 Bukkaalinen oksikodoni	15
3.6 Fentanyyli.....	16
3.61 Bukkaalinen fentanyyli.....	16
3.62 Intranasaalinen fentanyyli	18
4. KETAMIINI	20
4.1 Ketamiini analgeettina.....	20
4.12 Intranasaalinen ketamiini.	21
5. KIPU ENSIHOIDOSSA	23
5.1 Kivunhoito ensihoidossa.....	23
5.2 Hoitosuositus perustasonyksiköissä Suomessa	26
6. BUKKAALINEN OKSIKODONI KYS:N ERVA-ALUEELLA	27
6.1 Taustaa	27
6.2 Menetelmä	27
6.21 Puitteet	28
6.22 Osallistujat	28
6.23 Analyysi.....	28
6.3 Tulokset.....	29
6.31 Kivun lievittyminen.....	29
6.32 Haittavaikutukset	33
7. POHDINTA	34
8. KIRJALLISUUS	39

Liite 1. Tiedonkeruulomake.....	43
Liite 2. Ensihoidon ohjeistus.....	44

1. JOHDANTO

Kivun hoidon merkitystä ei voida tarpeeksi korostaa. Tilastojen mukaan Isossa-Britanniassa akuutti kipu on yleisin syy hakeutua ensiapupoliklinikalle (Grant 2006). Akuuttia kipua ei tule hoitaa tehokkaasti ja nopeasti ainoastaan sen inhimillisen näkökulman takia, vaan sillä on osoitettu myös olevan suuri merkitys kivun kroonistumisessa. Tutkimuksen mukaan Yhdysvalloissa tärkein invaliditeettia aiheuttava sairaus on krooninen kipu. Kivun pitkittyessä vaikutukset ovat siis huomattavat niin yksilölle kuin yhteiskunnallekin. (McGreevy ym. 2011.)

25.4.2012 annettiin KYS:n ERVA-alueelle hoito-ohje koskien kovan kivun hoitoa bukkaalisella oksikodonilla perustason (nimikesuojatut) ensihoitohenkilökunnan käyttämänä. Bukkaalisella antomuodolla tarkoitetaan suun limakalvoilta suoraan imeytyvää lääkemuotoa. Oksikodoni on puolestaan opioideihin luokiteltava vahva kipulääke. Ohjeistuksen mukaan kovaa kipua voidaan hoitaa kyseisellä menetelmällä, päivystävän lääkärin konsultoinnin jälkeen tilanteissa, joissa muuten kuin kivun takia paikalle ei tarvitsisi kiinnittää lääkäri- tai hoitotasonyksikköä. (Liite 2.)

Ensihoidossa käytettävien kipulääkkeiden tulisi olla tehokkaita ja nopeavaikutteisia. Tilanteissa, joissa potilas kokee kovaa kipua, tulehduskipulääkkeet ja parasetamoli eivät ole riittävän tehokkaita. Tällöin joudutaan turvautumaan voimakkaampiin kipulääkkeisiin, kuten opioideihin. Lisäksi tulehduskipulääkkeillä on paljon haittavaikutuksia, joiden takia niitä ei suositella käytettävän ollenkaan ensihoidossa. (Dijkstra ym. 2014.) Opioidien annostelu suoraan laskimoon on nopein tapa aloittaa kivun lievitys, mutta perustason ensihoitohenkilökunnalla ei ole lupaa avata suoniyhteyttä kivun hoitoa varten (Sosiaali- ja terveysministeriö 2006, Koulu ja Tuomisto 2012). Edellä mainittujen seikkojen takia ensihoitohenkilökunnalla tulisi olla käytettävissään tarpeeksi tehokas ja nopea kipulääke erikoistilanteita varten.

Bukkaalista oksikodonia ei ole tutkittu vielä tarpeeksi, jotta tietäisimme tarkasti sen vaikutukset ja voisimme antaa näyttöön perustuvia ohjeita lääkkeen käytöstä ensihoidossa. Tutkimusryhmämme tarkoitus olikin kerätä tietoa bukkaalisesta oksikodonista ensihoidon näkökulmasta sekä selvittää lääkkeenantomuodon tehokkuus, vaikutusaika ja mahdolliset haittavaikutukset.

2. KIPU

2.1 Kivun eri muodot

Kivun ajatellaan olevan epämiellyttävä aistimus, johon liittyy vahvasti tunnepohjainen elämys. Kipu varoittaa kudოსvauriosta tai sen uhkasta. Kivun aistimus on verrattavissa esim. lämmön ja kosketuksen tuntemiseen. Kivun kokemiseen liittyy vahva emotionaalinen komponentti, jonka takia se voi aiheuttaa suurtakin tuskaa ja kärsimystä. Tunteen voimakkuuteen vaikuttaa suuresti kudostuhoärsykkeen sijainti. Esimerkiksi ihon nosiseptisten hermosyiden aktivoituminen aiheuttaa lähinnä paikallisen kipuärsyksen, mutta emotionaalinen komponentti on varsin vähäinen. Toisaalta syvistä kudoksista lähtöisin oleva kipu voi olla asteeltaan jopa lievempää, mutta aiheuttaa voimakasta tuskaa ja ahdistusta. (Kalso ym. 2009.)

Kipu jaotellaan nosiseptiseen (tuntohermopäätteiden aktivaatiosta aiheutuvaan), neuropaattiseen (hermovaurioperäiseen) ja psykogeeniseen (psykkisten tekijöiden aiheuttamaan). Nosiseptinen kipu jaetaan vielä somaattiseen ja viskeraaliseen. Nosiseptinen kipu syntyy, kun kudostuhoa aistivat ääreishermoston päätte-elimet aktivoituvat ja tieto tästä välittyy keskushermostoon, jossa varsinainen kipuaistimus syntyy. (Kalso ym. 2009.) Neuropaattinen kipu syntyy erilaisten hermovaurioiden aikaansaamista ärsykkeistä. Vaurio voi sijaita joko ääreis- tai keskushermostossa. Itsessään kipualue ei ole vaurioitunut vaan toimintahäiriö on kipuärsykettä vievässä järjestelmässä. Psykogeenisessä kivussa ei voida löytää varsinaista kudოსvauriota vaan kivun ajatellaan syntyvän psyykkisistä syistä. (Koulu ja Tuomisto 2012.)

Kipua voidaan luokitella monella muullakin tavalla, ja yksi tapa on jaotella se akuuttiin ja krooniseen kipuun. Akuutilla kivulla ajatellaan olevan pääasiallisesti elimistöä suojaava merkitys. Sen avulla tunnistamme kudოსvaurion uhan ja väistöheijasteen avulla vältämme lisävauriot. Kovaan kipuun saattaa liittyä myös reflektorista lihaspasmia, jonka tarkoituksena on luoda stabiili ympäristö paranemisprosessille. Ilmiö ei aina kuitenkaan ole suotuisa ja erityisesti pitkittyessään se saattaa aiheuttaa kudosten hapen saannin heikentymisen. Kipu aiheuttaa myös neurohumoraalisten aineiden erityistä. Erityisesti se aktivoi sympaattistahermostoa ja vapauttaa katekoliamiineja. Näilläkin reaktioilla on tärkeät päämäärät, kuten verenpaineen nostaminen hypovolemiassa ja hengityksen stimuloiminen. Kuitenkin kivun pitkittyessä ky-

seisillä ilmiöillä on usein myös haitallisia vaikutuksia. Erityisen selvästi tämä nähdään sydämen iskemiassa. Sympatikotonian aiheuttama lisääntynyt hapenkulutus ja sydämen työmäärän kasvu pahentavat sydänlihaskvauriota. (Kalso ym. 2009.)

Tavatonta ei ole myöskään se, että äkillinen vammautuminen ei aiheuta heti kipua. Vasta kun loukkaantunut henkilö on rauhoittunut ja päässyt pois vaarallisesta tilanteesta, kiputunteukset alkavat tai voimistuvat. Tämän tarkoituksena on ajatusten priorisoiminen eloonjäämisen kannalta tärkeisiin asioihin. (Kalso ym. 2009.)

2.2 Kivun mittaaminen

Kivun mittaamiseen ei ole olemassa laitetta vaan se perustuu henkilön subjektiiviseen kertomukseen. On olemassa erilaisia kipusanastoja, joiden avulla voidaan mitata kivun tunnepohjaista komponenttia. Yleisin käytössä oleva apuväline on kuitenkin visuaalinen analogiasteikko eli VAS-asteikko, jolla pyritään mittaamaan kivun voimakkuutta. Kyseisessä asteikossa on vaakasuora viiva ja tämän päällä palkki, jota voidaan siirtää. Toinen ääripää tarkoittaa kivutonta tilannetta ja toinen ääripää kuvaa kaikkein voimakkainta kuviteltavissa olevaa kipua. Potilas voi siirtää palkin kokemalleen tasolle. (Kalso ym. 2009.) Asteikosta on tehty monta erilaista versiota, ja yksi niistä on numeerinen asteikko välillä 0–10, jossa nolla tarkoittaa kivutonta tilannetta ja 10 on voimakkain kuviteltu kipu. Asteikosta käytetään nimeä NRS-asteikko eli numeral rating scale. (Ferreira-Valente ym. 2011.)

Kipua tulee hoitaa eettisten, mutta myös sen aiheuttamien haitallisten fysiologisten ja psykologisten vaikutusten vuoksi (Kalso ym. 2009). Erityisen tärkeää on pyrkiä estämään kivun kroonistuminen. Akuutin kivun ajatellaan muuttuvan krooniseksi silloin, kun sen kesto ylittää kudosten normaalin paranemisen ajan. Krooninen kipu on Yhdysvalloissa yleisin invaliditeettia aiheuttava sairaus, joten sillä on myös kansantaloudellisesti merkittäviä seurauksia. Mekanismeja, joilla kipu kroonistuu, ei tarkalleen vielä tunneta, joten ennalta ehkäisevät toimenpiteetkään eivät aina tuota tulosta. Kivun kroonistumisen ehkäisemisessä tällä hetkellä yhtenä tärkeimmistä asioista pidetään sitä, että akuuttia kipua hoidetaan parhaalla mahdollisella tavalla. Tämä tarkoittaa käytännössä eri lääkeaineiden ja menetelmien yhdistämistä. Lisäksi tulee huomioida riskipotilaat ja hoitaa altistavat tekijät, kuten masennus, asianmukaisesti. (McGreevy ym. 2011.)

3 KIPULÄÄKKEET AKUUTIN KIVUN HOIDOSSA

3.1 Kipulääkkeiden antotavat

Kipulääkkeitä voidaan antaa transmukosaalisesti eli limakalvojen läpi (t.m.), transdermaalisesti eli ihon läpi (t.d.), ihon alle (s.c.), lihakseen (i.m.), laskimoon (i.v.), intraperitoneaalisesti eli vatsakalvo-onteloon (t.p.), suppositorioina eli peräpuikkoina (per rectum), epiduraalitilaan (epid.) tai spinaalikanavaan (i.t.) (Koulu ja Tuomisto 2012).

Intraoraalisella lääkityksellä tarkoitetaan yleisesti suuhun kohdistuvaa lääkitystä, mutta kliinisesti se tarkoittaa lääkemuotoa, joka annetaan suuonteloon. On hyvä huomioida ero peroraaliseen lääkitykseen, jolla tarkoitetaan suun kautta annettavaa lääkitystä. Edellä mainitussa tarkoituksena on siis, että lääkeaine niellään mahdollisimman nopeasti ja vaikuttavien aineiden imeytymien tapahtuu vasta mahalaukusta ja tätä alemmasta GI-kanavasta. Intraoraalisesti annettu lääkeaine voi vaikuttaa paikallisesti, mutta moni lääkeaine pystyy myös penetroitumaan suun limakalvoilta, jolloin saadaan systeemivaikutus ilman alkureitin metaboliaa. Kun lääkeainetta annostellaan intraoraalisesti ja tarkoituksena on saavuttaa systeemivaikutus, annetaan se yleensä bukkalisesti eli posken ja ikenen väliin tai sublinguaalisesti eli kielen alle. Intraoraalisen imeytymisen ennakkoehto on se, että lääkeaine liukenee sylkeen. Toinen tärkeä asia on lääkeaineen lipofiilisyyden, koska suurin osa imeytymisestä tapahtuu passiivisen diffuusion kautta. Edesauttavia tekijöitä ovat myös lääkeaineen pieni molekyylikoko ja alhainen ionisoitumisaste suun pH:ssa, joka on noin 5,8–7,4. Keratinoitumisaste vaihtelee suuontelon eri osissa ja vaikeuttaa paikallisesti imeytymistä. Suurin keratinoitumisaste on kitlaessa, ikenissä ja kielen alapinnalla. Näiltä alueilta imeytyminen on vähäisempää kuin suuontelon pohjalta ja poskesta. Tästä syystä annostelu tapahtuu yleensä bukkalisesti tai sublinguaalisesti. (Marvola 2007.) Sen sijaan bukkalisessa ja sublinguaalisessa imeytymisessä ei ole enää käytännössä eroa (Kokki ym. 2006).

Intranasaalista annostelua voidaan verrata intraoraaliseen. Aikuisilla nenän limakalvojen pinta-ala on suuri (150–180 cm²) ja limakalvon paksuus on vain 2–4 mm. Limakalvonlaisessa kerroksessa on runsaasti verisuonia, ja pH pysyy välillä 5,5–6,5.

Edellä mainitut ominaisuudet takaavat hyvät edellytykset lääkeaineiden imeytymiselle. Farmokokineettiset ominaisuudet riippuvat kuitenkin vahvasti aineen lipofiilisyydestä ja ionisaatiosta samoin pääperiaattein kuin intraoraalisessa annostelussa. Lääkeaineen imeytymiseen vaikuttavat myös nenäontelon puhdistavat mekanismit. Imeytymistä vähentää se, että lääkeaine joutuu kilpailemaan värekarvojen vierasaineita poistavien mekanismien kanssa. (Shelley ja Paech. 2008.)

3.2 Opioidit eli euforisoivat analgeetit

Opioidi on yleisnimi lääkinnällisessä käytössä olevista μ -reseptoriagonisteista. Opiatti puolestaan tarkoittaa oopiumista saatavia aineita ja niiden johdoksia. Kyseisen ryhmän kipulääkkeet ovat käytössä olevista kipulääkkeistä tehokkaimpia, mutta niiden yhteydessä esiintyy myös paljon sivuvaikutuksia. Morfiinia pidetään tämän ryhmän tyypillääkeaineena. Opioideja voidaan luokitella tehon, rakenteen tai reseptorien toiminnallisten ominaisuuksien mukaan. WHO:n (World Health Organization) jako (taulukko 1) perustuu kipua lieventävään tehoon, ja se jakaa lääkeaineet heikkoihin, keskivahvoihin ja vahvoihin. (Koulu ja Tuomisto 2012.)

Morfiini eristettiin ensimmäisen kerran oopiumista vuonna 1805. Morfiinin käyttö lisääntyi kuitenkin vasta kun injektioneula keksittiin vuonna 1857. Ensimmäinen muunnos morfiinista tehtiin vuonna 1874, jolloin kehitettiin heroiini. Sitä markkinoitiin yskänlääkkeenä, joka ei aiheuta minkäänlaista riippuvuutta. Morfiinin rakenne saatiin selville Gatesin ja Tschudin (1956) toimesta vuonna 1956, mikä kiihdytti uusien opioidien kehitystyötä. Todellinen uusi aikakausi vahvojen kipulääkkeiden kehityksessä koettiin kuitenkin vasta vuonna 1973, jolloin esiteltiin opioidireseptori. Lisäksi hyvin nopeasti opioidireseptorien keksimisen jälkeen aivoista löydettiin materiaaleja, joilla oli opioidien kaltaisia ominaisuuksia. Nämä pystyivät sitoutumaan opioidireseptoreihin. Nykyään näitä aineita kutsutaan yhteisellä nimellä endorfiineiksi. (Pasternak ja Pan 2013.)

Opiatteja on siis käytetty jo yli vuosituhaten ajan, mutta modernin historia alkaa vasta morfiinin eristämisestä. Tämän jälkeen on kehitelty lukuisia erilaisia opioideja, joilla on toisistaan hieman vaihtelevia ominaisuuksia. Erityisesti kliinistä työtä tekevät lääkärit ovat huomanneet, että ihmiset reagoivat hyvinkin eri lailla tämän ryhmän lääkeaineisiin. Esimerkiksi jotkut saavat hyvän kivunlievityksen yhden tyypisestä

opioidista, mutta toisen lääkeaineen kohdalla teho on heikko. Toinen ominaisuus on epätäydellinen toleranssi, tarkoittaen sitä, että vaikka yhdelle ryhmän lääkeaineelle olisikin kehittynyt toleranssi kivun suhteen, niin toisella saman ryhmän lääkeaineella on edelleen kipua lievittävää tehoa suhteellisesti paljon pienemmällä annoksella. Tämä on johtanut kliinisessä työssä opioidien kierrättämiseen: lääkeainetta vaihdetaan, kun sen teho on laskenut tarpeeksi pitkään käytettynä. Kolmas merkittävä eroavaisuus, joka on tullut esille, on opioidien erilainen haittavaikutusprofiili. Ei ole mitenkään epätavallista, että potilas ei voi pahoinvoinnin takia käyttää esimerkiksi morfiinia, mutta metadonia käytettäessä tätä haittavaikutusta ei esiinny ollenkaan. Nämä jopa hieman erikoiset ominaisuudet ovat saaneet tutkijat miettimään erityisesti μ -reseptorin ominaisuuksia ja jatkamaan opioidien tutkimusta. (Pasternak ja Pan 2013.) Edeltävän kysymyksen innoittama tutkijat huomasivatkin, että μ -reseptoreita on useita eri alatyyppejä, joiden ajatellaan selittävän ainakin osittain edellä kuvattuja ominaisuuksia. (Pasternak 2005.)

Taulukko 1. Opioidien jako WHO:n mukaan.

Heikot opioidit	Keskivahvat opioidit	Vahvat opioidit
Kodeiini	Buprenorfiini	Morfiini
Tramadoli		Oksikodoni
Dekstropropoksifeeni		Fentanyyli
		Hydromorfon
		Metadoni

3.3 Opioidien haittavaikutukset

Opioideilla on monia haittavaikutuksia, joista osa tulee esille välittömästi lääkeannoksen jälkeen ja osa vasta pienen viiveen kuluttua. Tyypillisimpiä haittavaikutuksia ovat yskänrefleksin heikentyminen, pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen, miöosi, nokkosihottuma ja ummetus. Opioidit voivat myös aiheuttaa sekavuutta, hallusinaatioita, painajaisia, depressiota, hikoilua, lihasnykäyksiä ja lihasjäykkyyttä. (Kalso ym. 2009, Pelkonen ym. 2014.)

Yskänrefleksiä heikentävä vaikutus on riippuvainen lääkeaineesta ja esimerkiksi kodeiini lamaa refleksiä jo annoksella, joka ei ole vielä kipua alentava. Pahoinvointia esiintyy 40 %:lla potilaista, mutta tämä vaikutus häviää yleensä muutaman päivän kuluttua hoidon aloittamisesta. Lisäksi neurolepteillä pystytään kumoamaan tätä vaikutusta varsin tehokkaasti. Opioideilla on myös kyky stimuloida syöttösoluja, jotka vapauttavat histamiinia. Tämä voi laukaista nokkosihottuman. Hemodynaamisesti opioidit ovat turvallisia, mutta hyvin suuret annokset voivat aiheuttaa verenpaineen laskua ja sykkeen hidastumista. (Pelkonen ym. 2014.)

Opioideilla on vaikutusta sileän lihaksen toimintaan, minkä vuoksi ne voivat aiheuttaa virtsarakon, virtsajohdinten ja kohdun supistumista. Virtsaumpi on kuitenkin harvinainen ilmiö. Saman mekanismin takia opioidit aiheuttavat sappiteissä paineen nousua, jonka takia sappikoliittikivussa opioidit voivat vain pahentaa kipua. (Pelkonen ym. 2014.)

Opioidit aiheuttavat euforian tunteen. Euforian voimakkuus riippuu potilaan henkisestä tilasta. Ahdistuneella potilaalla euforisoiva vaikutus on voimakkaampi kuin esimerkiksi kroonista pitkäkestoista kipua kärsivällä. Kipukroonikoilla vaikutus voikin olla päinvastainen ja aiheuttaa levottomuutta vaikka kipu helpottuukin. Euforisoivaa vaikutusta ei voida kokonaan pitää haitallisena, sillä akuutisti kivuliaalla potilaalla ahdistuksen lievittyminen helpottaa hoitotilannetta ja auttaa paranemisprosessia. (Pelkonen ym. 2014.)

Jo ensimmäinen opioidiannos käynnistää fyysistä riippuvuutta aiheuttavan jatkumon. Tilanteen ajatellaan olevan neuroadaptaation aiheuttama eli taustalla on muuttunut fysiologinen tila. Täytyy kuitenkin huomioda, että vaikka prosessi käynnistyykin ensimmäisen annoksen jälkeen, niin jopa 1–2 viikon säännöllinen opioidien käyttö voidaan lopettaa ilman merkittävien vieroitusoireiden ilmaantumista. (Pelkonen ym. 2014.)

Tärkein opioidien haittavaikutus on hengitystä lamaava ominaisuus, joka välittyy μ -reseptorien kautta. Ekvivalentteina annoksina tarkasteltuna kaikilla opioideilla on yhtä suuri vaikutus hengitykseen. Ilmiö perustuu suurimmalta osaltaan siihen, että opioidien vaikutuksesta hengityskeskukseen herkkyys hiilidioksidiosapaineelle heikenee. Matalan happiosapaineen stimuloiva hengitysärsyke puolestaan säilyy kau-

emmin. Hengityslama onkin yleisin syy kuolemaan opioidimyrkytyksessä. Akuuteissa kivunhoitoa vaativissa tilanteissa täytyy myös huomioida kivun hengitystä lisäävä vaikutus, joka johtaa tasapainoiluun hengitystä lamaavan ominaisuuden kanssa. Hengityslaman todennäköisyys on kuitenkin hyvin pieni, kun kipua hoidetaan pienin annosnostoin. (Pelkonen ym. 2014.)

Joihinkin haittavaikutuksiin kehittyy muutamassa viikossa toleranssi. Tosin ummetus ja mioosi eivät kuitenkaan juuri vähene pidemmänkään käytön jälkeen. Yksittäisten henkilöiden välillä haittavaikutukset vaihtelevat huomattavasti. (Kalso ym. 2009, Pelkonen ym. 2014.)

3.4 Morfiini

Morfiini on tyypillinen euforisoiva analgeetti. Se luokitellaan lisäksi kuuluvaksi oopiumia sisältäviin fenantreenialkaloideihin, joita on morfiinin lisäksi kodeiini. Morfiinia valmistetaan oopiumista, joka on oopiumunikon kuivattua maitiaisnestettä. Nykyään jauhettu oopiumi ja oopiumuute standardoidaan sisältäväksi 10 % morfiinia. (Koulu ja Tuomisto 2012.)

Morfiini on kaikkien opioidireseptorien (μ , δ , and κ) agonisti, mutta suurin affiniteetti sillä on μ -reseptoreihin (Raffa ym. 2010). Morfiinin analgeettinen teho perustuu suoraan kivun aistimuksen vähentämiseen, mutta lisäksi se muokkaa kokonaistilanteen subjektiivista kokemusta sen euforisoivan ominaisuuden takia. Vaikutukset kohdistuvat useisiin eri mekanismeihin perifeerisessä hermostossa, selkäytimessä ja myös supraspinaalisesti. (Koulu ja Tuomisto 2012.)

Morfiini imeytyy hyvin ihon alaisesta pistoksesta, mutta huonommin ruoansulatuskanavan kautta. Tähän vaikuttaa se, että morfiini ionisoituu varsin helposti ja konjugoituu glukuronideiksi alkureitin aikana huomattavissa määrin. Hyötyosuus onkin peroraalisessa annostelussa vain 20 %. (Koulu ja Tuomisto 2012.)

Morfiini metaboloituu pääasiassa maksassa, mutta metaboliaa tapahtuu myös veri-aivoesteessä sisäänoton yhteydessä. Veri-aivoesteeseen kapillaareissa on monia samoja entsyymejä kuin maksakudoksessa, ne mahdollistavat morfiinin metabolian. (De Gregori ym. 2012.)

Metabolia noudattaa pääasiassa glukuronisaatiota, jota katalysoi UDP-glukuronyylitransferaasi (UGT) -entsyymit ja erityisesti sen isoentsyymi UGT2B7. Morfiinista noin 65 % muuttuu morfiini-6- ja morfiini-3-glukoronaatiksi (M6G ja M3G). Osa jäljelle jäävästä 35 %:sta erittyy muuttumattomana virtsaan ja osa muuttuu pienemmiksi metaboliatuotteiksi, joilla ei ole todettu suurta kliinistä merkitystä. M3G:a muodostuu viisi kertaa enemmän kuin M6G:a. Suurin osa morfiinin analgeettisesta vaikutuksesta välittyy ilmeisesti M6G-metaboliitin kautta. Ruiskutettaessa M6G:a suoraan keskushermostoon, sen analgeettinen teho on suurempi kuin morfiinin. Sen sijaan iv-annostelun jälkeen tehoero ei ole niin selvä ja vaikutusmekanismiakaan ei täysin tunneta. M6G on merkittävästi vähemmän lipofiilinen kuin morfiini, mikä laskee sen läpäisevyyttä veri-aivoesteessä. Kuitenkin tutkimuksissa on todettu, että M6G:n pitoisuudet keskushermostossa ovat suuremmat kuin morfiinin, minkä takia on ajateltu, että M6G:n sisäänoton taustalla olisi aktiivinen mekanismi. M6G läpäisee veri-aivoesteen varsin hitaasti, pitoisuuden ollessa suurimmillaan 6 tuntia morfiinin iv-injektion jälkeen. M3G-metaboliitilla ei ole analgeettisiä vaikutuksia, vaan sen on ajateltu toimivan morfiinin antagonistina ja aiheuttavan mm. myoklonusta ja allodyniaa. Lisäksi ihmisten kyky glukuronisoida morfiinia vaihtelee suuresti ja uskotaan, että UGT2B7-entsyymin polymorfia olisi tämän takana. (Wittwer ja Kern 2006, De Gregori ym. 2012.)

3.41 Bukkaalinen morfiini

Bukkaalisten morfiinitablettien imeytymistä ovat tutkineet Hoskin ja kumppanit vuonna 1989. He vertailivat morfiinin imeytymistä ja hyötyosuutta suonensisäisen, oraalisen ja bukkalaisen antoreitin välillä. Absoluuttinen hyötyosuus nestemäisellä oraaliliuoksella oli 23,9 %, hitaasti liukenevalla tabletilla 22,4 % ja bukkalaisella tabletilla 18,7 %. Vastaavasti maksimipitoisuus saavutettiin oraaliliuoksella 45 minuutin päästä, hitaasti liukenevalla tabletilla 2,5 tunnissa ja bukkalaisella tabletilla vasta 6 tunnissa. Bukkaalinen valmiste oli hitaasti liukenevaa muotoa. Tutkimuksessa oli mukana kuusi tervettä henkilöä. Maksimipitoisuuden saavuttaminen bukkalaisella antoreitillä vaihteli suuresti tutkittavien välillä 2,5 tunnista 12 tuntiin. (Hoskin ym. 1989.)

Fisher ja kumppanit puolestaan vertailivat vuonna 1987 lihakseen annettavan ja bukkaalisen morfiinin eroja. He mittasivat seerumin pitoisuuksia suhteessa aikaan. Bukkaalisesti annettiin 25 mg tabletti ja lihakseen annettiin 10 mg injektio. Maksimipitoisuus saavutettiin lihakseen annettavan morfiinin osalta 30 minuutissa ja bukkaalisen morfiinin osalta vasta 284 minuutissa. Imeytyminen vaihteli huomattavasti enemmän eri henkilöiden välillä bukkaalisessa annostelussa kuin lihakseen pistettävässä. Päätelmissään he totesivat, että morfiinin bukkaalinen antotapa on arvaamaton, mutta se johtuivatko vaihtelut antotavasta vai lääkeaineesta, jäi tutkijoille epäselväksi. (Fisher ym. 1987.)

Beyssac ja kumppanit puolestaan tutkivat vuonna 1998 uudentyyppistä bukkaalista morfiinitablettia, suussa pidettävää morfiini-liuosta ja hitaasti liukenevaa nieltävää morfiinitablettia. He mittasivat hyötyosuutta ja maksimipitoisuuksia aikaan suhteutettuna. Heidän tutkimuksessaan tabletti oli kuusi tuntia suun limakalvolla ja vain noin 50 % tabletissa olleesta morfiinista imeytyi. Maksimaalinen pitoisuus saavutettiin 4.51 tunnin kohdalla annostelun aloituksesta. Sen sijaan 20 mg morfiinia sisältävää liuosta pidettiin suussa kymmenen minuutin ajan, minkä jälkeen se sylkäistiin pois. 20 mg:sta ainoastaan 2 mg imeytyi. Maksimipitoisuus saavutettiin vasta 2.4 tunnin kohdalla. Loppupäätelmissään he kuitenkin totesivat, että bukkaalinen antoreitti olisi sopiva morfiinille ja imeytyminenkin olisi tehokasta. (Beyssac ym. 1998.)

3.5 Oksikodoni

Oksikodoni luokitellaan puolisynteettisiin morfiinin johdoksiin ja vahvoihin opioideihin, sitä käytetään morfiinin tavoin keskivaikean ja vaikean kivun hoidossa. Oksikodonin analgeettisen tehon on kuitenkin osoitettu olevan noin 1,5-kertainen morfiinin verrattuna. Vaikutukset välittyvät lähinnä keskushermostossa sijaitsevien opioidireseptorien kautta. Oksikodoni on pääasiallisesti μ -opioidireseptoriantagonisti, mutta sillä on myös affiniteettia κ -reseptoreihin. Tämän johdosta on myös ajateltu, että se olisi teholtaan parempi viskeraalisen kivun hoidossa kuin muut opioidit. Tästä ei kuitenkaan ole vielä riittävästi näyttöä. (Kokki ym. 2006.) Oksikodoni on vesiliukoinen ja imeytyy hyvin GI-kanavasta. Biologinen hyötyosuus on noin 60 % eli morfiinia parempi. Suomessa oksikodonia käytetään runsaasti erityisesti syöpä- ja kroonisen kivun hoidossa sekä leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Oksikodoni metaboloituu

CYP2D6-entsyymien johdosta maksassa oksimorfoniksi ja CYP3A4-entsyymien katalysoimana noroksikodoniksi, joka konjugoituu edelleen 6-oksikodoliksi. Oksimorfonilla ajatellaan olevan merkittävä rooli oksikodonin analgeettisessä tehossa. (Koulu ja Tuomisto 2012.)

Oksikodonia käytettäessä hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat huimaus, päänsärky, kutina, uneliaisuus, ummetus, pahoinvointi ja oksentelu. Ummetus ja pahoinvointi ovat yleisimpiä, niitä esiintyy 25–30 % lääkettä käyttävistä. Haittavaikutukset kuitenkin lievittyvät hoidon jatkuessa ummetusta ja mioosia lukuun ottamatta. Kuten kaikkiin opioideihin niin myös oksikodonin käyttöön voi liittyä hengityslama. Tämä on vakava, mutta melko harvinainen haittavaikutus, ja tähänkin kehittyy toleranssi 1–2 viikon aikana. Lievempänä hengenahdistusta esiintyy kuitenkin yleisesti. (Kalso ym. 2009, Duodecim lääketietokanta 2013.) Biondi ja kumppanit (2013) vertailivat tutkimuksessaan tapentadolin ja nopeavaikutteisen oksikodonin eroa alaselkävivissa. Tutkimuksessa oksikodonia sai 324 potilasta. Annos oli 5, 10 tai 15 mg, neljän tai kuuden tunnin välein, jopa kymmenen päivän ajan. Tutkimuksessa varsin suuri osa kärsi haittavaikutuksista seuraavan taulukon 2 mukaisesti. (Biondi ym. 2013.)

Taulukko 2. Tyypillisiä oksikodonin haittavaikutuksia.

Haittavaikutus	Ihmisten lukumäärä
Ei haittavaikutuksia	188 kpl (58 %)
Oksentelu	80 kpl (24.7 %)
Pahoinvointi	67 kpl (20.7 %)
Huimaus	34 kpl (10.5 %)
Kutina	26 kpl (8.0 %)
Ummetus	23 kpl (7.1 %)
Uneliaisuus	22 kpl (6.8 %)
Päänsärky	20 kpl (6.2 %)

3.51 Bukkaalinen oksikodoni

Bukkaalisen oksikodonin imeytymisestä on tehty verraten vähän tutkimuksia. Kokki ja kumppanit (2004) vertailivat 6–93 kuukautta vanhojen lasten intravenoosisen, lihakseen pistettävän, bukkaalisen ja peroraalisen oksikodonin imeytymistä ja hyötyosuutta. He antoivat anestesian jälkeen 0,1 mg/kg oksikodonia edellä mainittuja antoreittejä hyödyntäen. Maksimipitoisuuksien keskiarvo oli 82 µg/L i.v.-annostelun jälkeen, 34 µg/L i.m.-annoksen jälkeen, 9,8 µg/L bukkaalisen annoksen jälkeen ja 9,2 µg p.o.-annoksen jälkeen. Huippupitoisuuksien keskiarvot mitattiin plasmasta 16 minuutin päästä i.m.-lääkemuodon jälkeen, 221 minuutin päästä bukkaalisen lääkkeen antamisen jälkeen ja 193 minuutin päästä p.o.-annostelun jälkeen. Vastaavasti arvioitujen hyötyosuuksien keskiarvot olivat i.m.-lääkemuodossa 0,68, bukkaalisessa antomuodossa 0,55 ja p.o.-annostelussa 0,37. Päätelmissään he totesivat, että bukkaalisessa antotavassa lääkeaineen imeytymisen nopeudessa ja määrässä on suuria vaihteluja lasten välillä. (Kokki ym. 2004.)

Takala ja kumppanit (1997) tutkivat sen sijaan intranasaalisen oksikodonin imeytymistä. He antoivat terveille tutkittaville 0,1 mg/kg suihkeena nestemäistä oksikodonia nenän limakalvoille ja mittasivat tämän jälkeen pitoisuuksia plasmasta. He totesivat, että oksikodoni on potentiaali imeytymään intranasaalisesti ja on vaihtoehtoinen reitti lääkkeen annostelussa, jos peroraalinen annostelu ei ole mahdollinen. Kuitenkin eri tutkittavien välillä esiintyi suurta vaihtelua imeytymisessä ja hyötyosuus jäi oksikodonin peroraalisen annostelun tasolle (0,46 +/- 0,34). (Takala ym. 1997.) Lofwall tutkimusryhmineen (2006) on myös selvittänyt intranasaalista farmakodynamiikkaa niin, että Oxycontin tabletit murskattiin ja niistä valmistettiin pulveria, joka annosteltiin nenän limakalvoille. Annoskoot olivat 15 mg ja 30 mg. Tämän jälkeen tutkittiin oksikodonin plasmapitoisuuksia. Tässä tutkimuksessa hyötyosuudeksi saantiin jopa 0,77. Imeytyminen oli myös nopeaa ja plasmapitoisuuksia mitattiin jo viiden minuutin jälkeen annostelusta. Tämä osoitti heidän mielestään sen, että alkureitin metabolia on onnistuneesti pystytty ohittamaan ja imeytyminen nasaalisesti on tehokasta. On epäilty, että Takalan ja kumppaneiden tutkimuksessa annettu 0,1 mg/kg annos oli niin pieni, että tästä syystä hyötyosuus on jäänyt verraten pieneksi. Eroa voisi selittää myös se, että nestemäinen lääkekuoto voisi helpommin

joutua takanielun kautta niellyksi kuin pulverimainen oksikodoni ja näin altistuisi alkureitin metaboliolle tehokkaammin. (Lofwall ym. 2006.)

3.6 Fentanyyli

Fentanyyli luokitellaan vahvoihin opioideihin ja sen ajatellaan kuuluvan petidiiniryhmään. Vaikutusmekanismiltaan se on pääasiassa μ -opioidireseptoriagonisti, mutta sillä on affiniteettia myös delta ja kappa -reseptoreihin. Sitä voidaan annostella laskimoon, spinaalisesti, transdermaalisesti, intranasalisesti ja bukkalisesti. Fentanyylin johdoksia ovat alfentaniili, remifentaniili ja sulfentanyyli. (Grape ym. 2010, Koulu ja Tuomisto 2012.) On arvioitu, että sen teho kivunlievityksessä on n. 100–300-kertainen morfiinin verrattuna (Grape ym. 2010). Alun perin lääke kehiteltiin kivun lievitykseen anestesian komponenttina. Sen tehokkuuden ja farmakokineettisten ominaisuuksien takia sen käyttömahdollisuudet ovat kuitenkin laajentuneet. Eriyisesti sen rasvaliukoisuuden ansiosta lääkettä voidaan annostella käyttäen monia eri reittejä. Peroraalisesti annosteltuna fentanyyli kuitenkin läpikäy vahvan ensikierron metabolian ja tämän takia sen biologinen hyötyosuus on noin 32 %, joka on hyvin pieni (Streisand ym. 1991, Grape ym. 2010). Ihon läpi annosteltuna saadaan tasainen pitoisuus, ja bukkalainen tai intranasaalinen annostelu puolestaan takaa nopean vaikutusmekanismin. (Grape ym. 2010.) Laskimoon annosteltuna fentanyyli metaboloituu maksassa sytokromi P-4503A4-systeemin välityksellä. (Lane 2013.) Suomessa fentanyylin käyttöaiheita ovat analgesia syöpäkivuissa, neuroleptinen analgesia ja anestesia, kipulääke yleisanestesiassa ja tehohoitoa saavien ventiloitujen potilaiden kipulääkitys. Reseptillä saatavien nopeavaikutteisten fentanyyli-valmisteiden osalta potilaan tulee lisäksi käyttää entuudestaan muita opioideja krooniseen syöpäkipuun, ja silloin lääkevalmiste on tarkoitettu helpottamaan läpilyöntikipua. (Duodecim lääketietokanta 2014.)

3.61 Bukkaalinen fentanyyli

Suun limakalvoilta voidaan annostella fentanyyliä muutamalla eri mekanismilla. Yksi vaihtoehtoista on niin sanottu OTFC eli oral transmucosal fentanyl citrate. Lääke muodossa fentanyylisitraatti on yhdistetty liukenevaan sokeripohjaiseen täyteainee-

seen. Näin annosteltuna fentanyylistä imeytyy suun limakalvoilta noin 25 %. Annostelu nostaa lääkeainepitoisuuden nopeasti terapeuttisille tasolle ja takaa nopean kivunlievityksen. Loput 75 % lääkeaineesta tulee niellyksi, ja se imeytyy hitaasti GI-kanavasta. Vaikka fentanyyli käy läpi suuren ensikierron metabolian, niin silti peroraalisen annostelun avulla saavutetaan terapeuttinen pitoisuus plasmassa keskimäärin kahden tunnin ajan. Plasmapitoisuudet alkavat nousta jo viiden minuutin jälkeen annostelusta. Huippupitoisuus saavutetaan kuitenkin vasta n. kahden tunnin kuluttua annostelusta. (Grape ym. 2010.) Streisand ja kumppanit (1991) saavuttivat tutkimuksissaan maksimipitoisuuden jo 20 minuutissa (Streisand ym. 1991). Useassa muussa tutkimuksessa tämän jälkeen maksimipitoisuus on saavutettu kuitenkin huomattavasti pidemmän ajanjakson kuluttua. Kolmessa laajemmassa tutkimuksessa OTFC:n keskimääräiset plasman maksimipitoisuudet saavutettiin 91 minuutissa ja 120 minuutissa. (Darwish ym. 2006, Darwish ym. 2007, Parikh ym. 2013.)

OTFC:n tehokkuutta on myös verrattu muihin opioideihin. Coluzzi ym. (2001) tekivät tutkimuksen, jossa vertailtiin OTFC:n ja MSIR:n eroja tehokkuudessa ja vaikutusajassa syövän läpilyöntikipuihin. MSIR eli morphine sulfate immediate release on nopeavaikutteinen peroraalinen morfiini. Tutkimuksessa mitattiin 15, 30, 45 ja 60 minuutin kohdalla kivun voimakkuutta, sekä kivun lievitystä ja laskettiin kivun voimakkuuden vaihtelu. OTFC osoittautui tehokkaammaksi ja nopeammaksi kivunlievityksessä kaikissa mittauspisteissä. (Coluzzi ym. 2001.) Tutkimuksia OTFC:n käytöstä syövän läpilyöntikipuun on paljon. Viime aikoina on kuitenkin myös tutkittu sen käyttömahdollisuutta opioidinaiiveilla akuutin kivun osalta. Afganistanin ja Irakin sodista kerättyjen tietojen pohjalta Wedmore ja kumppanit tulivat siihen tulokseen, että OTFC tarjoaa turvallisen, nopean ja kajoamattoman vaihtoehdon kivunlievitykseen taistelukentälle ennen sairaalahoitoa. Heidän mukaansa annostelutapaa voisi soveltaa käytettäväksi myös siviileille kipulääkkeeksi ennen kuin päästään sairaalaan hoitoon. (Wedmore ym. 2012.)

Bukkaalinen fentanyylitabletti (FBT) on toinen mahdollinen muoto annostella fentanyyliä suun limakalvoilta. Lääkemuodossa käytetään hyväksi sen kuplivaa ominaisuutta, joka muuttaa hetkellisesti suuontelon tilaa. Tarkoituksena on luoda suuonteloon pH-pitoisuus, jossa fentanyylistä mahdollisimman suuri osa olisi ionisoitumattomassa muodossa. Näin varmistetaan korkea hyötyosuus ja tasainen

imeytyminen. FBT:n absoluuttinen hyötyosuus on n. 65 % ja maksimipitoisuus saavutetaan 400 µg:n annoksella 50 minuutissa. Lääkemuodosta imeytyy 50 % transmukosaalisesti. Loput lääkeaineesta tarkoituksenmukaisesti niellään ja tämä osa imeytyy GI-kanavasta. (Grape ym. 2010.) Tutkimuksissa on vertailtu FBT:n ja OTFC:n eroja. Darwish ja kumppanit tekivät tutkimuksen terveillä vapaaehtoisilla, jossa he totesivat FBT:n hyötyosuuden 65 % olevan suurempi kuin OTFC:n 47 %. FBT:n maksipitoisuus saavutettiin keksimäärin 47 minuutissa, kun OFTC:n huippupitoisuus saavutettiin 91 minuutissa, joten bukkaalinen fentanyylitabletti on tässäkin suhteessa tehokkaampi valmiste. (Darwish ym. 2007.)

3.62 Intranasaalinen fentanyyli

Fentanyyliä voidaan annostella myös intranasaalisesti eli suihkuttamalla lääkeainetta nenän limakalvoille. Intranasaalisen antotavan edut ovat samankaltaiset kuin bukkaalisen. Se on kivuttomampi kuin pistämällä annettu kipulääke ja riskit ovat pienemmät. Kivunlievitys on nopea ja annos on titrattavissa kivun voimakkuuden mukaan. Lisäksi ensikierron metabolia vältetään ja antotapa on helppo potilaille. (Shelley ja Paech 2008.) Intranasaalisen fentanyylin ei ole myöskään todettu aiheuttavan voimakkaita paikallisia haittavaikutuksia vaan haittavaikutukset ovat olleet esim. lievää kutinaa, joka on helpottanut seuraavilla lääkkeenottokerroilla (Zeppetella 2000). Intranasaalisesti annettavista opioideistakin ainoastaan petidiinin on huomattu aiheuttavan vaikeampia haittavaikutuksia, kuten polttavaa tunnetta nenän limakalvoilla. Muuten haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin opioideilla yleensä (Shelley ja Paech 2008).

Intranasaalinen fentanyyli imeytyy verenkiertoon erittäin nopeasti. Tutkimuksissa terapeuttiset pitoisuudet plasmassa on saavutettu jo kahdessa minuutissa ja maksimipitoisuus viidessä minuutissa. (Shelley ja Paech 2008, Grape ym. 2010.) Fentanyylin biologinen hyötyosuus on riippuvainen nenän limakalvon pH-pitoisuudesta niin, että se on korkeampi emäksisemmässä ympäristössä. Limin ja hänen kollegoidensa tutkimuksessa fentanyylin hyötyosuus oli 55 %, kun nenän pH oli 6 ja 71 %, kun pH oli 8 (Lim ym. 2003 Shelley ja Paechin mukaan 2008).

Karlsen ja kumppanit (2014) tutkivat intranasaalista fentanyyliä ensihoidossa. He antoivat intranasaalista fentanyyliä yli kahdeksan vuotiaalle potilaille, jotka kärsivät

vakavista tuki- ja liikuntaelin, vatsa- tai sydänkivuista. He kelpuuttivat tutkimukseen 903 potilasta, joten otos oli varsin suuri. He antoivat alle 18-vuotiaille, yli 65-vuotiaille, kroonista keuhkosairautta sairastaville ja ambulanssihenkilökunnan arvion mukaan heikkokuntoisille tai huonosti ravituille 50 µg:n annoksen ja muille 100 µg:n annoksen. Annos voitiin toistaa 10 ja 25 minuutin päästä, jos kivun lievitys ei ollut tarpeeksi tehokas. Keskimääräinen annos oli 114 µg, ja kivun lievittymistä he seurasivat numeroasteikolla (0–10). Mediaani kivunlievityksen osalta oli kolme. He eivät havainneet vakavia haittavaikutuksia ja vain 4 %:lla esiintyi lieviä haittavaikutuksia, kuten lievää verenpaineen laskua, pahoinvointia, huimausta, oksentelua, vatsakipua, kutinaa ja GCS:n laskua viidestätoista neljääntoista. Yhdelläkään ei havaittu hengitystiheyden laskua alle 11/min ja naloksonia tai hengitystukea ei jouduttu antamaan. He huomasivat, että suurimman hyödyn kivunlievityksessä kokivat alle 18-vuotiaat, ja heidän mielestään intranasaalinen fentanyyli on turvallista lapsipotilailla. Kaiken kaikkiaan he kokivat, että sairaalan ulkopuolella annettuna intranasaalinen fentanyyli on turvallista, ja hyvin siedettyä ja se näyttäisi olevan myös tehokasta. Tutkimus ei kuitenkaan ollut satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, joten lisätutkimukset aiheesta ovat heidän mielestään tarpeellisia. (Karlsen ym. 2014.)

4. KETAMIINI

Ketamiini kuuluu ensyklidiinijohdoksiin. Se on glutamaatin NMDA-reseptorien ei-kilpaileva salpaaja, mutta sillä on todennäköisesti myös vaikutuksia opioidireseptoreihin. Se on hyvin rasvaliukoinen molekyyli, joten se läpäisee veri-aivoesteen helposti. Ketamiinia on käytetty anestesia-aineena, jolloin se aiheuttaa niin sanotun disosiattiivisen anestesian. Anestesia-annos on 2–3 mg/kg ja yhden annoksen aikaansaama anestesia kestää noin 10–15 minuuttia. Anestesia poikkeaa muista anestesia-aineista siten, että useat refleksit säilyvät ja potilaan silmät ovat puolittain avoimet. Ulkoiset ärsykkeet eivät kuitenkaan aiheuta reaktioita. Ketamiini ei juurikaan vaikuta hengitykseen, ja se laajentaa hieman keuhkoputkia. Päinvastoin kuin opioidit ketamiini stimuloi sydäntä ja verenkiertoa siten, että syketaajuus kasvaa ja verenpaine nousee. Sepelvaltimotautia sairastavalla ihmisellä tämä voi aiheuttaa hapenpuutetta sydämessä, koska sydämen työmäärä kasvaa. Stimulaatio johtuu lähinnä ketamiinin sympaattisen hermoston stimulaatiosta. Ketamiinin haittavaikutuksiin kuuluvat hallusinaatiot. Erityisesti anestesiasta heräävillä potilailla saattaa lisäksi esiintyä epämiellyttäviä unia. (Koulu ja Tuomisto 2012.)

4.1 Ketamiini analgeettina

Ketamiini on ollut käytössä jo vuodesta 1970, joten siitä on varsin paljon kokemusta. Ketamiini on mielenkiintoinen lääke, koska sillä on todettu olevan kipua lievittävää vaikutusta useissa tutkimuksissa, mutta se ei kuitenkaan aiheuta hengityslamaa kuten opiaatit. Jennings ja kumppanit (2012) vertailivat i.v.-morfiinin ja ketamiinin analgeettista tehoa ensihoidossa ennen sairaalaan tuloa satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimuksessa. He antoivat potilaille, jotka kärsivät kovasta kivusta, 5 mg morfiinia intravenoosisesti. Tämän jälkeen, jos kipua oli edelleen NRS-asteikolla yli viisi, he jatkoivat kipulääkkeiden antamista jakaen tutkittavat kuitenkin ensin kahden ryhmään. Toinen ryhmä sai 1–5 mg morfiinia i.v. viiden minuutin välein potilaan kunnan mukaan ja toinen ryhmä 10–20 mg ketamiinia i.v. kolmen minuutin välein. Ketamiini lievitti kipua huomattavasti paremmin kuin morfiini. Ketamiini-ryhmässä mediaani -lukuna tarkasteltuna NRS-asteikolla lasku oli 5,6, kun morfiini-ryhmässä vastaava luku oli 3,2. Vitaalitoiminnoissa ei ollut ryhmien välillä eroa ja yksittäisten

henkilöiden haittavaikutukset eivät poikenneet toisistaan. Kuitenkin ketamiini-ryhmässä yksittäisiä pieniä haittavaikutuksia oli summamääräisesti huomattavasti enemmän. Tyypillisimmät haittavaikutukset olivat huomiokyvyn lasku ja erilaiset harhat. (Jennings ym. 2012.) Tran tutkimusryhmineen vertaili ketamiinin ja morfiinin analgeettista tehoa ensihoidossa traumapotilailla Vietnamissa. Tutkimuksessa ketamiinia sai 169 ja morfiinia 139 potilasta. Kivun lievittymistä he seurasivat VAS-asteikolla ja tulivat siihen lopputulokseen, että ketamiini on yhtä tehokas analgeetti kuin morfiini. Haittavaikutusten osalta morfiini-ryhmässä pahoinvointia oli merkittävästi enemmän kuin ketamiini-ryhmässä. Hallusinaatioita ja kiihtymystä todettiin merkittävästi enemmän ketamiinilla hoidetuilla. (Tran ym. 2014.)

Ketamiini eroaa muista analgeeteista siinä, että pieni annos ketamiinia lievittää kipua, mutta saavutettuaan tarpeeksi suuren pitoisuuden elimistössä sen analgeettinen teho ei enää nouse annosta nostamalla. Monia tutkimuksia onkin siitä, että ketamiini on yhdistetty opiaattilääkitykseen, jonka tarkoituksena on ollut pienentää esimerkiksi morfiinin annosta ja saavuttaa silti parempi kivun lievitys pienemmillä haittoilla. Ahern ja kumppanit antoivat potilailleen, jotka kärsivät kovasta kivusta, 0,5 mg hydromorfiinia ja 15 mg ketamiinia laskimoon annosteltuna. Tarvittaessa annettiin uudelleen 1 mg hydromorfiinia 15 ja 30 minuutin kohdalla. Kipua mitattiin NRS-asteikolla. 30:sta potilaasta 14 ilmoitti kivun hävinneen kokonaan viisi minuuttia lääkkeen annosta. Kivunlievittyminen oli keskimäärin 15 minuutin kohdalla NRS-lukuna mitattuna viisi yksikköä. 80 % potilaista kärsi ainoastaan lievestä haittavaikutuksista ja 90 % potilaista ilmoitti, että haluaisivat vastaavan lääkityksen uudelleen. (Ahern ym. 2013.)

4.12 Intranasaalinen ketamiini.

Ketamiinia voidaan annostella intranasaalisesti sen rasvaliukoisuuden takia. Andolfatton ja kumppaneiden tutkimuksessa selvitettiin intranasaalisen ketamiinin tehoa kivun lievityksen ensiavussa. Heidän tutkimukseensa hyväksyttiin 40 potilasta, jotka tarvitsivat kivun lievitystä keskikovaan tai kovaan kipuun lähinnä ortopedisten traumojen takia. Ketamiini-annos oli 0,5–0,75 mg/kg. He mittasivat kipua VAS-asteikolla ja pitivät merkittävänä kivun lievityksenä 13 mm:n laskua VAS-janalla 30 minuutin kohdalla. Tutkimuksessaan he havaitsivat, että 88 % potilaista sai merkittävän kivun

lievityksen käytettäessä intranasaalista ketamiinia. Tarkasteltaessa mediaani-lukua 30 minuutin kohdalla VAS-asteikolla kivun lievitys oli 34 mm ja 13 mm:n lasku saavutettiin 9,5 minuutin päästä lääkkeen annosta. Haittavaikutukset olivat lieviä ja paikallisia. Loppupäätelmissään he totesivat, että intranasaalisessa ketamiini voisi olla tehokas ja nopea kipulääke ensihoidon potilaille tulevaisuudessa. (Andolfatto ym. 2013.)

5. KIPU ENSIHOIDOSSA

5.1 Kivunhoito ensihoidossa

Minerin ym. (2006) tutkimuksen mukaan kipua ei ole hoidettu tarpeeksi tehokkaasti ensihoidossa. Isossa-Britanniassa tehdyn tilaston mukaan akuuttikipu on kuitenkin suurin syy hakeutua ensiapupoliklinikalle. Kipua voidaan hoitaa monenlaisilla menetelmillä. Hyvän kivunhoidon saavuttamiseen tarvitaankin toimiva hoitoketju ja osaaminen erityyppisten hoitomuotojen antamiseksi. East Sussexin ensiapupoliklinikassa keskimäärin kovaa kipua kokeva potilas sai kipua alentavaa lääkettä 72 minuutissa ja keskivaikeaa vasta neljän tunnin päästä. (Grant 2006.)

Kivun lievitykseen ensiaputilanteissa, kuten nilkan nyrjähdyksissä tai murtumissa, ei aina anti-inflammatorinen lääkitys ole riittävää. Siksi opioidien antaminen on perusteltua kovaa kipua kärsiville potilaille ensiaputilanteissa. (Shear ym. 2010.) Intravenoosinen kipulääkkeen antotapa on nopein keino aloittaa analgesia (Koulu ja Tuomisto 2012). Aina tämä ei kuitenkaan ole mahdollista, sillä nimikesuojattu terveydenhuollon ammattihenkilö ei saa Suomessa antaa kipulääkettä kyseistä reittiä käyttäen (Sosiaali- ja terveysministeriö 2006). Opioideja ei tulisi kuitenkaan antaa, jos ei voida olla varmoja hoidon tehosta, ja lääkityksen tulisi tällöinkin antaa selvästi havaittava kivunlievitys, joka tarkoittaa VAS-janalla mitattuna 30–50 %:n laskua (E. Kalso 2009).

Inhimillisyydenkin nimissä kipua tulee hoitaa tehokkaasti. Lisäksi on osoitettu, että liian vähäinen kivun lievitys johtaa viivästyneeseen kudosten paranemiseen, alentuneeseen toiminnalliseen kuntoutumiseen ja huonoon immuunivasteeseen. Lisäksi se voi uusien tutkimusten perusteella johtaa myös kivun kroonistumiseen ja invalidisoitumiseen, mikä puolestaan johtaa kasvaviin menoihin terveydenhuollossa. (Dijkstra ym. 2014.) Riittämättömän kivunhoidon taustalla on useita eri asioita. Tutkimusten perusteella on huomattu, että pelätään liiallista sedaatiota, uskotaan, että kivun lievitys voi muuttaa lääkärin tekemiä tutkimuslöydöksiä, tai yksinkertaisesti potilaan kivunlievityksen tarve aliarvioidaan. Kuitenkin ennakoiva kivun ja tuskaisuuden lievitys parantaa hoidon laatua ja potilaiden tyytyväisyyttä. (Calil ym. 2007.)

Dijkstra ja kumppanit (2013) tekivät katsausartikkelin traumapotilaiden kivun hallinnasta ennen sairaalaan tuloa vuonna 2014. He kävivät systemaattisesti läpi 2328 tutkimusta, joista 25 hyväksyttiin artikkeliin. Tarkoituksena oli kartoittaa eri kipulääkkeiden teho ja turvallisuus, jotta näiden tietojen pohjalta voitaisiin antaa tutkittuun tietoon pohjautuvat ohjeet kivun hallinnalle ensihoidossa. Tutkimuksessa keskityttiin lääkeaineisiin, joita Hollannin ensihoidolla on käytettävissään. Kipulääkkeet analysoitiin kolmessa ryhmässä: 1. NSAID ja parasetamoli 2. opioidit 3. paikalliset kipulääkkeet. Artikkelissa pidettiin hyvänä kivun lievityksenä NRS-asteikolla 2 numeron laskua, VAS-asteikolla 20 mm:n laskua tai suhteellista 30 %:n laskua näiden asteikojen sisällä.

Parasetamolien osalta tultiin siihen lopputulokseen, että se näyttäisi olevan tehokas kipulääke sekä peroraalisesti että intravenoosisesti annosteltuna. Ainoastaan i.v.-antotavan kohdalla todettiin haittavaikutuksia. (Dijkstra ym. 2014.)

Artikkelin mukaan NSAID-lääkkeiden tehosta ei tutkimusten perusteella löytynyt selvää näyttöä. Tutkimuksista kävi lisäksi ilmi, että NSAID-lääkkeiden käyttöön liittyy huomattavia haittavaikutuksia, kuten kipua pistopaikassa, vegaalisia reaktiota, hui- mausta, pahoinvointia, ruoansulatushäiriötä, oksentelua ja allergisia reaktiota, joiden takia Dijkstra ja kumppanit eivät suosittele tämän lääkeryhmän lääkkeitä käytettäväksi ensihoidossa. (Dijkstra ym. 2014.)

Opioidien osalta artikkelissa tultiin siihen johtopäätökseen, että intravenoosisesti annosteltuna morfiini ja fentanyyli ovat monien tutkimusten perusteella tehokkaita ja turvallisia käyttää ennen sairaalaan pääsyä. Erityisesti titraus toistettujen annosten osalta johtaa turvalliseen ja hyvään kivun hallintaan. Opioidien käytön turvallisuutta paransi huomattavasti myös se, jos ensihoitohenkilökunta kykeni monitoroimaan potilasta tehokkaasti kivun ja haittavaikutusten osalta. Artikkelin johtopäätöksessä ensihoitohenkilökunnan tulisikin aina seurata hengitystä ja hemodynaamiikkaan säännöllisesti, kun näitä lääkkeitä annostellaan. Sulfentanyylin puolestaan todettiin olevan noin kymmenen kertaa tehokkaampaa kuin fentanyyli ja tämän takia sen käyttöön liittyy enemmän riskejä kuin fentanyylin, jonka takia Dijkstra tutkimusryhmineen eivät suosittele sen käyttöä. Turvallisuusnäkökohdan kannalta, he totesivat että ensihoitohenkilökunnalla tulisi olla aina käytössä kahta erilaista opioidia, toinen lyhyt- ja toinen pidempivaikutteinen. (Dijkstra ym. 2014.)

Tutkimuksessa käytiin läpi myös ketamiinia käsittelevät tutkimukset ja artikkelissa todettiin, että sen käyttö on lisääntymässä. Ketamiinilla näyttäisi olevan hyviä ominaisuuksia esimerkiksi opioideihin verrattuna. Sen lisäksi, että se vaikuttaisi olevan tehokas kipulääke, sillä ei näyttäisi ole negatiivisia vaikutuksia kardiovaskulaarisiin tekijöihin, kuten muilla opioideilla. Ketamiini voisikin olla hyvä kipulääke erityisesti alhaisesta verenpaineesta kärsivälle potilaalle, mutta Dijkstra ja kumppanit eivät voi suositella sen käyttöä, koska riittävän hyviä tutkimuksia ketamiinin osalta ei ole vielä tehty. (Dijkstra ym. 2014.)

Erityisen pettynyt tutkimusryhmä oli siitä, että se löysi intranasaalisesta fentanyylistä ainoastaan yhden artikkelin, joka käsitteli lääkeaineen tehoa ja turvallisuutta. Muiden opioidien osalta intranasaalisen tai bukkalisen antotavan tutkimuksia he eivät löytäneet yhtään kappaletta, mitkä käsittelivät kivun hallintaa ensihoidon näkökulmasta. Loppupäätelmissä korostettiin kuitenkin, että vaihtoehtoiset antotavat ovat potentiaalisina ensihoidossa, koska mm. lapsilla tehdyssä tutkimuksissa on osoitettu intranasaalisen fentanyylin olevan tehokas, turvallinen ja helpompi lääkekuoto kuin i.v.-antotapa. Nämä uudet lääkekuodot kuitenkin vaativat heidän mielestään lisätutkimuksia, ennen kuin voidaan antaa näyttöön perustuvia ohjeistuksia vaihtoehtoisten antomuotojen osalta. (Dijkstra ym. 2014.)

Tutkimuksessa (Richard ym 2007.), johon Dijkstra ja kumppanitkin (2014) viittasivat intranasaalisen fentanyylin osalta, vertailtiin intranasaalisen fentanyylin tehoa iv-morfiinin tehoon ensihoidossa. Tarkoituksena oli pohtia, voisiko intranasaalinen fentanyyli olla tulevaisuuden lääkeaine ja antomuoto ensihoidossa. Tutkimus oli avoin, satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus ja siihen hyväksyttiin 258 aikuista ensihoidon potilasta, jotka tarvitsivat vakavan kivun hoitoa Australiassa. Kipu piti olla NRS-asteikolla suurempi tai yhtä suuri kuin kaksi ei-sydänperäisen kivun osalta ja sydänperäisen kivun osalta suurempi tai yhtä suuri kuin viisi. Fentanyylin annos oli 90 µg annettuna molempiin sieraimiin, ja jos annoksen jälkeen kipu NRS-asteikolla oli suurempi tai yhtä suuri kuin kolme viiden minuutin kohdalla, niin 60 µg:n annos annettiin uudestaan kahdesti viiden minuutin välein molempiin sieraimiin. Vertailuryhmä sai morfiinisulfaattia 2,5–5 mg i.v. ja vastaavasti, jos kipu oli NRS-asteikolla suurempi tai yhtä suuri kuin kolme viiden minuutin kuluttua lääkkeenannosta, vastaava lääkemäärä toistettiin kahdesti viiden minuutin välein. Molemmissa ryhmissä 15 minuutin päästä ensimmäisestä annoksesta voitiin turvautua iv-morfiiniin käyttöön, jos kipu

oli edelleen suurempi tai yhtä suuri kuin kolme NRS-asteikolla. Annos oli 2,5–5 mg i.v. ja sitä voitiin toistaa aina 20 mg:aan asti. Tutkimuksessaan he totesivat, että molempien lääkeaineiden kivun lievitys oli tehokasta, eivätkä he lisäksi havainneet niiden välillä merkitsevää tehoeroa. Potilaiden määrässä, jotka joutuivat turvautumaan ylimääräisiin morfiiniannoksiin, ei myöskään havaittu merkitsevää eroa. He kuitenkin toivat esille seikan, että jos potilasjoukko olisi ollut suurempi, niin mahdollisesti intranasaalisen fentanyylin teho olisi mahdollisesti ollut merkitsevästi parempi kuin iv-morfiinin. Haittavaikutuksia tutkimuksessa olleilla potilailla havaittiin 62 kappaletta 51:llä eri potilaalla. Haittavaikutukset olivat opioideille tyypillisiä antotapaan liittyviä, kuten alhainen hengitystaajuus, alhainen verenpaine, unisuus, pahoinvointi, paha maku suussa, kutina, vaikea kanylointi, silmien vetisyys, kurkun ärsytys, painon tunne rintakehällä, masentuneisuus, mielen pahoinvointi ja sumuttimen toimintahäiriö. Haittavaikutuksia esiintyi 36:lla intranasaalista fentanyyliä saaneista ja 15:lle i.v.-morfiinia saaneista. Vakavia haittavaikutuksia esiintyi fentanyyli-ryhmässä 19:llä (15 %) ja morfiini-ryhmässä seitsemällä (7 %). Ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä. (Rikhard ym. 2007.)

5.2 Hoitosuositus perustasonyksiköissä Suomessa

STM:n Turvallisen lääkehoitosuosituksen mukaan nimikesuojattu terveydenhuollon ammattihenkilö, jolla on lääkehoidon perustason osaaminen saa antaa ainoastaan luonnollista tietä annettavia lääkkeitä erityistilanteita lukuun ottamatta, johon kivunhoito ei kuulu. Tätä ohjeistusta on noudatettu myös KYS:n lääkehoitotyöryhmän ja KYS:n ERVA-alueen ensihoidon lääkehoidon ohjeistuksessa, jossa kivunhoito on rajattu luonnollista tietä annettaviin lääkkeisiin. (Sosiaali- ja terveysministeriö 2006.)

6. BUKKAALINEN OKSIKODONI KYS:N ERVA-ALUEELLA

6.1 Taustaa

25.4.2012 annettiin KYS:N ERVA -alueelle hoito-ohje koskien kovan kivun hoitoa bukkaalisella oksikodonilla perustason (nimikesuojatut) ensihoitohenkilökunnan käyttämänä. Ohjeistuksen mukaan kovaa kipua voitiin hoitaa kyseisellä menetelmällä päivystävän lääkärin konsultoinnin jälkeen tilanteissa, joissa muuten kuin kivun takia paikalle ei tarvitsisi kiinnittää lääkäri- tai hoitotasonyksikköä. (Liite 2.) Bukkaalista oksikodonista ei ole tarpeeksi tutkimustietoa, jotta voitaisiin antaa tutkittuun tietoon perustuvia hoito-ohjeita. Tämän takia syntyi tarve tutkia bukkaalisen oksikodonin tehoa ja haittavaikutuksia ensihoidossa. Tutkimukseen osallistuivat professori Hannu Kokki, professori Esko Ruokonen, dosentti Jouni Kurola, proviisori Minna Kurttila ja lääketieteen kandidaatti Juho Nykänen.

6.2 Menetelmä

Kliininen tutkimus aloitettiin maaliskuussa 2013. Tutkimuksessa annettiin kovasta kivusta kärsivälle aikuiselle potilaalle 10 mg i.v. oksikodonia (Oxanest) suun limakalvolle. Lääkeainetta tuli pitää suussa yhdestä kahteen minuuttiin ja potilasta kehoitettiin samalla purskuttelemaan liuosta suussa. Kahden minuutin jälkeen liuos nielaistiin. Aikuisille, jotka painoivat alle 50 kg, ja yli 75-vuotiaille i.v. oksikodoniannos oli 5 mg. Ennen lääkeaineen antamista ensihoitohenkilökunta konsultoi aina ensin päivystävää ensihoitolääkärinä lääkkeen antamisesta. Annosta ei saanut toistaa.

Tutkimuksessa seurattiin kipua, haittavaikutuksia, potilaan arviota kipulääkkeen tehosta, kivun laatua, annetun lääkkeen määrää, sukupuolta, alkoholin vaikutusta ja käytettyjä muita kipulääkkeitä. Lisäksi palautelomakkeessa (liite 1) oli vapaa tila, johon ensihoitohenkilökunnan tuli kirjata teksti, jos lääkityksen antamisessa todettiin ongelmia. Kipua seurattiin NRS-asteikolla nollassa kymmeneen: nolla tarkoitti kivutonta tilannetta ja kymmenen tarkoitti kovinta kuviteltua kipua. Kivun voimakkuus tuli kirjata ennen lääkkeen antamista ja ajanhetkellä 7, 15, 30, 45, 60 ja 90 minuuttia lääkkeen antamisen jälkeen. Haittavaikutukset kirjattiin numeroilla: 1 = ei haittavaikutuksia, 2 = pahoinvointi, 3 = uneliaisuus, 4 = verenpaineen lasku ja 5 = muu, joka

kirjattiin erilliseen tilaan. Teho arvioitiin numeroilla: 1 = ei tehoa, 2 = vähäinen teho, 3 = selvä teho, 4 = merkittävä teho, 5 = poisti kivun. Kivun laadusta kysyttiin vastavasti: 1 = trauma, 2 = muu, joka kirjattiin erilliseen tilaan lomakkeessa. Alkoholin käytöstä kysyttiin suoraan potilaalta ja tieto siitä kirjattiin erillisiin kyllä ja ei -laatikoihin. Tieto muiden kipulääkkeiden käytöstä kirjattiin tarkasti eri lääkeaineet eritellen. Bukkaalisen oksikodonin määrä kirjattiin 5 mg tai 10 mg sarakkeen mukaan.

6.21 Puitteet

Ohjeet (liite 2) ja lomakkeet jaettiin kaikkiin KYS:n ERVA-alueen perustason ambulansseihin. Ensihoitohenkilökunta kirjasi tiedot lomakkeisiin ja toimitti ne myöhemmin allekirjoitettuna ensihoitokeskukseen.

6.22 Osallistujat

Tutkimukseen hyväksyttiin yli 18-vuotiaita miehiä ja naisia. Kivun tuli olla kovaa ja syyn tuli olla selvä ja yksinkertainen. Lisäksi kivun taustasyyn takia ei voinut olla tarvetta hälyttää lisäyksikköä paikalle. Kivun syy ei saanut olla monivamman aiheuttama tai rinta- tai vatsakipu.

6.23 Analyysi

Tiedot lomakkeista siirrettiin ensin Excel-taulukkoon, minkä jälkeen käytettiin SPSS-ohjelmaan tulosten analysointiin. Lisäksi Excel-ohjelmalla piirrettiin kuvaajat halutuista muuttujista. Kliinisesti merkittävänä kivun lievityksenä pidettiin NRS-asteikolla 2 pykälän pienenemistä. Lisäksi NRS-luvuista laskettiin kivun muutosta suhteessa aikaan. Huolimatta ohjeistuksesta, monen potilaan kivun voimakkuutta ei seurattu jokaisessa mittauspisteessä. Jos lomakkeeseen ei ollut merkitty NRS-lukua, kyseisen potilaan tietoja ei laskettu tämän ajanhetken tilastoihin. Tutkimuksessa ei huomioitu NSAID- tai parasetamoli-lääkityksen vaikutusta kivun lievittymiseen, koska ajattelimme vaikutuksen olevan tässä tapauksessa varsin pieni ja tutkimme annetun lääkeaineen lyhyen ajan vaikutusta kipuun.

6.3 Tulokset

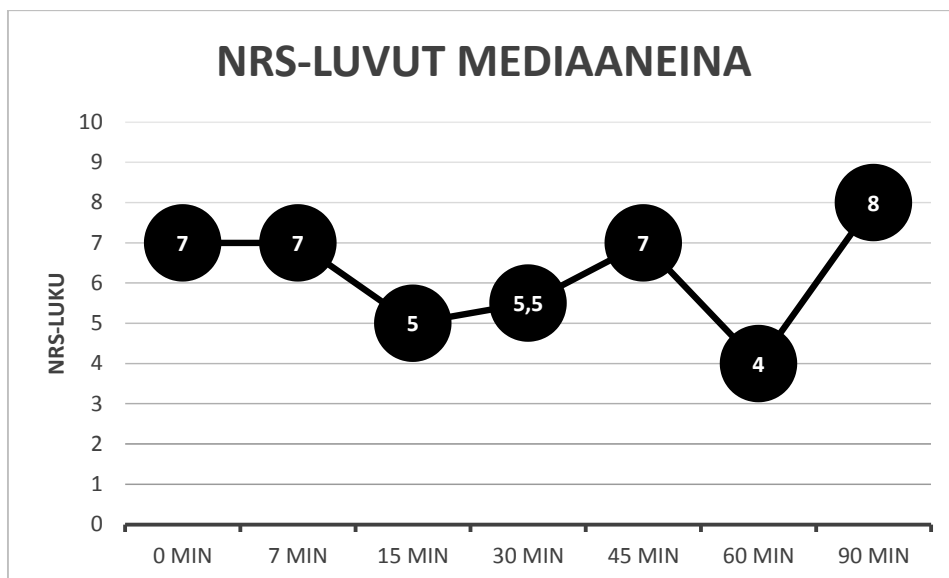
Tutkimuksessa palautui 22 lomaketta. Kolme lomaketta jouduttiin kuitenkin hylkäämään väärän merkitsemisen tai i.v.-lääkityksen takia, jonka alkamisajankohtaa ei tiedetty. Analysoitavien lomakkeiden määrä oli siis 19 kappaletta. 1 potilaalle i.v.-lääkettä oli annettu 30 minuutin päästä, joten kivun analysointi lopetettiin kyseiseen ajanhetkeen. Miehiä potilaista oli 10 ja naisia 9. Alkoholista tutkituista oli nauttinut vain 1. 6 potilasta sai 5 mg:n annoksen ja 13 potilasta 10 mg:n annoksen. Nuorin lääketta saaneista oli 42-vuotias ja vanhin 86-vuotias, keski-ikä oli 58,50 vuotta. 3 potilaan kohdalla ikää ei ollut merkitty. 11 potilasta sai kipulääkettä trauman takia ja 8 potilasta muun syyn takia. Kivun muodot on esitetty taulukossa 3. 15 potilasta ei ollut käyttänyt muita kipulääkkeitä. 4 potilasta oli käyttänyt NSAID- tai parasetamoli-lääkitystä ennen ensihoidon paikalle tuloa. Kaksi potilasta oli ottanut Panadol 1 g 1 x 1, yksi Pamol 500 mg 1 x 1 ja yksi Panacod 500 mg 1 x 3 ja Burana 800 mg 1 x 1.

Taulukko 3. Kivun muodot.

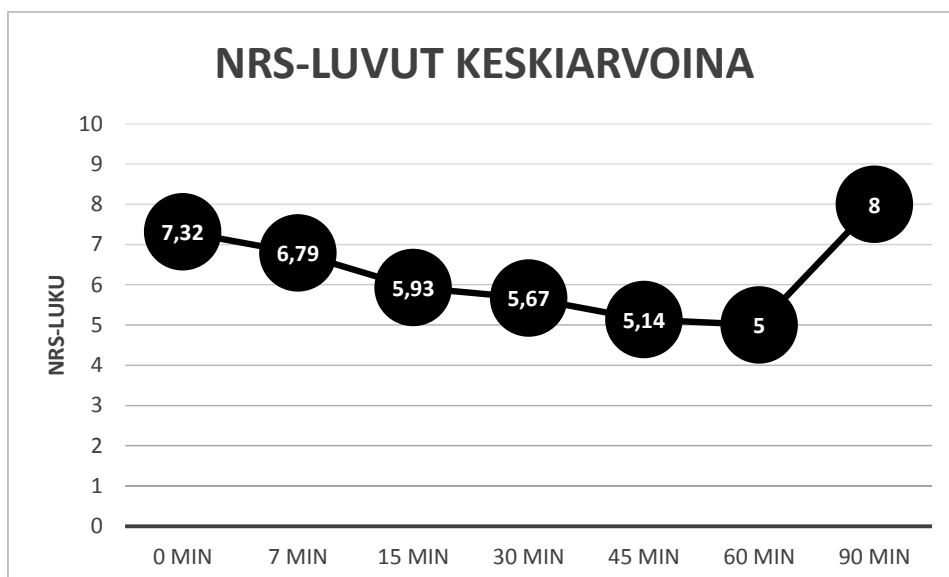
Kivun muodot
Trauma 8 kpl
Vatsakipu 5 kpl
Lonkkaluksaatio 2 kpl
Sormen irtoaminen 1 kpl
Selkäkipu 1 kpl
Olkavarsikipu 1 kpl
Rintakipu 1 kpl

6.31 Kivun lievittyminen

Ensihoidon saapuessa paikalle kivun keskiarvo NRS-lukujen perusteella oli 7,32, mediaani 7,0 ja vaihteluväli 10–4. Kivun muuttuminen ajanhetkeen verrattuna on esitetty taulukossa 3 ja kuvaajissa 1 ja 2.



Kuvaaja 1. NRS-luvut mediaaneina.

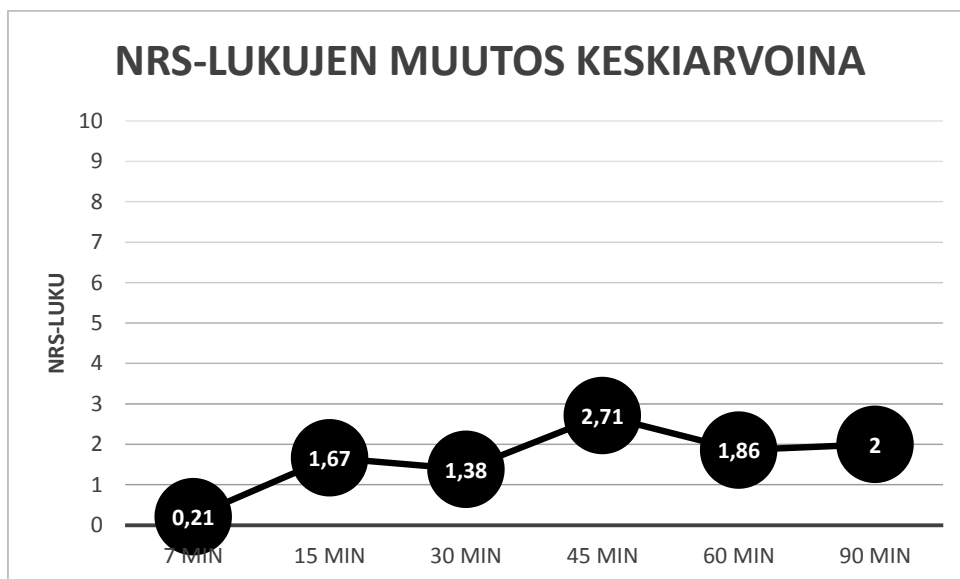


Kuvaaja 2. NRS-luvut keskiarvoina.

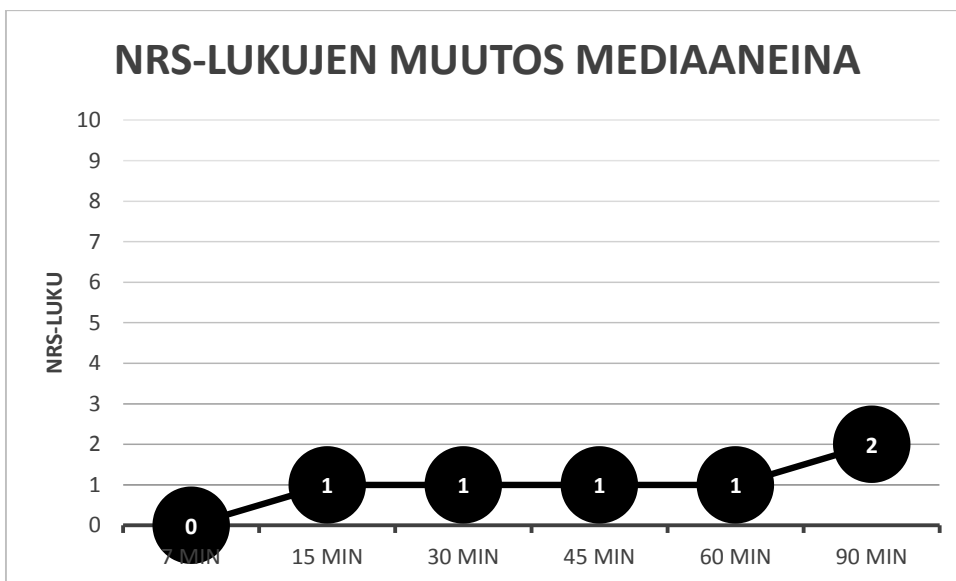
Taulukko 4. Tilastoja lukuina.

	0 min	7 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Keskiarvo	7,32	6,79	5,93	5,67	5,14	5	8
Mediaani	7	7	5	5,5	7	4	8
Stand.deviaatio	2,083	2,045	1,981	2,57	3,716	2,236	-
Vastausten määrä	19	14	15	12	7	7	1
Vaihteluväli	4-10	4-10	4-9	3-9	0-9	3-9	8

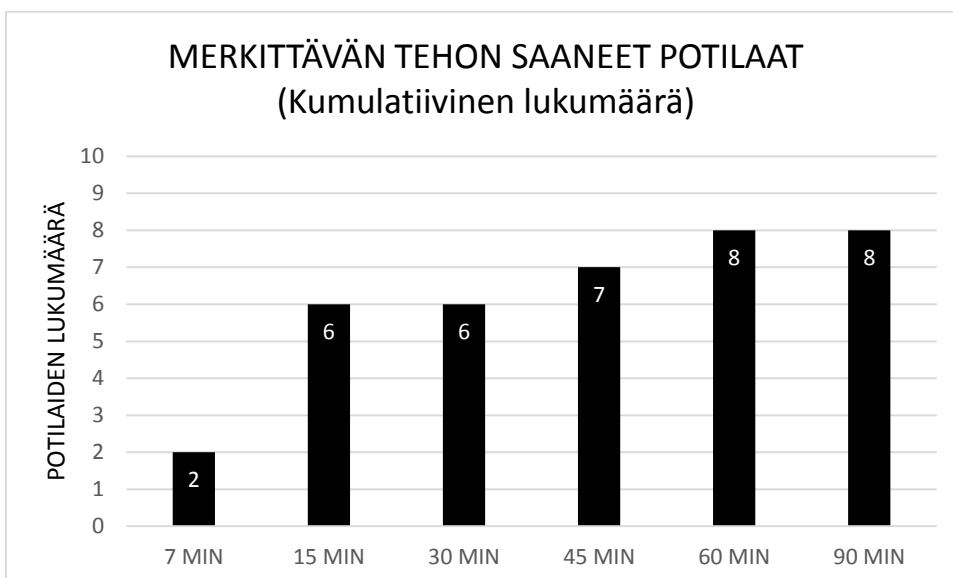
Pidimme merkittävänä kivun lievityksenä 2 NRS-yksikön pientymistä ja selvitimme, kuinka suuri osa saavutti halutun tehon lääkityksessä ja missä ajassa. 7 minuutin kohdalla lääkkeen antamisesta 2:lla (10,5 %) potilaista todettiin merkittävä kivun lievitys (NRS-muutos ≥ 2). 15 minuutin kohdalla 6 potilaalla (31,7 %) todettiin merkittävä kivun lievitys. 30 minuutin kohdalla yhdelläkään uudella potilaalla ei todettu merkittävää kivun lievitystä. Lomakkeisiin oli merkitty NRS-arvo ainoastaan 3 potilaalla (15,9 %) vastaten merkittävää kivun lievitystä. Voimme kuitenkin olettaa, että kaikki 15 minuutin kohdalla merkittävän kivun lievityksen saavuttaneet potilaat luetaan myös tähän ryhmään, joten todellisuudessa potilaita oli 6 (31,7 %) 30 minuutin kohdalla. 45 minuutin kohdalla 1 uudella potilaalla todettiin merkittävä kivun lievitys, joten yhteensä 7 potilaalla (36,8 %) todettiin merkittävä kivun lievityksen. 60 minuutin kohdalla jälleen 1 uudella potilaalla todettiin merkittävä kivun lievitys, joten yhteensä 8 potilaalla (42,1 %) todettiin merkittävä kivun lievitys. 90 minuutin kohdalla ei todettu uusia potilaita, joilla kivun alentuminen olisi ollut merkittävää.



Kuvaaja 3. NRS-lukujen muutos keskiarvoina.

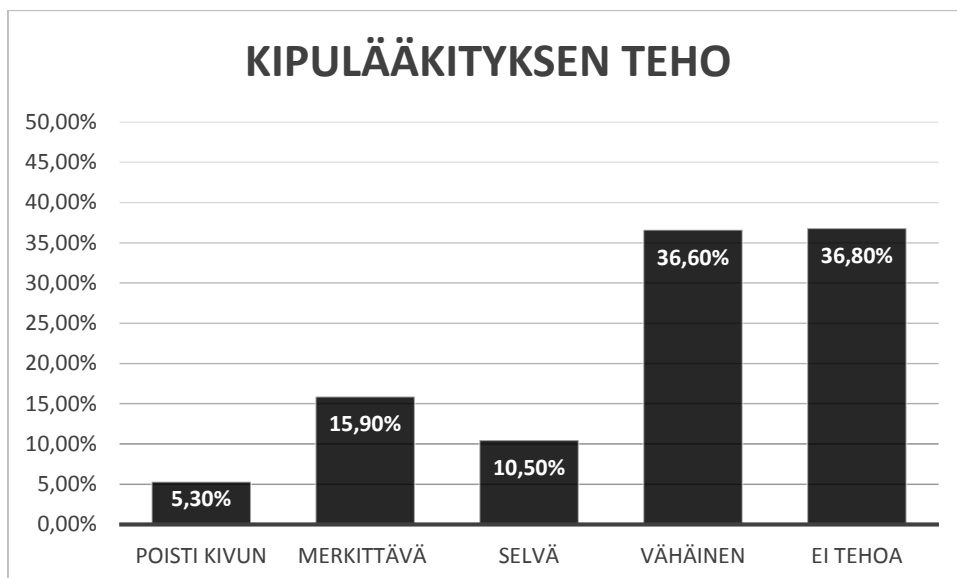


Kuvaaja 4. NRS-lukujen muutos mediaaneina.



Kuvaaja 5. Merkittävän tehon saaneet potilaat.

Kun potilailta kysyttiin ensihoidon loppuessa kipulääkityksen tehoa, he vastasivat seuraavasti: 2 ilmoitti tehon olevan merkittävä (10,5 %), 2 ilmoitti tehon olevan selvä (10,5 %), 6 ilmoitti tehon olevan vähäinen (31,6 %) ja 7 ilmoitti, että lääkityksellä ei ollut mitään tehoa (36,8 %). Mainittakoon vielä, että 1:llä potilaista ei ollut merkintää lomakkeessa kipulääkityksen tehosta, mutta NRS-asteikon mukaan kipua oli poistunut kokonaan. Todellisuudessa edellä mainitusta siis puuttuu yksi (5,3 %) potilaista, joka poisti kivun kokonaan ja tämä on kuvaajaan 6 lisätty.



Kuvaaja 6. Kipulääkityksen teho.

6.32 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyi ainoastaan yhdellä (5,3 %) bukkaalista oksikodonia saaneista. Potilaalla ilmeni pahoinvoinnin tunnetta, mutta hän ei kuitenkaan oksentanut. Yhdellä tutkituista ei ollut merkintää haittavaikutuksista lomakkeessa.

7. POHDINTA

Kipua tulee hoitaa eettisten, mutta myös sen aiheuttamien haitallisten fysiologisten ja psykologisten vaikutusten takia tehokkaasti (Kalso ym. 2009). Tutkimuksissa on huomattu, että ensihoidossa on usein pitkä viive ennen kuin kipulääkitys aloitetaan. Esimerkiksi East Sussexin ensiapupoliklinikassa keskimäärin kovaa kipua kokeva potilas sai kipulääkitystä 72 minuutissa ja keskivaikeaa vasta neljän tunnin päästä. (Grant 2006.) On osoitettu, että liian alhainen kivun lievitys johtaa viivästyneeseen kudosten paranemiseen, alentuneeseen toiminnalliseen kuntoutumiseen ja huonoon immuunivasteeseen (Dijkstra ym. 2014). Krooninen kipu on Yhdysvalloissa tärkein invaliditeettia aiheuttava sairaus. Kivun kroonistumisen mekanismeja ei vielä tarkasti tunneta. Kivun kroonistumiseen vaikuttavat mm. potilaan henkiset ominaisuudet, mielenterveyden häiriöt, kuten masennus, mutta myös se, kuinka tehokkaasti akuuttia kipua hoidetaan. (McGreevy ym. 2011.)

Monissa tilanteissa, kuten nilkan nyrjähdyksissä tai murtumissa, ei anti-inflammatorinen lääke ole aina riittävää. Sen takia osassa ensihoidon tehtävissä opioidien antaminen on perusteltua. (Shear ym. 2010.) KYS:n ERVA-alueella on käytössä perustason yksiköitä, joissa ensihoitohenkilökunta ei saa aloittaa i.v.-lääkitystä kivun hoidon takia. 25.4.2012 nämä ambulanssit varustettiin i.v.-Oxycontin-lääkkeellä, jota näissä tilanteissa annettiin kivun lievitykseen bukkalisesti. Pubmed-tietokannasta ei löytynyt yhtään tutkimusta, joka olisi käsitellyt suun limakalvon kautta annosteltua oksikodonia ensihoidon näkökulmasta. Bukkaalisen tai intranasalisen oksikodonin käytöstä löytyi kokonaisuudessaankin varsin vähän tutkimuksia. Lääketieteessä hoidon tulisi kuitenkin perustua tutkittuun tietoon, joten aloittamamme tutkimus bukkalisen oksikodonin tehokkuudesta oli perusteltu.

Oksikodonin analgeettinen teho on noin 1,5-kertainen verrattuna morfiiniin. Se on vesiliukoinen ja se imeytyy hyvin GI-kanavasta (hyötyosuus 60 %). (Kokki ym. 2006, Koulumäki ja Tuomisto 2012.) Kokin ja kumppaneiden tekemässä tutkimuksessa pienillä lapsilla 0,1 mg/kg bukkalisesti annosteltu oksikodonin huippupitoisuus 9,8 µg/L saavutettiin vasta 221 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen jälkeen. Kun lääke annosteltiin putken kautta suoraan vatsalaukkuun, niin maksimipitoisuus 9,2 µg/L saavutettiin 193 minuutin jälkeen, joten heidän tutkimuksessaan bukkalinen antotapa

oli aavistuksen hitaampi antomuoto. Tutkimus tehtiin pienillä lapsilla, joten Kokin ja kumppaneiden tutkimusta ei voida tehdä suoria johtopäätöksiä aikuisilla tapahtuvaan lääkkeen imeytymiseen suun limakalvoilta. (Kokki ym. 2004.) Ensihoidon näkökulmasta kivun hoidon tulisi kuitenkin olla nopeaa, joten lisätietoa bukkalisen oksikodonin tehosta tarvitaan.

Oksikodoni on lähtökohtaisesti vesiliukoinen molekyyli (Koulu ja Tuomisto 2012). On kuitenkin tehty tutkimuksia, joissa on selkeästi osoitettu, että oksikodoni on potentti imeytymään suoraan limakalvoilta. Lofwall ja kumppanit murskasivat Oxycontin-tabletit ja niistä valmistettiin pulveria, joka annosteltiin intranasaalisesti. Tutkimuksessa he totesivat oksikodonin hyötyosuudeksi jopa 0,77, joka on merkittävästi parempi kuin GI-kanavan kautta annosteltuna. Tämä osoittaa, että ensikierron metabolia on intranasaalisesti annosteltuna onnistuttu ohittamaan.

Tutkimuksessamme hyväksyttäviä lomakkeita palautui ainoastaan 19 kappaletta, joka oli suuri pettymys. Alun perin tarkoituksena oli kerätä tietoa noin sadalta potilaalta. Kaksinkertaistimme aikavälin, jolla lomakkeita kerättiin, ja välitimme tietoa ambulansseihin tutkimuksesta. Lomakkeita ei kuitenkaan palautunut toivottua määrää. Emme tiedä, käytettiinkö bukkalista oksikodonia yksinkertaisesti niin vähän vai eikö ensihoitohenkilökunta täyttänyt aina lomakkeita vaikka lääkettä käytettiin.

Merkittävän kivun lievityksen (NRS-muutos ≥ 2) koki kahdeksan tutkituista eli 42,1 % potilaista ja keskiarvona tarkasteltuna merkittävä kivun lievitys tuli heille 28 minuutin päästä lääkkeen annostelusta. Tutkimuksemme ei sisältänyt kaksoissokkoutettua lähtökohtaa, joten voimme vain arvailla, kuinka suuri osuus kivun lievityksestä johtui plasebo-vaikutuksesta. Kun kyseessä on kovaa kipua kokevia potilaita, niin kaksoissokkoutetun tutkimusasetelman käyttöä täytyy myös pohtia todella tarkasti eettisestä näkökulmasta. Meidän tutkimuksemme oli hyvin yksinkertaistettu, joten emme kokeneet, että haluaisimme altistaa potilaat plasebo-vaikutukselle tässä vaiheessa.

Kun tarkastellaan NRS-lukujen keskiarvoja (kuvaaja 2), nähdään tasainen kivun lievittymien 90 minuutin aikana lääkkeenantohetkestä tarkasteltuna. Kuitenkin merkittävä vaste lääkitykselle havaitaan vasta 45 minuutin kohdalla. Kun puolestaan tarkastellaan mediaani-lukuja, niin tällöin nähdään kahden NRS-yksikön lasku jo 15 minuutin kohdalla. NRS-lukujen mediaani kuitenkin nousee takaisin lähtötasolleen

45 minuutin kohdalla. Edellä kuvattu ilmiö johtuu ainakin osittain siitä, että hyvän kivun lievityksen kokeneiden potilaiden kohdalla seuranta loppui aikaisemmin kuin potilaiden, joilla kipu jatkui voimakkaampana.

Saatujen tietojen osalta ei voida tehdä johtopäätöksiä siitä, onko bukkaalinen oksikodoni tehokas kipulääke ensihoidossa, koska tutkimuksemme otoskoko on erittäin pieni ja kipulääkityksen tehoa ei ole verrattu mihinkään muuhun lääkeaineeseen tai lääkemuotoon. Lisäksi emme tiedä, kuinka suuri osuus kivun lievityksestä on p.o.-annostelun aikaansaamaa, koska emme määrittäneet sitä, kuinka paljon lääkeaineesta imeytyi bukkaalisesti ja kuinka paljon GI-kanavan kautta. Meidän potilailamme lääkeaine oli suun limakalvoilla muutamien minuuttien ajan. Kokin ja kump-paneiden tutkimuksessa bukkaalisesti annostellun oksikodonin maksimipitoisuus saavutettiin vasta 193 minuutin päästä (Kokki ym. 2004). Edelliseen tietoon verrattuna pidän todennäköisempänä sitä, että suurempi osa lääkeaineesta on imeytynyt GI-kanavan kautta. Tutkimuksessa tuli kuitenkin kiistatta ilmi, että usea henkilö sai erittäin hyvän vasteen kivulle jo seitsemän minuutin kohdalla, puhumattakaan 15 minuutin päästä lääkkeen annosta. Tämä kertoo siitä, että lääke voi todellakin olla potentti imeytymään bukkaalisesti. Otoskoko oli kuitenkin niin pieni, että emme pystyneet analysoimaan, olisiko joku potilas- tai kiputyypin ollut herkempi lääkitykselle.

Huomasimme myös, että viisi potilasta oli saanut lääkettä vatsakivun ja yksi potilas rintakivun takia, jotka olivat kiellettyjä kivun muotoja tutkimuksessamme. Olimme rajanneet edellä mainitut kivun muodot ulkopuolelle sen takia, että näiden taustalla saattaa olla vakavia sairauksia, joita emme halunneet hoitaa bukkaalisella oksikodonilla. Emme sulkeneet näitä kuitenkaan analysointivaiheessa tutkimuksen ulkopuolelle, koska potilaat oli hoidettu asianmukaisesti ja bukkaalisen oksikodonin tehon arvioon kivun laatu ei vaikuttanut. Tarkempaa syytä tähän emme tiedä. Yksi vaihtoehto on, että lääkäri on konsultaation jälkeen määrännyt käytettäväksi bukkaalista oksikodonia arvionsa jälkeen tai sitten ohjeita ei ollut ymmärretty oikein. Lisäksi lomakkeet oli täytetty lähes kaikissa tapauksissa puutteellisesti. Ainoastaan 11:ssä lomakkeessa oli noudatettu ohjeistusta täysin oikein ja kivun voimakkuus NRS-lukua käyttäen oli merkitty jokaiseen mittauspisteeseen. Tämä aiheutti analysointiin vääristymää. Muutamissa tapauksissa on esimerkiksi mahdollista, että kivun

lievittyminen oli merkittävää jo aikaisemmassa vaiheessa, mutta kivun voimakkuutta ei ollut kysytty tarpeeksi aikaisin.

Suomessa ensihoidossa on tehty varsin vähän tutkimuksia, joten henkilökunta ei ole tottunut olemaan osana tutkimusta, tekemään havaintoja ja kirjaamaan niitä lomakkeisiin tutkimustarkoituksessa. Pidin ennen tutkimuksen alkamista esitelmän ensihoitohenkilökunnan esimiehille, joiden oli tarkoitus antaa tarvittava tieto alaisilleen ja jakaa lomakkeet ambulansseihin. Ohjeista huolimatta lomakkeita palautui siis varsin niukasti. Kun tutkimuksia tehdään jatkossa, ensihoitohenkilökunnalle annettavaan ohjeistukseen tulee kiinnittää erityisesti huomiota. Täytyy antaa riittävän hyvä ja tarpeeksi laaja ohjeistus heidän roolistaan, jotta varmistutaan siitä, että jatkossa tutkimukset ovat kattavampia ja siten myös luotettavampia ja laadukkaampia.

Jatkotutkimuksia bukkaalisen oksikodonin tehosta siis ehdottomasti tarvitaan, jotta saataisiin selvä käsitys lääkemuodon todellisesta tehosta. Jatkossa tulisi tarkemmin määrittää se, kuinka paljon lääkeaineesta todella imeytyy bukkaalisesti ja kuinka paljon GI-kanavan kautta. Lisäksi potilasmäärän tulisi olla huomattavasti suurempi, jotta tutkimuksen luotettavuus paranisi. Tutkimuksemme alkuasetelma oli tietoisesti varsin yksinkertainen. Tulevaisuudessa kuitenkin kaksoissokkoutettu lähtökohta, jossa bukkaalista oksikodonia verrataan johonkin muuhun vastaavaan lääkeaineeseen, olisi erittäin varteenotettava vaihtoehto. Olisin erityisen kiinnostunut vertaamaan bukkaalista oksikodonia intranasaaliseen fentanyyliin, josta on julkaistu jo useita varsin lupaavia tutkimuksia.

Käydessäni läpi tutkimuksia kivun hallinnasta ensihoidossa huomasin, että on olemassa selkeä tarve lääkeaineelle, jonka antomuoto ei ole invasiivinen, mutta joka on siitä huolimatta nopea ja tehokas. Tämänkaltaista lääkeainetta ei kuitenkaan ole vielä yleisesti käytössä. Opioideista eniten tutkittu ja mielenkiintoinen vaihtoehto on siis intranasaalinen fentanyyli. Se näyttäisi olevan opioideista kaikista tehokkain, ja fentanyyli-molekyylin kemialliset ominaisuudet ovat sellaiset, että sen imeytyminen on tehokasta suoraan limakalvoilta. Terapeuttisia pitoisuuksia on mitattu jo kahden minuutin päästä lääkkeen antohetkestä ja maksimipitoisuus on saavutettu jo viidessä minuutissa, mikä on paljon nopeampaa kuin bukkaalisilla valmisteilla. Voimakkaita paikallisia haittavaikutuksia ei ole esiintynyt ja haittavaikutusprofiili on opioideille tyy-

pillinen. (Grape ym. 2006.) Intranasaalista fentanyyliä on tutkittu myös suoraan ensihoidon näkökulmasta (Karlsen ym. 2014) ja sen on todettu sopivan hyvin ensihoitoon ja olevan turvallinen, hyvin siedetty ja tehokas.

Meidän tutkimuksemme lähtökohtana oli löytää tehokas kipulääke perustasonyksiköille tilanteisiin, joissa tarvitaan tehokasta kivun hoitoa ilman invasiivisia toimenpiteitä, jotka ovat heidän koulutuksellaan kontraindisoituja. (Sosiaali- ja terveysministeriö 2006). Keskivaikeaa tai vaikeaa kipua kokevan potilaan kohdalla riittävän lääkityksen aloittaminen tarkoittaisi siis käytännössä hoitotasaisen tai lääkäriyksikön kiinnittämistä tehtävään, vaikka muuten potilaan hoidossa heidän ammattitaitoaan ei tarvittaisiinkaan. Uusien ensihoitoa koskevien määräysten johdosta näyttäisi siltä, että perustason yksiköiden määrä tulee Suomessa pienentymään, joten edellä mainittujen tilanteiden määrä tulee todennäköisesti jatkossa vähenemään. Mielestäni tämä ei kuitenkaan tarkoita sitä, että jatkossa ensihoidossa ei tulisi tilanteita, joissa ei olisi käyttöä limakalvoilta tehokkaasti imeytyvälle kipulääkkeelle. Väistämättä törmätään tilanteisiin, joissa i.v.-yhteyttä ei saada heti avattua, mutta potilaalla voi kuitenkin olla kovia kipuja. Tällöin hoito viivästyy, jos ei ole olemassa valmistetta, jota voidaan antaa muuta antotapaa käyttäen. Opioideja on toki mahdollista antaa i.m.-pistoksina, mutta tämä antotapa on kuitenkin kajoava, joten mahdollisuuksien mukaan tulisi käyttää muita antoreittejä, jos riittävän tehokas kipulääke on saatavilla.

Olen omien kokemusteni perusteella huomannut, että ensiapupoliklinikalla on usein tilanteita, joissa tarvittaisiin nopeaa kivun lievitystä. Hoitajien kiireen takia i.v.-yhteyden avaaminen kuitenkin viivästyy eikä tehokasta kivun hoidon aloitusta pystytä aloittamaan riittävän nopeasti. Olisin erittäin kiinnostunut valmisteesta, jolla voisimme lievittää potilaiden kipua ilman invasiivisia toimenpiteitä helposti ja nopeasti. Tällöin esim. murtumapotilailla ennen röntgeniin menoa olisi aloitettu tehokas kivun hoito ja vasta vamman laajuuden selvittyä tarvittaessa avattaisiin i.v.-yhteys. Uskon, että limakalvoilta imeytyvä tehokas, nopea ja helposti annosteltava kipulääke on vielä tulevaisuudessa arkipäivää.

8. KIRJALLISUUS

Aantaa R, Torniaainen K. Parenteraalisen lääkehoidon opas 2004.

Ahern T, Herring A, Stone M, Frazee B. Effective analgesia with low-dose ketamine and reduced dose hydromorphone in ED patients with severe pain. *Am J Emerg Med.* 2013 May;31(5):847-51.

Beysac E, Touref F, Meyer M, Jacob L, Sandouk P, Aiache J.-M. Bioavailability of Morphine After Administration of a New Bioadhesive Buccal Tablet. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 1998 19: 401-405.

Biondi D, Xiang J, Benson C, Etropolski M, Moskovitz B, Rauschkolb C. Tapentadol Immediate Release Versus Oxycodone Immediate Release for Treatment of Acute Low Back Pain. *Pain Physician* 2013; 16:E237-E246 ISSN 2150-1149.

Calil A, Pimenta C, Birolini D. The “oligoanalgesia problem” in the emergency care. *Clinics* 2007 vol.62 no.5 São Paulo.

Coluzzi P, Schwartzberg L, Conroy J, ym. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 91 2001;123-130.

Darwish M, Tempero K, Kirby M, Thompson J. Relative Bioavailability of the Fentanyl Effervescent Buccal Tablet (FEBT) 1080 Mg Versus Oral Transmucosal Fentanyl Citrate 1600 Mg and Dose Proportionality of FEBT 270 to 1300 Mg. *Clinical Therapeutics* 2006;Volume 28, Number 5.

Darwish M, Kirby M, Robertson P, Tracewell W, Jiang J. Absolutely and Relative Bioavailability of Fentanyl Buccal Tablet and Oral Transmucosal Fentanyl Citrate. *Journal of Clinical Pharmacology* 2007;47:343-350.

Ferreira-Valente M, Pais-Ribeiro J, Jensen M. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain* 2011 Oct;152(10):2399-404.

Fisher A, Fung C, Hanna M. Serum morphine concentrations after buccal and intramuscular morphine administration. *Br J Clin Pharmacol.* Dec 1987; 24(6): 685-687.

De Gregori S, De Gregori M, Ranzani G, Allegri M, Minella C, Regazzi M. Morphine metabolism, transport and brain disposition. *Metab Brain.* Mar 2012; 27(1): 1-5.

Dijkstra B, Berben S, van Dongen R, Schoonhoven L. Review on pharmacological pain management in trauma patients in (pre-hospital) emergency medicine in the Netherlands. *Eur J Pain.* 2014; Jan; 18(1):3-1.

Grant P. Analgesia delivery in the ED. *Am J Emerg Med.* 2006 Nov;24(7):806-9.

Grape S, Schug S, Laurer S, Schug B. Formulations of Fentanyl for the Management of Pain. *Drugs* 2010 70 (1) 57-72.

Hoskin P, Hanks G, Aherne G, Chapman D, Littleton P, Filshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br. J. clin. Pharmacol* 1989;27:499-505.

Jennings PA, Cameron P, Bernard S, ym. Morphine and ketamine is superior to morphine alone for out-of-hospital trauma analgesia: a randomized controlled trial. *Annals of emergency Medicine.* 2012; Jun;59(6):497-503.

Kalso E, Haanpää M, Vainio A. Kipu. *Duodecim* 2009.

Karlsen A, Pedersen D, Trautner S, ørgen S, Dahl B, Hansen M. Safety of Intranasal Fentanyl in the Out-of-Hospital Setting. *Annals of Emergency Medicine* 2014. Volume 63, NO. 6.

Kokki H, Rasanen I, Reinikainen M, Suhonen P, Vanamo K ja Ojanperä I. Pharmacokinetics of oxycodone after intravenous, buccal, intramuscular and gastric administration in children. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(9):613-22.

Kokki H, Rasanen I, Lasalmi M, ym. Comparison of oxycodone pharmacokinetics after buccal and sublingual administration in children. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(7):745-54.

Koulu M, Tuomisto J. *Farmakologia ja toksikologia.* Kuopio: Medicina 2012.

Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen L, Shen D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: Role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 May;79(5):461-79.

Lofwall M, Moody D, Fang W, Nuzzo P, Walsh S. Pharmacokinetics of Intranasal Crushed OxyContin and Intravenous Oxycodone in Nondependent Prescription Opioid Abusers. *J Clin Pharmacol* 2012 Apr;52(4):600-6.

Majella L. The transdermal delivery of fentanyl. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013 August;449-455.

Marvola M, Urtti A, Mönkkönen J. Biofarmasia ja farmakokinetiikka. *Farmasian opiskelijayhdistys Fortis ry* 2007.

McGreevy K, Bottros M, Raja S. Preventing Chronic Pain following Acute Pain: Risk Factors, Preventive Strategies, and their Efficacy. *Eur J Pain Suppl.* 2011 Nov 11;5(2):365-372.

Miner J, Biros M, Trainor A, Hubbard D, Beltram M. Patient and Physician Perceptions as Risk Factors for Oligoanalgesia. A Prospective Observational Study of the Relief of Pain in the Emergency Department. *Acad Emerg Med.* 2006 Feb;13(2):140-6.

Pasternak G. Molecular Biology of Opioid Analgesia. *Journal of Pain and Symptoms Management* 2005 May;Vol. 29 No. 5S.

Pasternak G, Pan Y-X. Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept. *Pharmacol Rev* 2013 October;65:1257-1317.

Parikh N, Goskonda V, Chavan A, Dillaha L. Single-Dose Pharmacokinetics of Fentanyl Sublingual Spray and Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in Healthy Volunteers. *Clinical Therapeutics* 2013 Volume 35, Number 3.

Pelkonen O, Ruskoaho H, Hakkola J, ym. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. *Duodecim* 2014.

Raffa R, Pergolizzi J, Segamick D, Tallardine R. Oxycodone combinations for pain relief. *Drugs Today (Barc)* 2010 Jun;46(6):379-98.

Rickard C, O'Meara P, McGrail M, ym. A randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting. *The American Journal of Emergency Medicine* 2007.

Shear M, Adler N, Shewakramani S, ym. Transbuccal fentanyl for rapid relief of orthopedic pain in the ED. *Am J Emerg Med*. 2010 Oct;28(8):847-52.

Shelley K, Paech M. The Clinical Application of Intranasal Opioids. *Current Drug Delivery* 2008;5:55-58.

Sosiaali- ja terveysministeriö. Turvallinen lääkehoito. Valtakunnallinen opas lääkeshoidon toteuttamisesta sosiaali- ja terveydenhuollossa 2006.

Streisand J, Varvel J, Stanski D, ym. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991 Aug;75(2):223-9.

Takala A, Kaasalainen V, Seppälä T, Kalso E, Olkkola K. Source Pharmacokinetic comparison of intravenous and intranasal administration of oxycodone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 Feb;41(2):309-12.

Tran K, Nguyen Q, Truong X, ym. A comparison of ketamine and morphine analgesia in prehospital trauma care: a cluster randomized clinical trial in rural Quang Tri province, Vietnam. *Prehosp Emerg care* 2014 Apr-Jun;18(2):257-64.


Wedmore I, Kotwal R, McManus J, ym. Safety and efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate for prehospital pain control on the battlefield. *J Trauma Acute Care Surg* 2012 Dec;73(6 suppl 5):S490-5.

McKay W. Intravenous analgesia for out-of-hospital traumatic pain in adults: ketamine gives a greater reduction in pain than morphine but causes more adverse effects. *Evid Based Nurs* 2013 Apr;16(2):58-9.

Wittwer E, Kern S. Role of Morphine's Metabolites in Analgesia: Concepts and Controversies. *The AAPS Journal* 2006;8(2):Article 39.

Zeppetella G. An Assessment of the Safety, Efficacy, and Acceptability of Intranasal Fentanyl Citrate in Management of Cancer-Related Breakthrough Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2000 Volume 20, Issue 4;253-258.

Liite 1. Tiedonkeruulomake

 Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri
KUOPION YLIOPISTOLLINEN SAIRAALA

Seurantakaavake
1 (1)

BUKKAALINEN OKSIKODONI ENSIHOIDOSSA - VASTEEN SEURANTAKAAVAKE

Perustason (nimikesuojatut) kivunhoidossa käytetään suunlimakalvolle annosteltavaa oksikodonia, Oxanest 10 mg/ml liuos. Lääke annostellaan 1 ml:n ruiskulla. Annos voidaan antaa hitaasti joko alaikeiden ja posken väliseen tilaan tai kielen alle. Oksikodonia tulee pitää suussa mahdollisimman pitkään (vähintään 1-2 min), jotta se ehtisi imeytyä limakalvoilta, purskuttelu parantaa imeytymistä. Lopun voi nielaista. Kivun lievityksen alku on noin 5-7 min ja maksimivaikutus 30- 60 min.

Ensihoitolääkärin vahvistamana oksikodonin annos:

- aikuiset (> 50 kg) 10 mg = 1 ml
- aikuiset (< 50 kg) ja > 75- vuotiaat 5 mg = 0,5 ml.
- Annosta ei toisteta

Oksikodonin bukkalaisen antotavan tehokkuuden mittaamiseksi, lääkkeen annon yhteydessä seurataan potilaan kipulääkevastetta ja mahdollisia haittavaikutuksia. Palauta täytetty kaavake ensihoitokeskukseen:

- Mihin kipuun: 1= trauma, 2=muu
- Kipumittarina käytetään visuaalista analogiasteikkoa (VAS), jonka tulos merkitään taulukkoon numeerisesti asteikolla 0-10
- Haittavaikutukset: 1= ei, 2= pahoinvointi 3= uneliaisuus, verenpaineen lasku 4= hengityslama 5= muu
- Arvio tehosta: 1= ei tehoa 2= vähäinen 3= selvä 4= merkittävä 5= poisti kivun
- Muuta huomioitavaa kohtaan kirjattava tieto jos potilas nielaishi lääkkeen heti tai esiintyi muita ongelmia

Sukupuoli: Nainen Mies Alkoholi: On Ei Ikä: _____

Annos: 5 mg 10 mg Mihin kipuun: 1 2 Mikä: _____

Muut kipulääkkeet: Ei Kyllä Mitä ja kuinka paljon: _____

Muuta huomioitavaa: _____

	0 min	7 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Kipu VAS							
Arvio tehosta							
Haitat							

Yksikkö ja päivämäärä: _____

Allekirjoitus ja nimenselvennys: _____

Postiosoite

PL 1777
70211 KUOPIO
(017) 173 311

Käyntiosoite

Puujon sairaala
Puujonlaaksontie 2
70210 KUOPIO
(017) 173 311

Alavan sairaala
Kaartokatu 9
70620 KUOPIO
(017) 173 311

Julkulan sairaala
Puujonsarventie 40
70260 KUOPIO
(017) 173 311

Tarinan sairaala
71800 SIILINJÄRVI
(017) 173 311

Liite 2. Ensihoidon ohjeistus



Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri
KUOPION YLIOPISTOLLINEN SAIRAALA
Ensihoitokeskus PR 231

HOITO-OHJE

25.4.2012

1 (1)

BUKKAALINEN OKSIKODONI ENSIHOIDOSSA

Laati(ja)t: Kurola, Jouni; Kokki, Hannu
Vastuuhenkilö: Kettunen, Tapio
Hyväksyjä: Kurola, Jouni

Kuvaus: Ohjeessa kuvataan aikuispotilaan kovan kivun hoito bukkalaisella oksikodonilla perustason (nimikesuojatut) ensihoitohenkilöstön käyttämänä

Tausta

STM:n Turvallinen lääkehoitosuosituksessa, KYS:n lääkehoitotyöryhmän ja KYS-ERVA alueen ensihoidon lääkehoidon ohjeissa perustasolla ensihoidossa toimivien nimikesuojattujen terveydenhuollon ammattihenkilöiden lääkehoito rajataan kivunhoidon osalta luonnollista tietä annettaviin lääkkeisiin. Perustason yksiköt voivat joutua tilanteeseen, jossa yksinkertainen kivunhoito on tarpeen ilman muutoin tarvetta hoito- /lääkäriyksikön käyttöön ko. tehtävällä.

Hoito-ohje

Perustason yksikkö toteuttaa kovan kivun lääkehoitoa seuraavilla edellytyksillä:

- Kivun taustasy on selvä ja yksinkertainen (esim: raajavamma), eikä tarvetta lisäyksiköiden hälyttämiseksi ole
 - Ei monivamma
 - Ei rinta-/vatsakipu
- Kivun hoidosta konsultoidaan aina päivystävää ensihoitolääkärää
- Normaalien perustutkimusten lisäksi (RR, SpO₂, 3-EKG) potilaan kipu on arvioitu VAS asteikolla

Kivun hoito:

- Lääke on Oxanest 10 mg/ml liuos
- Lääke annetaan 1 ml ruiskulla kielen alle
- Annostus (Ensihoitolääkäri varmentaa annoksen)
 - Aikuispotilaalle yli 50 kg 10 mg (1 ml)
 - Aikuispotilaalle alle 50 kg ja ikääntyneelle yli 75 v 5 mg (0,5 ml)
- Kivun lievityksen alku noin 5-7 min, maksimivaikutus 30-60 min
- Annosta ei toisteta
- Lääkeannoksesta täytetään normaali huumausaineiden kulutuskortti ("huumekortti") johon merkitään ko. kohdalle "buk"

Postiosoite	Käyntiosoite	Alavan sairaala	Julkulan sairaala	Tarinan sairaala
PL 1777	Puljon sairaala	Kaartokatu 9	Puljonsarventie 40	
70211 KUOPIO	Puljoniaaksontie 2	70620 KUOPIO	70260 KUOPIO	71800 SIILINJÄRVI
(017) 173 311	(017) 173 311	(017) 173 311	(017) 173 311	(017) 173 311