



Teijo Saari

LT, dosentti

Kliininen opettaja, erikoislääkäri

Tyks, Toimenpide-, tehohoidon ja kivunhoidon palvelualue

Turun yliopisto, Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine

teijo.saari[at]utu.fi

Olisiko hydromorfonista oksikodonin haastajaksi?

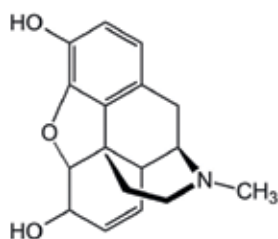
Hydromorfoni on lähes sata vuotta vanha opioidi, jonka käyttö maassamme on ollut melko vähäistä. Nyt hydromorfonista on tullut Suomen markkinoille myös parenteraalinen valmiste. Finnanest pyysi dosentti Teijo Saarta pohtimaan tämän meille uuden opioidin asemaa. Teijo on - ilmeisesti ainoana suomalaistutkijana - tehnyt myös alkuperäistutkimusta hydromorfonista työskennellessään Erlangenissa, Saksassa.

Kipureaktion sentraalisiin mekanismeihin vaikuttavat opioidiryhmän analgeetit ovat perinteisesti olleet akuutin perioperatiivisen kivun hoidon kulkumakivi. Kivuntutkimus on tuonut opioidien rinnalle muita lääkeryhmiä kun osoitettiin, että multimodaalinen analgesia, useampaan mekanismiin vaikuttaminen tuottaa paremman hoitotuloksen. Multimodaalinen analgesia vähentää opioidin tarvetta ja siten vähentää opioideista johtuvia haittavaikutuksia. Opioidit ovat multimodaalisen kivunhoidon yleistymisestä huolimatta edelleen laajimmin postoperatiivisessa hoidossa käytetty lääkeryhmä ja opioidien haittavaikutukset vaikeuttavat huomattavan potilasjoukon toipumista leikkauksesta.

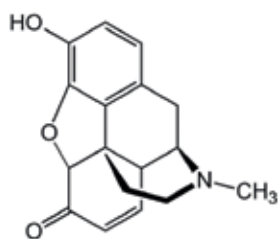
WHO:n syöpäkivun hoidon porrasmalli mainitsee ainoastaan morfiinin kovan kivun hoitoon. Valinnalle on hyvät perusteet, sillä morfiinia on tutkittu paljon ja sen farmakologiset ominaisuudet tunnetaan hyvin. Merkittävä osa potilaista ei

kuitenkaan saa riittävästi kivunlievitystä morfiinia käytettäessä ja yleisin syy hoidon epäonnistumiselle on vaikeiden haittavaikutusten, kuten pahoinvoinnin, deliriumin tai myoklonuksen esiintyminen.

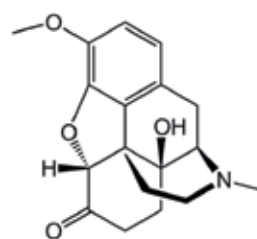
Suomessa morfiinia ei viimeksi kuluneiden vuosikymmenten aikana ole juuri käytetty, sillä meillä oksikodoni asettui tukevasti käytetyimmäksi opioidiksi 1960-luvun alusta lähtien. Oksikodoni muistuttaa morfiinia hyvin paljon, mutta sillä ajateltiin olevan muutamia lääkkeen farmakologiasta johtuvia etuja morfiiniin nähden (1). Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että oksikodonin asema ei ehkä ole aivan niin kiveen hakattu kuin ehkä on ajateltu (2). Oksikodonilla toki on monia suotuisia ominaisuuksia, kuten nopea vaikutuksen alku, kohtuullisen hyvän hyötyosuus suun kautta annosteltaessa ja morfiiniin verrattuna vähemmän haittavaikutuksia (2). Oksikodoni kuitenkin metaboloituu merkittävässä määrin, ja useat äskettäiset tutkimukset



MORFIINI



HYDROMORFONI



OKSIKODONI

Kuva 1: Morfiinin, hydromorfonin ja oksikodonin rakenteiden vertailua

osoittavat, että oksikodonin aineenvaihdunnassa esiintyy merkittävää yksilöllistä vaihtelua. Erityisesti iäkkäillä potilailla oksikodonin muuttunut metabolia tulee huomioida. Toisin kuin morfiini ja sen johdannaiset, oksikodonin laaja sytokromivälitteinen aineenvaihdunta altistaa potilaat monille haitallisille lääkeaineiden yhteisvaikutuksille. Äskettäinen katsaus päätyikin toteamaan, ettei oksikodonin farmakologia selitä sen käytön suosiota (2). Tästä syystä on tärkeää arvioida, olisiko oksikodonin käytölle vaihtoehtoja. Yksi näistä voisi olla hydromorfoni, joka on laajassa käytössä saksankielisessä Euroopassa, USA:ssa ja Kanadassa.

Hydromorfonin historia ja kemia

Hydromorfoni on semisynteettinen opioidiagonisti. Kemiallisesti se on morfiinin ketonijohdos. Hydromorfonin historia on varsin pitkälti samankaltainen oksikodonin kanssa. Ensimmäisen kerran hydromorfoni syntetisoitiin Saksassa vuonna 1921 ja kliiniseen käyttöön lääke esiteltiin viittä vuotta myöhemmin, vuonna 1926. Hydromorfonin tulo markkinoille sai aikaan huomattavan kiinnostuksen tulokasta kohtaan, sillä seuraavien kymmenen vuoden aikana hydromorfonista julkaistiin yli 200 raporttia, jossa sen kipua lievittäviä vaikutuksia kuvattiin. Kiinnostus hydromorfontiin on uudelleen kasvanut parin viimeisen vuosikymmenen aikana, ja tutkimus lääkkeen ympärillä on

lisääntynyt. Tästä huolimatta hydromorfoni nähdään yleisesti edelleenkin vaihtoehtoisena toisen linjan analgeettina morfiinille akuutin ja kroonisen kivun hoidossa.

Kemialliselta rakenteeltaan hydromorfoni on fenantreeni-johdannainen (4, 5 -epoksi-3-hydroksi-17-metyylimorfinan-6-oni). Morfiinista hydromorfoni eroaa 6-asetassa olevan ketoryhmän vuoksi, mistä johtuen hydromorfonilla on vain yksi konjugoitunut metaboliitti (kuva 1). Kemiallinen muutos mahdollistaa hydromorfonin helpomman jakautumisen aivoihin ja edelleen tekee lääkkeestä 5-10 kertaa morfiinia potentimman (3). Hydromorfonia pidetään varsin selektiivisenä μ -opioidireseptorin agonistina, mutta sillä näyttäisi olevan affiniteettia myös δ -reseptoriin. Hydromorfonin kipua lievittävät vaikutukset, samoin kuin sen haitalliset vaikutukset selittyvät pääosin μ -opioidireseptorivaikutuksella. Taulukossa 1 vertaillaan morfiinin, hydromorfonin ja oksikodonin farmaseuttisia, farmakokineettisiä ja -dynaamisia ominaisuuksia.

Hydromorfonin historia on samankaltainen oksikodonin kanssa.

>>

Hydromorfonin farmakokinetiikka

Vaikka hydromorfonia käytetään nykyään runsaasti leikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa, sen farmakokinetiikkaa ei ole kattavasti tutkittu leikkauspotilailla. Hydromorfonia voidaan annostella suun kautta, parenteraalisesti ja epiduraalisesti. Suun kautta annostelussa on huomattava maksassa tapahtuva voimakas ensikierron metabolia, mistä johtuen noin hyötyosuus jää noin 30 %:iin. Suun kautta annosteltavien nopeasti liukenevien valmisteiden (immediate-release, IR) vaikutus alkaa n. 30 minuutin kuluessa ja vaikutus kestää noin neljä tuntia. Hitaammin liukenevilla (extended/modified-release, ER) valmisteilla hyötyosuus pysyy samanlaisena, mutta vaikutus kestää valmisteesta riippuen 12–24 tuntia. Suun kautta annosteltuna ekvianalgeettinen annos laskimonsisäiseen annokseen verrattuna on noin 5:1, joskin vaihtelua näyttäisi esiintyvän eri tutkimusten välillä. Tämä selittyy opioideilla tyypillisesti nähtävään huomattavaan yksilölliseen vaihteluun.

Parenteraalisesti hydromorfonia on annosteltu laskimoon, lihakseen ja ihon alle. Laskimoannoksen jälkeen hydromorfonin vaikutus alkaa noin viiden minuutin kuluessa, joskin maksimivaikutus saavutetaan vasta 20 minuutin kuluttua. Nopea vaikutuksen alku on seurausta hydromorfonin morfiinia suuremmasta rasvaliukoisuudesta, mutta huippuvaikutuksen viivästyminen selittyy hydromorfonin hitaalla kulkeutumisella aivoihin. Yhteenvetona voidaan todeta, että vaikutus alkaa yhtä nopeasti kuin fentanyylillä, huippuvaikutus saavutetaan selvästi fentanyyliä hitaammin, mutta kuitenkin huomattavasti morfiinia nopeammin. Oksikodoniin verrattuna hydromorfonin vaikutus alkaa nopeammin, mutta huippuvaikutus saavutetaan suunnilleen yhtä aikaa. Ihon alle annostellun hydromorfonin hyötyosuus on 78 % suonensisäiseen annosteluun verrattaessa.

Hydromorfonia voidaan valmistaa hyvin korkeissa pitoisuuksissa (aina 100 mg/ml pitoisuuteen asti), jolloin annosteltava määrä voidaan pitää hyvin pienenä, mikä on erityisesti ihon alle annostelussa jatkuvassa infuusiossa etu esimerkiksi syöpäkipua hoidettaessa. Haittapuolena on ihoärsytys jota on kuvattu hyvin korkeita pitoisuuksia annosteltaessa, mutta kaikilla potilailla haittavaikutusta ei esiinny. Suomessa äskettäin myyntiin tuotu parenteraalinen valmiste (Palladon 50 mg/ml injektio- / infuusioneste[®]) onkin palliatiivisen

hoidon käyttäjien toiveesta varsin konsentroitunut liuos, mikä toisaalta vaikeuttaa sen käyttöä muissa indikaatioissa.

Hydromorfonia on annosteltu epiduraalitalaan ja ekvianalgeettinen annos laskimonsisäiseen annosteluun verrattuna on 1: 2,2. Kerta-annoksen jälkeen hydromorfonin kipua lievittävän vaikutuksen kestoksi arvioitiin 7,7–19 tuntia (3).

Hydromorfonin metabolia ja metaboliittien vaikutukset

Hydromorfoni muistuttaa kemiallisesti paljon morfiinia, mutta molekyyllissä olevat pienet muutokset aiheuttavat huomattavia muutoksia hydromorfonin aineenvaihduntaan morfiiniin verrattuna.

Morfiinin pääasiallinen metaboliatti on glukuronidaatio morfiini-3-glukuronidiksi. Morfiini-3-glukuronidilla ei ole kipua lievittävää vaikutusta, mutta sillä on osoitettu olevan merkittäviä neuroeksitatorisia vaikutuksia. Morfiinin toisella merkittävällä metaboliitilla, morfiini-6-glukuronidilla on analgeettista vaikutusta. Morfiini-6-glukuronidia kertyy elimistöön munuaisen vajaatoiminnassa ja ilmiö voi selittää hengitysvajauksen ja muiden haittavaikutusten esiintymistä. Edellä mainittujen metaboliittien lisäksi morfiinilla on useita muita metaboliitteja, kuten normorfiini ja morfiini-3-sulfaatti, mutta näiden määrä on vähäinen, eikä niillä katsota olevan farmakodynaamista vaikutusta.

Hydromorfonin metaboliaa on tutkittu melko vähän, mutta sillä ei näyttäisi olevan 6-glukuronidia ollenkaan, vaan pääasiallinen metaboliatti tuottaa ekstensiivisen glukuronidaation kautta hydromorfonin 3-glukuronidia ja dihydroisomorfiinia. Konjugoitumatonta hydromorfiinia erityy virtsaan sellaisenaan ja virtsasta voidaan eristää vähäisessä määrin myös muita metaboliitteja, kuten konjugoitua dihydromorfiinia, dihydroisomorfiinia, hydromorfonin 3-sulfaattia, norhydromorfonia ja norhydroisomorfiinia (4). Hydromorfonin 3-glukuronidilla on noin 2,5 kertaa morfiini-3-glukuronidia voimakkaampi neuroeksitatorinen vaikutus. Eläinkokeissa aivokammion sisäinen hydromorfonin 3-glukuronidin injektio aiheutti mm. myoklonisia lihasnykäyksiä, toonisia kouristuksia, kosketusagitaatiota ym. Nämä vastaavat potilailla korkeiden

Taulukko 1: Morfiinin, hydromorfonin ja oksikodonin farmakologisia ominaisuuksia (Felden et al, 2011, Pharmaca Fennica 2016)

	Morfiini	Hydromorfonin	Oksikodoni
Fysikokemialliset ominaisuudet			
Molekyylipaino (g/mol)	285,3	285,4	315,4
pK _a	8,2	8,2	8,3
Oktanoli:vesi jakautumisvakio	0,7	1,3	0,7
Farmaseuttiset valmisteet			
Suun kautta otettavat	nopeasti imeytyvä, hitaasti imeytyvä	nopeasti imeytyvä, hitaasti imeytyvä	nopeasti imeytyvä, hitaasti imeytyvä
Parenteraalisesti annosteltavat	lyofilisoitu jauhe ja injektioneste	injektioneste	injektioneste
Farmakokinetiikka			
Oraalinen hyötyosuus (%)	15–40	50	60–80
Vaikutuksen nopeutta kuvaava tasapainottumisvakio (Ke0) (min)	96–288 ^a	18–38 ^a	11 ^b
Jakautumistilavuus (Vd, litraa/kg)	1,0	1,2	3–5
Eliminaation puoli aika (tuntia)	2–3	2-3.5	3–5
Farmakodynamiikka			
[3H] DAMGO (μ-reseptori affiniteetti, nM)	1,2	0,6	47
μ-reseptorin cAMP:n tuoton estyminen	48%	67%	ei mitattu

a Mitattu kivunlievitystä,

b Mitattu pupillien laajuutta

hydromorfiini-3-glukuronidipitoisuuksien yhteydessä havaittavaa myoklonusta, allodyniaa ja epileptisiä kohtauksia. Nämä haittavaikutukset ovat analogisia morfiini-3-glukuronidin aiheuttamille neuroeksitatorisille vaikutuksille (5).

Kliiniset tutkimukset osoittavat, että korkea-annoksinen hydromorfonihoidon munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla assosioituu lisääntyneeseen pahoinvointiin ja deliriumiin, joista molempien oletetaan johtuvan hydromorfonin metaboliatuotteiden kertymisestä. Hydromorfinin pitkäaikaiskäytössä hydromorfonin-3-glukuronidin plasmapitoisuudet ovat noin 30 kertaa kanta-aine hydromorfonin pitoisuuksia korkeammat ja lievänkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä jopa satakertaisia (6).

Hydromorfonilla on siis neurologisesti aktiivisia metaboliitteja, jotka aiheuttavat neuroeksitatorisia ja muita haitallisia vaikutuksia. Morfiiniin verrattuna hydromorfonilla ei ole analgesiaan

vaikuttavia metaboliitteja, sillä 6-glukuronidia ei muodostu.

Hydromorfonin akuutin kivun hoidossa

Huolimatta hydromorfonin yli 80 vuotisesta kliinisestä historiasta, tarjolla on hämmästyttävän vähän tutkimuksia paitsi sen farmakokinetiikasta, myös kipua lievittävästä tehosta verrattuna muihin opioideihin. Aiemman tutkimusnäytön perusteella hydromorfonin tehonnee akuuttiin kipuun hyvin ja samalla tavalla kuin morfiini ja muut vahvat opioidit. Hydromorfonin rakenteelliset erot morfiiniin verrattuna antavat kuitenkin aiheen olettaa, että näiden opioidien vaikutukset ja teho voisivat olla erilaisia sekä analgeettisen että haittavaikutusprofiilin suhteen. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että hydromorfonin on noin 5-7 kertaa morfiinia potentimpi analgeetti ja sen kipua lievittävä vaikutus kestää morfiinia lyhyemmän aikaa. Hydromorfonin on lyhytvaikutteinen, eikä

>>

Molekyylissä olevat pienet muutokset aiheuttavat huomattavia muutoksia hydromorfonin aineenvaihduntaan.

sillä nykykäsityksen mukaan ole kipua lievittäviä, munuaisten kautta eliminoituvia aktiivisia aineenvaihduntatuotteita. Molempia ominaisuuksia on pidettävä edullisina, erityisesti vanhusten ja monisairaiden potilaiden kivun hoidossa (3).

Hydromorfonin analgeettisia ominaisuuksia akuutin kivun hoidossa on selvitetty leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa, akuutissa traumakivussa, palovammapotilaiden hoidossa, ja erityisesti sappi- ja munuaiskivikohtauspotilailla. Tutkimuksia on tehty sekä aikuis- että lapsipotilailla.

Äskettäiseen meta-analyysiin kelpuutettiin näistä kuitenkin vain 8 tutkimusta, yhteensä 1004 potilasta, mikä osoittaa tarpeen vahvojen opioidien tehoa vertaileville tutkimuksille. Meta-analyysin tulos oli, että hydromorfonilla näyttäisi olevan hieman morfiinia parempi kliininen analgeettinen teho, vieläpä niin että haittavaikutuksia esiintyy vähemmän. (3)

Sivuvaikutusprofiilista on keskenään ristiriitaisia tutkimustuloksia, mutta ekvianalgeettisilla annoksilla hydromorfonilla näyttäisi olevan vähemmän tai yhtä paljon haittavaikutuksia kuin morfiinilla (7). Osa tutkimuksista viittaa siihen, että morfiini aiheuttaisi pahoinvointia ja kutinaa enemmän kuin hydromorfoni, mutta tutkimuksista on vaikeaa vetää yleispäteviä johtopäätöksiä, sillä tutkimusasetelmat vaihtelivat epiduraalisesta kivunhoidosta bolusannosteluna toteutettuun opioidianalgesiaan. Valtaosa tutkimuksista päättyy toteamaan haittavaikutusprofiilien olevan samankaltaisia.

Hydromorfoni syöpäkivun hoidossa

Hydromorfonin asemaa syöpäkivun hoidossa on tutkittu erilaisia annostelutapoja vertailevissa tutkimuksissa, sekä suhteessa morfiiniin ja oksikodoniin. RCT-tutkimukset osoittavat, että hydromorfoni tehoaa hyvin syöpäkipuun ja että sen teho ja haittavaikutusprofiili on samankaltainen morfiiniin nähden. Tuore Cochrane-katsaus (8) päätyi toteamaan, ettei hydromorfonin ja muiden

vahvojen opioidien välillä ole kuin korkeintaan merkityksettömiä eroja. Potilaiden ilmoittama pahin kipu hydromorfonihoidon aikana oli korkeintaan lievää, mikä oli samansuuntainen tulos, kuin muilla opioideilla. Analyysin tulos viittasi kuitenkin siihen suuntaan, että hydromorfoni saattaisi olla tehokkaampi kuin morfiini tai oksikodoni. Hydromorfonin aiheuttamat haittavaikutukset olivat syöpäpotilailla samankaltaisia kaikkien tutkittujen opioidien välillä, eikä niiden voimakkuudessa ollut eroja. Kivunlievitys pysyi tasaisena läpi yön, minkä vuoksi tutkijat päätyivät suosittelemaan hydromorfonia niille syöpäpotilaille jotka kärsivät univaikeuksista. On kuitenkin huomattava, että näyttö asiasta on heikkoa, koska meta-analyysiin kelpuutettujen tutkimusten laatu oli huono, otoskoko pieni ja tulokset epätarkkoja. Lisäksi kirjoittajat pohtivat julkaisuharhan mahdollisuutta. Analyysiin otettiin mukaan vain neljä tutkimusta ja tietoa muutamista tärkeistä tulosmuuttujista, kuten hoidon vaikutus tajunnantsoon tai ruokahaluun, ei ollut saatavilla. Tutkimus ei voinutkaan osoittaa minkään vahvan opioidin ylivertaisuutta analgeettisen tehon tai sivuvaikutusprofiilin suhteen. Tässäkin potilasryhmässä tarvitsemme lisää erityisesti isommilla potilasmäärillä ja huolellisissa tutkimusasetelmissa toteutettuja tutkimuksia.

Tutkimusnäyttö ei osoita hydromorfonin aiheuttavan lähtökohtaisesti enemmän riippuvuutta kuin morfiini tai muut vahvat opioidit. Hydromorfonin asema syöpäkivun hoidossa onkin ollut asiantuntijoiden ja lääketurvallisuusviranomaisten mielestä selvä ja hydromorfoni on levinneen syövä aiheuttaman kivun hoidossa turvallinen ja hyväksyttävä hoitovaihtoehto, kun hoito toteutetaan yleisesti hyväksytyjä periaatteita noudattaen. Palliatiivisessa hoidossa on ihonalaisten infuusoiden kannalta hyödyllistä tietää, että hydromorfonin on todettu oleva kemiallisesti stabiili glykopyrrolaatin, haloperidolin, hyoskiinin, deksametasonin, ketamiinin, levomepromatsiinin, metoklopramiidin ja midatsolaamin kanssa (9).

Hydromorfoni kroonisen ei-syöpäkivun hoidossa

Tietoa hydromorfonin tehosta ja haittavaikutusprofiilista muun kuin syövästä johtuvan kroonisen kivun hoidossa on hälyttävän vähän. Kuluvan

vuoden toukokuussa julkaistu Cochrane-analyysi (10) toteaa että tarjolla oli ainoastaan seitsemän julkaisua, jotka viittasivat neljään tutkimukseen. Näistä vain yksi täytti tutkijoiden asettamat kriteerit ja kelpaisi mukaan analyysiin. Meta-analyysiä ei luonnollisestikaan pystytty yhden tutkimuksen turvin tekemään, minkä vuoksi katsaus päätyi toteamaan, ettei hydromorfonin käytöstä kroonisen ei-syöpäkivun hoidossa voida antaa mitään suosituksia. Ainoa kriteerit täyttänyt tutkimus oli post hoc -analyysi neljässä aikaisemmassa raportissa julkaistuista tuloksista. Kyseessä on 94 potilasta käsittänyt analyysi (11), jossa verrattiin morfiinia ja hydromorfiinia vaikean kroonisen alaselkäkivun hoidossa. Tutkimuksen kuluessa potilaiden suun kautta ottama morfiini vaihdettiin suun kautta annosteltuun extended-release hydromorfoniin. Rekrytoiduista potilaista 60 % vaihtoi opioidia ja näistä puolet satunnaistettiin jatkamaan hydromorfonihoidoa 12 viikon ajan, tai placeboryhmään, jossa hydromorfonin vähitellen vaihdettiin placeboon 12 viikon kuluessa. Tutkimusta moitittiin pienestä otoskoosta ja tulosmuuttujien puutteellisuudesta, sillä siinä ei raportoitu yhtään Cochrane-analyysille ennalta määriteltyä tulosmuuttujaa, kuten esimerkiksi kohtuullisen tai hyvän kivunlievityksen saaneiden potilaiden määrää. Kivun voimakkuudessa ei havaittu eroja ryhmien välillä, mutta placeboryhmässä tutkimuksen keskeyttäneet raportoivat hoidon olevan tehottomaa, mikä saattaa viitata hydromorfonin tehoon tässä potilasryhmässä.

Hydromorfonin kivun hoidossa Suomessa ja muualla

Huolimatta hydromorfonin mahdollisista eduista morfiiniin nähden, sen käyttö ei maailmalla ole yleistynyt muutamaa maata lukuunottamatta. Hydromorfonia pidetään edelleenkin hyvänä vaihtoehtona morfiinille, ja suosituimpana postoperatiivisena analgeettina hydromorfonia käytetään Euroopan maista Itävallassa ja Saksassa, sekä jossain määrin USA:ssa ja Kanadassa. Kuten edellä on todettu, useat äskettäiset katsaukset päätyvät toteamaan, että hydromorfonin saattaisi ominaisuuksiltaan olla varteenotettava vaihtoehto erityisesti morfiinille, mutta tutkimuksia tarvitaan lisää. Niitä on äskettäin alkanut ilmestyä ilahduttavassa määrin.

Suomessa hydromorfonia on käytetty hyvin vähän, meillä oksikodoni on vakiintunut suosituimmaksi postoperatiiviseksi analgeetiksi. Syy tähän näyttäisi olevan historiallinen ja perustuvan muille kuin puhtaasti farmakologisille syyille.

Tulevaisuudennäkymiä

Kova leikkauksen jälkeinen kipu on edelleen laaja ja osin aliarvioitu ongelma (12, 13). Haasteena leikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa on titrata kipulääkkeen määrä halutun tehon saamiseksi ilman toipumista vaikeuttavia haittavaikutuksia. Perinteisesti kohtalaista ja kovaa kipua on heräämössä ja vuodeosastoilla hoidettu suonensisäisesti annostellulla vahvalla opioidilla, annosta titraten. Ongelmana annostelumuodossa on epäsäännöllisin väliajoin toteutetun bolusannoksen aiheuttama plasmapiitoisuuden voimakas heittäminen, mikä heikentää kipulääkityksen tehoa ja altistaa korkeiden huippupitoisuuksien aiheuttamille haittavaikutuksille. Hoitajien työmäärääkään ei pidä väheksyä. Suurin ongelma on kuitenkin plasmapiitoisuuden suuri vaihtelu, minkä vuoksi nykyään suositellaan käyttämään potilaan itsensä annostelua (patient controlled analgesia, PCA) opioidia bolusannostelun sijaan. PCA on tällä hetkellä tarjussa oleville ko-opeeroiville potilaille käyttökelpoinen tapa tarjota hyvää leikkauksen jälkeistä kivunhoitoa. Useat tutkimukset ovat osoittaneet sen yliveritaisuuden hoitohenkilökunnan toteuttamaan bolusannosteluun verrattuna. PCA-hoitoon voidaan yhdistää nykyisin käytössä olevilla laitteilla taustainfuusio, joka parantaa kivunhoidon tulosta, mutta toisaalta lisää riskiä opioidin aiheuttamien haittavaikutusten esiintymiseen.

Nykyinen vallitseva käytäntö toteuttaa PCA-hoitoa ei juurikaan ota huomioon potilaiden välistä vaihtelua. Leikkaussaleissa käytetty lääkannostelumalleihin perustuva anestesian anto tarjoaa mahdollisuuden annostella opioidia

Hydromorfonilla ei näyttäisi olevan 6-glukuronidia.

>>

yksilöllisemmin myös heräämössä. Nykyaikainen tietokoneohjattu infuusiopumppu ottaa huomioon useita potilaan ominaisuuksia ja käyttää niitä osana annostarpeen määrittelyä. Aikaisemmin yleiset vakioiseen annostelunopeuteen perustuvat ja manuaalisesti ohjailtavat infuusiopumput ovat näiden myötä lähestulkoon hävinneet kliinisestä käytöstä leikkaussaleissa. Äskettäin julkaistut tutkimukset osoittavat, että vastaavaa teknologiaa voidaan käyttää myös akuutin kovan kivun hoidossa (14, 15). Kohdeohjatulla infuusiolla annosteltu hydromorfonin aiheutti PCA-annostelua tasaisemman plasmapitoisuuden, mikä heijastui kivun nopeampaan lievittymiseen, ja vähäisempään koettuun kipuun hoidon aikana.

Lopuksi

Suomessa toteutetussa kivunhoidossa on pitkään turvattu yhteen lääkkeeseen, oksikodoniin. Sen teho on kiistaton ja haittavaikutusprofiili edullisempi morfiiniin verrattuna. Viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, ettei oksikodoni kenties olekaan niin edullinen vaihtoehto kovan kivun hoidossa, kuin on ajateltu.

Hydromorfonin rakenteelliset erot morfiiniin verrattuna antavat aiheen olettaa, että sen vaikutukset ja teho voisivat poiketa sekä analgeettisen että haittavaikutusprofiilin suhteen morfiinista. Hydromorfonin voisikin olla varteenotettava vaihtoehto tutkittavaksi oksikodonin rinnalle monissa käyttöaiheissa. Kirjallisuudessa vallitseva käsitys kuitenkin on ettei näiden kolmen opioidin keskinäisestä paremmuudesta voida vetää mitään lopullisia johtopäätöksiä. Turvallisinta lienee todeta tarvittavan lisää isoja tutkimuksia, joissa vahvoja opioideja verrataan toisiinsa, ennen kuin kysymys opioidien keskinäisestä paremmuudesta analgesian ja haittavaikutusten määrän suhteen voidaan ratkaista. ■

Viitteet:

1. Hagelberg N, Olkkola K. Oksikodoni – jotain uutta, jotain vanhaa. *Finnanest* 2010;43:195-8.
2. Olkkola KT, Kontinen VK, Saari TI, Kalso EA. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:206-14.
3. Felden L, Walter C, Harder S, Treede RD, Kayser H, Drover D, Geisslinger G, Lötsch J. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011;107:319-28.

4. DePriest AZ, Heltsley R, Black DL, Mitchell JM, LoDico C, Flegel R, Cone EJ. Prescription Opioids. VI. Metabolism and excretion of hydromorphone in urine following controlled single-dose administration. *J Anal Toxicol* 2016;40:575-82.
5. Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:524-8.
6. Paramanandam G, Prommer E, Schwenke DC. Adverse effects in hospice patients with chronic kidney disease receiving hydromorphone. *J Palliat Med* 2011;14:1029-33.
7. Hong D, Flood P, Diaz G. The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2008;107:1384-9.
8. Bao YJ, Hou W, Kong XY, Yang L, Xia J, Hua BJ, Knaggs R. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011108.
9. Dickman A, Schneider J. The Syringe Driver: Continuous subcutaneous infusions in palliative care. Oxford University Press, 2011.
10. Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper TE, Knaggs R, Wiffen PJ, Moore RA. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD011604.
11. Nalamachu S, Hale M, Khan A. Hydromorphone extended release for neuropathic and non-neuropathic/nociceptive chronic low back pain: a post hoc analysis of data from a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Opioid Manag* 2014;10:311-22.
12. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 2011;377:2215-25.
13. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013;118:934-44.
14. Ihmsen H, Rohde D, Schüttler J, Jeleazcov C. External Validation of a Recently Developed Population Pharmacokinetic Model for Hydromorphone During Postoperative Pain Therapy. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2016.
15. Jeleazcov C, Ihmsen H, Saari TI, Rohde D, Mell J, Fröhlich K, Krajcinovic L, Fechner J, Schwilden H, Schüttler J. Patient-controlled analgesia with target-controlled infusion of hydromorphone in postoperative pain therapy. *Anesthesiology* 2016;124:56-68.