

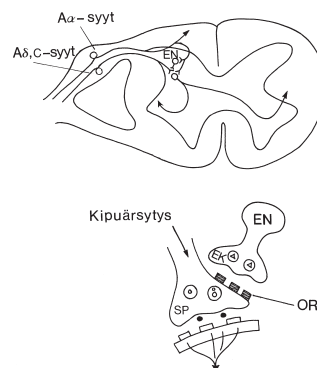
Euforisoivat analgeetit

Kansainvälisen kivuntutkimusseuran (IASP) määritelmän mukaan kipu on ”epämiellyttävä aistimus ja tunnepohjainen elämys, johon liittyy kudosvaurio tai sen uhka tai jota kuvataan kudoksen vaurion käsittein”. *Kivun havaitseminen* (perception of pain) on neurofysiologisena tapahtumana verrattavissa esim. lämmön ja kosketuksen aistimiseen. *Kipuelämys* (reaction to pain) syntyy, kun vastaanotettu tieto kivusta muuntuu erilaisten fyysisten ja etenkin psyykkisten tekijöiden vaikutuksesta. Kumpikin on primaarinen vaste kipuun, ts. keskushermostoon johtunut kipuärsyke laukaisee aina molemmat. Kivun havaitseminen on eri yksilöillä osapuilleen yhtäläistä, mutta kipuelämys vaihtelee suuresti, ja myös sama henkilö voi kokea kipuelämyksen eri aikoina eri tavoin. Englanninkielinen sana ”pain” johdetaan sanasta ”poena”, joka merkitsee piinaa ja rangaistusta. ”Algos” ja ”dolor” ovat neutraalimpia sanoja ja siten soveliaampia ilmaisemaan kivun havaitsemista. Kivuntutkijoiden käyttämät käsitteet *nosiseptio* ja *antinosiseptiivinen* viittaavat lähinnä kivun havaitsemiseen ja tämän estymiseen.

Kipua välittävien hermojen (A δ - ja C-syyt) vapaat päätteet reagoivat kipua aiheuttaviin, paikallisesti vapautuviin välittäjäaineisiin, kuten esim. bradykiniiniin. Aksoni kulkee sympaattisen hermon mukana vastaavaan spinaaliganglioon, jossa perifeerisen kipuhermon solurunko sijaitsee. Varsinainen synapsi on selkäytimen takasarven substantia gelatinosassa, ja substanssi P lienee sen välittäjäaine. ”Porttikontrolli” jarruttaa täällä kipuviestin kulkua pre- ja postsynaptisesti; presynaptisessa porttikontrollissa lyhyestä välineuronista vapautuva enkefaliini vähentää substanssi P:n vapautumista hermopäätteestä (kuva 21-1). Takykiniinit, joihin substanssi P:kin kuuluu, vahvistavat kipuviestä sen lähtökohdassa ja ensimmäisessä synapsissa; niitä vapautuu ilmeisesti sekä presynaptisesti (aksonirefleksi?) että postsynaptisesti. Myös kiihottavat aminohapot (glutamaterginen aktivaatio) vahvistavat kipuviestä (”up-winding”) ensimmäisessä synapsissa; toistuvasti tämä ilmiö johtaa c-fos-onkogeneenin kautta ”kipumui-ttiin”, jolloin kroonisessa kiputilassa pieni ärsytys johtaa epäsuhtaiseen nosiseptioon. Substanssi P:n pitoisuuksia ja kivuntuntoa voidaan kokeellisesti vähentää kapsaisi-nilla.

Valtaosa kipusäikeistä kulkee vastakkaisen puolen neo- ja paleospinotalaamisia ratoja myöten aivoihin, ja talamustasolla on synapsi kipuradan kolmanteen, aivokuoressa sijaitsevaan neuroniin. Kivun kokonaisvaltaiseksi integroimiseksi tarvitaan lukuisia yhteyksiä keskushermoston eri osien välillä (spinoalitaalimet, talamospinaaliset, talamokortikaaliset, kortikotalaamiset ja kortikospinaaliset radat). Aivojen ns. keskiahmaa alue (periaquaeductal gray) on kivuntunnon kannalta erityisen tärkeä alue. Sen stimuloiminen sähköllä tai morfiinilla, enkefaliinilla ja endorfiinilla ruiskuttaminen sinne lievittää kipua. Vaikutuksia kohtaan kehittyvä toleranssia ja ne voidaan useimmiten estää naloksonilla. Keskiahmaan alueen aktivoiminen käynnistää selkäytimen meneviä kipu- ja jarruttavia prosesseja, jotka ainakin osaksi kulkevat *raphe*-tumakkeiden kautta ja sisältävät siten serotonergisen komponentin. Näiden lisäksi selkäydintasolla on vai-

- *kivun havaitseminen*
- *kipuelämys*



Kuva 21-1. Kivun välittyminen selkäydintasolla. Kipuhermon (A, C) ensimmäistä synapsia jarrutetaan takasarven substantia gelatinosassa alueella. EN = enkefaliini; SP = substanssi P; OR = opiaattireseptori.

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

kutukseltaan päinvastainen, kipuviestiä vahvistava serotonerginen järjestelmä. Noradrenerginen, *locus coeruleuksen* säätelemä laskeva järjestelmä jarruttaa kipuviestiä.

- **analgeetit** *Analgeetit* (antinosiseptiivit) ovat aineita, jotka lievittävät melko spesifisesti kipua aiheuttamatta unta tai anestesiaa. Esim. morfiini poistaa tehokkaasti kipua annoksina, jotka väsyttävät vain vähän. Antipsykoottinen aine klooripromatsiini taas väsyttää jo paljon ennen kuin se lievittää mainittavasti kipua. Monissa kliinisissä kiputiloissa ero ei ole näin selvä kivun vahvan psyykkisen komponentin takia.
- **euforisoivat analgeetit** Euforisoivat analgeetit ovat kipulääkkeistä tärkeimpiä, koska niiden tehokas vaikutus on sekä eläinkokeissa että kliinisessä käytössä selvästi osoitettavissa. Jo hoitoannoksista on vahvoja sivuvaikutuksia, ja niiden jatkuva käyttö johtaa toleranssin ja lääkeriippuvuuden (addiktio) kehittymiseen. Riippuvuutta ei välttämättä kehity, jos hoito on todella aiheellinen vaikean kivun lievitykseen. Tästä lääkeriitymää käytetään myös nimitystä opioidit, ja se kattaa muitakin aineita kuin oppiumiunikosta saatavat morfiinin ja kodeiinin.
- **antipyreettiset analgeetit** Antipyreettiset analgeetit eli tulehduskipulääkkeet ovat teholtaan heikompia. Niiden jatkuvaan käyttöön saattaa liittyä lääketottumusta (habituaatio), mutta ei varsinaista riippuvuutta. Niiden analgeettinen vaikutuskohta on pääosin perifeerinen, ja ne tehoavat parhaiten tulehduskipuun (ks. luku 19).
- **muut analgeetit** Sekalaisen analgeettiryhmän muodostavat kipua poistamaan käytetyt keskushermostoon vaikuttavat lihasrelaksantit (kloorimet-sanoni, karisoprodoli ym.), antihistamiinijohdokset (nefopaami, orfenadriini) sekä erilaiset psyykenlääkkeet. Viimeksi mainitut ovat hyödyllisiä etenkin silloin, kun kipureaktion psyykinen komponentti on vahva. Erityisesti useilla masennuslääkkeillä on eläinkokeissa antinosiseptiivinen vaikutus, jota ei ole barbituraateilla eikä bentsodiatsepiineilla. Kofeiini vahvistaa tulehduskipulääkkeiden vaikutusta eräissä koetilanteissa.

Opioidireseptorit, enkefaliinit ja endorfiinit

- **opioidireseptorit** 1970-luvulla löydettiin nisäkkäiden hermokudoksesta reseptoriproteiinia, joka sitoo *in vitro* stereospesifisesti morfiiniryhmän agonisteja (esim. dihydromorfiinia) ja antagonistejä (esim. naloksonia). Agonisti voidaan syrjäyttää tästä sidoksesta antagonistilla. Eri opioidien suhteellinen affiniteetti reseptoriin vaihtelee, ja se vastaa niiden analgeettista vaikutusta *in vivo* tai kykyä estää sähköllä aiheutettuja marsun suolen tai hiiren siementiehyen supistuksia *in vitro*. Viime vuosina tärkeimmät reseptoriproteiinit on kloonattu, ja niille on kehitetty selektiivisiä agonisteja ja antagonistejä ja sitoutumisen jälkeisiä tapahtumia selvitetty. Eri agonisteja käyttämällä opioidireseptorit on voitu jakaa ainakin kolmeen ryhmään (tietoruutu L21).

OPIOIDIRESEPTORIT

Tällä hetkellä tunnetaan kolme opioidireseptori-luokkaa, μ , δ ja κ -reseptorit. Jokaisella on vielä alatyyppejä (μ_1 ja μ_2 ; δ_1 ja δ_2 ; κ_1 , κ_2 , κ_3). Kaikki kloonatut reseptorit (μ_1 , δ_2 , κ_1) kytkeytyvät $G_{i/o}$ -proteiinien välityksellä adenyylaattisyklaasiin, jota ne estävät. Opiaatit vaikuttavat myös suoraan G-proteiinin kautta ionikanavien toimintaan: ne aukaisevat kaliumkanavia ja estävät jännitteen säätelemien kalsiumkanavien aukeamista. Tällöin solukalvo hyperpolarisoituu ja välittäjäaineiden vapautuminen estyy. Solussa opiaattien pääasiallinen vaikutus on siis inhibitorinen, mutta joidenkin välittäjäaineratojen toiminta saattaa silti vilkastua, kun estävien ratojen toiminta vaimenee. Edellä mainittujen kolmen opioidireseptorin lisäksi tunnetaan σ -reseptori, joka ei kuitenkaan ole spesifinen opiaateille. Se liittyy glutamaattireseptorien toimintaan ja voi välittää joidenkin opiaattien dysforisia reaktioita. σ -reseptoriin sitoutuvat myös psykosomimeetti fensykliidiini ja anestesia-aine ketamiini.

μ -reseptorit ovat opiaattien analgeettisen vaikutuksen kannalta keskeisiä, joskin myös muut opiaattireseptorit osallistuvat analgesian välittymiseen. μ -reseptorit liittyvät opiaattien aiheuttamaan hengityslamaan, euforiaan, sedatiiviseen vaikutukseen ja riippuvuuden kehittymiseen. Suurin osa analgeettisista opiaateista on κ -agonisteja (taulukko 1). δ -reseptorit osallistuvat myös analgesiaan, joskin ne ovat ilmeisesti tärkeimpiä perifeerisissä kudoksissa. κ -reseptorit välittävät selkäytimen tasolla analgesiaa ja voivat liittyä myös se-daatioon ja dysforiaan. Sen sijaan riippuvuuden kehittymisen riski selektiivisiä κ -agonisteja käytettäessä on vähäinen, mikä saattaa osittain olla seurausta niiden aiheuttamasta dysforiasta. Taulukossa 2 kuvataan

opiaattien kliinisesti tärkeiden vaikutuksien välitykseen osallistuvien opioidireseptorien sijainti.

Markku Koulu

Taulukko 1. Endogeenisten opioidipeptidien ja opiaattien vaikutukset eri opioidireseptoreihin. ant = antagonistinen vaikutus. On huomattava, että osittais-agonisteilla ei saavuteta puhtailla agonisteilla saavutettavaa maksimaalista vaikutusta. (mukailtu: Rang, Dale ja Ritter: Pharmacology, 3. painos, 1995).

Aine	Reseptorityyppi		
	μ	δ	κ
Opioidipeptidit			
β -endorfiini	+++	+++	+++
leukenkefaliini	+	+++	–
metenkefaliini	++	+++	–
Dynorfiini	++	+	+++
Opioidit			
<i>Puhtaat agonistit:</i>			
Morfiini	+++	+	++
Kodeiini	+	+	+
Metadoni	+++	++	+
Petidiini	++	+	+
Fentanyl	+++	+	–
Sufentaniili	+++	+	–
<i>Osittaisagonistit:</i>			
Pentatsosiini	+(ant)	+	++
Buprenorfiini	+++	–	–
Nalorfiini	++(ant)	++	++
Meptatsinoli	++	–	–
<i>Antagonistit:</i>			
Naloksoni	+++	++	++
Naltreksoni	+++	++	++

Taulukko 2. Opioidien vaikutuksia välittävien reseptorien sijainti.

Vaikutus

Analgesia

Spinaalianalgesia
Supraspinaalinen analgesia

Autonomiset refleksit

Yskänärästyksen esto, hengityslama, pahoinvointi ja oksentelu
Mioosi

Endokrinologiset vaikutukset

Prolaktiinin ja kasvuhormonin lisääntynyt eritys

Käyttäytymiseen ja mielialaan kohdistuvat vaikutukset

Liikejäykkyys

Opioidireseptorien sijainti

Selkäytimen takasarvi
Aivojen keskijarmaa, talamuksen mediaalinen tumake, talamuksen intralaminaarinen tumake

Nucleus tractus solitarii, n. commissuralis, n.ambiguus, locus coeruleus
Colliculus superior, n. pretectalis

Hypotalamus

Amygdala, n. striae terminalis, hippokampus, isoivokuori, talamuksen mediaalinen tumake, nucleus accumbens
Striatum

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

- *μ*-reseptorit
- *κ*-reseptorit
- *δ*-reseptorit

Koiran selkäytimestä on selvitetty *μ*- ja *κ*-reseptorien kautta välittyviä vaikutuksia. Morfiini on tyypillinen *μ*-agonisti, joka lievittää kipua, lamaa hengitystä sekä aiheuttaa euforiaa ja riippuvuutta. *κ*-agonistit lievittävät myös kipua, mutta niiden hengitystä lamaava sekä euforiaa ja riippuvuutta aiheuttava vaikutus on vähäisempi. Sekä *in vitro* että *in vivo* on hermokudoksessa osoitettu olevan myös *δ*-reseptoreja, jotka eroavat edellä mainituista. Kysymyksessä saattavat olla erilaiset yhdistelmät alayksikköjä, joiden suhteelliset määrät ja vaikutukset voivat vaihdella mm. eläinlajeittain sekä hermoston toimintatilan ja ionitasapainon mukaan. Käytössä olevat analgeetit ovat vaikutuksissaan eri reseptorityyppien epäselektiivisempiä kuin eräät synteettiset peptidit. Opioidireseptoreja on myös primaarisen kipuhermon päätteessä. Tulehdus aktivoi näiden reseptorien synteesiä takajuuriganглиossa, josta niitä siirtyy kipuhermoston päätteisiin. Immuunijärjestelmän solut syntetisoivat ja vapauttavat opioidipeptidejä, jotka mahdollisesti osallistuvat tulehduskivun paikalliseen säätelyyn. Näin ollen esim. nivelkipuja on mahdollista lievittää myös paikallisesti annetuilla opioideilla.

- *opiodipeptidit*

- enkefaliinit
- endorfiinit
- dynorfiinit

Aivoista ja periferian kudoksista löytyy peptidejä, jotka sitoutuvat opioidien tavoin edellä mainittuihin reseptoreihin saaden aikaan tiettyjä opioidivaikutuksia. Sekä sitoutuminen että vaikutukset voidaan estää naloksonilla. Hughesin ja Tereniuksen työryhmät (1975) löysivät aivoista enkefaliinin, joka on lyhyt pentapeptidi. Metioniini-enkefaliinin rakenne on Tyr-Gly-Gly-Phe-Met, leusiinienkefaliinissa metioniinin paikalla on leusiini. Goldsteinin työryhmä (1976) löysi aivolisäkkeestä opioidiluonteisen pitemmän peptidin, joka sai nimen endorfiini. Sekä endorfiineja että myöhemmin löydettyjä dynorfiineja on useita.

Nykytiedon mukaan keskushermoston endogeeniset opioidit ovat peräisin esiasteistaan 1) pro-opiomelanokorttiinista, 2) proenkefaliinista ja 3) prodynorfiinista (ks. luku 10). Pro-opiomelanokorttiinista sisältää mm. ACTH:n ja *β*-endorfiinin, proenkefaliini sisältää metioniini- ja leusiinienkefaliinit, ja prodynorfiini sisältää mm. neo-endorfiinin ja dynorfiinin. Keskushermoston opioidireseptoreilla (*μ*, *κ*, *δ*) on oletettu olevan omat lyhyt- ja pitkävaikutteiset ligandinsa. Leusiinienkefaliinin sisältäviä peptidejä ovat dynorfiini ja neoendorfiini sekä peptidi E, joka sisältää aminohappoketjun vastakaisissa päissä metioniini- ja leusiinienkefaliiniryhmät.

- *esiintyminen keskushermostossa*

Keskushermostossa endorfiineja tai enkefaliineja paikantuu lähinnä alueille, joilla voidaan osoittaa olevan runsaasti opioidireseptoreja. Enkefaliineja esiintyy lyhyissä väliveuroneissa, ja niiden katsotaan välittävän paikallisia vaikutuksia. *β*-endorfiinia on vain hypofyysi-hypotalamusalueella; sen katsotaan osallistuvan etävaikutuksiin pitkien hermorojen tai hormonivaikutuksen tapaan. Kivun säätelyssä enkefaliinien katsotaan jarruttavan kivun aistimista selkäydintasolla ja *β*-endorfiinin aivotasolla; molemmat olisivat tämän mukaisesti endogeenisiä analgeettisia agonisteja. Niitä pidetään tärkeinä myös mm. mielenterveyden ja verenpaineen sentraaliselle säätelylle.

Tärkeille aivoalueille annettuina enkefaliinit ja endorfiinit poistavat tai vähentävät kipua, ja tämä vaikutus estyy naloksonilla. Kipuotilaiden selkäydinnesteestä voidaan mitata eri kiputiloissa eri tavoin poikkeavia endorfiinipitoisuuksia, mutta löydösten diagnostista tulkintaa ei ole yleisesti hyväksytty. Naloksonin anto lisää kipua useissa tilanteissa. On luultavasti olemassa myös endorfiineista riippumattomia antinosisep-tion mekanismeja.

Systeemiverenkiertoon annetut enkefaliinit inaktivoituvat nopeasti. Analogisissa synteettisissä peptideissä aminohappoja on korvattu toisilla metabolian hidastamiseksi ja vaikutuksen pidentämiseksi. Ensimmäinen ja kohtalaisen resistentti johdos oli Tyr-D-Ala-Gly-Met-amidi. Vielä tehokkaampi analogi on saatu rakenteella Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-Met(O)-OH, jossa metioniinienkefaliinin kumpaakin päätä on muutettu. Eläinkokeissa se vaikuttaa morfiinin tavoin ja on tehokas vieläpä suun kautta annettuna. Ihmisen kipua se ei laskimoon annettunakaan lievitä, vaikka se aiheuttaakin morfiinin tavoin hormonaalisia muutoksia.

Opioidivaikutusten voimakkuuden mukaan on tapana kutsua *μ*-reseptoria morfiinireseptoriksi, *δ*-reseptoria enkefaliinireseptoriksi ja *κ*-reseptoria dynorfiinireseptoriksi. Morfiinin ja useiden muidenkin opioidien laajakirjoinen vaikutus hermoston eri tasoilla ja useaan reseptorityyppiin on käytännössä edullista. Selektiivisten agonistien ja antagonistien avulla on kuitenkin pyritty erottamaan kivun lievitys sivuvaikutuksista. Esimerkki tästä on *μ*-reseptori: hengitys-

laman arvellaan välittyvän μ_2 -reseptorin kautta, kun taas μ_1 -reseptori välittää analgesiaa ja euforiaa. Näyttö asiasta on epäsuoraa.

Kivun mittaaminen

Kipu on eräänlainen käyttäytymiskaava, jossa perifeerinen ärsyke johtaa keskushermoston integroimana vaihteleviin reaktioihin. Koska asia on moniselitteinen, ei tarkkaa menetelmää kivun mittaamiseen ole, ja erilaisia menetelmiä eläinten ja ihmisten kivun selvittämiseen on lähes 300. Perinteisiä eläinkokeita esitetään taulukossa 21-1. Kun affektiivinen kipu on eläinkokeissa pyritty erottamaan muusta kivusta, on voitu mm. osoittaa talamus- ja hypotalamustasolla kipuelämystä salpaavien neuroleptien antinosiseptiivinen vaikutus. Lämpöärsytyksen aiheuttama kipu on suhteellisen resistentti pentatsosiiniin ja nalbufiiniin kaltaisille ”atyyppisille” opioideille, jotka ovat osittaisia μ -antagonisteja tai κ -agonisteja. Viime vuosina on tutkimus kohdistunut kroonisen, erityisesti neuropaattisen kivun tutkimukseen ja kipumuistin kehittämiseen.

Taulukko 21-1. Eräitä eläinkokeissa käytettyjä kivunmittausmenetelmiä.

Menetelmä	Eläinlaji	Ärsytys	Kivun laatu	Vaste	Integraatiotaso
Kuumalevykoe	Hiiri, rotta	Lämpö	Pintakipu	Nuoleminen	Aivokuori
Hännän nykäisy	Rotta	Lämpö	Pintakipu	Väistö	Selkäydin
Hammaskoe	Kaniini, koira	Sähkö	Syväkipu	Nuoleminen, pureskelu	Talamus
Mukaiiltu häntäkoe	Rotta, hiiri	Sähkö	Sekakipu	Pako, huuto	Aivorunko, rinenkefalon, Aivokuori
Päkiäkoe	Rotta, normaali ja tulehtunut* kääpä	Paine	Syväkipu	Huuto, pureminen	Aivokuori?
Nivelkoe	Rotta, tulehdus	Taivutus	Syväkipu	Huuto	Mesenkefalon
Vatsakalvon ärsytys	Hiiri	Fenyliikloni ym.	Syväkipu	Vääntelehtiminen	Selkäydin, pikkuaivot
Bradykiniinin ruiskutus valtimoon	Koira, kissa	Bradykiniini	Syväkipu	Huuto, riuhtominen	Keskiaivot, spinotalamus?
Hermovaurio	Rotta	Lämpö	Termaalinen	Väistö	Selkäydin
– hermon ligeeraus		Paine (von Frey)	hyperalgesia		
– hermon katkaisu		Mekaaninen		Väistö	Selkäydin
– selkäytimen iskemia				hyperalgesia	

*Tulehtuneesta kääpästä voidaan tutkia myös termaalista (lämpösäde) ja mekaanista (von Freyn karvat) hyperalgesiaa. Ärsytyksen voimakkuus on hyperalgesiaa tutkittaessa lievä ja eläinten tulee olla mahdollisimman stressittömiä.

Myös ihmisen kipua ja sen lievitystä voidaan mitata. On väitetty, että eräät eläinkokeet olisivat luotettavampia kuin ihmiselle suoritettavat kokeelliset kipututkimukset, joissa ei varsinaista patologista kipua ja sen mukana affektiivista komponenttia (distress) ole mukana. Yleisimmät ihmiskokeissa käytetyt kivunmittausmenetelmät ovat mustatulle ihoalueelle polttolasilalla aiheutettu lämpökipu, hammaskipu, tibiakompression aiheuttama kipu, graduoitu iskeeminen kipu sekä valtimoon tai vatsaonteloon infusoidun bradykiniinin aiheuttama kipu. Viimeksi mainittuun kipuun, jossa on ilmeisesti mukana tulehdusta, on esim. asetyylisalisyylihappo suhteellisesti tehokkaampi kuin euforisoivat analgeetit. Menetelmä muistuttaa koirakokeissa käytettyä bradykiniinin infusioimista pernavaltimoon, jolloin on voitu ristiverenkierron avulla osoittaa, että antipyreettien vaikutuskohta on perifeerinen ja euforisoivien analgeettien sentraalinen.

Analgeettien tehosta ei voi sanoa paljon tutkimatta niiden vaikutusta myös ihmisen kliinisiin kiputiloihin. Näitä ovat esimerkiksi akuutti kipu leikkauksen jälkeen, syöpäkipu sekä iskeeminen ja neuralginen kipu. Arviointia vaikeuttaa se, että valikoimattomissa kiputiloissa lumelääke auttaa 40 %:a potilaista silloin, kun 10 mg morfiinia auttaa 75 %:a. Huolelliseen analgeettitutkimukseen kuuluu tutkittavan tai tutkittavien aineiden lisäksi lumelääke ja standardianalgeetti (esim. morfiini). Kliinisissä tutkimuksissa on eettisistä syistä usein pakko luopua lumelääkkeen käytöstä.

Euforisoivat analgeetit

Euforisoivat analgeetit (opioidit) ryhmitellään seuraavasti: 1) opiumin sisältämät fenantreenialkaloidit (morfiini, kodeiini), 2) puolisynteettiset morfiinijohdokset (etyylimorfiini, diasetyylimorfiini, hydromorfoloni, oksikoni), 3) synteettiset morfiinin sukulaishämmäiset (morfinaanit), 4) metadoni ja muut heptanonit (dekstromoramidi, piminodiini), 5) petidiini ja muut piperidiinijohdokset (anileridiini, fentanyl ja sen analogit), 6) bentsomorfaanijohdokset (fenetyyliatsosiini, pentatsosiini, syklatosiini) ja 7) oripaviinijohdokset (buprenorfiini). Morfiini on tyypillinen euforisoiva analgeetti, ja useimmat muut edellä luetellut analgeetit, antagonistiteja lukuun ottamatta, eroavat siitä lähinnä kvantitatiivisesti. Käsitteitä ”opiaatti” ja ”opioidi” käytetään usein epätarkasti. Opioidin käsite on kattavampi ja sopivampi esim. ryhmän 6 aineille, joiden euforisoiva vaikutus voi olla vähäinen.

Rakenne ja analgeettinen vaikutus

Euforisoiva analgeettinen vaikutus liittyy tiettyyn kemialliseen rakenteeseen. Morfiinin kaksi hydroksyyliyhä, fenolinen ja alkoloholinen, ovat tiettyssä määrin toistensa antagonistiteja. Jos fenolinen (C3) hydroksyyli sidotaan esim. metyyliyhämällä (kodeiini), analgeettinen ja hengitystä lamaava vaikutus heikkenee. Alkoholisen

21. Euforisoivat analgeetit

(C6) hydroksyylin inaktivoiminen eri radikaaleilla ($-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{CH}_3$, O, halogeeni) vahvistaa analgeetin vaikutuksia.

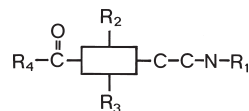
Morfiinin rakenteessa kaikki osat eivät ole tärkeitä, sillä esim. eräät morfinaanit (levorfanoli) ja bentsomorfaanijohdokset (fentanyl) ovat morfiinia voimakkaampia analgeetteja. Seuraavat rakenneyksiköt ovat välttämättömiä euforisoivalle analgeetille (kuva 21-2):

Positiivisesti varautunut tertiäärinen typpi atomi, joka on esimerkiksi metadonissa hiiliketjun jatkeena mutta petidiinissä ja morfiinissa piperidiinirenkkaan osana, on olennainen rakenneyksikkö. Tyypeen liittyvä tavallisimmin metyyli radikaali. Analgeettinen voimakkuus on erityisen suuri, jos radikaali sisältää fenyyliryhmän (esim. fentanyl ja fenetylatsosiini). Alkyyliradikaali antaa usein yhdisteelle antagonistisia ominaisuuksia (mm. nalorfiini ja naloksoni).

Ns. sentraalinen alue käsittää tavallisesti yhden kvartaarisen hiiliatomin, mutta siinä voi olla suurempikin ryhmitys, esim. $-\text{C}-\text{N}-$, kuten fentanylissa. Tähän komponenttiin liittyy tavallisesti yksi tai kaksi fenyyliradikaalia; eräillä muillakin rengasrakenteilla on vastaava vaikutus. Keskusalueeseen liittyy vielä toisentyyppinenkin radikaali happaman elektronegatiivisen karbonyyli- tai esteriryhmän välityksellä ($-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$).

Kohtien 1 ja 2 väli on etaanin ($-\text{C}-\text{C}-$) mittainen, ja esim. petidiinin piperidiinirenkkaan voidaan ajatella katkeavan.

Useiden asymmetristen hiiliatomien takia esiintyy sekä (–)-että (+)-muotoisia isomeerejä. Yleensä vain (–)-muotoiset ovat vahvoja analgeetteja, (+)-muodoilla taas on yskänärstyystä estävä vaikutus. Poikkeuksia ovat deksmoramidi ja dekstropropoksifeeni, jotka nimensä mukaisesti ovat d- eli (+)-enantiomeerejä, mutta silti vahvoja analgeetteja.



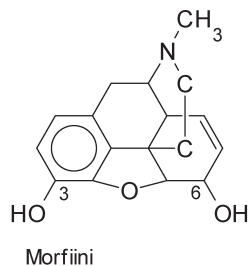
Kuva 21-2. Euforisoivien analgeettien olennaiset rakennekomponentit.

- *tertiäärinen tyyppi*
- *sentraalinen alue*
- *etaanisilta*

Oopiumi ja morfiini

Oopiumi on oopiumiunikon (*Papaver somniferum* -variantti) kuivattua maitiaisnestettä. Kasvia viljellään mm. Pohjois-Afrikassa, Turkissa ja Kiinassa, ja viljelyä pyritään valvomaan kansainvälisten sopimusten mukaisesti. Oopiumi on tuhansia vuosia vanha rohdos. Sen analgeettinen vaikutus perustuu fenantreenialkaloideihin, lähinnä morfiiniin, joka eristettiin puhtaana 1806. Jauhettu oopiumi ja oopiumiute standardoidaan sisältämään 10 % morfiinia. Oopiumi sisältää myös runsaasti isokinoliinialkaloideja (papaveriini, noskapiini), jotka rentouttavat sileää lihasta. Aikoinaan paljon käytetyt ”puhdistetut” oopiumivalmisteet (Laudator®, Allaudan® ym.) sisälsivät morfiinia 66 % sekä lisäksi papaveriinia.

Morfiini imeytyy hyvin ihon alle annetun ruiskeen jälkeen mutta huonommin ruoansulatuskanavasta. Osasyynä on morfiinin huomattava ionisoituminen sekä konjugoituminen glukuronideiksi alkurei-



- *vaiheet elimistössä*
 - *imeytyminen*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

- o *metabolia* tin aikana, niin että hyötyosuudeksi jää vain 20 %. Konjugaatio morfiinin fenoliseen (C3) hydroksyyliin tuottaa inaktiivisen glukuronidin (M3G); vastaava konjugaatio morfiinin alkoholiseen (C6) hydroksyyliin tuottaa aktiivisen glukuronidin (M6G), jolla on voimakas vaikutus ainakin perifeerisiin vaikutuskohtiin.
- o *jakautuminen* Eläinkokeissa radioaktiivista morfiinia kulkeutuu ihonalaisen ruiskeen jälkeen aivoihin vain 1–2 %. Koska ajallinen korrelaatio aivoihin kertymisen ja vaikutuksen välillä on kuitenkin hyvä, tietyt aivostruktuurit ovat hyvin herkkiä morfiinille. Suurimmat pitoisuudet todetaan keuhkoissa, maksassa, munuaisissa ja pernassa. Nämä suuret pitoisuudet luonnehtivat morfiinin erittymistä ja metaboliaa. Morfiini ei sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin.
- o *eritys* Muuttumaton morfiini erittyy melko nopeasti virtsaan; aktiivinen M6G erittyy hitaammin ja se voi kumuloitua munuaispötilailla ja näin johtaa hengityslamaan. Pieni määrä morfiinia demetyloituu normorfiiniksi, joka lienee yhtä voimakas kuin M6G. Morfiini siirtyy istukan läpi sikiön vereen, samoin sitä erittyy hyvin pieniä määriä maitoon. Viime vuosina on radioimmunologisin ja massaspektrometrisin määrittäminen saatu uutta arvokasta tietoa morfiinin ja muiden euforisoivien analgeettien annos-vaikutussuhteesta ihmisessä. Morfiinin kinetiikka ja vaikutuksetkin ovat pikkulapsessa samanlaisia kuin aikuisessa.

Morfiinia annetaan suun kautta liuoksena tai depottablettina, ruiskeina ihon alle, lihakseen ja laskimoon, sekä erikoistilanteissa epiduraalisesti ja intratekaalisesti. Intratekaalisessa annossa joudutaan käyttämään myös yhdistelmiä, joita ei tässä esitellä tarkemmin.

Valmisteita
Morphinum, morfiini (Depolan®,
Dolcontin®, Morphine®)

Morfiinin tärkeimmät vaikutukset

- *analgesia* Morfiinin analgeettinen vaikutus kohdistuu ilmeisesti selkäyttimeen, talamustasolle, aivokuoreen ja mahdollisesti myös kipuhieron päätteeseen. Nämä eri komponentit potensioivat toistensa vaikutusta. Morfiini kohottaa kipukynnystä ja aiheuttaa lievän sedatiivisen vaikutuksen, jolloin kivun tarkkailu heikkenee. Kipu muuttuu myös luonteeltaan vähemmän epämiellyttäväksi morfiinin aiheuttaman euforian takia. Tämän mukaisesti ”elintärkeä” kipu, tylppä sisäelinkipu, helpottuu suhteellisesti paremmin kuin terävä pinnallinen kipu. Morfiinin psyykkiseen vaikutukseen viittaa sekin, että sen vaikutus vaihtelee suuresti yksilöittäin samoin kuin kivun psyykkisen komponentinkin. Morfiini lievittää selvästi paremmin tulehdussellista kuin neuropaattista kipua.

Morfiinin akuuttiin vaikutukseen solutasolla liittyy synaptosomaalisen Ca²⁺-pitoisuuden pieneneminen, joka johtuu ehkä Ca²⁺-kanavien salpautumisesta κ-reseptorien aktivaation kautta. Morfiini avaa K⁺-kanavia ja pienentää syklistä AMP:n pitoisuuksia μ- ja κ-reseptorien aktivaation kautta. Presynaptisten reseptorien kautta morfiini estää esim. takykiniinien vapautumista.

21. Euforisoivat analgeetit

Hengitystä lamaava vaikutus on morfiinin tärkein akuutti haitta. Se nähdään selvimmin, kun morfiinia annetaan laskimoon. Hengitys harvenee, minuuttitilavuus pienenee ja hengityskeskusten herkkyys hiilidioksidille heikkenee. Kokeellisesti hengityslama voidaan osoittaa hengitysilman CO₂-pitoisuuden suurenemisen (kuva 21-3) tai CO₂-ventilaatiokuvaajan oikealle siirtymisen perusteella. Morfiinin edullinen vaikutus kliinisiin dyspneatiloihin saattaa johtua siitä, että hengityskeskus ei reagoi kaikkiin ärsykkeisiin. Koska morfiini ja muut euforisoivat analgeetit menevät istukan läpi, on syntyvän lapsen hengitys vaarassa. Antagonistit poistavat morfiinin hengitystä lamaavan vaikutuksen ehkä helpommin kuin muut vaikutukset.

Yskärefleksi heikkenee, koska morfiini lamaa yskärefleksikaaren sentraalisia osia (yskäkeskus) ja muuttaa yskänärityksen luonnetta. Morfiini lamaa hengitysteiden värekarvaepiteelin toimintaa. Oksennusrefleksi voimistuu, koska morfiini stimuloi IV aivokammion pohjassa olevaa laukaisuvyöhykettä (trigger zone). Suuret annokset lamaavat oksennuskeskusta ja estävät oksennusrefleksiä. Useilla psyykenlääkkeillä, mm. klooripromatsiinilla ja haloperidolilla, voidaan paitsi vahvistaa morfiinianalgesiaa, myös estää sen emeettistä vaikutusta. Morfiini supistaa silmäteriä stimuloimalla parasympaattista okulomotoriustumaketta.

Morfiini lisää koko ruoansulatuskanavan sileän lihaksen tonusta. Sfinkterien sulkeutuessa ruokasulan kulku hidastuu ja lisäksi suolen sisältö kuivuu rauhaserityksen vähentyessä. Koska myös suolen ontelo ahtautuu suolenseinämän jänteytyessä ja ulostamisrefleksiinkin heikkenee, on seurauksena ummetus. Vaikutus on osaksi sentraalinen, osaksi perifeerinen, ja se kohdistuu sekä suolen seinän

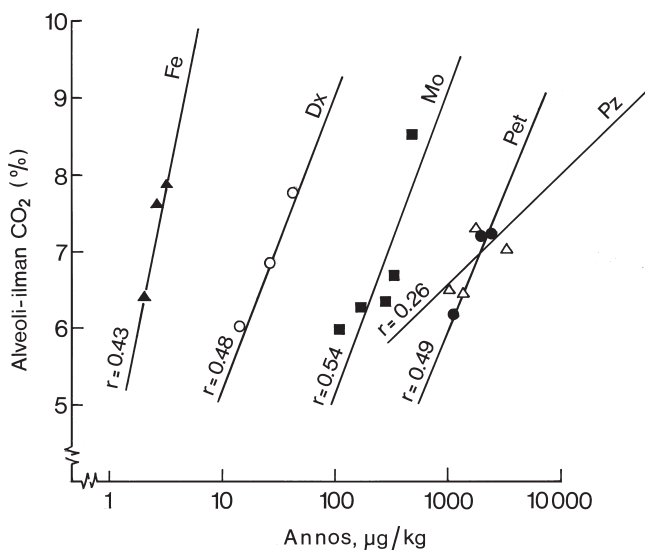
- *hengityksen lamaus*

- *yskärefleksi*

- *oksennusrefleksi*

- *silmäterä*

- *sileä lihas*



Kuva 21-3. Fentanyylin (Fe), dekstroomoramidin (Dx), morfiinin (Mo), petidiinin (Pet) ja pentatsosiinin (Pz) hengitystä lamaava vaikutus anestesoituilla (N₂O-halotaani) potilailla. Kussakin annosryhmässä on 6–10 potilasta.

hermopunkseen että suoraan sileään lihassoluun. Sekä sappitiet, erityisesti sphincter Oddi, että virtsatiet ahtautuvat morfiinin vaikutuksesta. Eräät opioidit (difenokсилаatti, loperamidi) sitoutuvat opioidireseptoreihin *in vitro* ja lisäävät suolen tonusta *in vivo* mutta eivät vaikuta mainittavasti keskushermostoon.

- *verenkierto* Morfiinin vaikutukset verenkiertoelimistöön eivät ole yleisiä, mutta niitä voi esiintyä, jos potilas rasittuu tai hänellä on taipumusta hypotoniaan. Suuret annokset voivat aiheuttaa ortostaattisen verenkiertokollapsin. Vasomotorinen keskus lamaantuu ja sydämessä ilmenee voimakas bradykardia, joka tulkitaan vahvistuneeksi vagusvaikutukseksi. Mahdollisesti vagusta hillitsevät aivokuoren impulsit jäävät pois. Lisäksi morfiini lamaa vasomotorisia refleksejä; tätä käytetään hyväksi esim. keuhkopöhön hoidossa.
- *syöttösolut* Morfiini vapauttaa histamiinia. Tällä katsotaan olevan merkitystä mm. morfiinin aiheuttaman verisuonten laajenemisen ja perusteiltaan epäselvän kutinan synnyssä. Morfiinilla ja kodeiinilla ei kannata suorittaa esim. ihokokeita allergian paljastamiseksi, koska ne aiheuttavat histamiinireaktion. Morfiinilla on lisäksi anti-diureettinen vaikutus, joka primaaristi kohdistuu hypotalamukseen ja vapauttaa ADH:ta. Morfiini lisää plasmasta mitattavan prolaktiinin ja kasvuhormonin pitoisuuksia sekä vähentää LH:n ja testosteronin pitoisuuksia. Mahdolliset hallusinaatiot, hikoilu ja suun kuivuminen saattavat liittyä adrenergiseen aktivaatioon.
- *diureesi*
- *hormonit*

Toleranssi ja riippuvuus

- *toleranssi* Toleranssi morfiinin analgeettista ja narkoottista vaikutusta kohtaan kehittyy tavallisesti 2–3 viikossa, jos ainetta annetaan joka päivä. Toleranssi kehittyy paljon nopeamminkin, jos anto on tiheämpää tai jos annokset ovat suurenevia. Yksilölliset erot ovat tässä suhteessa suuria. Toleranssi pupilla-, suoli- ja bradykardiavaikutuksille kehittyy huomattavasti nopeammin kuin muille morfiinin vaikutuksille. Kyseessä ei ole elimistön lisääntynyt kyky inaktivoida morfiinia vaan toimivien reseptorien inaktivoituminen esim. konformaation tai G-proteiinien muutosten tai reseptorin määrän vähenemisen takia. Tähän prosessiin saattaa liittyä opioidien vaikutuksia estävien neuropeptidijärjestelmien, kuten kolekystokiniini- ja neuropeptidi FF (NPFF)-neuronien, aktivoituminen. Toleranssin kehittyessä synaptosomaaliset Ca^{2+} -pitoisuudet suurenevat. Opioidien kesken kehittyvä risti-toleranssi on vain osittainen mm. reseptoriselektiivisyyden ja farmakokineettisten erojen takia.
- *riippuvuus* Tärkein morfiinin pitkäaikaisen käytön aiheuttama haitta on riippuvuuden kehittyminen. Tilan olemusta ei tunneta yksityiskohtaisesti (ks. luku 26). Vahva psyykinen tasapainottomuus edistää psyykkisen riippuvuuden kehittymistä, mutta fyysinen riippuvuus (neuroadaptaatio) vieroitusoireineen kehittyy kaikille morfiinia riittävän pitkään käyttäneille. Toleranssin kehittymisen vuoksi euforisoiva

annos kasvaa, ja analgeettien aiheuttama euforia houkuttelee käyttämään niitä jatkuvasti. Morfiiniriippuvuus ei ole ”seurallinen” tila, vaan ainetta käytetään yksinäisyydessäkin ja lopulta morfinisti on täysin välinpitämätön ympäristöstään. Skitsofreenikoille kehittyy morfiiniriippuvuutta vähemmän kuin terveille, ja lobotomia vähentää suuresti morfinismia ja vieroitusoireita. Vieroitusoireet ovat eriasteisia, hikoilusta ja kyynelvuodosta aina verenkiertokollapsiin saakka. Oireet saattavat olla hyvinkin voimakkaita, etenkin jos ne on aiheutettu antagonisteilla joko lievää morfiinimyrkytystä hoidettaessa tai riippuvuutta diagnosoitaessa. Vieroitusoireiden vuoksi morfiinilääkitystä ei saa koskaan lopettaa yhtäkkiä.

Morfiinin tavoin vaikuttavat aineet

Taulukossa 21-2 on vertailtu euforisoivien analgeettien vaikutuksia ekvianalgeettisina annoksina, ja siitä nähdään useita käytännössä tärkeitä asioita:

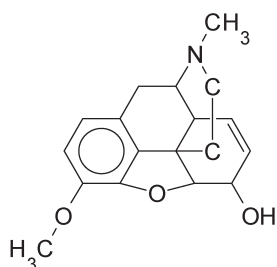
- 1) Synteettisten analgeettien rauhoittava vaikutus on vähäinen.
- 2) Kaikki ryhmän aineet aiheuttavat jokseenkin yhtä voimakkaan hengityslaman.
- 3) Petidiini ja metadoni vaikuttavat vähiten suolistoon (ummetus, sappikoliikit).
- 4) Kaikki käytössä olevat euforisoivat analgeetit aiheuttavat riippuvuutta.
- 5) Toleranssi ja riippuvuus kehittyvät eriasteisiksi eri aineita kohtaan, mutta tietty ristitoleranssi- ja riippuvuus ovat olemassa.

Taulukko 28-2. Eräiden tavallisimmin käytettyjen analgeettien vertailua ekvianalgeettisina annoksina ruiskeena lihakseen. Vaikutusten voimakkuuden arviointi on summittainen. Koska buprenorfiini on osittainen agonisti, sen suhteellinen vaikutus vähenee annosten suurentuessa.

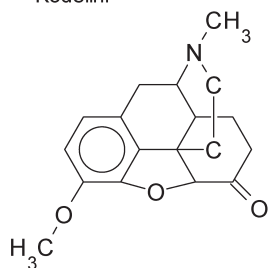
Analgeetti	Annos (mg)	Vaikutuksen kesto (h)	Hengitys	Sedaatio	Suoli	Addiktio
Morfiini	10	3–4	++	++	++	+++
Oksikoni	8	3–4	++	++	++	+++
Metadoni	8	5–6	++	++	++	+++
Petidiini	75	2–3	++	+	+	++
Fentanyyli	0,07	30 min	++	+	++	+++
Buprenorfiini	0,3	6–8	++	++	++	+

Puolisynteettiset morfiinin johdokset

- *kodeiini*



Kodeiini



Oksikodoni

- *oksikodoni*

Valmisteita

Oxycodonum, oksikodoni (Oxanest[®], OxyContin[®], Oxynorm[®])

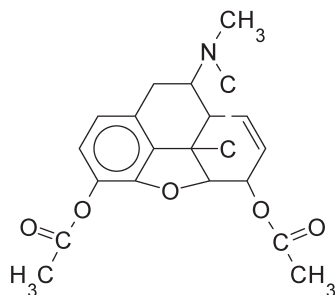
Kodeiinia eli metyyli-morfiinia sekä vähemmässä määrin etyyli-morfiinia käytetään yskänärästytykseen ja särkyyn erityisesti yhdistelmävalmisteissa. Kodeiini on voimakkuudeltaan kymmenesosa morfiinista, mutta se imeytyy paremmin suolistosta. Analgeettiset annokset ovat 30–100 mg ja yskänärästytystä estävät 15–30 mg. Osa kodeiinin vaikutuksesta perustuu ilmeisesti siitä elimistöissä muodostuvaan morfiiniin. Tämä demetylaatio noudattaa geneettistä CYP2D6-polymorfismia, ja hitaat metaboloijat tarvitsevat suurempia annoksia. Vaikutuksiltaan kodeiini muistuttaa morfiinia ja aiheuttaa mm. kiusallista ummetusta ja lamaa hengitystä. Tavanomaisia annoksia käytettäessä hengitystä lamaava vaikutus ei ole vaarallinen, mutta suuria kodeiiniannoksia käytettäessä hengityslama lisääntyy nopeammin kuin analgesia. Kodeiini lamaa myös hengitysteiden värekarvaepiteeliä. Tätä vaikutusta voidaan yskänlääkkeissä vastustaa esim. β -sympatomimeeteillä.

Pitkäaikaisessa käytössä kodeiinia kohtaan kehittyy toleranssia ja riippuvuuskin. Kodeiini-riippuvuus ei eroa morfiini-riippuvuudesta kvalitatiivisesti mutta kylläkin kvantitatiivisesti, koska annokset eivät suurene niin paljoa. Morfiinistin vieroitusoireita voidaan osaksi poistaa antamalla viisinkertainen määrä kodeiinia.

Puolisynteettisistä johdoksista hydromorfonin (C6-hydroksyylin muutos) on morfiinia voimakkaampi analgeetti, ja rasvaliukoisuutensa vuoksi sitä on käytetty ihonalaisina infuusioina. Sen 3-metoksijohdos oksikodoni (dihydrohydroksikodeinoni) on vaikutuksiltaan morfiinin veroinen, ja se on morfiinin ohella suosituimpia analgeetteja Suomessa. CYP2D6-välitteinen demetylaatio tuottaa oksikonista oksimorfonia erityisesti suun kautta annettaessa, ja oksikonin käyttöannos lienee suhteellisesti suurempi kuin muiden opioidien.

Diasetyylimorfiini eli heroini on eräänlainen aihiolääke, jossa morfiinin sekä alkoholinen (C6) että fenolinen (C3) hydroksyyli on substituoitu. Elimistöissä fenolinen OH vapautuu mm. plasman esteraasien avulla, ja muodostunut 6-asetyylimorfiini vaikuttaa 5–8 kertaa niin voimakkaasti kuin morfiini. Heroinin euforisoiva ja riippuvuutta aiheuttava vaikutus on vahva ja sitä voidaan käyttää väärin esim. nuuskaamalla. Puolisynteettisten johdosten ryhmään kuuluvat myös nalorfiini ja naloksoni, jotka ovat morfiinin antagonisteja.

- *heroini*



Diasetyylimorfiini

Synteettiset morfinaanit

Levorfanoli imeytyy hyvin suolistosta ja se on analgeettina kolme kertaa niin voimakas kuin morfiini. Butorfanoli on osittainen antagonistti ja muistuttaa ominaisuuksiltaan pentatsosiinia. Kumpikaan ei ole Suomessa käytössä. Yskänlääkkeenä käytetään rakenteeltaan samaan ryhmään kuuluva deksstrometorfaania, joka voidaan ajatella

(+)-dihydrokodeiinia vastaavaksi aineeksi. Se ei lievitä kipua eikä aiheuta riippuvuutta eikä hengityslamaa, mutta sillä on eräitä muita vaikutuksia, joiden voidaan ajatella liittyvän morfinaanirunkoon (bradykardiataipumus, ummetus, pahoinvointi). Annos yskänlääkkeenä on 15 mg.

Metadoniryhmä

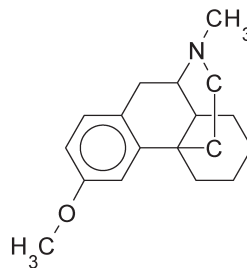
Metadoni imeytyy hyvin suolistosta, mutta alkureitin metabolian takia sen hyötyosuus on vain 50–60 %. Muuttumatonta metadonia erittyy virtsaan 20 %, tämä erityis on herkkä pH:n muutoksille. Metadonin eliminaation puoliintumisaika on 20–25 tuntia, mutta farmakokineettiset interaktiot saattavat muuttaa sitä. Metadoni sitoutuu kudoksiin melko tiukasti, ja tämä vahvistaa sen vaikutusta ja hidastaa toleranssin kehittymistä. Suun kautta nautittavana ja voimakkaasti vaikuttavana aineena metadonia on käytetty paljon huumeena, ja se aiheuttaa riippuvuutta kuten morfiini. Aineen kudoshakuisuuden takia vieroitusoireet ilmaantuvat ja menevät ohi hitaammin kuin morfiinin vieroitusoireet, mikä voi johtaa tilanteen vääriin arviointiin. Huumeikäytön takia lääketeollisuus on haluton pitämään metadonia kaupan, ja aikanaan paljon yskänlääkkeissä käytetty normetadoni on Suomessa poistettu käytöstä.

Dekstropropoksifeeni muistuttaa metadonia rakenteeltaan. Suun kautta nautittaessa sen hyötyosuus on tuskin 20 %:a runsaan alkureitin metabolian takia, eikä tavanomainen suositeltu annos 65 mg vaikutukseltaan juuri eroa lumelääkkeestä. Suuret, esim. hitaasti luovuttavina valmisteina annetut annokset saattavat vaikuttaa odotettua voimakkaammin. Dekstropropoksifeenin eliminaation puoliintumisaika on 10–24 tuntia. Hitaasti eliminoituva metaboliitti norpropoksifeeni on suurina pitoisuuksina sydäntoksinen. Dekstropropoksifeenia käytetään myös erilaisina yhdistelminä, jotka lienevät teholtaan kodeiiniyhdistelmien veroisia. Dekstropropoksifeenin haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, huimaus ja ummetus, kaikki lievämpiä kuin saman kodeiinimäärän aiheuttamat. Aikaa myöten kehittyy tietty toleranssi, ja mahdollisissa myrkytyksissä morfiiniantagonisteista on apua. Tämä viittaa siihen, että dektopropoksifeeni vaikutuksiltaan kuuluu euforisoiviin analgeetteihin, jos käytetään ekvianalgeettisia annoksia. Suuria annoksia dektopropoksifeenia käytetään usein itsemurhan välineenä.

Petidiiniryhmä

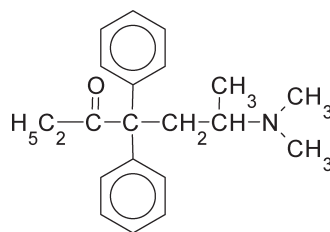
Petidiini eli meperidiini imeytyy hyvin, metaboloituu nopeasti ja sen hyötyosuus on 50 %. Yksi metaboliiteista, norpetidiini, on luul-

21. Euforisoivat analgeetit



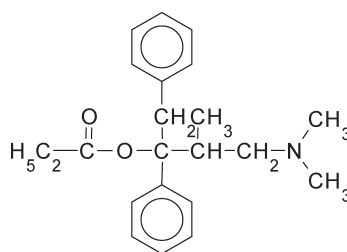
Dekstrometorfaani

- *metadoni*



Metadoni

- *dekstropropoksifeeni*



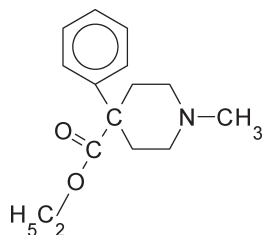
Dekstropropoksifeeni

Valmisteita

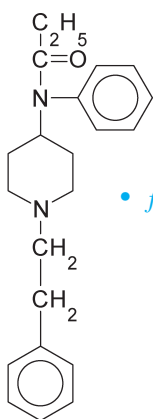
Dextropropoxyphenum,
dekstropropoksifeeni (Abalgin®, Paraflex
comp®)
Methadonum, metadoni (Dolmed®)

- *petidiini*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

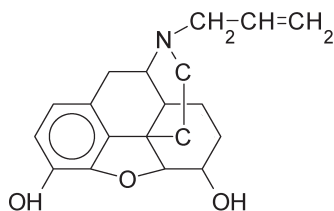


Petidiini



• *fentanyyli*

Fentanyyli



Nalorfiini

• *nalorfiini*

Valmisteita

Fentanylum, fentanyyli (Durogesic[®], Fentanyl[®], Fentanyl Alpha[®])
Pethidinum, petidiini (Petidin[®])
Sufentanilum, sufentaniili (Sufenta[®])

tavasti toksisempi kuin petidiini. Petidiini on eläinkokeissa selvästi toksisempi kuin morfiini. Sillä on lievä atropiinin kaltainen vaikutus, mikä osaksi selittää sen morfiinia lievemmat suolistovaikutukset.

Petidiinillä on morfiinista poikkeavia vaikutuksia myös verenkiertoon: alkukiihtymistä seuraa hemodynamiikan lamaaneminen. Kiihtymisvaihe voi lisätä sydämen työmäärää vaarallisesti kriisitilanteissa. Tietyissä oloissa eläinkokeissa ja eristetyissä soluvälisissä petidiinillä on voitu osoittaa olevan vaikutuksia neurotransmissioon liittyviin monoamiineihin. Ehkä tästä syystä se aiheuttaa vaarallisia kuume- ja verenpainereaktioita potilaille, jotka ovat saaneet pysyvästi vaikuttavia, epäselektiivisiä MAO:n estäjiä. Mahdollisen spasmolyttisen vaikutuksensa takia petidiini on suosittu koliikkikipujen hoidossa ja synnytyksissä kohdunsuun avautumisvaiheessa. Synnytysten yhteydessä on tietenkin otettava huomioon petidiinin sikiön hengitystä lamaava vaikutus. Vastasyntynyt eliminoi tyydyttävästi petidiiniä, mutta toksinen metaboliitti norpetidiini voi kumuloitua.

Fentanyyli ja sen uudet johdokset alfentaniili, remifentaniili ja sufentanyyli ovat petidiiniryhmän uusia tulokkaita. Lyhyen vaikutusaikansa ja verrattain vähäisten verenkiertovaikutustensa takia ne sopivat hyvin käytettäväksi leikkauksen aikana ja varsinkin suuriannoksissa ns. ”high dose opiate” -anestesiassa. Fentanyylistä on saatavana myös laastarimuoto, joka sopii käytettäväksi kroonisen kivun hoitoon.

Morfiinantagonistit

Jo 1916 osoitettiin, että N-allylinorkodeiini herätti koiran morfiinilamauksesta, mutta kului kymmeniä vuosia, ennen kuin morfiinantagonistien tutkimus pääsi vauhtiin. Antagonistiominaisuus riippuu olennaisesti tertiääriseen typpi-atomiin (kuva 21-2) liittyvästä radikaalista. Näillä epätyypillisillä opioideilla agonistin ja antagonistin ominaisuudet vaihtelevat. Naloksoni on puhdas antagonist; nalorfiini, pentatsosiini, buprenorfiini, meptatsinoli, nalbufiini ja butorfanoli ovat osittaisia agonisteja ja eräät joidenkin opioidireseptorityyppien antagonistteja. Kaikki näistä eivät ole olleet Suomessa markkinoilla.

Nalorfiini on puolisyntheettinen morfiinin johdos, joka on etupäässä morfiinin antagonist, mutta samalla osittainen agonisti. Yksinään annettuna sillä on annoksen mukaisesti morfiinin kaltaisia vaikutuksia mm. kivuntuntoon, hengitykseen ja suolistoon, mutta sen vaikutukset ovat heikompia kuin morfiinin. Suurina annoksina se aiheuttaa dysforiaa, toisin kuin morfiini. Tämän vuoksi sitä ei mainittavasti käytetä huumeena. Yhdessä morfiinin kanssa annettuna se estää vaihtelevassa määrin kaikkia morfiinin vaikutuksia, etenkin hengityslamaa. Yritykset saada aikaan kunnan analgesia ilman hengi-

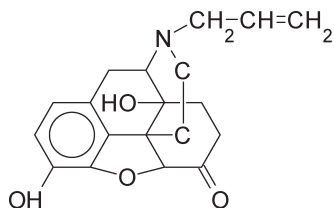
21. Euforisoivat analgeetit

tyslamaa käyttämällä agonistin ja antagonistin yhdistelmiä (esim. petidiini ja levallorfaani) ovat epäonnistuneet.

Myös naloksoni on puolisynteettinen morfiinin johdos (N-allylinoroksimorfoloni). Puhtaana antagonistina se ei suurinakaan annoksina aiheuta euforisoiville analgeeteille tyypillisiä agonistivaikutuksia. Tämän vuoksi sitä pidetään nykyään kliiniseen käyttöön parhaiten soveltuvana antagonistina esim. myrkytysten ja lääkkeen liikaannon hoidossa. Sitä on annosteltava harkiten akuuttien vieroitusoireiden välttämiseksi. Naloksonin lyhyt vaikutusaika (1/2–1 tuntia) on haitta myrkytysten hoidossa. Käsitukset endorfiinien ja enkefaaliinien merkityksestä perustuvat paljolti käsitykseen naloksonista puhtaana antagonistina. Suurina annoksina sillä on myös epäspesifisiä vaikutuksia.

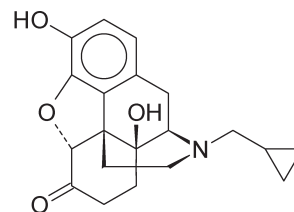
Naltreksoni on pitkävaikutteinen opiaattiantagonisti. Se imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti, joskin ensikierron metabolia vähentää sen hyötyosuutta. Huippupitoisuus saavutetaan 1–2 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika on n. 4 tuntia. Naltreksonin aktiivinen metaboliitti on 6-β-naltreksoni, jonka puoliintumisaika plasmassa on pitempi kuin kanta-aineen (13 tuntia). Naltreksonia käytetään alkoholiriippuvuuden hoidossa yhdessä psykoterapian kanssa. Sitä on käytetty myös opiaattivierotuksessa. Naltreksonin uskotaan vähentävän alkoholin aiheuttamaa mielihyvää keskushermostossa ja siten helpottavan alkoholista irrottautumista. Naltreksonin tavallisimmat haittavaikutukset ovat pahoinvointi, päänsärky, huimaus, hermostuneisuus ja nukkumisvaikeudet. Harvinaisena haittavaikutuksena on raportoitu maksan toiminnan häiriöitä. Maksan vajaatoiminta ja akuutti hepatiitti ovat vasta-aiheita naltreksonihoidolle.

- *naloksoni*



Naloksoni

- *naltreksoni*



Naltreksoni

Valmisteita

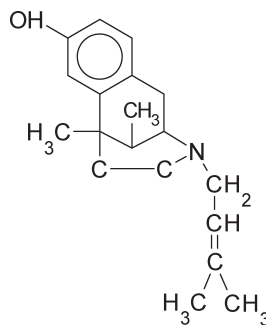
Naloxonum, naloksoni (Narcanti®)
Naltrexonum, naltreksoni (Reviva®)

Pentatsosiini

Pentatsosiini muistuttaa vaikutuksiltaan nalorfiinia, mutta se on voimakkaampi agonisti ja heikompi antagonistisi. Martinin reseptorijaon mukaan pentatsosiini on μ-antagonisti ja osittainen κ-agonisti. Yksinään annettuna pentatsosiini vaikuttaa morfiinin tavoin, mutta sekä teho että voimakkuus ovat vähäisemmät. Morfinistille annettuna se ei poista morfiinin vieroitusoireita vaan pikemminkin pahentaa niitä. Osittaisena agonistina pentatsosiinin vaikutuksilla on tietty katto; 30 mg pentatsosiinia lievittää kipua ja lamaa hengitystä kuten 10 mg morfiinia (kuva 21-3). Riippuvuus pentatsosiiniin on melko vähäistä, mutta riittämättömän tehon takia se ole enää Suomessa kaupan.

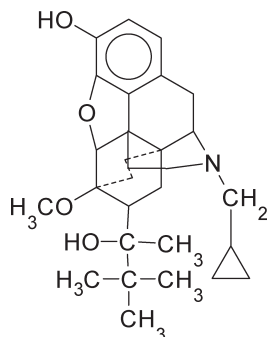
Buprenorfiini

Oripaviinirakenteinen buprenorfiini on tavallaan tebaiinin johdos, joka on osittainen μ-agonisti ja luultavasti κ-agonisti. Se lamaa hengitystä kuten morfiini, mutta naloksoni estää tai poistaa vaikutuksen vain osittain. Toleranssi buprenorfiinia kohtaan kehittyy melko nopeasti, eikä sublinguaalisesti annettavaa buprenorfiiniannosta kann-



Pentatsosiini

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet



Buprenorfiini

ta suurentaa yli tason 3–4 mg/vrk. Buprenorfiinia kohtaan kehittyy riippuvuutta, joskin vähemmän intensiivistä kuin morfiiniin. Buprenorfiini ei provosoi morfinisteille vieroitusoireita, ja sitä on voitu käyttää heroistinien vieroitukseen.

Buprenorfiini on varsin pitkävaikutteinen (4–8 tuntia) luultavasti poikkeuksellisen reseptorikinetiikan takia. Pitkään kestävä sitoutuminen reseptoreihin saattaa peittää lievän fyysisen riippuvuuden, koska vieroitusoireet kehittyvät hitaasti. Buprenorfiinia on kokeiltu, myös yhdessä naltreksonin kanssa, opioidiriippuvuudesta vieroitukseen.

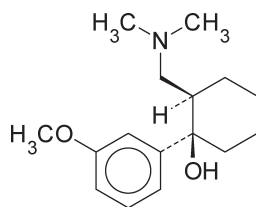
Tramadoli

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opiaattianalgeetti, joka on syntetttinen kodeiinijohdos. Sillä on myös noradrenaliinin ja 5-HT:n takaisinottoa estävä vaikutus. Tramadolilla on myös yskän-ärsytystä vähentävä vaikutus.

Tramadoli imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, hyötyosuus on n. 70 %. Se läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Tramadoli metaboloituu maksassa ainakin osittain CYP2D6-välitteisesti. Niinpä CYP2D6:n geneettinen polymorfia sekä mahdollinen samanaikainen CYP2D6-entsyymiä estävien lääkeaineiden yhteiskäyttö vaikuttaa tramadolin eliminaatioon. Koska tramadolin metaboliitti O-demetyyli-tramadoli on aktiivinen, voivat muutokset CYP2D6:n toiminnassa vaikuttaa myös tramadolin tehoon. Tramadolin eliminaation puoliintumisaika on n. 6 tuntia.

Tavallisimmat haittavaikutukset ovat huimaus, suun kuivuminen, pahoinvointi ja väsymys. Tramadolin väärinkäyttömahdollisuus näyttää vähäiseltä. Sen hengitystä lamaava vaikutus on pieni.

Tramadoli sopii käytettäväksi keskivaikeaan tai vaikeaan kipuun. Usein sitä käytetään kroonisen kivun hoidossa ennen siirtymistä vahvempiin opiaatteihin.



Tramadoli

Valmisteita

Buprenorphinum, buprenorfiini (Subutex[®], Temgesic[®])
Tramadolum, tramadoli (Tramadin[®], Tramadol Gea[®], Tramadol Generics[®], Tramal[®])

Eija Kalso

JOHDANTO PSYYKENLÄÄKKEISIIN

Psykiatristen häiriöiden biologinen perusta

Useimpien psyykkisten sairauksien etiologia on edelleen epäselvä. Psyykkisten tautien biologisen perustan tutkimusmenetelmät ovat viime vuosina parantuneet olennaisesti. Biologisen psykiatrian tutkimus on kuvannut psyykkisissä sairauksissa erilaisia aivojen toiminnallisia, biokemiallisia ja rakenteellisia muutoksia, jotka ovat synnyttäneet lukuisia hypoteeseja näiden sairauksien biologisista tekijöistä. Toisaalta todistusaineistoa biologisista tekijöistä on saatu psykofarmakologiasta lääkevaikutusten ja psyykenlääkkeiden vaikutusmekanismien tuntemisen kautta, toisaalta taas mielenterveyshäiriöiden perinnöllisyyden tutkimuksesta.

Skitsofreniapotilaiden aivoissa on todettu olevan useita rakenteellisia, toiminnallisia ja neurokemiallisia poikkeavuuksia, etenkin otsa- ja ohimolohkoissa. Muutosten syntymekanismit (esim. kehityshäiriö, hermosolujen rappeutuminen) ja syy-seuraussuhde skitsofreniaan ovat vilkkaan tutkimuksen kohteena. Välittäjäainehypoteeseja on esitetty useita, etenkin monoamiineista ja aminohappotransmittereista. Näistä ns. skitsofrenian dopamiinihypoteesi on yksi vanhimmista mutta edelleen laajimmin hyväksytyt. Hypoteesin vahvin tuki pohjautuu juuri farmakologisiin perusteisiin, sillä kliinisesti tehokkaat antipsykoottiset lääkeaineet näyttävät olevan dopamiinireseptorien (etenkin D₂-reseptori) salpaajia ja toisaalta esim. amfetamiinin käyttö voi aiheuttaa paranoidisen psykoosin, jonka oletetaan johtuvan aivojen dopaminergisten ratojen liiallisesta aktiivisuudesta.

Mielialahäiriöissä (depressio ja mania) muutoksia tavataan etenkin biogeenisten amiinien aineenvaihdunnassa. Depressiolääkkeet näyttävät voimistavan akuutisti monoaminergisten synapsien toimintaa: trisykliset masennuslääkkeet estävät soluunottoa, monoamiinioksidaasin estäjät taas estävät amiinien metaboliaa. Kummankin vaikutuksen katsotaan johtavan reseptoritasolla amiinipitoisuuden lisääntymiseen. Sekä depressiolääkkeet että sähköhoito muuttavat synaptisten reseptorien herkkyyttä vähitellen hoidon alkamisen jälkeen. Kaikki tämä puoltaa ajatusta, että depressioissa olisi kyseessä aminergisten (etenkin adrenergisten tai serotonergisten) systeemien epätasapaino.

Ahdistuneisuushäiriöiden biologiset hypoteesit pohjautuivat myös pääasiassa farmakologisiin perusteisiin ja erityisesti kliinisesti käytettyjen lääkeaineiden ja eräiden kokeellisten, ahdistusta aiheuttavien, aineiden oletettuihin vaikutusmekanismeihin. Ahdistuneisuushäiriöiden kannalta tärkeiksi aivojen välittäjäaineiksi katsotaan erityisesti GABA (gamma-aminovoihappo), noradrenaliini, serotoniini ja toisaalta eräät peptidit (esim. kolekystokiiniini).

Psykiatristen häiriöiden geneettiset perusteet pohjautuvat kaksos-, adoptio- ja perhetutkimuksiin. Psykiatrinen häiriö voi olla vahvasti perinnöllinen tai

pääosin erilaisten ympäristötekijöiden aiheuttama. Valtaosassa tapauksista sairauden katsotaan puhtaavan perinnöllisen alttiuden ja ympäristön yhteisvaikutuksesta. Vaikka ympäristön ja perimän vaikutuksia on joskus vaikea erottaa toisistaan psykiatriassa häiriöissä, tietty perinnöllinen sairastumisalttius on selvä erityisesti vaikeissa mielenterveyden häiriöissä kuten vakavissa mielialahäiriöissä ja skitsofreniassa. Esim. monotsygoottisilla kaksosilla tehdyissä tutkimuksissa toinen kaksonen sairastuu skitsofreniaan odotettua useammin, mikäli toisellakin se on. Tulos on samansuuntainen, olipa kaksoset kasvatettu yhdessä tai erikseen.

Psyykenlääkkeiden jaottelu ja nimistö

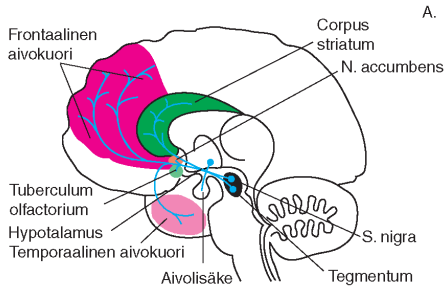
Psyykenlääkkeiden jaottelua ja nimistön systemointia haittaa se, että sen enempää psyykkisten tautien etiologiaa kuin lääkkeiden vaikutusmekanismejaakaan ei ole riittävässä määrin selvitetty. Siksi nimistö on kirjavaa ja deskriptiivistä, eikä taudin tai tilan diagnoosi läheskään aina määrää sitä, minkä ryhmän lääkeainetta sen hoidossa käytetään.

Suosittelavin termi koko kyseessä olevalle lääkeaineryhmälle lienee psyykenlääke. Psyykenlääkkeet voidaan jakaa kolmeen pääryhmään sen mukaan, onko lääke tarkoitettu psykoosin, masennuksen vai ahdistuneisuushäiriön hoitoon. Usein lääkkeiden käyttö ei kuitenkaan ole näin yksioikoista, vaan esim. skitsofreniassa ja muissa psykooseissa voidaan käyttää hoidon eräänä osana anksiolyyttejä tai tietyissä ahdistuneisuushäiriöissä voidaan käyttää masennuslääkeiksi luokiteltavia lääkeaineita.

Lyhyiden vuoksi puhutaan tässä oppikirjassa psykoosilääkkeistä, masennuslääkkeistä ja anksiolyyteistä. Psykoosilääkkeitä kutsutaan usein myös antipsykoottisiksi aineiksi (antipsykooteiksi). Anglosaksisessa kirjallisuudessa on aiemmin esiintynyt myös termi "major tranquillizers". Anksiolyyttien vanhentuneita nimiä ovat ataraktit ja "minor tranquillizers". Joskus puhutaan myös "neuroosilääkkeistä", mutta neuroosi on pikemmin psykologinen kuin biologinen käsite. Masennuslääkkeitä eli antidepressiivisiä aineita on lähinnä saksalaisessa kirjallisuudessa pyritty jakamaan tymolepteihin (trisykliset masennuslääkkeet) ja tymereetteihin (MAO:n estäjät). Näillä tyympukseen viittaavilla nimillä ei ole tieteellistä pohjaa. Käytöstä jäänyt nimitys on myös psykoanaleptit. Antidepressiivi-termiä on mahdollista käyttää masennus- tai depressiolääkkeen synonyyminä.

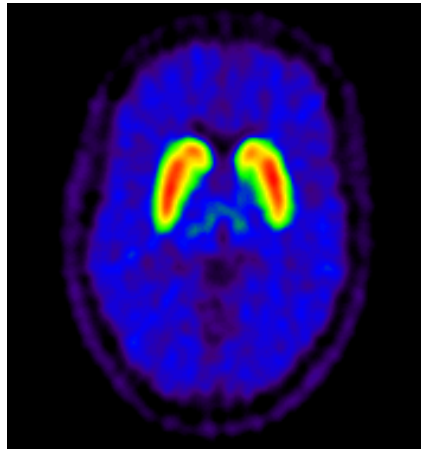
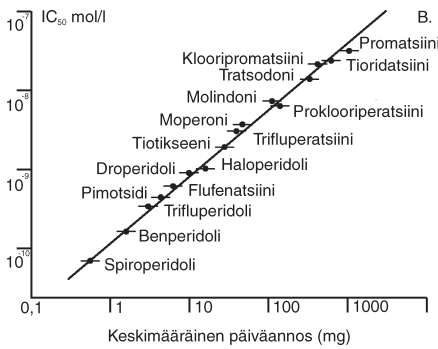
Erkka Syvälahti

ANTIPSYKOOTTINEN VAIKUTUS JA DOPAMIINIRESEPTORIT



Kuva A esittää aivojen tärkeimmät dopaminergiset ratajärjestelmät. 1) Nigrostriataalinen rata lähtee *Substantia nigra*sta ja suuntautuu pääosin striatumiin. Se liittyy etenkin motoriikan mutta myös kognitiivisten prosessien säätelyyn. 2) Mesolimbokortikaalinen rata lähtee tegmentumista ja suuntautuu nimensä mukaisesti limbisiin rakenteisiin (mm. *Nucleus accumbens*) ja frontaaliseen ja temporaaliseen aivokuorelle. Nämä radastot säätelevät mm. tunne-elämää ja mielihyvämekanismia. 3) Tuberoinfundibulaarinen rata hypotalamuksessa säätelee mm. prolaktiinin eritystä. Dopamiinin vaikutukset näissä radastoissa välittyvät G-proteiinikytkentäisten reseptorien kautta, joita tunnetaan tällä hetkellä viisi alatyyppeä ja jotka jaetaan D₁-reseptorin kaltaisiin (D₁ ja D₅) sekä D₂-reseptorin kaltaisiin (D₂-D₄) reseptoreihin (Taulukko).

Kuva B osoittaa, että antipsykoottisten lääkeaineiden keskimääräisellä skitsofrenian hoidossa käytetyllä annoksella on selvä yhteys aineen affiniteettiin D₂-reseptoriin. IC₅₀-arvo kuvastaa kaaviossa sitä lääkeaineen pitoisuutta, joka syrjäyttää puolet radioaktiivisesti leimatusta haloperidolista D₂-reseptoreista *in vitro*. Kvantamistutkimusten (Kuva C) perusteella tiedetään, että D₂-reseptorit salpautuvat ihmisessä jo kerta-annoksen jälkeen. Koska antipsykoottinen vaikutus ilmenee vasta muutaman viikon kuluttua hoidon alkamisesta, varsinaiseen terapeutiseen vaikutukseen liittyy ilmeisesti erilaisia keskushermoston adaptaatiomekanismeja. Nämä mekanismit ovat toistaiseksi tuntemattomia, jos kohta hypoteeseja on useita (mm. dopamiinineuronien depolarisaatio-inaktivaatio).



Kuva C osoittaa visuaalisesti striatum D₂-reseptoreita ihmisaivoissa *in vivo*. Henkilölle on annettu D₂-ligandia [¹¹C]-raklopridia ja sen jakaantuminen aivoissa kuvattu positroniemissiotomografialla.

Jarmo Hietala

Taulukko. Dopamiinireseptorien ominaisuuksia (AC=adenylaattisyklaasi).

	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Aminohappohomologia D ₂ -reseptoriin nähden	59%	58%	100%	60%	57%
Geenin sijainti ihmisen kromosomistossa	5q34.5	4p15.2	11q22.5	3q	11p
Tunnettuja toisilähettimekanismeja	AC ↑	AC ↑	AC ↓ K ⁺ kanava ↑ Ca ²⁺ kanava ↓	AC ↓	AC ↓
Pääasiallinen sijainti keskushermostossa	Striatum N. accumbens	Hippocampus Striatum S. nigra	Striatum N. accumbens S. nigra Tegmentum	N. accumbens Callejan saarekkeet T.olfactorium	Hippocampus Front. aivokuori Hypotalamus Pikkuaivot