

# Neuropaattisen kivun lääkehoito

Maija Haanpää

Neuropaattista kipua on pidetty perinteisesti vaikeahoitoisena ja hoitavaa lääkäriä turhauttavana vaivana. Lääkevalikoiman monipuolistuminen ja diagnostisten viiveiden lyhentyminen ovat kuitenkin kohentaneet hoitotuloksia. Neuropaattisen kivun hoidon pohjana on asianmukainen diagnostiikka ja potilaan informointi.

**N**europaattinenkipu, joka tarkoittaa uusimman määritelmän mukaan somatosensorisen järjestelmän vaurion tai sairauden aiheuttamaa kipua<sup>1</sup>, on muutamalla prosentilla väestöstä, yleisemmin ääreishermoston vaurion, harvemmin keskushermoston vaurion seurauksena. Neuropaattisen kivun syytä on koottu taulukkoon 1. Somatosensorisen radan vaurion saaneista vain harvalle kehittyy neuropaattinen kiputila; perioperatiivisesti dokumentoidun hermovaurion jälkeen vain 5 %:lle potilaista tuli neuropaattinenkipu<sup>2</sup>.

Jos on mahdollisuus syynmukaiseen hoitoon, se pitäisi järjestää viivytyksettä. Potilaalle selostetaan, että oireet liittyvät hermojärjestelmän poikkeavaan ärtyvyyteen tapahtuneen vaurion jälkeen. Oireita pahentavien tekijöiden tunnistaminen mahdollistaa niiden välttämiseen. Potilasta rohkaistaan aktiivisuuteen kiputilastaan huolimatta ja häntä kannustetaan etsimään aktiviteetteja ja toimintatapoja, jotka eivät pahenna oireita. Mikäli potilaalla on päivittäistä elämää oleellisesti häiritsevä neuropaattinenkipu, ja hän on motivoitunut lääkehoitoon, tulisi tutkimusnäyttöön perustuvat lääkehoidon vaihtoehdot kokeilla<sup>3,4</sup>. Vaikka kroonista kipua hoidettaessa vastetta arvioidaan kivun lievittymisen perusteella, perimmäisenä tavoitteena on toimintakyvyn ja elämänlaadun kohentuminen.

## Lääkehoidon tavoitteet

Lääkehoito on teholtaan parhaiten dokumentoitu neuropaattisen kivun hoitomuoto. Eniten tutki-

muksia on kivuliaasta diabeettisesta neuropatiasta ja postherpeettisestä neuralgiasta, jonkin verran hermovamman jälkeisestä kivusta ja kivuliaasta HIV-neuropatiasta mutta vain niukasti sentraalisista neuropaattisista kivuista. Käytännössä tehokkain todettu hoito sovelletaan laajemminkin eli hoitokokeiluissa ei pitäydytä tutkimuksissa käytettyihin neuropaattisiin kiputiloihin.<sup>8</sup>

Koska neuropaattisessa kivussa on useita patofysiologisia mekanismeja, on ymmärrettävää, että yksittäinen lääke ei välttämättä tuo riittävästi lievitystä, joten tarvittaessa eri mekanismeihin vaikuttavia lääkkeitä yhdistetään. Lääkkeet testataan kuitenkin aluksi yksitellen. Lääkettä aloitettaessa sen vaikutustavat ja mahdolliset haitat selostetaan potilaalle.

Hoidon tavoitteet on syytä asettaa realistisesti, koska vain harvoin lääkkeillä päästään oireettomuuteen. Kivun lievittymistä vähintään puoleen pidetään hyvänä hoitovasteena, ja kivun lievitty-

## Taulukko 1. Esimerkkejä neuropaattisista kiputiloista

### Perifeerisiä neuropaattisia kiputiloja

- ääreishermovammojen jälkitilat
- kivuliaat polyneuropatiat
- selkärunkaperäiset hermojuurivauriot

### Sentraalisia neuropaattisia kiputiloja

- aivoverenkiertohäiriöiden jälkeiset kiputilat
- MS-tautiin liittyvät neuropaattiset kiputilat
- selkäydinvamman jälkeiset neuropaattiset kiputilat

### Kombinoituja neuropaattisia kiputiloja

- postherpeettinen neuralgia
- hermojuuriavulsioiden jälkitilat

minen kolmasosalla on tyydyttävä vaste. Ainakaan vielä ei ole käytettävissä luotettavia ennusmerkkejä siitä, mikä lääke tehoaa ja sopii kullekin potilaalle, joten hoitokokeiluissa on varauduttava usean lääkkeen testaamiseen. Seurantakäynneillä seurataan hoitovastetta, kerrataan aiemmin annettua informaatiota ja kannustetaan potilasta. Lääkehoidon periaatteita on koottu taulukkoon 2.

## Masennuslääkkeet

Trisykliset masennuslääkkeet ovat neuropaattisen kivun hoidon hoidossa perinteisesti käytetty tehokas lääkeryhmä. Niitä voidaan käyttää ensi linjan vaihtoehtona neuropaattisissa kiputiloissa trigeminusneuralgiaa lukuunottamatta, mikäli potilaalla ei ole vasta-aiheita trisyklisten lääkkeiden käytölle. Teho on osoitettu sekä sentraalisissa että perifeerisissä neuropaattisissa kiputiloissa. Merkittäviä tehoeroja eri trisyklisten lääkkeiden välillä ei ole todettu, mutta nortriptyliini on paremmin siedetty kuin amitriptyliini.

Kivunlievitystehon katsotaan selittyvän pääasiassa serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estolla, mikä tehostaa aivorungosta selkäyttimeen laskevan inhibitorisen radaston toimintaa. Trisykliset lääkkeet salpaavat myös natriumkanavia. Kivunlievitys on mielialavaikutuksesta riippumaton, ja se alkaa nopeammin ja pienemmillä annoksilla. Lääkitys aloitetaan pienenä (10–25 mg) iltannoksena, jota nostetaan vähitellen kunnes saavutetaan riittävä teho tai siedetty maksimiannos. Ensimmäisenä toivottuna vaikutuksena saadaan usein rikkonaisen yönunen eheytyminen, minkä jälkeen tulee kivun lievittyminen. Trisyklisten lääkkeiden tavanomainen vrk-annos kivun hoidossa on 25–75 mg, mutta tarvittaessa annosta voidaan nostaa huomattavasti korkeammiksikin.

Kokonaishyöty on arvioitavissa, kun lääketä on käytetty muutama viikko samalla annoksella. Koska trisyklisten lääkkeiden metaboliassa on suuria yksilöiden välisiä vaihteluja, suositellaan pitoisuusmäärityksiä, mikäli potilas saa haittavaikutuksia jo matalilla annoksilla tai mikäli vastetta ei saada edes 150 mg:n vrk-annoksella. Pitoisuutta seuraten annosta voidaan tarvittaessa titrata korkeammaksi, jos potilas sietää lääkkeen hyvin.

Yleisimpiä sivuvaikutuksia ovat väsymys, suun kuivuminen, ummetus, virtsanheittovaikeudet ja ortostaattinen hypotonia. Myös painonnousua, rytmihäiriöitä ja seksuaalitoimintojen häiriöitä saattaa esiintyä. Väsymyksen välttämiseksi lääke tulee ottaa illalla hyvissä ajoin ennen nukkumaan

## Taulukko 2. Neuropaattisen kivun lääkehoidon periaatteita

### Valitse lääke, jonka

- vaikutusmekanismi on tarkoituksenmukainen kiputilan kannalta
- jonka tehosta on näyttöä
- joka todennäköisesti on hyvin siedetty

### Kokeile yksi lääke kerrallaan sekä hoitovastetta että mahdollisia haittoja seuraten

- arvioi sekä kipu että kivunlievitys systemaattisesti
- arvioi vaste kuhunkin kivun osakomponenttiin ja mahdollisiin oheisoiireisiin

Titraa lääke tarvittaessa siedettyyn tai suositeltuun maksimiannokseen ennen kuin tuomitset lääkkeen tehottomaksi. Mikäli lääke on tehoton tai huonosti siedetty, pura lääke pois. Mikäli yksi lääke ei auta riittävästi, yhdistä tarvittaessa eri mekanismein vaikuttavia potilaalle tehokkaaksi toteamiasi lääkkeitä.

menoa. Suun kuivamista voidaan lievittää syljen-eritystä edistävillä paikallisvalmisteilla ja ummetusta suolen sisällön massaa lisäävillä laksatiiveilla. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa ahdaskulmaglaukooma-, eturauhasen liikakasvu- ja sydänsairaita potilaita.

SNRI-masennuslääkkeet eli serotoniini- ja noradrenaliinijärjestelmiin vaikuttavat lääkkeet ovat käyttökelpoisia neuropaattisen kivun hoidossa. Duloksetiinista ja venlafaksiinista on hyvä tutkimusnäyttö perifeerisessä neuropaattisessa kivussa. Kivulias diabeettinen neuropatia on duloksetiinin virallinen käyttöaihe. Uusilla masennuslääkkeillä annos kivun hoidossa on sama kuin masennuksen hoidossa (venlafaksiini 150–225 mg/vrk, duloksetiini 60–120 mg/vrk, taulukko 3). SSRI-lääkkeiden teho kipuun on vaatimaton.

## Epilepsialääkkeet

Karbamatsepiini ja okskarbatsepiini ovat trigeminusneuralgian hoidon peruslääkkeitä, joista hyvän avun saa noin 70 % potilaista. Niitä voidaan kokeilla myös muissa neuropaattisissa kivuissa, jos tuiikkauskivut ovat pahin kiusa. Ensisijaisena vaikutusmekanismina pidetään hermosolukalvojen natriumkanavien salpausta. Annostelu on vastaava kuin epilepsian hoidossa (taulukko 3). Tarvittaessa voidaan määrittää seerumin lääkepitoisuus. Etenkin hoidon alussa on seurattava verenkuva ja maksa-arvoja. Tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat väsymys, huimaus ja hyponatremia. Maksaentsyymien induktioon perustuvat yhteisvaikutukset monien lääkkeiden, mm. yhdistelmäehkäisytablettien kanssa pitää muistaa.

Uusista epilepsialääkkeistä gabapentiinin, pregabaliinin ja lamotrigiinin teho neuropaattisessa kivussa on osoitettu kontrolloiduissa tutkimuksissa. Gabapentinioidien eli gabapentiinin ja pregabaliinin vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen jänniteherkkien kalsiumkanavien lisäalayksikköön ( $\alpha 2\delta$ ). Gabapentiini ja pregabaliini ovat tehokkaita diabeettisessa neuropatiassa ja postherpeettisessä neuralgiassa. Gabapentiinin teho on osoitettu myös amputaation jälkeisessä kivussa ja pregabaliinin selkäydinvamman jälkeisessä kivussa.

Gabapentiinilla on saturoituva imeytyminen, kun taas pregabaliinin farmakokinetiikka on lineaarinen. Sekä gabapentiini että pregabaliini erittyvät munuaisten kautta metaboloitumatta, joten niillä ole farmakokineettisiä interaktioita muiden lääkkeiden kanssa. Turvallisuutensa ja tehonsa vuoksi gabapentiinoideja pidetään trisyklisten lääkkeiden ohella ensi linjan lääkkeinä neuropaattisissa kiputiloissa. Pregabaliini annostellaan kaksi kertaa ja gabapentiini kolme kertaa vuorokaudessa. Suositeltu hoitoannos kivun hoidossa on pregabaliinille 150–600 mg/vrk ja gabapentiinille 900–3600 mg/vrk. Hoidon teho on arvioitavissa muutamassa päivässä tavoiteannoksen saavuttamisesta. Tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat huimaus, väsymys ja turvotus.

Lamotrigiinin vaikutus perustuu natriumkanava-

vasalpaukseen ja glutamaatin vapautumisen estoon. Sen tehosta on näyttöä sekä sentraalisissa että perifeerisissä neuropaattisissa kiputiloissa. Ihottuman välttämiseksi annosta nostetaan hitaasti: kahden viikon ajan annos on 25 mg/vrk ja seuraavat kaksi viikkoa 50 mg/vrk, minkä jälkeen annosta voidaan nostaa 50 mg:lla 1–2 viikon välein. Kivun hoidossa tavoiteannos on 200–400 mg/vrk. Laboratorioseurantaa ei tarvita. Ihottumavaaran ja hitaan annostitrauksen takia lamotrigiiniä kehoillaan vain vaikeahoitoisissa tapauksissa.

## Tramadoli

Tramadoli on heikkoihin opioideihin luokiteltu lääke, koska sen metaboliitti on heikko  $\mu$ -opioidiagonisti. Lisäksi tramadoli vaikuttaa serotoniini- ja noradrenaliinijärjestelmiin trisyklisten masennuslääkkeiden tavoin. Tramadoli aiheuttaa riippuvuutta ja toleranssia selvästi vähemmän kuin vahvat opioidit. Tramadoli on osoitettu tehokkaaksi polyneuropatiakivussa ja postherpeettisessä neuralgiassa. Tavoiteannos on 100–400 mg/vrk, joka jaetaan pitkävaikutteista valmistemuotoa käytettäessä kahteen ja lyhytvaikutteista valmistemuotoa käytettäessä kolmeen osaan. Tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi, huimaus, väsymys ja päänsärky. Tramadolia käytettäessä on syytä muis-

Taulukko 3. Lääkkeiden annostelu neuropaattisessa kivussa

Lääke	Aloitus	Annostitraus	Korkein suositeltu vrk-annos*
Trisykliset lääkkeet#	10–25 mg ill.	10–25 mg portain 3–7 pv:n välein	150 mg tai pitoisuuden mukaan
Venlafaksiini#	75 mg/vrk	75 mg:n portain 1–2 vk:n välein	225 mg
Duloksetiini	60 mg/vrk	nosto 60 mg:lla 2 viikon kuluttua	120 mg/vrk
Karbamatsepiini (pitkävaikutteinen muoto)	100 mg $\times$ 2	100 mg portain 3–7 pv:n välein	pitoisuuden mukaan
Gabapentiini	300 mg ill.	300–900 mg portain 1–3 pv:n välein, lääke annostellaan 3:sti/vrk	3600 mg
Pregabaliini	75 mg $\times$ 2	150–300 mg portain 3–7 pv:n välein, lääke annostellaan 2–3:sti/vrk	600 mg
Lamotrigiini	25 mg $\times$ 1	25–50 mg portain 1–2 vk:n välein, lääke annostellaan 2:sti/vrk	400 mg*
Tramadoli	50 mg $\times$ 1	50 mg portain 1–3 pv:n välein, lääke annostellaan 3:sti/vrk, pitkävaik. valmiste 2:sti/vrk	400 mg
Oksikodoni	10 mg $\times$ 2	10 mg portain 1–3 pv:n välein, lääke annostellaan 2:sti/vrk	120 mg*

\* ilmoitettu neuropaattisen kivun tutkimuksissa käytetty korkein annos

# yksilöiden välillä suuria eroja lääkeainepitoisuuksissa metabolian ja interaktioiden vuoksi

taa yhteisvaikutukset masennuslääkkeiden kanssa; serotoniinisyndrooma ja pitoisuuksien nousu ovat mahdollisia.

## Vahvat opioidit

Aiemmin opioideja on pidetty tehottomina neuropaattisessa kivussa, mutta myöhemmin on todettu, että osa neuropaattista kipua potevista potilaista hyötyy opioideista. Pitkävaikutteinen suun kautta annettu oksikodoni on todettu tehokkaaksi sekä postherpeettisessä neuralgiassa että diabeettisessa neuropatiassa. Tutkimuksissa käytettiin melko matalia annoksia, 20–120 mg/vrk. Opioidien tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat väsymys, ummetus ja kutina. Myös morfiinista ja metadonista on jonkin verran tutkimusnäyttöä neuropaattisessa kivussa. Vahvojen opioidien asema on edelleen vakiintumaton neuropaattisen kivun hoidossa, koska tutkimuksissa käytetyt seuranta-ajat ovat olleet vain muutamia kuukausia, koska vain osa potilaista hyötyy näistä lääkkeistä ja koska vahvat opioidit voivat aiheuttaa toleranssia ja riippuvuutta. Opioidien käyttö neuropaattisessa kivussa tulee tehdä kansallisten hoitosuosituksen mukaisesti<sup>5</sup>. Pääsääntöisesti vahvan opioidin aloitus muuhun kuin syöpäkipuun tehdään monialaisessa kipuklinikassa.

## Iholle annosteltu lidokaiini

Iholle 5 %:isena voiteena (Xylocain ungt<sup>®</sup>) ja laastarina (Lidoderm<sup>®</sup>, Neurodol Tissugel<sup>®</sup>) annosteltu lidokaiini on osoitettu tehokkaaksi allodyniisessä postherpeettisessä neuralgiassa. Laastarista on myönteisiä tutkimustuloksia myös muissa perifeerisissä neuropaattisissa kivuissa. Vaikutus perustuu yliaktiivisten hermopäätteiden toiminnan rauhoittamiseen. Nämä valmisteet eivät ole KE-LAn peruskorvattavia lääkkeitä, ja lidokaiinilaastari ovat saatavissa Suomessa vain erityisluvalla. Laastarin käyttöä rajoittaa sen korkea hinta.

## Neuropaattisen kivun hoidon porrastus

Koska neuropaattinen kipu on melko yleinen oire, jokaisella potilastyötä tekevällä lääkärillä pitäisi olla riittävä tietotaito ainakin epäillä neuropaattista kiputilaa, mieluiten valmiudet tunnistaa neuropaattinen kipu. Koska Suomessa yleisesti käytetyt tulehduskipulääkkeet ovat tehottomia neuropaattisessa kivussa, saattaa diagnoosin viivästyminen

altistaa potilaan turhille ja pitkäaikaiskäytössä riskialttiille lääkehoidolle. Jos diagnoosi on selvä eikä synnukaista operatiivista hoitoa tarvita, yleislääkäri tai muu neuropaattisen kiputilan todennut muu lääkäri voi hoitaa potilasta itse niin pitkälle kuin taidot sallivat.

Mikäli neuropaattista kipua potevalle potilaalle tarvitaan diagnostisia selvittelyjä, potilas lähetetään neurologian klinikkaan. Mikäli hoitovaste neuropaattisessa kiputilassa on riittämätön, potilas lähetetään neurologian klinikkaan tai kipupoliiklinikalle. Lannealueen nikamavälilevyn esiinluiskahduksesta johtuvat hermojuuriperäiset kiputilat lähetetään kuitenkin ortopedin tai fysiatrin ja rintarangan tai kaularangan alueen nikamavälilevyn esiinluiskahduksesta johtuvat hermojuuriperäiset kiputilat neurokirurgin arvioon.

Jos potilaalla on syöpäsairaus, hänet ohjataan syöpäsairauksien klinikkaan tai muuhun hoitovastuussa olevaan poliklinikkaan synnukaisten hoidon arviota varten. Niissäkin tapauksissa, joissa potilaita hoidetaan synnukaisten hoidon täydentävä oireenmukainen hoito olla tarpeen. Aina-kin vaikeissa kiputiloissa on suositeltavaa konsultoida kipupoliiklinikkaa viivytyksettä.

## Lopuksi

Nykyään neuropaattinen kipu on myös vakuutusjuridisesti hyväksytty diagnoosi, ja hoitotulokset ovat aiempaa paremmat myös toiminta- ja työkyvyn ja elämänlaadun näkökulmasta. Niilläkin potilailla, joilla lääkehoidon teho on vaatimaton, hyvä potilas-lääkärisuhde ja lääkkeettömät kivunhallintakeinot auttavat potilasta jaksamaan hankalan vaivansa kanssa. □

### Kirjallisuutta

1. Treede R, Jensen T, Campbell J, ym. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* submitted
2. Jääskeläinen S, Teerijoki-Oksa T, Virtanen A, ym. Sensory regeneration following intraoperatively verified trigeminal nerve injury. *Neurology* 2004; 62: 1951–7.
3. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, ym. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–69.
3. Haanpää M. Neuropaattisen kivun hoito. In: Lääkärin tietokannat (online). *Duodecim* 2002, päivitetty 2005. [<http://www.terveysportti.fi>]
5. Kalso E, Paakkari P, Stenberg I (toim). Opioidit pitkäaikaisessa kivussa. *Lääkelaitos* 2004.

Maija Haanpää  
LT, neurologi,  
HYKS, Kipuklinikka