

TRAMADOLI-PARASETAMOLI YHDISTELMÄVALMISTE
SELKÄRANKALEIKKAUSPOTILAILLA

Emma Lappalainen
Opinnäytetyö
Lääketieteen koulutusohjelma
Lääketieteen laitos / Anestesiologia
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Huhtikuu 2018

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

Lappalainen Emma

Opinnäytetutkielma: 38 sivua

Tutkielman ohjaajat: anestesiologian professori Hannu Kokki, anestesiologian ja tehohoidon dosentti Merja Kokki

HUHTIKUU 2018

Avainsanat: kipu, postoperatiivinen; kipulääke, teho, haittavaikutukset; opioidi; parasetamoli; tramadoli; selkärankaleikkaus; kliininen lääketutkimus

Tiivistelmä:

Opinnäytetyössäni selvitin kirjallisuuskatsauksena kivun fysiologiaa, prevalenssia ja sen hoitoa sekä tramadoli-parasetamolien käyttöä ja selkärankaleikkauksien jälkeistä palautumista. Opinnäytetyön kokeellisena osana kuvaan kliinisen lääketutkimuksen lupahakuprosessia.

Kipu on yleinen ilmiö, joka jaetaan nosiseptiiviseen ja neuropaattiseen kipuun. Nosiseptiivinen kudosvauriokipu voi johtua termaalisesta, mekaanisesta tai kemiallisesta ärsykkeestä ja neuropaattinen kipu on hermoston vaurion, sairauden tai toimintahäiriön aiheuttamaa. Kipua hoidetaan aktiivisesti itsehoitona sekä lääkärin ohjeiden mukaan ensisijaisesti lääkkeettömästi, mutta usein myös kipulääkkeiden avulla. Lääkkeellisessä kivun hoidossa on edetty opioidihoidosta kohti multimodaalista kivunhoitoa, jossa tavoitteena on parantaa kivunhoidon vastetta, vähentää opioidien aiheuttamia haittavaikutuksia ja parantaa potilastyytyväisyyttä.

Tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste on äskettäin Suomessa markkinoille tullut kipulääke, joka on esimerkki multimodaalisesta kivun hoidosta. Tehokas yhdistelmävalmiste on analgeettiselta ja antihyperalgeettiselta teholtaan supra-additiivinen ja molemmilla sen vaikuttavista aineista on pääasiallisesti non-opioidivaikutusmekanismi. Tramadoli on non-opioidivaikutusten lisäksi heikko opioidireseptoriagonisti ja opioideille poikkeuksellisen farmakodynamiikan vuoksi, matalilla annoksilla se aiheuttaa verrattain lieviä haittavaikutuksia.

Tutkimme tramadoli-parasetamolia selkärankaleikkauspotilaiden postoperatiivisen kivun hoidossa syksyllä 2018. Interventiotutkimuksena tehtävän kliinisen lääketutkimuksen lupahakuprosessiin tarvitaan tutkimussuunnitelma, lääketurvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lupa EudraCT -lomakkeella, TUKIJAn/eettisen toimikunnan lausunto sekä organisaatiolupa, joiden lisäksi tutkimus on julkaisukäytäntöjen vuoksi tapana ilmoittaa julkiseen tutkimusrekisteriin (ClinicalTrials.gov). Vuoden 2018 lopussa lupahakuprosessi uudistetaan, kun uuden EU -asetuksen myötä otetaan käyttöön yhteinen EU -portaali, minkä odotetaan nopeuttavan ja helpottavan kliinisen lääketutkimuksen lupien hakemista jatkossa.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Lappalainen Emma:

Thesis: 38 pages

Supervisors: professor of anesthesiology Hannu Kokki, docent of anesthesiology and intensive care Merja Kokki

April 2018

Key words: pain, postoperative; analgesic, effect, adverse effects; opioid; paracetamol, tramadol; spine surgery; clinical trial

Abstract:

In a literature review part of the thesis I found out a current opinion on the physiology of pain, pain prevalence and its treatment grounded on published press. Other purposes of the review were to find out usage, effectiveness and adverse effects of tramadol-paracetamol combination and to obtain information about patients' recovery after spine surgery. As an experimental part of the thesis I'm presenting license application conventions of clinical trials in Finland.

Pain is a common event which is subdivided into nociceptive and neuropathic pain. Nociceptive, tissue damage pain, results from thermal, mechanical or chemical stimulus and neuropathic pain is induced by a disease of the nervous system. Pain is actively self-treated but when it comes to moderate or severe pain conditions, physicians have a big role in the treatment of pain as well. Mostly pain is treated unmedically but there's a lot of additional use of analgesics. Medical pain treatment is having progress from opioid-based treatment to multimodal pain management, which aims at more effective pain management, reducing adverse effects and better patient satisfaction. Tramadol-paracetamol combination drug is an analgesic which has been launched in Finland recently. It's an example of multimodal pain treatment, because the effective combination has supra-additive effect on analgesia and antihyperalgesia. Both of the combination's active substances have non-opioid action principally. Tramadol is not only a non-opioid analgesic but also a weak opioid agonist. The pharmacodynamics of tramadol is unusual among opioids and that's why it causes milder adverse effects when low doses are used.

We'll investigate the usage of tramadol-paracetamol combination in postoperative pain after spine surgery in the autumn 2018. Clinical trials that are intervention investigations have multiphase license applying process; a research plan, the Finnish medical agency's (Fimea) license via EudraCT application form, an ethics committee's statement and an organization license are needed. In addition, because of publication conventions, researches are usually registered to a public clinical trial database (ClinicalTrials.gov). In the end of 2018, after launching of a new EU -regulation, the license application process will be re-structured. A new collective EU -portal is supposed to develop the license application process faster and easier.

SISÄLTÖ

JOHDANTO	5
1. KIPU	6
1.1 Nosiseptiivinen kipu	6
1.2 Neuropaattinen kipu	8
1.3 Allodynia ja hyperalgesia	9
1.4 Kivun hoidon epidemiologia	9
1.5 Kivun hoito	10
1.6 Multimodaalinen kivunhoito	11
2. TRAMADOLI-PARASETAMOLI	13
2.1 Tramadoli	13
2.2 Parasetamoli	15
2.3 Yhdistelmävalmisteen teho	17
2.4 Yhdistelmävalmisteen haitat	18
3. SELKÄRANKALEIKKAUKSET	19
3.1 Leikkauksen jälkeinen kivunhoito	19
3.2 Palautuminen	20
4. KLIINISEN LÄÄKETUTKIMUKSEN LUVAT	21
4.1 Tutkimussuunnitelma	21
4.2 TUKIJA ja eettinen toimikunta	22
4.3 Fimea	23
4.4 Kliininen tutkimusrekisteri	25
4.5 Organisaatiolupa	25
4.6 Kliinisten lääketutkimusten EU -asetus	25
5. POHDINTA	27
5.1 Kirjallisuuskatsaus	27
5.2 Kokeellinen osa	29
KIRJALLISUUS	31

JOHDANTO

Lääkärin työssä kipupotilaan hoitaminen on päivittäistä. Kivun hoidon perusta on lääkkeettömän hoito, jonka lisäksi hoidossa käytetään yleisesti kipulääkkeitä. Potilaiden lääkkeellisessä kivunhoidossa otetaan huomioon paitsi lääkkeestä saatavat hyödyt myös sen haittavaikutukset. Kivun hoitoa, valmisteiden tehoa ja turvallisuutta tutkitaan aktiivisesti, mikä edesauttaa hoitojen kehittymistä ja yhä parempien valmisteiden saatavuutta. Tällä hetkellä kivun hoidossa käytetään yhä enemmän multimodaalista kivunhoitoa, johon kuuluu potilaan hoitaminen erilaisten lääkkeettömien hoitojen ja lääkeyhdistelmien avulla.

Tässä opinnäytetyössä esittelen kivun fysiologiaa, kiputyyppejä ja sen hoitoa kiinnittäen huomiota multimodaaliseen kivunhoitoon. Opinnäytetyöni on pohjatyötä syksyllä aloitettavalle omalle tutkimuksellemme, jossa selvitämme tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteen käyttöä ja turvallisuutta selkärankaleikkausten jälkeisessä kivun hoidossa. Näin ollen perehdyn multimodaalisista kivunhoitomenetelmistä tarkemmin tramadoliin ja parasetamoliin tämän hetkisen kirjallisuuden pohjalta. Katsauksen lopussa käsittelem selkärankaleikkauksia painottuen leikkauksen jälkeiseen palautumiseen sekä postoperatiiviseen kivunhoitoon. Opinnäytetyön aineisto on kerätty tiedonhaulla PubMed- ja Scopus – tietokannoista sekä Lääkärilehdistä ja Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin artikkeleista, suosituksista ja oppimateriaaleista huhtikuussa 2018.

Opinnäytetyöni koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja kokeellisesta osasta. Kokeellisessa osassa esittelen kliinisen lääketutkimuksen lupahakuprosessin vaiheet; eettisen toimikunnan lausuntohakemuksen sekä muut tarvittavat kliinisen lääketutkimuksen ilmoitukset. Opinnäytetyöprojektissä tavoitteenani on oppia kivun fysiologiaa ja siihen vaikuttavia tekijöitä, kivun hoidon perusteita, arvioimaan kriittisesti tutkimusraportteja sekä perehtyä tramadoliin ja parasetamoliin oman projektimme alustuksena. Kokeellisen osan avulla tavoitteenani on oppia kliiniseen lääketutkimukseen tarvittavat lupakäytännöt, joita pystyn soveltamaan myös tulevilla tutkimusprojekteilla.

1. KIPU

Kipu on epämiellyttävä tunne ja kokemus, jonka tehtävä on saada ihminen tiedostamaan elimistöä vaurioittavia ärsykejä, mikä on selviytymisen kannalta tärkeää¹. Kipu jaetaan nosiseptiiviseen kudosaivuriokipuun ja neuropaattiseen hermovauriokipuun. Nosiseptiivinen kipu on puolustusreaktio vaurioittavia tekijöitä kohtaan, ja neuropaattinen kipu kertoo vaurioituneesta kivunvälitysjärjestelmästä.² Jos kipu kestää 2–6 kuukautta tai pidempään kuin kudosten paraneminen kestää normaalisti, kipu on kroonista³. Voimakkaiden ja pitkään jatkuvien kipujen vuoksi kivun hoitoon kiinnitetään yleisesti paljon huomiota⁴.

Kipu on yleinen ilmiö ja suomalaisilla potilailla tavallisin syy tulla lääkärin vastaanotolle. Tutkimusjaksolla Suomessa lääkäriin tulevista potilaista 40 %:lla tulosyynä oli kipu. Potilaista 29 %:lla kipu oli ensisijainen syy tulla vastaanotolle, ja 11 % potilaista valitti kipua toissijaisena vaivanaan. Vastaanotolle saapuvista potilaista 20 % oli kärsinyt kivusta päivittäin yli 3 kuukauden ajan.⁵ Toisaalta Suomessa 2/3 kipupotilaista pyrkii hoitamaan kipua itsenäisesti käymättä lääkärissä, mikä on huomioitava arvioitaessa kivun prevalenssia.⁴

1.1 Nosiseptiivinen kipu

Nosiseptiivinen kipu johtuu kudosaivuriosta, joka voi olla mekaaninen, kemiallinen tai termiallinen. Nosiseptiossa on neljä vaihetta, joista ensimmäisessä, transduktiossa, ärsykejestä aiheutuu nosiseptorin sähkökemiallinen aktivoituminen.⁶ Transmissiossa perifeeriset hermot kuljettavat syntyneen impulssin selkäytimen takasarveen tai kasvojen alueelta trigeminaalisiin ganglioihin, mistä hermoimpulssin kulku jatkuu N-metyyli-D-asparagiini -reseptorien (NMDA) aktivoitua edelleen talamukseen, aivorunkoon ja aivokuorelle^{1,6}. Selkäytimessä viestiä inhiboidaan interneuronien avulla¹. Modulaatiossa eli kivun muuntelussa kipuviestiä muokataan keskushermoston ylempien osien laskevien ratojen avulla. Viimeinen vaihe, perseptio, tarkoittaa yksilöllistä kipukokemusta ja sen aikaansaamaa vastetta⁶. Tähän vaikuttavat myös emotionaaliset ja kognitiiviset tekijät².

Nosiseptiivisen kivun fysiologiassa sensorinen informaatio kulkee nosiseptoreista pääasiallisesti glutamaatin välittämänä A δ - ja C-säikeitä pitkin selkäyttimeen. A δ -säikeet ovat ohuesti myelinisoituneita, joten niissä kipuviesti kulkee nopeammin verrattuna myelinisoiutumattomiin C-säikeisiin. Hermojen herkkyyks erilaisille kipua aiheuttaville ärsykejelle

vaihtelee. Suurin osa C-säikeistä on polymodaalisia eli ne ovat herkkiä termallisille, mekaanisille ja kemiallisille ärsykkeille.² Aδ -säikeitä on kahta tyyppiä: tyyppi I reagoi mekaanisiin, kemiallisiin ja termalisiin ärsykkeisiin, ja tyyppi II on herkkä mekaanisille ärsykkeille¹.

Termaalisten ärsykkeiden aiheuttaman kivun aistimisessa tärkeitä reseptoreja ovat Transient receptor potential (TRP) -reseptoreihin kuuluvat vanilloidireseptori (TRPV1) ja vanilloidireseptorin tapainen kanava (VLR-1). VR1 aiheuttaa vasteen n. 43 °C lämpötilassa ja VLR-1 puolestaan aktivoituu n. 53 °C lämpötilassa.² Hiiritutkimuksista saadun näytön perusteella paitsi lämpötila myös kudoksen pH ja useat kemialliset ärsykkeet aiheuttavat TRPV1-reseptorin aktivoitumisen⁷. Kirjallisuudessa protonien vaikutuksesta VR-tyypin reseptoreihin ei kuitenkaan olla yksimielisiä. Tuoreemmassa julkaisussa TRPV1 antagonistilla ei saatu helpotusta asidoosin aiheuttamaan kipuun terveillä koehenkilöillä⁸.

Viileät ärsykkeet voidaan aistia miellyttävänä, mutta pitkään jatkuessa ja intensiivisempänä ne aiheuttavat termalista kipua⁹. Lämpötilaltaan noin alle 25 °C ärsykkeet aktivoivat transient receptor potential melastatin-8 -kanavan (TRPM8), mikä aistitaan viileänä¹. TRPM8 -kanava aktivoituu paitsi kylmistä lämpötiloista myös kemiallisesti mm. mentolin vaikutuksesta. Pieninä pitoisuuksina mentoli vasodilatoi verisuonia ja inhiboi nosiseptiota eli mentoli on analgeettinen⁹. TRPM8 -välitteisessä kylmäaistimuksessa vaikuttavat myös jänniteherkät natrium- ja kaliumkanavat sekä kaksihuokoiset kaliumkanavat (KCNK)¹.

Transient receptor potential ankyrin 1-kanavalla (TRPA1) vaikuttaisi myös olevan vaikutus kylmien ärsykkeiden aistimiseen alle 15 °C lämpötiloissa¹. Lämpötilaltaan alle 0 °C:n ärsykkeet aiheuttavat kipuaistimuksen kaikkien nosiseptorien välityksellä, ja kipu voi paradoksaalisesti tuntua polttavalta⁹. TRPA1 on myös mentoliherkkä, mutta aktivoituminen vaatii suuremman pitoisuuden verrattuna TRPM8 -kanavaan¹. Kylmien ärsykkeiden aikaansaama kipu aiheutuu kuumia ärsykeitä epätarkemmin ja se ei ole yhtä äkillistä².

Mekaanisen ärsykkeen kuten paineen tai kudosuutoksen tuottama kipu on edelleen mekaniamiltaan selvittämättä. Degenerin (DEG)/epiteliaalisten natriumkanavien (ENaC) yhteydestä mekaanisten ärsykkeiden aistimiseen on saatu viitteitä. Tutkimuksissa on tulosten välistä ristiriitaa TRPA1 -kanavien merkityksestä mekaanisen kivun aistimiseen, mutta kanavien uskotaan vaikuttavan kipuviestin muokkaukseen. KCNK -perheen kanavien yhteyttä mekaanisen kivun fysiologiaan vielä selvitetään.¹

Hiirikokeissa on tutkittu menestyksekkäästi serotoniini (5-HT) -neuronien tuottamien välittäjäaineiden vaikutusta mekaaniseen kipuun. Hiirillä 5-HT neuronien poistaminen johti alentuneeseen herkkyyteen mekaanisille ärsykkeille, mutta toisaalta lisäsi tulehduksen aiheuttamaa kipua.¹⁰

Kemialliset ärsykkeet eli yhdisteet, joita vapautuu esim. kudonvauriossa ja tulehdusreaktiossa voivat aikaansaada kipuimpulssin vaikuttamalla ionikanaviin tai aktivoiden toisiolähettiketjun². Tärkeitä kemiallisia ärsykeitä aistivia kipureseptoreja ovat TRPA1 -kanava, mentoliherkkä TRPM8 -reseptori ja kapsaisiiniherkkä TRPV1 -reseptori. Myös DEG/ENaC -kanavaperheeseen kuuluvilla happoherkillä ionikanavilla (ASIC) on rooli metabolisen stressin kipuaistimuksessa.¹ Esimerkkejä kipusignaalin aiheuttavista kemiallisista yhdisteistä ovat protonit, bradykiniini, 5-HT, lipidit (esim. prostaglandiini E₂), adensiinitrifosfaatti (ATP) ja hermokasvutekijä (NGF)².

Kipuhermopäätteissä on useita erilaisia reseptoreja ja kivun aistiminen vaatii oikean substanssin oikeaan reseptoriin. Esimerkiksi TRPA1 -reseptori reagoi useisiin tulehduksen, oksidatiiviseen ja nitraatiiviseen stressin komponentteihin¹. Myös kudoksen alhainen pH ja vasodilatoivat neurotransmitterit kuten kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi (CGPR) ja substanssi P lisäävät kipuimpulssien syntyä². Hiirikokeissa substanssi P:n merkitys nosiseptiossa on osoittautunut erityisen tärkeäksi, jos ärsyke on toistuva eikä akuutti¹¹.

1.2 Neuropaattinen kipu

Neuropaattinen kipu on lähtöisin somatosensorisen hermoston sairaudesta tai vammasta¹². Hermostovaurioissa leesioituneen alueen ja sen ympäristön herkistyminen kivulle lisääntyy, ja kipua syntyy myös spontaanisti. Vaikuttavina tekijöinä ovat lisääntynyt Na⁺-kanavien määrä vaurioituneissa hermoissa sekä TRPV1-reseptorien määrän lisääntyminen vaurioitumattomissa C-säikeissä. Myös vaurion aiheuttamalla tulehdusreaktiolla ja inhibitoristen interneuronien puutteella on rooli neuropaattisen kivun mekanismissa.¹³ Syy hermostoperäisen, neuropaattisen, kivun alkamiseen on kirjoitetaan laaja; esim. postherpeettinen neuralgia, hartiapunoksen repeämä, kivulias polyneuropatia, trigeminus neuropatia ja amputaation jälkeinen kipu ovat neuropaattista kipua¹².

Tavallisimmin elektiivinen kirurginen toimenpide tai raajan vamma voi laukaista potilaalla patofysiologisesti huonosti tunnetun monimuotoisen alueellisen kipuoireyhtymän (CRPS). CRPS:n oireena on krooninen, alueellinen ja vaikeahoitoinen kipu, jonka lisäksi potilaalla

on autonomisia, motorisia ja somatosensorisia oireita. Tavallisesti oireissa ensin potilaalla esiintyy alueen punoitusta, turvotusta ja kuumotusta, josta seuraa myöhemmin sinertävyys ja kipualueen viileys. CRPS potilaista 70 % saa ensimmäisen vuoden aikana helpotusta oireisiin, mutta vain 5 % potilaista paranee täysin.¹⁴

1.3 Allodynia ja hyperalgesia

Allodynialla tarkoitetaan normaalisti kivuttomasta, non-nosiseptiivisestä, ärsykkeestä aiheutunutta kipukokemusta¹⁵. Allodynia voi johtua liiallisesta sentraalisesta tai perifeerisestä herkistymisestä. Sentraalisessa tyyppissä kipu välittyy selkäyttimeen paitsi nosiseptiivisiä myös non-nosiseptiivisiä hermoroja pitkin. Perifeerisen mekanismin allodyniasa nosiseptorit herkistyvät tulehduksen ja kudostuhon komponenteille, mikä saa aikaan kipuaistimuksen normaalisti kivuttomalle ärsykeelle.²

Primääri hyperalgesia on C-säikeiden välittämä, ja tarkoittaa kudovaurioalueelta tulevia, normaalia herkempiä kipusignaaleja. Kyse on perifeerisistä muutoksista, joiden vaikutuksesta kemikaaleja, lämpötilan muutosta ja mekaanista ärsytystä aistitaan normaalia herkemmin.¹⁶ Hyperalgesiassa tapahtuu myös disinhibitiota, jossa interneuronit eivät inhiboi kipusignaalia kuten normaalisti¹. Sekundäärisellä hyperalgesialla tarkoitetaan kudovaurioalueen ympäröivän kudoksen herkistymistä mekaaniselle ärsykeelle. Sekundäärinen hyperalgesia on A β - ja A δ -säikeiden välittämä ilmiö, jossa liiallinen herkistyminen tapahtuu keskushermostossa.¹⁶ Tutkimuksissa on saatu näyttöä, että leikkaushaavan alueen hyperalgesialla ja lämpötilan muutoksen aiheuttamalla sekundäärisellä hyperalgesialla on yhteinen mekanismi, joka liittyy keskushermoston herkistymiseen¹⁷.

Tavallisesti hyperalgesia on kroonisen kivun ilmiö, mutta joskus hyperalgesia voi indusoida suuriannoksisen opioidien käytön seurauksena. Opioidien indusoiman hyperalgesian kliininen erottaminen opioiditoleranssista on vaikeaa.¹⁸

1.4 Kivun hoidon epidemiologiaa

Suomessa kipua hoidetaan aktiivisesti itsehoitona. Turusen ym. tutkimuksessa 93,5 % tutkituista hoiti kipuaan jollakin itsehoidon menetelmällä⁴. Erityisesti naiset osoittautuivat aktiivisiksi kivun itsehoidossa, vaikka ristiriitaisesti merkitsevää eroa kipulääkkeiden jatkuvassa käytössä miehiin ei havaittu^{4,19}. Suomalaisten kivun itsehoito perustuu yleisimmin paitsi ilman reseptiä saataviin lääkkeisiin myös fyysiseen harjoitteluun⁴.

Turunen ym. selvittivät suomalaisten kipulääkkeiden käyttöä kyselylomaketutkimuksena (n=6500), johon vastaukset saatiin 70 %:lta otosjoukosta (N=4542). 15–74-vuotiaista tutkittavista 8,5 % käytti kipulääkkeitä päivittäin ja 13,6 %:a hoiti kipua lääkkeillä muutamia kertoja viikossa. Päivittäisessä kivunhoidossa suurin osa vastaajista käytti reseptillä määrättäviä kipulääkkeitä. Muutamia kertoja viikossa lääkkeitä käyttävistä suurin osa käytti ilman reseptiä saatavia valmisteita, ja 4,6 % vastaajista käytti itsehoito- ja reseptikipulääkkeitä. Tutkimuksessa säännöllinen kipulääkkeiden käyttö osoittautui lisääntyvän ikääntymisen myötä.¹⁹

1.5 Kivun hoito

Ensisijaisesti kipua hoidetaan aina lääkkeettömin menetelmin, ja pitkäkestoisen kipulääkityksen käyttö ei ole haittavaikutusriskin vuoksi suositeltavaa²⁰. Nosiseptiivistä kipua voidaan lievittää hoitamalla sairauden perussyötä eli esim. kasvaimen poistaminen voi lievittää kipua. Nosiseptiivisten kipujen lääkehoito aloitetaan usein tulehduskipulääkkeillä tai parasetamolilla. Vaikeisiin nosiseptiivisiin kipuihin määrätään opioideja, joiden annokset sovitetaan kivun voimakkuuden mukaan. Tramadoli on esimerkki lääkkeestä, jolla on opioidivaikutuksen ohella muuta kipua lievittävää vaikutusta, buprenorfiini on esimerkki agonisti-antagonisti-vaikutteisesta opioidista, ja fentanyl ja oksikodoni ovat puhtaita opioidiagonisteja. Varsinkin neuropaattisen kivun hoidossa käytetään myös masennuslääkkeitä, epilepsialääkkeitä ja puudutteita. Myös kovan kivun hoidon perusta on lääkkeettömät hoidot ja joissain kivuissa esimerkiksi stimulaatiomenetelmät ovat hyvin tehokkaita.⁶

Neuropaattisen kivun hoito on haastavaa, mikä johtuu neuropaattisen kivun mekanismien vaihtelevuudesta sekä psykologisista ja emotionaalisista tekijöistä^{12–13, 15}. Hoidossa kivun mekanismien ymmärtäminen on tärkeää, sillä sama oire voi syntyä monilla eri tavoilla ja useiden eri sairauksien kipu voi olla fysiologialtaan samanlaista. Neuropaattisen kivun hoidossa tulee kiinnittää erityistä huomiota potilaan kliiniseen tutkimiseen.¹³

Neuropaattista kipua on onnistuneesti lievitetty trisyklisillä masennuslääkkeillä, amitriptyliinillä ja nortriptyliinillä, tramadolilla, sekä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI), venlafaksiinilla ja duloksetiinilla. Epilepsialääkkeillä on tehoa useimpiin neuropaattisiin kipuihin.¹² Tutkijoiden käsitys tramadolista neuropaattisen kivun lievittäjänä on yksimielisin ja kirjallisuudessa sen tehokkuudelle on saatu näyttöä mm. diabetekseen liittyvän perifeerisen neuropaattisen kivun, fibromyalgian ja postherpeettisen neuralgian lievityksessä^{12, 21–24}. Iholle annosteltavista lääkkeistä neuropaattisen kivunhoidossa on käy-

tetty TRPV1-agonistia, kapsaisiinia, ja myös TRPM8-agonisteilla kuten mentolilla on tehoa neuropaattisiin kipuihin⁹. Usein hoidossa suositaan kuitenkin eri lääkeyhdistelmiä¹².

1.6 Multimodaalinen kivunhoito

Osana Enhanced recovery after surgery (ERAS) -toimintajärjestelmää kivunhoidossa suositetaan multimodaalisia menetelmiä. Multimodaalisen kivunhoidon tavoitteena on vähentää opioidien käyttöä, niistä aiheutuvien kiusallisten haittavaikutusten vuoksi, parantaa kivunhoidon tehoa sekä parantaa potilastyytyväisyyttä. Hoidossa oletetaan, että yhtäaikaisesti pääasiallisesti non-opioideina toimivat valmisteet ovat teholtaan additiivisia tai synergistisiä keskenään ja yhdessä opioidien kanssa.²⁵

Multimodaalisessa kivunhoidossa paikallisilla puudutustekniikoilla tarkoitetaan perifeeristä kivunhoitoa puudutteilla. Paikalliset puudutukset vähentävät intraoperatiivista opioidien käyttötarvetta ja postoperatiivista kipua. Sentraalisissa puudutuksissa neuraksiaalista kivunhoitoa annetaan spinaali- tai epiduraalitilan kautta. Eniten epiduraalihoidossa suositetaan puudutteita (esim. (levo)bupivakaiinia), mutta erilaiset puudutteiden, opioidien, adrenaliinin ja klonidiinin yhdistelmät ovat myös tavallisia. Epiduraali- ja spinaaliannosteltaviksi opioideiksi sopivat tehokkaasti imeytyvät lipofiiliset opioidit (esim. sufentaniili) sekä hydrofiiliset opioidit (esim. morfiini), joiden etuna on pidempi vaikutusaika. Epiduraalitilaan annetulla kivunhoidolla haittavaikutukset vähenevät; mahasuolikanavan toiminta palautuu nopeammin ja hengitys- ja verenkiertoelimistön haitat vähenevät.²⁵ Epiduraalisessa kivunhoidossa yleisin opioidi on fentanyyli, mutta myös oksikodonia voidaan käyttää epiduraalitilaan annosteltuna²⁶⁻²⁷.

Perifeerisiä kerta- ja kestopuudutustekniikoita käytetään leikkauksissa, joihin ei tarvita neuraksiaalista analgesiaa tai ne ovat vasta-aiheisia²⁵. Hoidossa katetri voidaan asettaa useisiin eri kohtiin perifeerisesti ja nykyisin asettamisen apuna voidaan käyttää ultraäänikuvantamista^{18,25}. Injektoitavat transversus abdominis plane (TAP) -blokit ja -katetrit puuduttavat anteriorisen vatsanseinämän tasolla Th6-L1. Hoidon etuna on vähentynyt opioidien käyttö, mutta haittana voi ilmetä viskeraalisten rakenteiden vaurioita tai puudutemyrkytys. Rectustuppi-puudutus on tehokas ja suhteellisen turvallinen vaihtoehto vatsaontelon keskiviivaan kohdistuvissa leikkauksissa. Isoissa laparotomioissa paras teho saadaan jatkuvalla puuduteinfuusiolla tai toistamalla puudute injektio muutaman tunnin välein.²⁸ Paravertebraaliset puudutteet ovat käytössä thorax- ja vatsanalueen leikkauksissa. Haittana

on hypotensio, joka on kuitenkin epiduraalihoitoa lievempi. Osana multimodaalista kivunhoitoa puudutus voidaan antaa myös leikkauksen alussa tai sen loppuvaiheessa haavan sisäisesti.²⁵

Kirjallisuudessa multimodaalinen kivunhoito on osoittautunut tehokkaaksi. Perinteisen potilaskontrolloidun opioidi kivun hoidon sijasta käytetyt multimodaaliset menetelmät vähentävät haittoja, postoperatiivista kipua ja nopeuttavat palautumista²⁹. Memtsoudis ym. havaitsivat tuoreessa suuren potilasjoukon (n=1 540 462) tutkimuksessa samansuuntaisen löydöksen. Käytettyjen multimodaalisten menetelmien määrän kasvaessa postoperatiivinen kipu ja lääkärin kirjoittamat opioidireseptit vähenivät.³⁰

Kivun hoidossa pyritään yhä enemmän suosimaan non-opioidi vaihtoehtoja. Non-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID) saavat yhdessä opioidien kanssa aikaan edullisen yhteisvaikutuksen, mikä vähentää opioidien käyttötarvetta, lieventää niiden haittavaikutuksia ja parantaa potilastyytyväisyyttä. Myös epilepsialääkkeillä on analgeettinen, opioidien käyttöä vähentävä vaikutus leikkauksissa, joissa ilmenee neuropaattista kipua. Gabapentinoideja käytetään erityisesti niissä tilanteissa, joissa potilaalla on erityisen paljon ahdistusta.²⁵ NMDA -antagonisteista ketamiini vähentää opioidien tarvetta postoperatiivisessa kivun hoidossa³¹. Ketamiini suositellaan käytettäväksi varsinkin silloin, jos potilaan opioidiannos näyttää nousevan isoksi. Ketamiinia opioidin ohella saaneet ovat virkeämpiä ja vähemmän pahoinvoivia kuin pelkkää opioidia saavat potilaat. Erityisesti masennuksesta kärsivät potilaat hyötyvät ketamiinista nopean masennusta lievittävän vaikutuksen vuoksi. Puudutteista lidokaiini on hyvin siedetty ja helposti annosteltava, ja sen vaikutuksesta postoperatiiviseen kipuun ollaan kiinnostuneita varsinkin Yhdysvalloissa.²⁵ Laskimoon annettavan lidokaiinin käytön yleistymistä on rajoittanut huoli puudutemyrkytyksen riskistä.

Tutkimamme tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste on multimodaaliseen kivunhoitoon kuuluva lääke. Opioidivaikutuksen lisäksi se tehostaa serotoniini- ja noradrenaliinijärjestelmää.

2. TRAMADOLI-PARASETAMOLI

Tramadoli-parasetamoli on suun kautta annosteltava yhdistelmävalmiste keskivaikean ja vaikean kivun hoitoon. Yhdistelmävalmisteessa tramadolien osuus on 37,5 mg ja parasetamolien 325 mg.³² Tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste on ollut käytössä jo 15 vuoden ajan useissa maissa Euroopassa ja vuodesta 2001 alkaen Yhdysvalloissa. Euroopan ensimmäinen myyntilupa tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteelle annettiin Ranskassa 2002 kauppanimellä Ixprim. Vuonna 2013 tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste sai myyntiluvan myös Suomessa, ja Trampalgin (Weifa AS, Oslo, Norja) kauppanimellä myytävän valmisteen myynti aloitettiin loppuvuodesta 2016.³²

Tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteen käytöstä ja haitoista ei ole tietojemme mukaan tehty aiempaa kliinistä lääketutkimusta selkärankaleikkauksen jälkeisessä kivun hoidossa tai suomalaisilla potilailla.

2.1 Tramadoli

Tramadoli on keskushermoston kautta vaikuttava heikko opioidi, jolla on opioideille epätyypillisesti estovaikutus myös noradrenaliinin- ja serotoniinin takaisinottoon. Tramadolilla voidaan lievittää akuuttia ja kroonista kipua. 40 vuotta sitten Saksassa kehitettyä tramadolialia käytetään keskivaikeiden ja vaikeiden kipujen lievitykseen.³³⁻³⁴

Tramadolin kaksi enantiomeeriä, (+)-tramadoli ja (-)-tramadoli, muodostavat raseemisen seoksen, josta 80% metaboloituu maksassa CYP2D6:n katalysoimana O-desmetyylitramadoliksi (M1). Pieni osa tramadolista metaboloituu CYP3A4 välitteisesti inaktiiviseksi N-desmetyylitramadoliksi (M2). Tramadolien sekundäärinen metaboliitti M5 on myös teholtaan analgeettinen.³³

Tramadolin enantiomeereistä (+)-tramadoli vaikuttaa tehokkaimmin stimuloimalla heikosti opioidireseptoreja ja estämällä keskushermoston kipuradoissa serotoniinin takaisinottoa. Opiodivaikutus välittyy pääasiallisesti μ -reseptorien kautta, mutta heikosti myös δ - ja κ -reseptorien välityksellä. Desmetyloituneena (+)-M1-metaboliitiksi, tramadolien sitoutuminen μ -reseptoreihin on jopa 200-kertainen.³⁴ Kirjallisuudessa opioidiantagonistin, naloksonin, annosteleminen tramadolien kanssa ei täysin inhiboinut tramadolien antinosiseptiivista vaikutusta hiirien termaalisen ja viskeraalisen kivun malleissa annoksella, joka on 90 % tramadolien maksimivasteen aiheuttavasta annoksesta (ED₉₀). Akuutin mekaanisen kivun

mallissa (tail-flick -test) naloksoni sen sijaan inhiboi tramadolin aiheuttaman antinosisepti-
on.³⁵

Synergisenä vaikutuksena (+)-tramadolille, (-)-tramadolin tehokkain vaikutus on kiihdyttää keskushermostossa noradrenaliinin eritystä samalla inhiboiden sen takaisinottoa³⁴.

Näyttöä tramadolin noradrenaliinivaikutuksille on saatu *in vitro* -eläinkokeista, joissa sähköisesti stimuloitussa koekudoksessa tramadoli lisäsi tritium-noradrenaliinin ylivuotoa näytteestä. Vaikutus oli tehokkain tramadolin (-)-enantiomeerillä ja lisääntyi annosta kasvattaessa, mutta tutkimuksen perusteella myös (+)-tramadolilla ja O-desmetyylitramadolin enantiomeereillä vaikuttaisi olevan heikko noradrenaliinin takaisinottoa estävä vaikutus.³⁶ Rotilla tehdyissä tutkimuksissa selkäytimen sisäisesti annosteltu α_2 -reseptorin antagonisti johimbiini inhiboi tramadolin antinosiseptiivisen vaikutuksen täysin.³⁵

Tramadolin toinen non-opioidivaikutus on estää 5-HT:n takaisinottoa ja lisätä 5-HT₂ ja 5-HT₃ eritystä selkäytimessä. Kirjallisuudessa tramadolin serotoniinivaikutuksille on saatu näyttöä rotilla; selkäyttimeen annosteltu serotoniinireseptorin antagonisti, ritanseriini, inhiboi tramadolin antinosiseptiivista vaikutusta. Ristiriitaisesti vastaavaa tulosta hiirillä ei onnistuttu näyttämään.³⁵ Potilastutkimusten näyttö kuitenkin puoltaa serotoniinivaikutusmekanismia. 5-HT₃-antagonisti, ondansetroni, heikensi tramadolin analgeettista tehoa lannerangan laminektomian jälkeen³⁷.

Tramadolin opioidireseptori agonismin tehokkuuteen vaikuttaa yksilöiden välinen polymorfismi CYP2D6 geeninluennassa. Eurooppalaisista 5-10%:lla geeninluenta on häiriintynyt ja fenotyyppi on ”PM” eli hidas metaboloija. Hitailta CYP2D6 metaboloijilla tramadolin opioidireseptorivälitteinen analgeettinen teho on heikompi verrattuna nopeisiin metaboloijiin, joilla on perimässään vähintään yksi toimiva CYP2D6 geenin alleeli.³⁸ Ultranopeilla metaboloijilla on CYP2D6 geenin duplikaatio tai multiduplikaatio, jonka seurauksena toimivia CYP2D6 geenin alleeleja on enemmän kuin 3, ja entsyymiaktiivisuus on tehostunut. Tehostuneen entsyymiaktiivisuuden vuoksi, O-desmetyylitramadolin huippupitoisuus on ultranopeilla metaboloijilla muita fenotyyppijä korkeampi.³⁹ Ultranopeilla metaboloijilla voi ilmetä tehokkaamman kivunlievityksen lisäksi enemmän haittavaikutuksia.

Tramadolin tehokkaana käyttökohteena on opioideille epätyypillisten monoamiinivaikutusten vuoksi neuropaattinen kipu, jonka lisäksi sitä käytetään myös nosiseptiivisen kivun hoitoon. Eläinkokeissa tramadoli on osoittautunut kroonisen neuropaattisen kivun lievittä-

jänä morfiiniin tasoiseksi. Akuutin nosiseptiivisen kivun mallissa tramadoli oli myös tehokas, mutta morfiinia heikompi; tehosuhte 7,8:1, mutta neuropaattisessa kivussa ero oli merkittävästi pienempi; tehosuhte 1,2-2,3:1.⁴⁰ Suomalaisille potilaille tehdyssä tutkimuksessa tramadolien tehosuhte nosiseptiivisessä kivussa suhteessa morfiiniin oli 8,5-11:1⁴¹. Tramadoli on osoittautunut myös tehokkaaksi nosiseptiivisen kivun lievittäjäksi verrattuna oksikodoniin; tehosuhte 8:1⁴².

Tramadolin haittavaikutusten ilmeneminen riippuu käytetystä annoksesta. Tavanomaisilla annoksilla se aiheuttaa n. 15 %:lle potilaista haittavaikutuksia³⁴. Yleisimpiä haittoja ovat pahoinvointi, huimaus, uneliaisuus, väsymys, hikoilu, oksentelu ja suun kuivuminen^{34, 43-44}. Tramadoli ei tavallisesti aiheuta potilaalle hemodynaamiikan haittoja terapeuttisessa käytössä olevilla annoksilla⁴³. Yhdessä serotoniinin määrää lisäävien tai CYP2D6 metaboliaa inhiboivien lääkkeiden kanssa tramadoli voi aiheuttaa serotoniinisyndrooman³³. Vakavana haittana tramadolien käyttö on yhteydessä lisääntyneisiin kouristelukohtauksiin^{25, 33}. Vestergaardin ym. tutkimuksessa havaittiin muiden opioidien tavoin tramadolien käyttöön liittyvä merkitsevä yhteys lisääntyneisiin luumurtumiin, mutta Solomon ym. mukaan tramadolien riski aiheuttaa luumurtumia on hydrokodoniin verrattuna pienempi, suhteellinen riski (RR) 0,21, kun se kodeiinilla, RR 0,84, ja oksikodonilla, RR 0,92, oli hydrokodonin kanssa yhtä suuri⁴⁵⁻⁴⁶.

Muihin opioideihin verrattuna tramadoli aiheuttaa vähemmän riippuvuutta ja hengityselimistöön kohdistuvia haittoja²⁵. Oksikodoniin verrattuna tramadoli aiheuttaa vähemmän pahoinvointia, mutta morfiiniin verrattuna rinnan korjausleikkauksen jälkeen tramadolia käyttäneillä potilailla oli pahoinvointia verrokkiryhmää enemmän⁴¹⁻⁴². Väsymystä esiintyi yhtä paljon morfiinia ja tramadolia saaneilla potilailla⁴¹.

2.2 Parasetamoli

Parasetamoli on yleisesti käytetty kipulääke akuutteihin lieviin ja keskivaikeisiin kipuihin. Vaikeisiin kipuihin ja postoperatiivisen kivun hoitoon parasetamolia käytetään yhdistelmävalmisteena opioidien kanssa.⁴⁷ Parasetamoli on osoittautunut teholtaan additiiviseksi NSAID lääkkeiden kanssa annosteltuna⁴⁸. Parasetamoli on vaikutukseltaan analgeettinen, kuumetta alentava sekä anti-hyperalgeettinen⁴⁷⁻⁴⁹. Laskimoon annetulla valmisteella aloitettu parasetamolien käyttö on vaihtoehto esimerkiksi niissä tilanteissa, joissa potilailla on

vasta-aiheita NSAID:n ja opioidin käytölle. Vaikutus on tehokkaimmillaan säännöllisesti annosteltuna⁵⁰.

Parasetamolien vaikutus perustuu sen toimintaan keskushermostossa, jossa se on heikko ja lyhytaikainen COX-2 inhibiittori. Vaikutuksen myötä peroksidaasin uudismuodostus vähenee, mikä estää tulehdusreaktiota. Alentunut peroksidaasin määrä mahdollistaa prostaglandiinien tuotolle tärkeän COX-entsyymin inaktivoitumisen.⁴⁷

Parasetamolilla on vaikutuksia myös selkäytimen TRPA1-kanaviin sekä kannabinoidi-, L-arginiini-typpioksidi- ja opioidijärjestelmiin^{47, 51}. Kannabinoidijärjestelmiin parasetamoli vaikuttaa epäsuoralla CB₁-reseptoreja aktivoivalla mekanismilla, mikä tapahtuu parasetamolien metaboliitin ja endokannabinoidin takaisinottoa estävän metaboliitin (AM404) toiminnan avulla⁵¹. 5-HT₃-reseptorien salpauksen on havaittu laskevan parasetamolien analgeettista tehoa, mikä puoltaa serotonergistä mekanismia parasetamolien farmakodynamiikassa⁵².

Tutkimuksissa parasetamolia on verrattu NSAID lääkkeisiin ja se on toimenpiteestä riippuen osoittautunut leikkauksen jälkeisessä kivun hoidossa analgeettiselta teholtaan tulehduskipulääkkeitä heikommaksi. Parasetamolien käyttöarvoa NSAID lääkkeisiin verrattuna parantaa kuitenkin sen turvallisuus. Potilaalle aiheutuvat haittavaikutukset ovat suhteellisen vähäiset, se on ruoansulatuskanavalle turvallisempi ja aiheuttaa vähemmän verenvuotoja.⁴⁸ Isojen leikkausten jälkeisessä välittömässä kivunhoidossa parasetamoli saattaa myös suojata munuaisia⁵³. Parasetamolien käytössä on huomioitava, että sen pitkäaikaiskäyttöön näyttää liittyvän mm. riski verenpaineen noususta ja maha-suolikanavan verenvuodoista⁵³

Suomalaisilla potilailla nenän endoskooppisen sivuontelokirurgian jälkeisessä kivunhoidossa parasetamolien yleisin haittavaikutus oli uupumus, eikä tutkimuksessa ilmennyt vakavia haittoja⁵⁰. Suurilla annoksilla, aliravituilla ja ultranopeilla CYP2D6 metaboloijilla parasetamoli voi aiheuttaa maksatoksisuutta⁴⁷.

Parasetamoli metaboloituu lähes kokonaan maksassa glukuronidaatiolla, sulfaatiolla ja pieni osa myös oksidaatioreaktiolla CYP450 välitteisesti. Sen metaboliassa oksidaatioreaktiolla syntyy reaktiivista ja maksatoksista N-asetyyli-p-bentsokinoni-imiiniä (NAPQI). Normaaliannoksilla metaboliitti inaktivoituu ja pääasiallisesti metabolia tapahtuu turvallisemmin, sulfaation tai glukuronidation kautta.⁴⁷ Metaboliitin inaktivoitumisessa NAPQI reagoi glutationin kanssa muodostaen parasetamoli-glutationi konjugaattia. Aliravituilla

elimistön glutationivarastot ovat niukat ja parasetamolin toksisilla annoksilla maksan glutationivarastot vähenevät ja lopulta NAPQI muodostaa kovalenttisia sidoksia proteiinien kysteini-aminohappojen kanssa. Tutkimusten perusteella reaktiossa muodostuvien metaboliittien on arveltu olevan osa parasetamolin maksatoksisuuden mekanismia. Parasetamoli myrkytyksiä hoidetaan antidootilla, N-asetyylikysteiinillä.⁵⁵

Parasetamolia käytetään paisti monoterapiana myös lääkeyhdistelmissä ja yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Suomalaisille potilaille tehdyssä tutkimuksessa parasetamolin ja ketoprofeenin yhdistelmää verrattiin lumeen ja ketoprofeenin yhdistelmään nielurisaleikkauksen jälkeisessä kivun hoidossa. Parasetamolia käyttäneellä ryhmällä tarvittaessa otettavan opioidin kulutus väheni, mutta haittavaikutukset eivät lisääntyneet verrattuna lumelääkkeen ohella ketoprofeenia saaneeseen ryhmään.⁵⁶ Chang ym. tutkimuksessa ei onnistuttu löytämään tilastollisesti merkitsevää eroa oksikodonin, ibuprofeenin, hydrokodonin ja kodeiinin parasetamoliyhdistelmien tehokkuuksien välille akuuttien voimakkaiden kipujen hoidossa. Kaikki tutkituista yhdistelmistä osoittautuivat tutkimuksessa analgeettisesti tehokkaiksi 2 tuntia hoidon aloittamisen jälkeen.⁵⁷

2.3 Yhdistelmävalmisteen teho

Tutkimuksissa tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste on osoittautunut kipua lievittävältä ja hyperalgesiaa estävältä teholtaan supra-additiiviseksi. Yhdistelmävalmiste saavuttaa siis paremman kipua lievittävän tehon ja estää hyperalgesiaa tehokkaammin kuin kummankaan vaikuttavan aineen monoterapiatehon perusteella voisi olettaa.⁴⁹

Tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste lievittää tehokkaasti kipua leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa, missä sen etuna on nopea ja pitkäkestoinen vaikutusaika^{34, 58}. Tutkimusnäyttöä yhdistelmävalmisteen tehokkuudesta postoperatiivisen kivun hoidossa on saatu sydämen ohitusleikkaus-, hammaskirurgia- ja käsikirurgiapotilailla⁵⁸⁻⁶⁰.

Tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste on tehokas myös kroonisten kipujen hoitoon, mutta uusi tutkimus yhdistelmävalmisteista näyttää edelleen olevan tarpeen^{34, 61}. Kirjallisuudessa tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste on osoittautunut kipua lievittäväksi ja elämänlaatua parantavaksi kroonisesta selkäkivusta kärsivillä potilailla⁶². Tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteen tehokkuudelle kroonisen kivun lievittäjänä on saatu onnistunutta näyttöä myös nivelrikkoon⁶³. Selkärankareuman hoidossa tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteella saavutettiin 20% parannus ASAS20 -mittarilla, jossa

tutkittavina muuttujina olivat kipu, toiminta, arvio taudin aktiivisuudesta ja tulehdus. Ero kontrolliryhmään oli merkitsevä 8 viikon kuluttua tramadoli-parasetamoli hoidon aloituksesta.⁶⁴

2.4 Yhdistelmävalmisteen haitat

Tramadoli- parasetamoli yhdistelmävalmiste aiheuttaa potilaalle vähemmän haittoja kuin pelkkä tramadoli vastaavalla terapeuttisella tasolla^{43-44, 60}. Ero tramadoliin on tilastollisesti merkitsevä potilaille aiheutuvassa pahoinvoinnissa ja huimauksessa^{43-44, 58}. Tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste ei tavallisesti käytetyillä annoksilla aiheuta potilaille vakavia haittoja, mutta yhdistelmävalmisteesta saadut vakavat haitat ovat mahdollisia^{58, 60, 62-64}. Tutkimuksissa yleisimpiä esille tulleita haittavaikutuksia ovat huimaus, pyöritys, oksentelu, ummetus, uneliaisuus, päänsärky, kuumat aallot, suun kuivuminen ja pahoinvointi^{43-44, 58, 60, 62-64}.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste aiheutti merkitsevästi kodeiini-parasetamoli yhdistelmävalmistetta vähemmän uneliaisuutta ja häiriöitä tarkkaavaisuudessa, kun valmisteita annettiin samanlaisen kivunlievitys tehon tuottavilla annoksilla.⁶⁵

3. SELKÄRANKALEIKKAUKSET

Suomessa lääkäriin tulevilla kipupotilailla yleisin (13 %) tulosyy on alaselkäkipu, jonka altistavia tekijöitä ovat ylipaino, tupakointi, fyysisesti kuormittava työ sekä fyysiset, psyykkiset ja sosiaaliset tekijät⁶⁶⁻⁶⁷. Vaikka valtaosassa syy alaselkävauriolle on vähäinen tukirangan kudosten ärsytys, se voi olla merkki myös vakavammasta patologisesta syystä (esim. murtuma, kasvain tai infektio). Hankala, pitkäkestoinen selkärangan oire on yleinen työkyvyttömyyden aiheuttaja⁶⁷. Vuonna 1996 tehdyn tutkimuksen perusteella tyypillisin alaselkäkipupotilas oli 20–59-vuotias mies, mutta kipuja esiintyy kaikilla ikäryhmillä^{5,67}. Tuoreemmassa suomalaisille potilaille tehdyssä Terveys 2011 -tutkimuksessa selkäkipujen määrä näyttää 11 vuoden jaksolla kasvaneen. Vuonna 2011 naisista 41% ja miehistä 35% kertoi kokeneensa selkäkipua viimeisen 30 päivän aikana.⁶⁶

Usein akuuttien voimakkuudeltaan siedettävien kipujen hoidossa pyritään ensimmäisten viikkojen aikana esitietojen- ja oireenmukaiseen hoitoon, jos ei ole syytä epäillä vakavaa sairautta. Selkäkipupotilas täytyy päivystyksellisesti ohjata selkäleikkaukseen, jos kliinisen- ja kuvantamistutkimuksen perusteella todetaan cauda equina -oireyhtymä, äkillinen etenevä pareesi tai sietämätön säteilevä kiputila, joka ei lieviydy opioidilääkkeillä.⁶⁶

Tulevaisuudessa, kun yli 60-vuotiaiden määrä väestössä kasvaa, degeneratiivisten selkäsairauksien määrän uskotaan lisääntyvän, mikä voi lisätä selkärankaan kohdistuvia toimenpiteitä⁶⁸. Suomen toimenpiteellisten hoitajaksojen tilastoissa degeneratiivisten sairauksien yleistymisen ei näy. Vuosien 2011-2016 aikana hoitajaksojen määrä on vuosittain vähentynyt⁶⁹. Yhdysvaltojen kaularankaleikkauksien määrässä sen sijaan nähdään kasvava trendi⁷⁰.

3.1 Leikkauksen jälkeinen kivunhoito

Leikkauksen jälkeinen kipu on nosiseptiivistä kipua, jossa viilto ihon läpi lihaksiin ja kalvorakenteisiin lisää hermojen spontaania aktiivisuutta⁷¹. Leikkauksen jälkeistä kipua ennustavia tekijöitä ovat preoperatiivinen kipu, ahdistuneisuus, nuori ikä, ylipaino, katastrofointi ja leikkauspelko. Kivun voimakkuus riippuu myös tehtävästä toimenpiteestä.¹⁸

Leikkauksen jälkeinen kivun hoito riippuu toimenpiteen laajuudesta; tavallisesti hoito aloitetaan tulehduskipulääkkeillä ja parasetamolilla, joiden lisäksi potilaalle annetaan opioidiryhmän kipulääkkeitä tarvittaessa⁷². Leikkausten jälkeisessä kivun hoidossa on perinteises-

ti suosittu tehokkaina lääkkeinä opioideja, joista aiheutuvien haittavaikutusten, ja joissain kivuissa tehon ja huonomman potilastyytyväisyyden vuoksi on siirrytty käyttämään yhä enemmän multimodaalisia menetelmiä²⁵. Onnistunut leikkauksen jälkeinen kivunhoito edesauttaa potilaan sairaalajakson ja palautumisen pysymistä mahdollisimman lyhyenä, mikä laskee hoidon kustannuksia^{25,30}. Lamplotin ym. tutkimuksessa potilaat, joiden kivunhoito tehtiin multimodaalisesti palautuivat fyysiseltä toimintakyvyltään nopeammin ja postoperatiivinen kipu oli verrokkiryhmää lievempää²⁹.

Wasan ym. havaitsivat lumekontrolloidusti kroonisen selkäkivun hoidossa käytetyn morfiinin tehon olevan heikompi mielenterveyspotilailla⁷³. Toisaalta Burns ym. mukaan mielenterveysoireiden lisääntyessä opioidivaste paranee⁷⁴. Tehokas kivun hoito on tärkeää myös mielenterveyden kannalta. Preoperatiivinen kipu korreloi masennusoireiden kanssa ja 6 kuukautta toimenpiteen jälkeen potilaat, joiden kivun lievitys oli kliinisesti merkittävää, kokivat helpotusta myös masennusoireisiin⁷⁵.

Kokin ym. tutkimuksessa selkärankaleikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa oksikodonin aiheuttamat mahasuolikanavan haitat vähenivät oksikodoni-naloksoni yhdistelmävalmistetta käyttäneillä potilailla. Ero oli merkitsevämpi potilailla, joilla ei ollut aikaisempaa opioidien käyttöä toimenpidettä edeltävien viikkojen aikana.⁷⁶ Leikkauksen jälkeisten haittojen vähentäminen on tärkeää. Ohmeiss ym. havaitsivat kahden vuoden seurantajakson jälkeen paremman hoidon lopputuloksen potilailla, joilla lannerankaleikkauksen jälkeen ilmeni vähemmän ja lievempiä haittoja⁷⁷.

3.2 Palautuminen

Kognitiiviset ja käyttäytymiseen liittyvät tekijät ovat, lääkkeellisen hoidon ohella, merkittäviä kaula- ja lannerankaleikkauksesta palautumiseen. Leikkausta edeltävä masennus tai leikkauksen jälkeinen liikkumisen pelko ennustavat potilaalle häiritsevää leikkauksen jälkeistä kipua sekä vaikeampaa työkyvyttömyyttä ja fyysisen terveyden heikkenemistä⁷⁸. Liikkumisen pelkoa voidaan vähentää kognitiivis-behavioraalisen fysioterapian avulla. Kolmen kuukauden fysioterapiajakson saaneet potilaat suoriutuivat paremmin liikuntakykyä mittaavissa testeissä sekä kokivat kivun lieventyneen ja aktiivisuuden kasvaneen, kun verrokkiryhmänä oli pelkkää perinteisempää, kuntoutukseen liittyvää koulutusta, saaneita potilaita.⁶⁸

4. KLIINISEN LÄÄKETUTKIMUKSEN LUVAT

Suomessa kliinisen lääketutkimuksen tekeminen on laissa (488/1999) tarkasti määritelty ja tutkimuksen tekemistä koskee tarkat lupa- ja ilmoituskäytännöt. Opinnäytetyöni kokeellisena osana esittelen prospektiivisen kliinisen lääketutkimuksen lupahakuprosessia. Hakuprosessi on monivaiheinen, joten sen tekemiseen täytyy varata runsaasti aikaa.

Ensimmäisenä vaiheena valmistellaan tutkimussuunnitelma, jota käytetään pohjana myös valtakunnallisen tutkimuseettisen toimikunnan (TUKIJAn)/eettisen toimikunnan lausuntoa hakiessa. Tutkimus täytyy myös ilmoittaa lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimealle sekä European clinical trials (Eudra CT) -lääketietokantaan. Tutkimukselle välttämättömien ilmoitusten lisäksi kliininen lääketutkimus tavallisesti ilmoitetaan julkiseen tutkimusrekisteriin. Tutkimuksemme suoritetaan Kuopion yliopistollisessa sairaalassa, joten tutkimuksemme tarvitaan organisaatiolupa Kuopion yliopistollisen sairaalan tutkimusjohtajalta.

Tutkimuksemme ”Tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste selkärankaleikkauspotilaille” on prospektiivinen satunnaistettu, sokkoutettu ja kontrolloitu kliininen koe, jossa verrataan tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteen ja lumevalmisteen vaikutuksia. Tutkimuksen otosjoukkona on 120 potilasta, joille suunnitellaan tehtäväksi kaula- tai lannerangan leikkaus Kuopion yliopistollisessa sairaalassa. Tutkimus suoritetaan haastatteleamalla potilaita kyselylomakkeiden avulla, ja muuttujina ovat lisäkipulääkkeen kulutus, kipuarvot, potilaan tyytyväisyys kivunlievitykseen sekä haittavaikutukset. Tutkimuksen lupahakuprosessi on saatu valmiiksi toukokuussa 2018, ja tutkimus aloitetaan syksyllä 2018.

4.1 Tutkimussuunnitelma

Lupahakuprosessi aloitetaan tutkimussuunnitelman kirjoittamisella. Fimea on antanut suunnitelman kirjoittamisesta ohjeet, joiden mukaan kliinisen lääketutkimuksen tutkimussuunnitelma kirjoitetaan. Suunnitelmasta on tultava ilmi tutkimuksen hallinnolliset tiedot, aikataulu, sen tarkoitus sekä perustelu tutkimuksen suorittamisesta. Tutkimusmenetelmistä tulee suunnitelmaan kirjoittaa tutkimustapa, sen rakenne, satunnaistaminen, sokkoutus ja kuvaus tutkimus- ja vertailuvalmisteista sekä antotavoista. Tulosten seurannasta ilmoitetaan tiedot tutkittavien turvallisuuden ja haittatapahtumien seurannasta. Tutkimussuunnitelmassa on myös annettava tietoja tutkimuspaikoista, tutkijoista, tutkittavien henkilöiden valinnasta ja -määrästä. Lisäksi suunniteltavia asioita ovat varotoimenpiteet, tutkimusval-

misteesta mahdollisesti aiheutuvat haitat ja niiden estäminen, kerättävät tiedot, laadunvarmistus, tietojen oikeellisuuden varmistus, tulosten käsittely ja tutkittavien rekrytointi. Tutkimussuunnitelman lopuksi tutkimukselle täytyy tehdä eettinen pohdinta, selvittää tulosten julkaisusuunnitelma, potilaiden hoito tutkimuksen jälkeen sekä antaa selvitys tutkimussuunnitelman muutosten kirjaamisesta. Tutkimuksesta vastaava tutkija allekirjoittaa tutkimussuunnitelman.⁷⁹

4.2 TUKIJA ja eettinen toimikunta

Suomessa prospektiiviset kliiniset lääketutkimukset tarvitsevat TUKIJAn/eettisen toimikunnan lausunnon. Kansallisen toimijan, TUKIJA:n, tehtävä on tukea alueellista toimintaa.⁸⁰ Eettisen toimikunnan lausunto on välttämätön tutkimuksille, joissa poiketaan tietoon perustuvasta suostumuksesta tai ei täysin noudateta eettisiä normeja. Usein eettisen toimikunnan lausunto on tarpeen myös rahoittajan tai tiedelehden vaatimuksesta.⁸¹ Eettiset toimikunnat toimivat lain (2010/794 § 16) mukaisesti tutkimuseettisten kysymysten asiantuntijoina, osallistuvat kansainväliseen viranomaisyhteistyöhön sekä koordinoivat tutkimuseettisten kysymysten käsittelyä.

Haimme eettistä lausuntoa ensin antamalla tutkimuksesta ennakoilmoituksen TUKIJA:lle. Ilmoitus tehdään täyttämällä ja lähettämällä TUKIJA:n ennakoilmoituslomake sekä sähköisesti että postitse TUKIJA:an. TUKIJA ei ottanut tutkimustamme käsiteltäväkseen vaan siirtoryhmän päätöksellä antoi sen Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueellisen eettisen toimikunnan tehtäväksi.

TUKIJA:n ohjeenmukainen eettisen toimikunnan lausuntohakemus kliiniselle lääketutkimukselle täytetään sille tarkoitettuun lomakkeeseen. Lomakkeen liitteeksi vaaditaan tutkimussuunnitelma, sen yhteenveto ja useita liitteitä⁸². Teimme lausuntohakemusta varten selvityksen tutkimuspotilaiden suostumuksen saamiseksi noudatettavasta menettelystä, tutkimuksen eettisistä näkökohdista, tutkimuksen rahoituksesta sekä tutkimuskeskuksista ja niiden vastaavista tutkijoista. Hakemuksessa täytyy olla myös tutkimuksesta vastaava tutkijan arvio tutkimuskeskuksen tiloista ja varusteista, tutkijan tietopaketti sekä arvio vastaavien tutkijoiden soveltuvuudesta tehtävään. Tutkimuksessamme tutkimuspotilaat eivät saa rahallista korvausta osallistumisestaan ja sairaalan ottamat potilas- ja vahinkovakuutukset kattavat heidän vakuutusturvansa, joten tarkempaa selvitystä näistä ei tarvittu.

Tutkimuksessa kerätään tietoja potilaista, joten tutkimusta varten täytyy luoda rekisteri, että tietojen kerääminen on laillista. Tietosuojavaltuutetun toimisto vaatii lausuntohakemuksen liitteeksi rekisteriselosteen, joka täytetään sille tarkoitettuun lomakkeeseen.⁷⁸ Lomakkeessa määritellään rekisterin voimassaoloaika, jonka jälkeen tunnistellinen tieto potilasaineistosta on hävitettävä. Rekisteriselosteen tekemisessä on tärkeää suunnitella ja määrittää kerättävän rekisterin sisältö tarkasti, ja kaikki kerättävä tietosisältö on ilmoitettava eettiselle toimikunnalle ennen tutkimuksen aloitusta. Rekisteriselosteessa täytyy kuvata tietojen säilytys, luovutus, suojaus, tarkoitus sekä ryhmä, jonka tietoja kerätään.

Eettisen toimikunnan lausuntohakemukseen vaaditaan TUKIJA:n mallin mukaiset tutkimuksessa käytettävät lomakkeet, joita ovat tiedote tutkimuksesta, tutkittaville jaettavat materiaalit sekä suostumus osallistumisesta.⁸² Tiedote tutkimuksesta on lomake, jossa esitellään tehtävä tutkimus niin, että se on potilaalle helposti ymmärrettävä ja tekstissä täytyy välttää vaikean ammattisanaston käyttämistä. Tiedotteen lopussa, kun potilas ymmärtää tehtävän tutkimuksen, pyydetään potilaan suostumusta osallistua tutkimukseen. Tutkittaville jaettavat materiaalit tarkoittavat tutkimusessamme tutkimustiedotetta, suostumuslomaketta sekä kyselylomakkeita, joita tutkimuspotilaat täyttävät tutkimuksen edetessä. Näitä ovat esitietolomake, lyhyt kipukysely, resilienssi-kysely sekä ahdistusta, masennusta ja tyytyväisyyttä mittaava kysely.

Alueellinen eettinen toimikunta, Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettinen toimikunta, arvioi tutkimuksemme Kuopiossa maaliskuussa 2018. Eettinen toimikunta antoi suunnitelmasta puoltavan lausunnon, mutta vaati tarkastettavia lisäselvityksiä. Tutkimussuunnitelmaan pyydettiin kuvaamaan tarkemmin liiketutkimus-pilottitutkimusta sekä tarkentamaan sen taustaa ja tarkoitusta. Muutoksia pyydettiin tekemään myös rekisteriselosteeseen ja tutkittaville annettavaan tiedotteeseen.

Huhtikuussa 2018 lisäselvitykset toimitettiin tutkimuseettiseen toimikuntaan, tutkimussuunnitelma hyväksyttiin ja lähetetyt liitteet arvioitiin asiallisiksi. Eettinen toimikunta perusteli päätöstään tutkimuksen tieteellisellä tarkoituksella, lainmukaisuudella ja tutkimussuunnitelman hyväksytyillä eettisillä näkökulmilla.

4.3 Fimea

Kliiniset lääketutkimukset, jotka ovat interventiotutkimuksia täytyy ilmoittaa Fimealle⁸³. Interventiotutkimuksella tarkoitetaan tutkimusta, jossa tutkittavan koskemattomuuteen

puututaan tutkimuksesta aiheutuvista syistä. Esimerkiksi annetaan tutkittavalle tutkimuslääkettä tai kohdistetaan tutkittavaan sellaisia ylimääräisiä toimenpiteitä (mm. näytteet, tutkimukset, kyselyt), joita muutoin ei tehtäisi⁷⁹. Interventiotutkimuksilla on tarkoin määritelty kohderyhmä ja selkeä tutkimuskysymys, johon haetaan vastausta prospektiivisen koeasetelman avulla⁸⁴. Non-interventiotutkimuksia, joissa tutkittaviin potilaisiin ei kohdisteta tutkimuksesta johtuvia diagnostisia tai seurantamenetelmiä, ja heidän hoito noudattaa normaaleja kliinisiä periaatteita, ei tarvitse ilmoittaa Fimealle. Jos lääketutkimus kohdistuu geenimuunneltuihin organismeihin, tulee tutkimus ilmoittaa Fimealle ja geenitekniikan lautakunnalle. Fimean tehtäväksi on määritelty lääkkeiden, veri- ja kudostuotteiden valvominen, lupa- ja valvontatehtävät, tutkimus- ja kehittämistehtävät sekä lääketiedon kehittäminen⁸³.

Ilmoitus Fimeaan tehdään Euroopan lääkeviraston (EMA) Euroopan lääketietokantaan (EudraCT)⁸³. EudraCT on kliinisten lääketutkimusten rekisteri, joka on tarkoitettu tutkimusten valvontaan ja sitä käyttävät eri maiden valvonnasta vastaavat viranomaiset⁸⁵. Ensin tutkimukselle haetaan EudraCT numero, jota tarvitaan lomakkeen täyttämiseen. Lomakkeessa kysytään tutkimuksen perustietoja koeasetelmasta, muuttujista, tavoitteista, tutkijoista sekä tietoja tutkimusvalmisteista ja käytettävistä annoksista. Tiedosto tallennetaan ja lähetetään Fimealle sekä tulostettuna että muistitikulla sähköisesti. Fimean tehtävänä on tarkastaa tutkijan täyttämät tiedot ja lähettää ne viranomaisen EudraCT-tietokantaan⁸³. Tarvittaessa Fimea voi kieltää tehtävän tutkimuksen tai vaatia siihen muutoksia 60 vuorokauden käsittelyajan kuluessa⁸⁶.

Jos tutkittavalla lääkkeellä on myyntilupa Suomessa, täytyy täytetyn EudraCT -lomakkeen lisäksi Fimealle lähettää tutkimussuunnitelma, suostumusasiakirja, Suomessa tutkimuksesta vastaavan henkilön ansioluettelo sekä luettelo tutkijoista ja tutkimuspaikoista⁷⁹. Kirjoitimme Fimealle saatekirjeen, johon liitimme tarvittavat asiakirjat. Saatekirjeessä on Fimean ohjeiden mukaisesti ilmoitettava EudraCT -numero, toimeksiantajan antama tutkimusnumero (Sponsor's protocol number), tutkimussuunnitelman nimi, lyhyt kuvaus tehtävästä tutkimuksesta sekä Suomessa tutkimuksesta vastaavan henkilön tiedot⁷¹. Fimean lupahakemuksella on 3000 euron käsittelymaksu, josta haimme vapautusta liitteenä olevalla anomuksella. Maksuvapautuksen hakeminen oli perusteltua, sillä tutkimus on yksityinen, tutkijalähtöinen ja suoritetaan ilman ulkopuolista rahoitusta.

Fimea käsitteli ilmoituksemme maaliskuussa 2018 eikä nähnyt esteitä suunnitellun tutkimuksen toteuttamiseen, jos eettinen toimikunta antaa suunnitelmasta puoltavan lausunnon. Fimean vaatimuksena on saada viimeistään vuoden kuluessa tutkimuksen päättymisestä selvitys tutkimustuloksista tutkimuksesta vastaavalta tutkijalta. Lisäksi Fimealle täytyy tehdä selvitys tutkittavien turvallisuudesta vuosittain ja ilmoittaa, jos tutkimussuunnitelmaan tehdään merkittäviä muutoksia tai tutkimuksessa havaitaan vakavia haittavaikutuksia⁷⁹.

4.4 Kliininen tutkimusrekisteri

Tutkimuksemme on kontrolloitu ja prospektiivinen kliininen tutkimus, jossa vertaillaan hoitomenetelmien vaikuttavuutta. Haluamme julkaista tutkimustuloksemme tieteellisessä lehdessä, joten suunnittelemme tutkimus on tapana ilmoittaa julkiseen ja riippumattomaan kansainväliseen rekisteriin ennen kuin aineiston kerääminen aloitetaan. Ilmoitus tutkimusrekisteriin on ICMJE:n (International committee of medical journal editors) vaatimus tulosten julkaisua varten. Ilmoitimme oman tutkimuksemme KYS:n tutkijälähtöisten tutkimusten ohjeiden mukaan ClinicalTrials.gov -rekisteriin, joka on ICMJE:n hyväksymä. Ilmoitus tehtiin sähköisellä lomakkeella. Tunnukset saimme KYS:n Tiedepalvelukeskuksesta, jonka tehtävänä on tarkastaa ilmoitus ja auttaa sen päivittämisessä.⁸²

4.5 Organisaatiolupa

Haimme tutkimuksellemme organisaatioluvan, sillä tutkimuksemme suoritetaan Kuopion yliopistollisessa sairaalassa. Lupa mahdollistaa potilasvahinkovakuutuksen ja työnantaja-velvoitteiden voimassaolon tutkimusta tehtäessä.⁸² Luvan hakeminen tapahtui eTutkijan kautta sähköisesti kirjautumalla järjestelmään käyttäjätunnuksilla.

4.6 Kliinisten lääketutkimusten EU -asetus

Euroopan unioni (EU) hyväksyi keväällä 2014 asetuksen tavoitteenaan helpottaa kliinisten lääketutkimusten ennakoarviointia ja byrokratiaa. Asetus yhtenäistää EU:n jäsenvaltioiden toimintatapoja, tiukentaa hakemusten käsittelyn aikarajoja ja pyrkii helpottamaan lupamenettelyä yhteisen eurooppalaisen portaalin ja -tietokannan avulla. Uuden asetuksen myötä tutkimukset arvioidaan kansallisten viranomaisten sijaan yhteisellä eurooppalaisella menettelyllä, minkä toivotaan helpottavan lääketutkimuksen aloittamista. Asetuksen vaikutuksen toivotaan näkyvän myös vaikeina ja kalliina pidetyissä monikansallisissa tutkimuk-

sisä, kun lääketutkimus voidaan arvioida yhteisesti EU -portaalisissa. Asetus tulee voimaan loppuvuodesta 2018 riippuen EU -portaalien valmistumisaikataulusta.⁸⁷

Arvioinnissa on kaksi osaa, joista ensimmäisessä arvioidaan tutkimussuunnitelman tieteellinen osuus yhteismenettelyä EU -portaalien kautta tutkimuksen jäsenmaissa. Toisessa osassa jäsenmaa arvioi hakemusta alueellisesti, jolloin huomioonotettavia asioita ovat esim. korvauksiin, henkilötietojen käsittelyyn ja tutkimuksen suorittajien soveltavuuteen liittyvät seikat. Ensimmäinen ja toinen osa voidaan arvioida samanaikaisesti.⁸⁷

EU -asetuksen käyttöönotto vaatii Suomessa lainsäädäntömuutoksia eettisen arvioinnin järjestämiseen. Asetuksen tavoitteena on yhtenäistää tutkimusluvan ja eettisen toimikunnan lausunnon antamat määräajat, mikä ei nykyisen kliinisiä lääketutkimuksia koskevan lain mukaan ole mahdollista. Myös lääketutkimuksiin liittyvät vakuutusasiat, kielivaatimukset ja muutoksenhakumahdollisuudet määritetään Suomen laissa uudelleen.⁸⁷

5. POHDINTA

5.1 Kirjallisuuskatsaus

Opinnäytetyön kirjallisuuskatsausosassa tavoitteeni oli oppia kivun fysiologiaa ja siihen vaikuttavia tekijöitä, kivun hoidon perusteita, oppia arvioimaan kriittisesti tieteellisiä julkaisuja sekä perehtyä tarkemmin tramadoliin ja parasetamoliin sekä niiden yhdistelmävalmisteen tarjoamiin etuihin.

Kirjallisuudessa kivun fysiologiaa on tutkittu paljon, sillä ymmärrys kivun mekanismeista antaa edellytykset kivun lääkkeelliselle hoidolle. Tutkimus sisältää kuitenkin eettisiä haasteita. Potilaille tutkimuksessa tarkoituksella aiheutettu kipu on eettisten normien vastaista. Haasteista johtuen useat katsauksen fysiologiset tutkimukset perustuivat hiirimalleihin ja eläimien kudospäätteillä tehtyihin tutkimuksiin. Tämä luo rajoituksia tulosten yleistettävyyteen, sillä oikean ja ihmisiin verrattavan mallin löytäminen tutkimustarkoitukseen on haastavaa. Esimerkiksi protonien aiheuttamaan kemialliseen kipuun kirjallisuuskatsauksessa ei löytynyt selvää ratkaisua. Caterina ym. löysivät protonien aiheuttavan kemiallista kipua hiirimallissa TRPV1 välitteisesti, kun taas Schwarz ym. raportoivat ihmisillä tehdystä tutkimuksesta protonien aiheuttavan kipua myös TRPV1- ja TRPA1 -antagonistien vaikuttaessa⁷⁻⁸. Tutkimuksissa on mallien aiheuttaman harhan mahdollisuus tai asidoosikivun mekanismin puutteellinen ymmärrys.

Parasetamoli on vanha, vuonna 1878 syntetisoitu lääke. Vuonna 2017 parasetamolien kuluus oli 36 vuorokausiannosta suhteutettuna väestöön ja aikaan (DDD/1000 as/vrk).⁸⁸. Parasetamolien tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Kliinisissä kokeissa parasetamoli on osoittautunut tehokkaaksi ja usein normaaliannoksilla turvalliseksi. Kuitenkin parasetamolilla on vaarallinen ja pelätty haitta, maksatoksisuus. Koska kyseessä on harvinainen haitta, odotetusti Kemppainen ym. eivät osoittaneet tutkimuksessaan parasetamolien vakavia haittoja.⁵⁰ Toisaalta kliininen koe on suoritettu Suomessa, joka on korkean infrastruktuurin maa ja kehon antioksidanttipitoisuudet ovat tällöin korkeat. James ym. esittelevät katsauksessaan glutationin parasetamolilta suojaavaa vaikutusta, mikä voi selittää myös Kemppaisen tutkimuksen tuloksen.^{50,55} Aliravituilla potilailla, joilla glutationipitoisuudet ovat matalammat, parasetamolien maksatoksisuus haitta mahdollisesti näkyisi tutkimustuloksissa. Tutkimuspotilaiden valinnasta johtuvan harhan vuoksi parasetamolien haittavaikutuksia usein vähätellään.

Tramadolin kolme vaikutusmekanismia yhdistävät analgeettisesti tehokkaan opioididiagonisti vaikutuksen sekä non-opioidiset, serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa estävät, vaikutukset. Poikkeuksellisesta vaikutusmekanismistaan johtuen tramadoli on kirjallisuudessa osoittautunut tehokkaaksi kipulääkkeeksi. Tehokkuus myös neuropaattisiin kipuihin on lääketieteellisesti merkittävä, sillä hoidon löytyminen useisiin neuropaattisiin kiputiloihin on osoittautunut haastavaksi.

Multimodaliseen kivun hoitoon kuuluvan tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteen tutkimuksissa toistuu suhteellisen vähäinen haittavaikutusten määrä ja lääkkeen tehokkuus sekä akuuttien että kroonisten kipujen hoidossa. Yhdistelmävalmisteen voi odottaa olevan hyötyä erityisesti iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Sotka.net tietokannan mukaan toimenpiteellisiä hoitajaksoja tehtiin vuonna 2016 eniten 80–84-vuotiaiden ikäryhmälle⁶⁹. Tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteen haittoja vähentävän vaikutuksen merkitys korostuu, sillä vanhuksilla leikkauksista palautuminen voi olla nuoria hitaampaa. Ali ym.; Perrot ym. ja Fricken ym. mukaan tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmiste aiheuttaa tramadoliiin verrattuna vähemmän pahoinvointia ja huimausta^{43–44, 58}. Huimauksen vähentäminen voi ennaltaehkäistä kaatumistapauksia, mikä suojaa tuki- ja liikuntaelimestön sairauksilta ja on merkittävä etu degeneratiivisten sairauksien hoidossa. Tehokkaan kivun hoidon ja haittojen vähentämisen tärkeys tulee esille myös Ohnmeissin ym. ja Skolaskyn ym. selkäleikkauspotilailla tehdyissä tutkimuksissa. Tehokas kivun hoito ennustaa parempaa kliinistä lopputulosta ja vähäisempää postoperatiivista masennusta^{75, 77}.

Toisaalta tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteen käyttöä ja turvallisuutta heikentää sen mahdollisuus aiheuttaa yhteisvaikutuksia useiden lääkkeiden kanssa. Tramadolien käytössä tulee olla varovainen epilepsialääkkeiden, serotoniinin takaisinotonestäjien, trisyklisten masennuslääkkeiden tai antipsykoottien kanssa. Stamer ym. mukaan tramadolien tehokkuus heikkenee nopeilla metaboloijilla ja käytettäessä lääkkeitä, jotka ovat CYP2D6 inhibiittoreita³⁸. Yhteisvaikutusten määrä ja tyypillisesti vanhetessa lisääntyvä monilääkitys puoltavat tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteen käyttöä, koska siinä on molempia vaikuttavia aineita suhteellisen pieni määrä ja tarvittaessa tablettin voi vielä puolittaa.

Pickering ym. testasivat kliinisessä kokeessa kodeiini-parasetamoli yhdistelmävalmisteen ja tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteen haittavaikutusten eroja. Kokeessa tramadoli-parasetamoli aiheutti kodeiini-parasetamolia vähemmän uneliaisuutta ja tarkkaavai-

suuden häiriöitä.⁶⁵ Muihin yhdistelmävalmisteisiin tramadoli-parasetamolia ei kirjallisuuskatsauksen lähdekirjallisuudessa ollut verrattu. Tulevaisuuden kehityssuuntana multimo- daalisten kivun hoito menetelmien vertaileva tutkimus voisi olla tarpeen. Esimerkiksi postoperatiivisessa kivun hoidossa käytetyn oksikodoni-naloksoni yhdistelmävalmisteen ja tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteen tehokkuuden ja haittavaikutusten eroja ei ole tietojeni mukaan testattu kliinisessä kokeessa.

Kirjallisuuskatsauksessani pyrin pienentämään valikoitumisharhaa huomioimalla paitsi onnistunutta näyttöä saaneet tutkimukset myös hypoteesille vastakkaiset löydökset. Katsauksessani arvioin lähteiden vaikuttavuutta Web of Science -tietokannan avulla ja valitsin kirjallisuudeksi ainoastaan vertaisarvioituja ja tunnetuissa tieteellisissä lehdissä julkaistuja artikkeleita. Artikkelien lisäksi käytin Duodecimin oppimateriaaleja, jotka perustavat tieteelliseen näyttöön. Valitsin katsauksen materiaaliksi mahdollisimman tuoreita julkaisuja, mutta en poissulkenut paljon viitattuja ja merkittäviä vanhempia artikkeleja. Opinnäytetyössäni arvioin julkaisujen luotettavuutta myös lukemalla kriittisesti käytettyjen menetelmien vaikuttavuutta tutkimustulosten saavuttamisessa sekä arvioin tutkimusryhmien sopivuutta.

Yksi kirjallisuuskatsauksen tavoitteista oli lisätä pohjatietoa tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteesta syksyllä aloitettavaa tutkimusta varten. Tutkimuskysymyksemme on kirjallisuuskatsauksen perusteella aiheellinen, sillä tietojeni mukaan tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmistetta ei ole aiemmin tutkittu suomalaisilla potilailla, eikä tramadoli-parasetamoli yhdistelmävalmisteen tehokkuutta ja turvallisuutta ole aiemmin selvitetty selkärankaleikkauksen jälkeisen kivun hoidossa.

5.2 Kokeellinen osa

Opinnäytetyön kokeellisessa osassa tavoitteeni oli oppia kliinisen lääketutkimuksen lupahakuprosessin vaiheet. Kliinisen lääketutkimuksen tekeminen vaatii paljon työtunteja ja pelkästään suunnittelu- ja lupahakuvaiheessa. Ensimmäistä kertaa lääketutkimusta tekevä- nä tutkijana, lupahakuprosessin laajuus oli yllättävä. Lupahakuprosessissa on järjestelmänä hyötyjä, haittoja ja kehitettäviä kohtia. Hyvänä puolena monivaiheinen hakuprosessi pakottaa tutkijan miettimään tutkimuksen yksityiskohdat tarkkaan, mikä parantaa tutkimuksen laatua ja minimoi sekoittavia tekijöitä. Tieteen kehittymisen ja tutkimuksen eettisyyden kannalta on parempi tehdä vähemmän, mutta huolella suunniteltuja tutkimuksia, jolloin tulos on paremmin yleistettävää. Tutkimussuunnitelmaa tehdessä ja erityisesti eettistä lau-

suntoa hakiessa tutkimusta täytyy eettisesti pohtia. Tämä luo turvaa potilasturvallisuudelle, kun tutkimukset noudattavat Helsingin julistuksen ohjeita ja potilaalle aiheutuvat haitat minimoidaan⁸⁹.

Lupakäytännössä ilmoitus tutkimuksesta täytyy tehdä EudraCT -tietokantaan ja ilmoitusta suositellaan ClinicalTrials.gov- tai vastaavaan tietokantaan. Rekisterien ylläpitäminen on järkevää, sillä järjestelmän avulla voidaan välttää tahatonta samanlaisten tutkimusten päällekkäisyyttä, ja todennäköisyys tutkimushypoteesin ja tulosmuuttujien muuttamiseen tulosten valmistuttua vähenee. Toisaalta kiinnostus kliinisen tutkimuksen tekemiseen mahdollisesti lisääntyisi, jos lupien hakemiseen kuluisi vähemmän työtunteja. Tiede kehittyy tutkimalla ja on harmillista, että tutkijoilta kuluu runsaasti aikaa pelkästään esivalmisteluihin.

Uuden EU -asetuksen myötä lupahakuprosessiin tuleva käsittelyaikojen nopeuttaminen ja yhteinen EU -portaali pyrkii uudistamaan käytäntöjä. Hakuprosessin uudistaminen vaikuttaa järkevältä. Tehdessämme EudraCT:tä ongelmia tuli XML-tiedostomuodon tallentamisessa, Internet-sivun toimimisessa ja 60 vuorokauden käsittelyaika oli pitkä. Täytin lomakkeen kirjallisten ohjeiden ja kokeneemman tutkijan avustuksella, mutta osa kysymyksistä oli tuesta huolimatta vaikeatulkintaisia. Uuden EU -asetuksen tarkoituksena on edelleen varmistaa potilasturvallisuus, mutta toteutuessaan tutkijoiden tekemän lupahakutyön kevennys säästää tutkijoiden työaakkaa ja mahdollisesti kannustaa lääkäreitä tekemään enemmän kliinistä lääketutkimusta. Myös kliinisen tutkimuksen lisääntyminen on hyöty potilasturvallisuudelle, sillä valmisteiden tutkiminen ja tulosten raportointi lisää tietoa mahdollistaen turvallisimmat ja tehokkaimmat hoitokäytännöt.

KIRJALLISUUS

1. Basbaum A, Bautista D, Scherrer G, Julius D: Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; 139: 267–284
2. Julius D, Basbaum A: Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203–210
3. Kalso E: Miksi kipu pitkittyy ja voiko sitä ehkäistä? *Lääkärilehti* 2018; 18(73): 1119–1124
4. Turunen J, Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R: How do people ease their pain? A population-based study. *The Journal of Pain* 2004; 9(5): 498–504
5. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumpusalo A, Kauhanen J, Viinamäki H, Halonen P, Takala J: Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain* 2001; 89: 175–180
6. Heiskanen T: Nosiseptiivinen kipu ja sen hoito. Kirjassa: toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K, Ruokonen E: *Anestesiologia ja tehohoito*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014 s.909–916
7. Caterina M, Leffler A, Malmberg A, Martin W, Trafton J, Petersen-Zeitk K, Kolzenburg M, Basbaum A, Julius D: Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306–313
8. Schwarz M, Namer B, Reeh P, Fischer M: TRPA1 and TRPV1 antagonists do not inhibit acidosis-induced pain. *The Journal of Pain* 2017; 5(15): 526–534
9. Pergolizzi J.V, Taylor R, LeQuang J.-A., Raffa R.B: The role and mechanism of action of menthol in topical analgesic products. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2018; 43: 313–319
10. Zhao Z-Q, Chiechio S, Sun Y-G, Zhang K-H, Zhao C-S, Scott M, Johnson R, Deneris E, Renner K, Gereau IV R, Chen Z-F: Mice lacking central serotonergic neurons show enhanced inflammatory pain and an impaired analgesic response to antidepressant drugs. *The Journal of Neuroscience* 2007; 27(22): 6045–6053
11. De Felipe C, Herrero J, O'Brien J, Palmer J, Doyle C, Smith A, Laird J, Belmonte C, Cervero F, Hunt S: Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 1998; (392): 394–397
12. Finnerup N, Sindrup S, Jensen T: The evidence of pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573–581

13. Baron R, Binder A, Wasner G: Neuropathic pain diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Lancet Neurology* 2010; 9: 807–819
14. Haapaniemi E, Hotta J, Harno H: Monimuotoisen alueellisen kipuoireyhtymän synty-mekanismit. *Lääkärilehti* 2018; 18(73): 1131–1136
15. Baron R, Binder A, Wasner G: Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurology* 2010; 9: 807–819
16. Koltzenburg M: Neural mechanisms of cutaneous nociceptive pain. *The Clinical Journal of Pain* 2000; 16: 131–138
17. Dirks J, Møiniche S, Hilsted K-L, Dahl J: Mechanisms of postoperative pain: Clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology* 2002; 97: 1591–1596
18. Wu C, Raja S: Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 2011; 377: 2215–2225
19. Turunen J, Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R: Frequent analgesic use at popula-tion level: Prevalence and patterns of use. *Pain* 2005; 115: 374–381
20. Hagelberg N, Ruokonieni P, Elonen E, Lahtela J, Lauhio A, Leinonen E, Paile-Hyvärinen M, Puhakka J, Ruuskanen J: Kivun järkevä lääkehoito. *Lääkärilehti* 2017; 47(72): 2760–2762
21. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M: Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323–331
22. Ko SH, Kwon HS, Yu JM, Baik SH, Park IB, Lee JH, Ko KS, Noh JH, Kim DS, Kim CH, Mok JO, Park TS, Son HS, Cha BY: Comparison of the efficacy and safety of tra-madol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful dia-betic neuropathy. *Diabetic Medicine* 2010; 27(9): 1033–1040
23. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, Rosenthal NR; CAPSS-237 Study Group: Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23(1): 147–161
24. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N: Tramadol and acetaminophen combi-nation tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Medicine* 2003; 114(7): 537–45
25. Wick E, Grant M, Wu C: Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: A Review. *JAMA Surgery* 2017; 7(152): 691–697

26. Kokki M, Väliälä P, Kuusisto M, Ranta VP, Raatikainen K, Hautajärvi H, Kokki H: Central nervous system penetration of oxycodone after intravenous and epidural administration. *British Journal of Anaesthesiology*. 2014; 112: 133-140
27. Piirainen P, Kokki H, Hautajärvi H, Ranta VP, Kokki M: The analgesic efficacy and pharmacokinetics of epidural oxycodone after gynaecologic laparotomy - a randomised, double-blind, double-dummy comparison with intravenous administration. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018 doi: 10.1111/bcp.13643. [Epub ahead of print]
28. Purdy M, Kinnunen M, Kokki M, Anttila M, Eskelinen M, Hautajärvi H, Lehtonen M, Kokki H: A prospective, randomized, open label, controlled study investigating the efficiency and safety of 3 different methods of rectus sheath block analgesia following midline laparotomy. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(7)(e9968)
29. Lamplot J, Wagner E, Manning D: Multimodal pain management in total knee arthroplasty a prospective randomized controlled trial. *The Journal of Arthroplasty* 2014; 29: 329–334
30. Memtsoudis S, Poeran J, Zubizarreta N, Cozowicz C, Mörwald E, Mariano E, Mazumdar M: Association of multimodal pain management strategies with perioperative outcomes and resource utilization. *Anesthesiology* 2018; 128: 891–902
31. Chia Y-Y, Liu K, Liu Y-C, Chang H-C, Wong C-S: Regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesthesia and Analgesia* 1998; 86: 1245–1249
32. <http://spc.nam.fi/indox/english/html/nam/humspc/8/15500218.pdf>
33. Miotto K, Cho A, Khalil M, Blanco K, Sasaki J, Rawson R: Trends in tramadol: pharmacology, metabolism and misuse. *Anesthesia and Analgesia* 2017; 1(124): 44–51
34. Scott L, Perry C: Tramadol: A Review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000; 60 (1): 139–176
35. Raffa R, Friderichs E, Reimann W, Shank R, Codd E, Vaught J: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an ‘atypical’ opioid analgesic. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; 1(260): 275–285
36. Driessen B, Reimann W, Giertz H: Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. *British Journal of Pharmacology* 1993; 108: 806–811
37. De Witte J, Schoenmaekers B, Sessler D, Deloof T: The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesthesia and Analgesia* 2011; 92: 1319–1321

38. Stamer U, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, Stuber F: Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105; 231–238
39. Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoeft A, Stuber F: Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2007; 1(82): 41–47
40. Christoph T, Kögel B, Strassburger W Schug S.A: Tramadol has a Better Potency Ratio Relative to Morphine in Neuropathic than in Nociceptive Pain Models. *Drugs R D* 2007; 8(1): 51–57
41. Silvasti M, Svartling N, Pitkänen M, Rosenberg PH: Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction. *European Journal of Anaesthesiology* 2000; 17(7): 448–455
42. Silvasti M, Tarkkila P, Tuominen M, Svartling N, Rosenberg PH: Efficacy and side effects of tramadol versus oxycodone for patient-controlled analgesia after maxillofacial surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 1999; 16(12): 834–839
43. Ali M, Khan F.A: Comparison of analgesic effect of tramadol alone and a combination of tramadol and paracetamol in day-care laparoscopic surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2009; 26: 457–479
44. Perrot S, Krause D, Crozes P, Naïm C: Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37,5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: A multicenter, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clinical Therapeutics* 2006; 10(28): 1592–1606
45. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *Journal of Internal Medicine* 2006; 260: 76–87
46. Solomon D, Rassen J, Glynn R, Garneau K, Levin R, Lee J, Schneeweiss S: The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Archives of Internal Medicine* 2010; 170(22): 1979–1986
47. Twycross R, Pace V, Mihalyo M, Wilcock A. Acetaminophen (paracetamol). *Journal of Pain and Symptom Management*. 2013; 46(5):747–755
48. Hyllested M, Jones S, Pedersen J.L, Kehlet H: Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 88 (2): 199–214
49. Filitz J, Ihmsen H, Günther W, Tröster A, Schwilden H, Schüttler J, Koppert W. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain*. 2008; 136(3):262–270.

50. Kemppainen T, Tuomilehto H, Kokki H, Seppä J, Nuutinen J: Pain Treatment and Recovery After Endoscopic Sinus Surgery. *Laryngoscope* 2007; 117: 1434–1438
51. Klinger-Gratz P, Ralvenius W, Neumann E, Kato A, Nyilas R, Lele Z, Katona I, Zeilhofer H.U: Acetaminophen relieves inflammatory pain through CB₁ cannabinoid receptors in the rostral ventromedial medulla. *The Journal of Neuroscience* 2018; 38(2): 322–334
52. Pickering G, Loriot M, Libert F, Eschaliier A, Beaune P, Dubray C: Analgesic effect of acetaminophen in humans: First evidence of a central serotonergic mechanism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 79 (4): 371–378
53. Van Driest SL, Jooste EH, Shi Y, Choi L, Darghosian L, Hill KD, Smith AH, Kannankeril PJ, Roden DM, Ware LB: Association Between Early Postoperative Acetaminophen Exposure and Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery. *JAMA Pediatrics* 2018; 1;172(7): 655–663
54. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ: Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2018. doi: 10.1111/bcp.13656. [Epub ahead of print]
55. James L, Mayeux P, Hinson J: Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metabolism and Disposition* 2003; 12(31): 1499–1506
56. Salonen A, Silvola J, Kokki H: Does 1 or 2g paracetamol added to ketoprofen enhance analgesia in adult tonsillectomy patients? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2009; 53: 1200–1206
57. Chang A, Bijur P, Esses D, Barnaby D, Baer J: Effect of a single dose of oral opioid and non-opioid analgesics on acute extremity pain in the emergency department. *JAMA* 2017; 318(17): 1661–1667
58. Fricke J, Hewitt D, Jordan D, Fisher A, Rosenthal N: A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 2004; 109: 250–57
59. Altun D, Çınar Ö, Özker E, Türköz A: The effect of tramadol plus paracetamol on consumption of morphine after coronary artery bypass grafting. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2017; 36: 189–193
60. Rawal N, Macquaire V, Catalá, Berti M, Costa R, Wietlisbach M: Tramadol/paracetamol combination tablet for postoperative pain following ambulatory hand surgery: a double-blind, double-dummy, randomized, parallel-group trial. *Journal of Pain Research*. 2011; 4: 103–110

61. Mao J, Gold MS, Backonja M: Combination drug therapy for chronic pain: A call for more clinical studies. *The Journal of Pain* 2011; 2(12): 157–166
62. Ruoff G, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M: Tramadol/Acetaminophen Combination Tablets for the Treatment of Chronic Lower Back Pain: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Outpatient Study. *Clinical Therapeutics* 2003; 25:1123–1141
63. Silverfield J, Kamin M, Wu S-C, Rosenthal N: Tramadol/Acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: A multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clinical Therapeutics* 2002; 2(24): 282–297
64. Chang J.-K., Yu C.-T., Lee M.-Y., Yeo K, Chang I.-C., Tsou H.-K., C.-C. Wei J: Tramadol/acetaminophen combination as add-on therapy in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology* 2013; 32: 341–347
65. Pickering G, Estrade M, Dubray C: Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2005; 19: 707–711
66. Alaselkäkipu. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Fysioteriyhdistyksen asettama työryhmä Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu 6.4.2018). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
67. Hartvigsen J, Hancock M, Kongsted A, Genevay S, Hoy D, Karppinen J, Pransky G, Sieper J, Smeets R, Underwood M: What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 2018; Julkaistu E-tiedostona; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X)
68. Archer K, Devin C, Vanston S, Koyama T, Phillips S, George S, McGirt M, Spengler D, Aaronson O, Cheng J, Wegener S: Cognitive-behavioral-based physical therapy for patients with chronic pain undergoing lumbar spine surgery: A randomized controlled trial. *The Journal of Pain* 2016; 1(17): 76–89
69. Tilasto- ja indikaattoripankki Sotkanet.fi. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. Haettu Internetistä 12.6.2018. https://www.sotkanet.fi/sotkanet/fi/kaavio?indicator=s_YusNY1tzbWM4w3stYFEgA=®ion=s07MBAA=&year=sy4rty7Q0zUEAA==&gender=m;f;t&t=line
70. Oglesby M, Fineberg S, Patel A, Pelton M, Singh K: Epidemiological Trends in Cervical Spine Surgery for Degenerative Diseases Between 2002 and 2009. *The Spine* 2013; 14(38): 1226–1232

71. Brennan T.J: Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152: 33-40
72. Salomäki T, Laurila P: Leikkauksen jälkeinen kivun hoito. Kirjassa: toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K, Ruokonen E: *Anestesiologia ja Tehohoito*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014 s. 869–880
73. Wasan A, Davar G, Jamison R: The association between negative affect and opioid analgesia in patients with discogenic low back pain. *Pain* 2005; 117: 450–461
74. Burns JW, Bruehl S, France CR, Schuster E, Orlowska D, Buvanendran A, Chont M, Gupta RK: Psychosocial factors predict opioid analgesia through endogenous opioid function. *Pain*. 2017; 158(3): 391-399
75. Skolasky R, Riley III L, Maggard A, Wegener S: The relationship between pain and depressive symptoms after lumbar spine surgery. *Pain* 2012; 153: 2092–2096
76. Kokki M, Kuronen M, Naaranlahti T, Nyysönen T, Pikkarainen I, Savolainen S, Kokki H: Opioid-induced bowel dysfunction in patients undergoing spine surgery: comparison of oxycodone and oxycodone-naloxone treatment. *Advanced Therapy* 2017; 34: 236–251
77. Ohnmeiss D, Bodemer W, Zigler J: Effect of adverse events on low back surgery outcome. *The Spine* 2010; 7(35): 835–838
78. Archer K, Seebach C, Mathis S, Riley L, Wegener S: Early postoperative fear of movement predicts pain, disability and physical health six months after spinal surgery for degenerative conditions. *The Spine Journal* 2014; 14: 759–767
79. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen määräys 30.1.2012 (2/2012): Kliiniset lääketutkimukset s. 1-21
http://www.fimea.fi/documents/160140/764653/22302_Maarays_2-2012_kliiniset_laaketutkimukset.pdf/cbfb907e-52c9-4173-ad58-c84062377239
80. TUKIJA:n www-sivusto <http://tukija.fi/etusivu> 15.5.2018
81. ”Tutkimus”, Tampereen yliopiston www-sivusto <http://www2.uta.fi/tutkimus/tutkimuksen-etiikka> 5.8.2018
82. ”Tutkimus”, KYS:n www-sivusto <https://www.psshp.fi/tutkimus/tieteellinen-tutkimus> 15.5.2018
83. Fimean www-sivusto www.fimea.fi/ 15.5.2018
84. Scheinin H, Uusaro A: *Anestesiologian ja tehohoidon kliinisen tutkimuksen perusteita*. Kirjassa: toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K, Ruokonen E: *Anestesiologia ja tehohoito*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014 s. 43–54
85. EMA: EU Clinical Trials Register – FAQs Mar 2014
https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU_CTR_FAQ.pdf 15.5.2018

86. Halkoaho A, Ollikainen M: Tutkimuseettisen toimikunnan ohjeet tutkijoille s. 1-11
https://www.psshp.fi/documents/7796350/7885193/OHJE-2013-02616+TUTKIMUSEETTISEN+TOIMIKUNNAN+OHJEET+TUTKIJOILLE+232665_1_0.pdf/7c4f6d9c-a59c-4391-b087-cff2285ba9d8
87. Konttinen O, Närhi U: Kliinisten lääketutkimusten ennakoarviointi muuttuu. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 2017; 6(133): 607–613
88. Fimea raportit ”Edellisen vuoden lääkekulutus”
http://raportit.nam.fi/raportit/kulutus/ev_laakekulutus.htm 5.8.2018
89. Maailman lääkäriliiton Helsingin julistus. Suomen lääkäriliitto [päivitetty 6.3.2017].
<https://www.laakariliitto.fi/liitto/etiikka/helsingin-julistus/>