

Amitriptyliini koiran kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

ELK Heidi Nissinen

Eläinlääketieteellisen farmakologian- ja toksikologian oppiaine

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin Yliopisto 2018



Tiedekunta - Fakultet - Faculty		Osasto - Avdelning – Department	
Eläinlääketieteellinen		Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author			
ELK Heidi Nissinen			
Työn nimi - Arbetets titel - Title			
Amitriptyliini koiran kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa			
Oppiaine - Läroämne - Subject			
Eläinlääketieteellisen farmakologian- ja toksikologian oppiaine			
Työn laji - Arbetets art - Level	Aika - Datum - Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages	
Lisensiaatin tutkielma	4.5.2018	40	
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Eläinten kivun hallinta on eettisesti tärkeä osa eläinlääkärin jokapäiväistä työnkuva. Akuutti neuropaattinen kipu kroonistuu helposti, mikäli sen hoito on puutteellista. Pidempään jatkuessaan kipuratojen aktivaatio saa aikaa muutoksia hermostossa, jolloin aikaisessa vaiheessa tehdyllä diagnoosilla ja tehokkaalla kivun hallinnalla voidaan usein ehkäistä kivun kroonistuminen.</p> <p>Tässä lisensiaatin tutkielmassa selvitetään kirjallisuuskatsauksella kroonisen neuropaattisen kivun syntymekanismia ja patofysiologisia eroavaisuuksia muun tyyppisestä akuutista ja kroonisesta kivusta sekä neuropaattisen kivun esiintymistä erilaisissa sairaustiloissa koirilla. Keskeisimpänä tavoitteena on tarkastella kroonisen neuropaattisen kivun hoitomahdollisuuksia koirilla, keskittyen ihmisillä kivun hoidossa yleisesti käytettyyn trisykliseen masennuslääkkeeseen, amitriptyliiniin.</p> <p>Neuropaattisille kiputiloille on olemassa useita etiologioita, joista koirilla yleisimpiä ovat erilaiset traumat. Usein primaarista vammaa ei ole mahdollista paikantaa, jolloin kivun alkuperäinen aiheuttaja voi jäädä epäselväksi. Diagnoosi pohjautuu tällöin potilaan sairaushistoriaan, omistajan kertomukseen koiran oireista sekä eläinlääkärin tekemään kliiniseen tutkimukseen. Kroonisessa neuropaattisessa kivussa hoitovaste yleisimmin käytettyihin kipulääkkeisiin on usein huono. Tästä syystä kivun hoidossa turvaututaan yleensä useiden lääkeryhmien yhdistelmiin. Koirilla yleisimpiä kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa käytettyjä lääkkeitä ovat gabapentiini sekä trisyklinen masennuslääke amitriptyliini.</p> <p>Amitriptyliinin pääasiallisen kivunhallinnallisen vaikutusmekanismin uskotaan perustuvan serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estoon, mutta sillä on myös useita muita kroonisen kivun hallinnan kannalta olennaisia toimintamekanismeja. Se on yksi yleisimmistä kroonisen kivun hoitoon käytetyistä lääkkeitä ihmisillä ja sen käyttö on yleistynyt myös eläinpotilailla. Koirilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat tuoneet lisää tietoa amitriptyliinin käyttömahdollisuuksista, mutta tutkimustieto lääkkeen kliinisestä käytöstä ja tehosta koirien neuropaattisen kivun hoidossa on vielä erittäin vähäistä. Amiriptyliinillä on kuitenkin osoitettu olevan tehoa neuropaattisia komponentteja sisältävään krooniseen kipuun myös koirilla.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords			
koira, kipu, krooninen kipu, neuropaattinen kipu, kivun hoito, amitriptyliini			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited			
HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktör och ledare - Director and Supervisor(s)			
ELT Marja Raekallio, ELT Outi Vainio			

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
2 KIVUN FYSIOLOGIA JA PATOFYSIOLOGIA.....	3
2.1 Kivun syntymekanismit	3
2.2 Akuutti kipu ja kivun kroonistuminen.....	6
2.3 Krooninen neuropaattinen kipu.....	6
3 NEUROPAATTINEN KIPU KOIRILLA.....	9
3.1 Neuropaattisen kivun diagnosoiminen.....	9
3.2 Neuropaattisen kivun esiintyminen erilaisissa sairaustiloissa.....	10
4 KROONISEN NEUROPAATTISEN KIVUN HOITO.....	13
4.1 Kroonisen neuropaattisen kivun hoitomahdollisuudet	13
4.2. Gabapentiini ja pregabaliini	14
4.3 Antidepressantit	15
4.4 Opioidit.....	16
4.5 Tulehduskipulääkkeet (NSAID).....	17
4.6 Ei-lääkkeelliset kivun hoitomuodot.....	17
5 AMITRIPTYLIININ FARMAKOLOGIAA.....	19
5.1 Vaikutusmekanismit.....	19
5.1.1 Neuropaattisen kivun hoidossa.....	19
5.1.2 Psykkisten häiriöiden hoidossa ihmisillä	21
5.2 Farmakokinetiikka.....	22
5.3 Annos.....	24
5.4 Haittavaikutukset ja vasta-aiheet.....	26
5.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa	27
6 AMITRIPTYLIININ KÄYTTÖ KOIRILLA	29
6.1 Neuropaattisen kivun hoidossa.....	29
6.2 Käytöshäiriöiden hoidossa.....	30
7 POHDINTA.....	31
LÄHTEET	34

1 JOHDANTO

Kivun fysiologiaa ja patofysiologiaa on tutkittu paljon ja kivun syntyprosessi on suuriltaan osin hyvin tunnettu. Akuutin kivun tärkeimpänä tarkoituksena on suojata ja varoittaa mahdollisesta kudosaivuriosta. Kipu voidaan jakaa karkeasti kahteen tyyppiin; nosiseptiseen ja neurogeeniseen kipuun, jotka jaetaan edelleen eri alalajeihin muun muassa sen perusteella, minkä tyyppisestä kivusta on kysymys ja mistä elimistön osasta kipuaistimus on peräisin (Gaynor ja Muir III 2009, Sjaastad ym. 2010). Krooninen kipu eroaa akuutista kivusta siinä, että sen voimakkuudella ja kestolla ei ole samanlaista korrelaatiota kudosaivuri tai hermovaurion laajuuteen ja paranemisaikaan (Greene 2010). Kroonistuessaan kipu ei näin palvele enää kivun alkuperäistä fysiologista tarkoitusta (Merskey ja Bogduk 1994). Neuropaattinen kipu on tyypillisimmin kroonista ja siihen liittyviä erikoispiirteitä ovat allodynia, dysestesia ja hyperalgesia (Woolf ja Salter 2000, Rusbridge ja Jeffery 2008).

Neuropaattisen kivun diagnosoiminen eläinpotilailla on haasteellista (Greene 2010, Grubb 2010). Usein primaarista vammaa ei ole mahdollista paikantaa, joten kivun alkuperäinen aiheuttaja jää epäselväksi. Tällöin diagnoosi perustuu aikaisempiin löydöksiin, omistajan kertomukseen koiran oireista sekä eläinlääkärin tekemään kliiniseen tutkimukseen (Grubb 2010). Neuropaattisille kiputiloille on olemassa useita etiologioita, joista koirilla yleisimpiä ovat erilaiset traumat (Mathews 2008).

Neuropaattisen kivun patofysiologia on monimutkainen ja tästä syystä kivun hoidossa turvaututaan yleensä useiden lääkeryhmien yhdistelmiin (Wiese ym. 2005, O'Connor ja Dworkin 2009). Yleisimpiä kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa koirilla käytettyjä lääkkeitä ovat alun perin antiepileptiseksi lääkkeeksi suunniteltu gabapentiini sekä trisyklinen masennuslääke amitriptyliini (Mathews 2008).

Amitriptyliinin pääasiallisen kivunhallinnallisen toimintamekanismin uskotaan perustuvan serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estoon, mutta sillä on myös useita muita kroonisen kivun hallinnan kannalta olennaisia toimintamekanismeja. (Norkus ym. 2015). Se on yksi yleisimmistä kroonisen kivun hoitoon käytetyistä lääkkeistä ihmisillä ja sen käyttö on yleistynyt myös eläinpotilailla (Mathews 2008, Attal ja

Bouhassira 2015). Amitriptyliiniä käytetään koirilla lisäksi käytöshäiriöiden kuten eroahdistuksen tai yleistyneen ahdistuksen hoitoon (Takeuchi ym. 2000, Virga ym. 2001, Overall ja Dunham 2002). Ihmisille on hoitosuosituksia amitriptyliinin käytöstä kroonisen kivun hoidossa, joita on muokattu koirille sopiviksi (Grubb 2010). Koirilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat tuoneet lisätietoa lääkkeen käyttäytymisestä koirilla, mutta amitriptyliinin kliinisestä tehosta kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa on yhä erittäin vähän tutkimustietoa (Cashmore ym. 2009, Kukes ym. 2009, Norkus ym. 2015). Cashmore ym. (2009) pienen tapauselostuksen perusteella amitriptyliini näyttäisi tehoavan neuropaattisia komponentteja sisältävän kroonisen kivun hoidossa myös koirilla.

Kirjallisuuskatsauksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää kroonisen neuropaattisen kivun hoitomahdollisuuksia koirilla sekä miten trisyklinen masennuslääke, amitriptyliini, toimii osana neuropaattisen kivun hoitoa. Tavoitteena oli lisäksi kartoittaa, millaista tutkimusta amitriptyliinin kliinisestä käytöstä ja tehosta on tehty koirilla.

2 KIVUN FYSIOLOGIA JA PATOFYSIOLOGIA

2.1 Kivun syntymekanismit

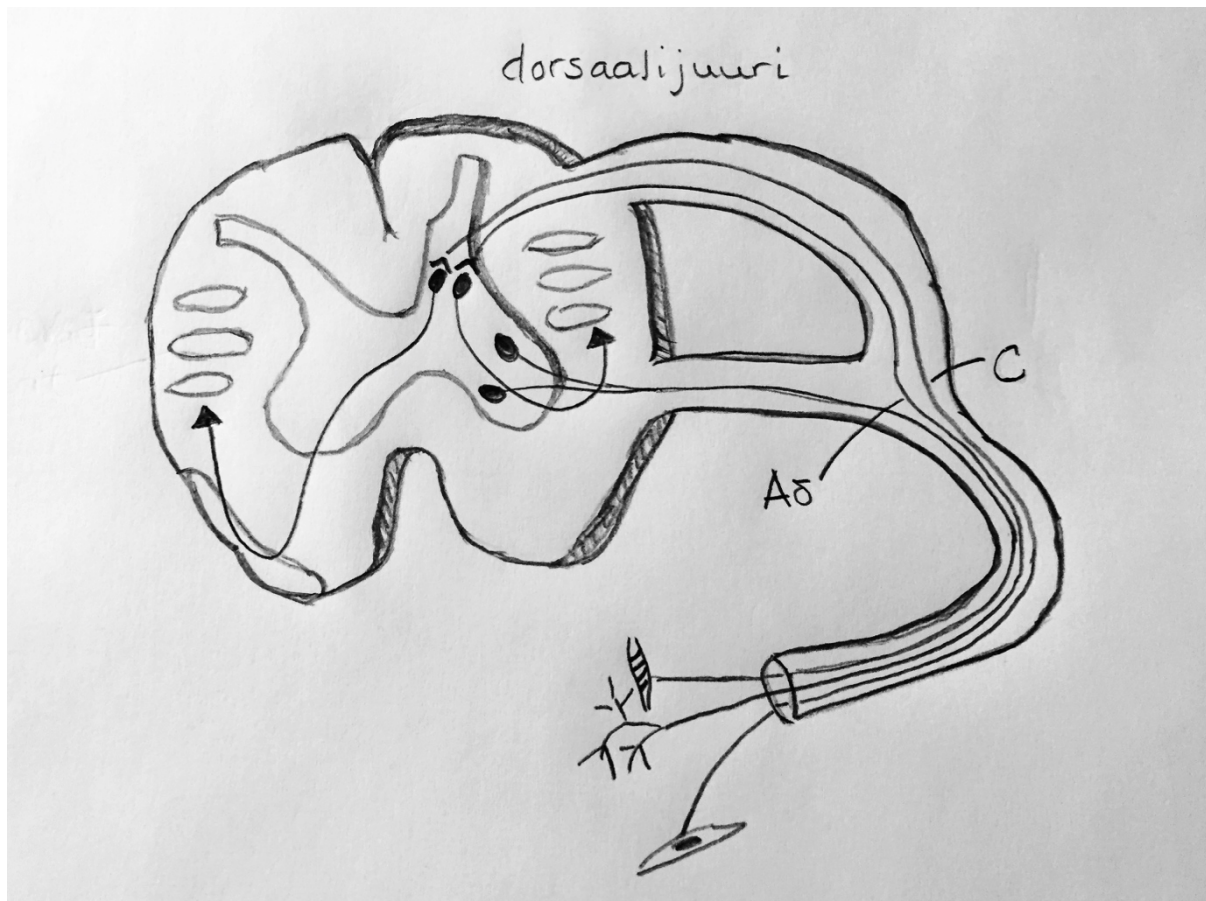
Kipu on sensorinen tuntemus, joka on usein yhdistettävissä kudosis- tai hermovaurioon (Gaynor ja Muir III 2009). Kivun tuntemuksen fysiologisenä tarkoituksena on varoittaa mahdollisesta kudosisvauriosta, ja subjektiiviseen kivun tuntemukseen vaikuttavat suuresti yksilön aikaisemmat kokemukset. Nosisseptiolla tarkoitetaan kipuaistimusta, joka voidaan käsitteellisesti erottaa kipukokemuksesta. Kipu voidaan jakaa karkeasti kahteen eri tyyppiin; nosisseptiseen ja neurogeeniseen kipuun. Nosisseptinen kipu voidaan jakaa edelleen somaattiseen ja viskeraaliseen kipuun. Somaattinen kipu on ihosta lähtöisin olevaa pinnallista kipua tai esimerkiksi luustolihaksista, luista, sidekudoksesta tai nivelistä peräisin olevaa syväkipua (Sjaastad ym. 2010). Viskeraalisella kivulla tarkoitetaan pääasiassa sisäelinperäistä kipua ja se on tyypillisesti diffuusia sekä yleensä huonosti paikannettavissa (Cervero ja Laird 1999). Neurogeenisen kivun tiedetään aiheutuvan aktiopotentiaaleista, ja se voi olla peräisin muualta kipuradan varrelta, eikä aktiopotentiaalin syntymiseen tarvita vapaita hermopäätteitä (Sjaastad ym. 2010).

Kehon eri osista tulevan sensorisen informaation tunnistukseen ja käsittelyyn osallistuvat useat aivojen alueet, jotka kommunikoivat keskenään interneuronien välityksellä. Ne saavat yhdessä aikaan vasteen, joka välitetään laskevia hermoratoja pitkin takaisin ääreishermostoon (Gaynor ja Muir III 2009). Kipu aktivoi sympaattista hermojärjestelmää ja aiheuttaa kehossa erilaisia vasteita kuten sydämen lyöntitiheyden lisääntymisen ja verenpaineen nousun. Katabolisten hormonien (ACTH, kortisoli, glukagoni, katekoliamiinit) erityis lisääntyy ja vastaavasti anabolisten hormonien erityis vähenee. Kivun tuntemuksella ja sen aiheuttamilla tunnereaktioilla on yhteys myös aivojen limbiseen järjestelmään. (Sjaastad ym. 2010). Kipuun reagoiminen ja kipuherkkyys vaihtelevat yksilöiden välillä. Kipukokemus voi olla tilanneriippuvaista ja siihen vaikuttavat huomattavasti yksilölliset tekijät ja aiemmat kokemukset (Reece 1997).

Nosiseptisessa kivussa mahdollisesti haitallinen ärsyke tunnistetaan vapaissa hermopäätteissä, jotka muuttavat ärsykkeen sähköisiksi signaaleiksi eli aktiopotentiaaleiksi (Gaynor ja Muir III 2009). Nämä nosiseptoreiksi kutsutut hermopäätteet ovat sensoristen hermojen reseptoreita, jotka aktivoituvat kivuliaasta ärsykkeestä (Sjaastad ym. 2010). Reseptorit voivat reagoida spesifisti kipuärsykkeisiin tai laajalti erilaisiin termalisiin, voimakkaisiin kemiallisiin sekä mekaanisiin ärsykkeisiin (Greene 2010). Ne aktivoituvat joko suoraan ärsykkeestä tai epäsuorasti ärsykkeen aikaansaaman kudostuhon vaikutuksesta vapautuvien kemiallisten aineiden kautta (Sjaastad ym. 2010).

Kivun tuntemuksen kannalta tärkeimpiä sensorisesta informaatiosta vastaavia hermosäikeitä ovat A δ - ja C-säikeet (kuva 1) (Gaynor ja Muir III 2009). Myelisoituneet A δ -säikeet vastaavat ensisijaisista kivun aistimuksista ja ne aktivoituvat mekaanisista ja termalisista ärsykkeistä (Mathews 2008). C-hermosäikeitä löytyy ihosta, luurankolihasista sekä nivelistä ja ne vastaavat hitaammin aistittavista kivun tuntemuksista, jotka seuraavat varhaista kivun aistimusta (Gaynor ja Muir III 2009). C-hermosäikeiden impulssin kuljetus on kohtalaisen hidasta, sillä niitä ympäröivät myeliinitupet ovat, joko heikosti kehittyneitä tai puuttuvat kokonaan (Sjaastad ym. 2010).

Kipusäikeiden neuronit sijaitsevat spinaaligangliossa selkäytimen dorsaalijuuressa (kuva 1) (Sjaastad ym. 2010). Hitaammin aistittavissa oleva nosiseptinen informaatio kuljetetaan C-hermosäikeitä pitkin selkäytimen dorsaalijuureen pääasiassa laminoihin I ja II, joista on yhteyksiä myös juuriganglion syvempiin kerroksiin (Todd 2002). Dorsaalijuurigangliossa tuotetaan monia entsyymejä ja hermovälittäjäaineita, jotka ovat tärkeitä signaalin välityksen ja hermosolujen hyvinvoinnin kannalta (Gaynor ja Muir III 2009). Näitä neuropeptidejä ovat muun muassa substanssi P, CGRP, endorfiini, neurokiniini, neurotensiini ja glutamaatti (Todd 2002, Gaynor ja Muir III 2009, Greene 2010).



Kuva 1. Afferentit sensoriset hermosäikeet kulkevat selkäytimen dorsaalijuuriganglioon. Tärkeimpiä sensorisesta informaatiosta vastaavia hermosäikeitä ovat myelisoituneet A δ - ja myeliinitupettomat C-säikeet (Audette ja Ryan 2004).

Selkäytimessä säikeet muodostavat synapseja aivorunkoon ja talamukseen johtaviin neuroneihin (Greene 2010, Sjaastad ym. 2010). Perifeeriset sensoriset hermoimpulssit muokkautuvat jo selkäytimen dorsaalisarven harmaassa aineessa (Gaynor ja Muir III 2009). Dorsaalisarvessa ja muualla kipuradan varrella sijaitsee neuroneita, jotka inhiboivat tai indusoivat hermovälittäjäaineiden vapautumista kipusäikeistä ja muokkaavat näin aivoihin menevää informaatiota. Talamuksesta kipurata jatkuu useille aivokuoren alueille, jotka ovat vastuussa kivun tietoisesta tuntemuksesta ja informaation lopullisesta käsittelystä (Sjaastad ym. 2010). Laskevat hermoradat kuljettavat aivojen muokkaaman informaation takaisin selkäyttimeen, josta impulssi jatkaa eteenpäin motorisia hermoratoja pitkin saaden aikaan toivotun vasteen (Gaynor ja Muir III 2009).

2.2 Akuutti kipu ja kivun kroonistuminen

Akuutin kivun tarkoituksena on suojata ja varoittaa mahdollisesta kudosisvauriosta (Sjaastad ym. 2010). Akuutin kivun tuntemus on psykofyysinen kokemus, jonka saa aikaan voimakas ärsyke, joka voi liittyä kudoksen tai perifeerisen hermon vaurioon. Kivun tuntemuksen tavoitteena on saada aikaan vaste, jolla keho pyrkii suojaamaan suuremmilta vaurioilta. Vasteena voi olla esimerkiksi ärsykkeen kohteena olevan kehon osan siirtäminen kauemmaksi ärsykkeen aiheuttajasta (Gaynor ja Muir III 2009).

Krooninen kipu voidaan kuvata poikkeavana somatosensorisena prosessina ääreis- tai keskushermostossa, joka eroaa kestoltaan vaurion normaalisti aikaan saamasta kestosta eli kestää yli kudoksen normaalin paranemisajan (Greene 2010). Krooninen kipu ei näin ollen palvele enää kivun alkuperäistä fysiologista tarkoitusta (Merskey ja Bogduk 1994). Kivun kroonistumiseen on ihmisillä huomattu olevan vaikutusta monilla osatekijöillä. Kroonisen kivun patofysiologiassa hermoston muokkautuvuus on suuressa roolissa (Woolf ja Salter 2000). Kipuratojen pidempään jatkunut aktivaatio saa aikaan degeneraatiota ja muutoksia synapseissa sekä hermoganglioissa, jotka osaltaan vaikuttavat kivun kroonistumiseen (Geber ym. 2009). Tästä syystä aikaisessa vaiheessa tehdyillä diagnoosilla ja tehokkaalla kivun hallinnalla on suuri merkitys akuutin kivun kroonistumisen estämisen kannalta (Hays ym. 2002). Parhaassa tapauksessa aikainen diagnoosiin pääseminen voi myös mahdollistaa primaarisen vamman korjauksen (Haanpää ym. 2009).

2.3 Krooninen neuropaattinen kipu

Krooninen kipu eroaa akuutista kivusta siinä, että sen voimakkuudella on vähemmän korrelaatiota kudosis- tai hermovaurion laajuuteen ja keston (Greene 2010). The International Association for the Study of Pain (IASP) määrittelee neuropaattisen kivun "kivuksi, joka on peräisin tai aiheutuu primaarisesta vammasta tai toimintahäiriöstä hermojärjestelmässä" (Merskey ja Bogduk 1994). Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) on sittemmin tarkentanut neuropaattisen kivun määritelmää "kivuksi, joka on suoraa seurausta vammasta tai sairaudesta, jolla on vaikutusta soma-

tosensoriseen järjestelmään” (Treede ym. 2008). Neuropaattinen kipu on useimmiten kroonista ja siihen liittyy allodyniam, dysestesiaa ja hyperalgesiaa eli lisääntynyttä tuntoherkkyyttä (Woolf ja Salter 2000, Rusbridge ja Jeffery 2008). Allodynialla tarkoitetaan tilaa, jossa normaalisti kivuttomat ärsykkeet aiheuttavat kipua (Mathews 2008). Dysestesiasissa tuntoaistimus voi olla niin sanotusti spontaani eli esiintyä joko ilman tuntoärsykettä tai saada aikaan epämiellyttävän tuntoaistimuksen normaalien ärsykkeiden seurauksena (Woolf ja Salter 2000, Rusbridge ja Jeffery 2008). Neuropaattinen kipu voi olla myös akuuttia, jolloin se usein liittyy traumaan, neoplasiaan tai leikkauksen jälkeiseen iatrogeeniseen vaurioon. Akuutissa neuropaattisessa kivussa on huomattava riski kivun kroonistumiseen (Mathews 2008).

Neuropaattisessa kivussa kipurata kulkee samalla tavalla kuin muissakin kivun aistimuksissa. Sensorinen informaatio kulkee ensin selkäytimen dorsaalisarveen, jossa sitä muokataan ennen tiedon kulkeutumista aivoihin käsiteltäväksi (Greene 2010). Selkäytimen dorsaalisarvessa C-hermosäikeet vapauttavat eksitatorisia hermovälittäjäaineita, substanssi P:tä ja glutamaattia, jotka aktivoivat NMDA-reseptoreita. NMDA-reseptoreiden vaikutuksesta kalsium pääsee virtaamaan solujen sisään. Tämä saa aikaan solun sisäisen signaalikaskadin aktivoitumisen, joka vahvistaa aivoihin menevää sensorista informaatiota. Tämä NMDA-reseptorivälitteinen polku vahvistaa C-hermosäikeiden välityksellä tulevien toistuvien ärsykkeiden välityksellä kiputuntemusta, jota kutsutaan niin sanotuksi wind up-ilmiöksi. Wind up-ilmiöllä on suuri merkitys kivun kroonistumisessa (Woolf ja Salter 2000).

Selkäytimen dorsaalisarvessa tiedon käsittelyyn osallistuvat myös monet muut tekijät, joilla on merkitystä kipuratojen tuoman informaation muokkauksessa. Selkäytimessä vapautuvia viestinnän säätelyyn osallistuvia inhibitorisia neurotransmittereita ovat gamma-aminovoihappo (GABA) sekä endogeeniset opioidit ja monoamiinit. Dorsaalisarvessa sijaitsevien natriumkanavien aktivoituminen lisää kipuhermon herkkyyttä. Selkäytimen dorsaalijuurigangliolla on näin ollen suuri rooli neuropaattiselle kivulle herkistymisessä. Näitä tekijöitä kontrolloimalla voidaan myös vaikuttaa kivun hallintaan (Dharmshaktu ym. 2012).

Neuropaattiseen kipuun voi liittyä myös tulehduksellisia ja immuunivälitteisiä komponentteja (Mathews 2008, Grubb 2010). Hermovaurion seurauksena vauriokohdas-

sa syntyy tulehdusvaste, joka voi olla osaltaan vastuussa neuropaattiseen kipuun liittyvästä tuntoherkkyyden lisääntymisestä. Mikroglia-solut vapauttavat aktivoituaan bioaktiivisia molekyylejä kuten sytokiineja, kemokiineja ja neurotrofisia tekijöitä, jotka lisäävät selkäydinhermojen herkkyyttä ja vahvistavat näin syntyviä aktiopotentiaaleja (Mathews 2008).

Seminowicz ym. (2009) huomasivat, että neuropaattisella kivulla on vaikutusta aivojen anatomiaan. Krooninen neuropaattinen kipu aiheutti rottamalleissa sensorisesta informaatiosta vastaavien aivoalueiden tilavuuden pienenemistä ja harmaan aineen tiheyden laskua (Seminowicz ym. 2009). Myös ihmisillä on useissa tutkimuksissa pystytty osoittamaan vastaavanlaisia muutoksia aivoissa ääreishermoston vaurioiden seurauksena. Amputaation jälkeisen kivun on muun muassa huomattu aiheuttavan uudelleen järjestäytymistä aivokuorella. Kivun voimakkuudella ja aivokuorella todettujen muutosten laajuuden välillä on todettu suora yhteys. Muutosten merkityksestä ei kuitenkaan ole olemassa paljon tietoa kivun hallinnan kannalta (Flor ym. 1995).

3 NEUROPAATTINEN KIPU KOIRILLA

3.1 Neuropaattisen kivun diagnosoiminen

Neuropaattisen kivun diagnosoiminen on lajista riippumatta usein haasteellista (Grubb 2010). Eläinpotilailla haasteet ovat moninkertaisia, sillä potilaat eivät osaa kuvailla kivun tuntemuksiaan verbaalisesti (Greene 2010). Silloin kun kyseessä on sairaustila, jossa on voitu todeta vamma tai toimintahäiriö jossain hermojärjestelmän osassa, voidaan olettaa kivun olevan neuropaattista tai sisältävän neuropaattisen komponentin (Dworkin 2009).

Ihmispotilaille on käytössä erilaisia suuntaa antavia tarkistuslistoja, joiden avulla hoitavan lääkärin on mahdollista tunnistaa neuropaattisen kivun esiintyminen. Diagnostisissa otetaan huomioon muun muassa potilaan historia, hermovaurion mahdollisuus kyseessä olevan sairaustilan yhteydessä sekä kivun arvioitavissa oleva luonne (Hays ym. 2002). Potilaat kokevat neuropaattisen kivun yleensä kokonaisvaltaiseksi ja sietämättömäksi ja voivat kuvata sitä polttavaksi, sykkiväksi tai pistäväksi. Kipu voi tuntua esimerkiksi kihelmöintinä tai sähköiskuina kehon eri osissa (Bridges ym. 2001, Haanpää ym. 2009). Myös allodynian tai hyperalgesian esiintyminen viittaa neuropaattiseen kipuun (Bridges ym. 2001, Hays ym. 2002).

Monissa tapauksissa kivun olemassaoloa arvioidaan eläimen sairaushistorian ja tunnettujen kipukäyttäytymismallien perusteella (Grubb 2010). Tutkiessaan kroonisen neuropaattisen kivun vaikutuksia aivoihin rottamallilla Seminowicz ym. (2009) huomasivat muutoksen rottien käytöksessä, jotka alkoivat viikkoja tai kuukausia kivuliaan vaurion jälkeen käyttäytyä normaalia hermostuneemmin. Akuutilla tai kroonisella kivulla on suora yhteys eläimen kokemaan stressiin. Kipu aiheuttaa stressiä, mikä saa aikaan fysiologisia ja käytöksellisiä muutoksia. Stressi vaikuttaa muun muassa autonomisen hermoston toimintaan aktivoimalla sympaattista hermostoa ja muuttamalla neuroendokriinistä aktivaatiota, jolloin esimerkiksi kortisolien tuotto lisääntyy. Kipua indikoivia tekijöitä koirilla ovat erilaiset käyttäytymisen muutokset kuten epäsosiaalisuus, hermostuneisuus, aggressio, suojeleva käyttäytyminen, haluttomuus liikkua tai

käydä makuulle sekä kuolaamisen tai nuolemisen lisääntyminen. Eläimellä voi myös esiintyä syömättömyyttä ja depressiota (Gaynor ja Muir III 2009).

Menchetti ym. (2017) huomasivat, että amputaation jälkeen tutkimukseen osallistuneilla koirilla esiintyi samankaltaista kipukäyttäytymistä. 23% nuoli ja 11% puri amputoidun raajan tynkää. Muita havaittuja käyttäytymismalleja olivat vinkuminen, äkillinen ulvahtelu, raajan tyngän raapiminen sekä aggressio ja epäsosiaalisuus toisia eläimiä tai ihmisiä kohtaan. 35%:lla koirista huomattiin myös lihasten nykimistä amputoidun raajan alueella.

Tapauksissa, joissa primaarista vammaa ei ole mahdollista paikantaa esimerkiksi kuvantamistutkimusten avulla, diagnoosi perustuu aikaisempiin löydöksiin, eläinlääkärin tekemään kliiniseen tutkimukseen ja omistajan kertomukseen eläimen oireista. Koska neuropaattisille kiputiloille on olemassa useita etiologioita, täytyy eläinlääkärin osata kysyä oikeat kysymykset (Grubb 2010). Kliinisessä tutkimuksessa tarkkaillaan eläimen käyttäytymistä ja liikkumista sekä pyritään palpaation tai manipulaation avulla paikantamaan kivulias alue (Gaynor ja Muir III 2009). Eläin ei kuitenkaan aina näytä kipua tutkimustilanteessa tai sitä voi olla hankala tunnistaa. Tällöin neuropaattisen kivun diagnoosiin päästään poissulku-diagnoosin avulla (Grubb 2010). Normaalisti kivun hoidossa käytetyt lääkkeet kuten tulehduskipulääkkeet (NSAID) ja opioidit eivät usein tehoa hyvin krooniseen neuropaattiseen kipuun (O'Connor ja Dworkin 2009, Grubb 2010). Mikäli potilas ei ole vastannut aikaisemmin kokeiltuihin kipulääkkeisiin, on mahdollista, että kyse on neuropaattisesta kivusta (Grubb 2010). Ihmisillä epäselvissä tapauksissa on kokeiltu poissulku-diagnoosin teossa laskimonsisäistä lidokaiini-infuusiota, jossa potilaat ovat saaneet joko lidokaiinia tai fysiologista suolaliuosta. Yli 50% lidokaiinia saaneista ja selvästi suurempi osa kuin verrokkiryhmän potilaista kuvailivat kivun helpottaneen lidokaiinin annostelun jälkeen (Hays ym. 2002).

3.2 Neuropaattisen kivun esiintyminen erilaisissa sairaustiloissa

Neuropaattisen kivun taustalla voi olla useita erilaisia etiologioita, mutta on myös paljon sairaustiloja, joista ei ole tarvittavaa tutkimustietoa neuropaattisen kivun osalta (Mathews 2008). Ihmisillä yleisimpiä neuropaattista kipua aiheuttavia sairaustiloja

ovat traumat ja leikkaushoito (Hays ym. 2002). Neuropaattista kipua on todettu esiintyvän myös infektioiden, metabolisten häiriöiden, kemoterapian, sädehoidon, neurotoksiinien, hermojen puristustilojen sekä kasvainsairauksien yhteydessä (Dworkin 2009). Usein neuropaattisen kivun taustalla ovat myös suoraan hermojärjestelmään liittyvät vammat tai sairaudet. Tällaisia ovat muun muassa trigeminaalinen ja postherpeettinen neuralgia, syringomyelia tai iskemian aiheuttamat hermostolliset vammat (Geber ym. 2009). Diabeettinen neuropatia on hyvin tunnettu neuropaattisen kivun aiheuttaja ihmisillä. Koirilla tavattu neuropatia on usein kuitenkin subkliinistä (Mathews 2008, Geber ym. 2009). Eläinten neuropaattisen kivun etiologiat eivät ole vielä yhtä hyvin tunnettuja, mutta suurimman osan edellä mainitusta voidaan katsoa pätevän myös eläimillä (Grubb 2010).

Kuten ihmisillä myös koirilla yksi yleisimmistä neuropaattisen kivun aiheuttajista on erilaiset traumat, jotka voivat olla niin tapaturmaisia kuin leikkaushoidosta johtuvia (Mathews 2008). Neuropaattista kipua on todettu esiintyvän esimerkiksi luunmurtumien sekä selkäyttimeen kohdistuvien traumojen yhteydessä (Grubb 2010). Iatrogeninen hermon puristustila on leikkaushoidosta johtuva komplikaatio, jota tavataan etenkin raajojen luunmurtumien leikkaushoidon yhteydessä (Mathews 2008). Muita eläimillä neuropaattista kipua todennäköisesti aiheuttavia sairaustiloja ovat myelopatiat, osteomyeliitti, diskospondyliitti, amputaatiot ja ääreis- ja keskushermoston kasvaimet, tulehdukselliset suolistosairaudet (IBD), pankreatiitti sekä diabetes mellitus (Mathews 2008, Grubb 2010).

Lumbosakraalialueen vauriot aiheuttavat neuropaattista kipua koirilla ja ne liittyvät usein lumbosakraalistennoosiin tai cauda equina-syndroomaan, joita tavataan etenkin suurilla koiraroduilla (Mathews 2008). Välilevytyrät ovat erittäin tavallisia neuropaattisen kivun aiheuttajia koirilla (Mathews 2008, Grubb 2010). Neuropaattista kipua esiintyy suurimmassa osassa kaulan alueen välilevytyristä, jotka voivat olla hyvinkin kivuliaita. Kipu ilmenee usein pään roikottamisena, heikkoutena ja haluttomuutena liikkua. Rinta- ja lannelangan alueen välilevytyrissä esiintyy kivun lisäksi usein myös halvausoireita takaraajojen alueella (Mathews 2008).

Sentraalinen eli keskushermostoperäinen neuropaattinen kipu on yleistä Chiari-malformaatioiden ja syringomyelien yhteydessä. Syringomyeliassa selkäyttimeen syn-

tyy nesteen täyttämä ontelo ja se on yleinen sairaus varsinkin Cavalier Kingcharlesinspanieleilla. Sairauden diagnosoimisessa käytetään hyväksi erilaisia kuvantamismenetelmiä kuten magneettikuvantamista (MRI). Syringomyelian yhteydessä esiintyvän neuropaattisen kivun on todettu liittyvän vaurioon selkäytimen dorsaalisarvessa. Sairaudesta kärsivät koirat eivät usein siedä kaulan alueen koskettamista ja koirilla esiintyy tyypillisesti pään ja hartian seudun toispuoleista rapsuttelua (Rusbridge ym. 2000). Rusbridge ym. (2007) tutkivat syringomyeliaan liittyvien muutosten laajuuden ja kivun esiintymisen välisestä korrelaatiota. Tutkimuksessa huomattiin, että selvää, todettavissa olevaa kipua esiintyi vain 35%:lla tutkituista koirista. Sairauteen usein yhdistettyä kaulan alueen raapimista esiintyi 27%:lla koirista. Nesteen täyttämän ontelon koolla ja kivun esiintymisen välillä todettiin kuitenkin suora yhteys (Rusbridge ym. 2000). Ihmisillä monenlaisten kipuoireiden liittyminen syringomyeliaan on vieläkin yleisempää. Noin 50-90% sairastuneista ihmisistä kärsii neuropaattisesta kivusta (Todor ym. 2000).

Menchetti ym. (2017) tutkivat raajan amputaation jälkeistä aavekipua ja sen esiintymistä ja yleisyyttä koirilla. Aavekipu on huonosti tunnettu ilmiö eläimillä, eikä aavekivun esiintyvyyttä ole aikaisemmin tutkittu koirilla. Tutkimus tehtiin omistajille lähetettävänä kyselytutkimuksena. Noin 14%:lla koirista esiintyi kipua 1-6 kuukautta leikkauksen jälkeen. Koirilla esiintyvän kipukäyttäytymisen perusteella omistajat tulkittivat, että kipu muuttui ennen amputaatiota olleesta jatkuvasta tai sahaavasta kivusta äkillisesti esiintyviksi kipupiikeiksi. Tämä tuki hypoteesia amputaation jälkeisen neuropaattisen kivun esiintymisestä koirilla (Menchetti ym. 2017).

4 KROONISEN NEUROPAATTISEN KIVUN HOITO

4.1 Kroonisen neuropaattisen kivun hoitomahdollisuudet

Neuropaattisen kivun patofysiologian monimutkaisuudesta johtuen kivun hoidossa turvaudutaan yleensä useiden lääkeryhmien yhdistelmiin (Wiese ym. 2005, O'Connor ja Dworkin 2009). Lääkkeet, joita käytetään ensisijaisina akuutin kivun hoidossa eivät yleensä sovi käytettäviksi kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa. Potilaat eivät usein vastaa tavallisimpiin kivunhoidossa käytettyihin lääkkeisiin kuten tulehduskipulääkkeisiin (NSAID) ja opioideihin. Nämä voivat kuitenkin soveltua käytettäviksi muun lääkehoidon ohessa (O'Connor ja Dworkin 2009, Grubb 2010).

Monista neuropaattisen kivun hoidossa ihmisillä käytetyistä kipulääkkeistä ei ole olemassa riittävää farmakokineettistä tietoa koirien osalta (Rusbridge ja Jeffery 2008). Eläinten hoitosuosituksen pohjana käytetään usein ihmisten kivunhoidossa käytössä olevia hoitosuosituksia (Grubb 2010). Neuropaattisen kivun moninaisten etiologioiden takia potilaat eivät tavallisesti vastaa vain yhteen kivun hoitomuotoon ja harvoin hoidolla päästään täydelliseen vasteeseen. Tämä voi johtua muun muassa kivun luonteen arvioinnin vaikeudesta, lääkkeen valinnasta tai riittämättömästä annoksesta (O'Connor ja Dworkin 2009). Parhaaseen lopputulokseen päästään suunnittelemalla kivun hoidossa käytettävät lääkeyhdistelmät yksilöllisesti kunkin potilaan tarpeiden mukaan. Tällöin joudutaan usein kokeilemaan erilaisia vaihtoehtoja ja vaihtamaan lääkitystä tarvittaessa (Cashmore ym. 2009).

The International Association for the Study of Pain (IASP) alaisuudessa toimiva Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) on julkaissut kliiniseen näyttöön perustuvia ohjeistuksia neuropaattisen kivun hoidosta ihmisillä. Ohjeistusten mukaan ensisijaisia lääkevaihtoehtoja neuropaattisen kivun hoidossa ovat kalsiumkanavia salpaavat gabapentiini ja pregabaliini sekä antidepressantit kuten vanhemmat trisykliset masennuslääkkeet sekä selektiiviset noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estäjät. Toissijaisina lääkkeinä käytetään opioideja. Kolmansina vaihtoehtoina ihmisillä tulevat muut antiepileptiset lääkkeet sekä antidepressantit (Dworkin ym. 2007). Hoitosuositukset eivät ota huomioon tulehduskipulääkkeitä (NSAID) tai ei-

lääkkeellisiä kivun hoitomuotoja, vaikka nämä voivat usein toimia tärkeänä osana kivun hoidollista suunnitelmaa (Grubb 2010).

4.2. Gabapentiini ja pregabaliini

Gabapentiini on ensisijaisia neuropaattisen kivun hoidossa käytettyjä lääkkeitä ihmisillä (Woolf ja Mannion 1999). Lääke kehitettiin alun perin antiepileptiseksi lääkkeeksi, mutta jälkeempään sillä huomattiin olevan vaikutusta myös neuropaattisen kivun hoidossa (Rosner ym 1996). Gabapentiini ehkäisee eksitatoristen hermovälittäjäaineiden, substanssi P:n ja glutamaatin, vapautumista selkäytimen dorsaalisarvessa (Rose 2002). NMDA-reseptorivälitteisellä polulla on tärkeä osuus neuropaattisen kivun vahvistumisen ja kivun kroonistumisen kannalta (Woolf ja Salter 2000).

Gabapentiini on laajalti käytetty kipulääke kroonisen kivun hoidossa eläimillä (Mathews 2008). Sen on kliinisesti todettu tehoavan hyvin myös neuropaattiseen kipuun, mikä todennäköisesti selittyy sen toimintamekanismin perusteella (Mathews 2008, Cashmore ym. 2009, Greene 2010). Gabapentiinia käytetään kroonisen kivun hoidossa usein toisen kipulääkkeen kuten tulehduskipulääkkeen (NSAID) tai opioidin kanssa, mutta tilanteissa, joissa kipu on saatu hyvin hallintaan tai se on luonteeltaan lievää, voidaan toisesta kipulääkkeestä luopua (Mathews 2008).

Gabapentiinin koirille suositellun annoksen vaihteluväli on laaja (5-30 mg/kg), mutta kliinisten tutkimusten ja kirjallisuuden perusteella suositellaan aloitusta 10-20 mg/kg annoksella suun kautta kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa (Mathews 2008, Cashmore ym. 2009, Plumb 2015). Kukanich ja Cohen (2011) gabapentiinin farmakokinetiikkaa käsittelevässä tutkimuksessa todetaan, että 8 tunnin välein annostelulla saavutetaan tasaisin terapeuttinen plasmakonsentraatio. Annosta voidaan nostaa vähitellen maksimiannokseen (50-60 mg/kg/vrk) asti, kunnes saavutetaan toivottu hoitovaste tai haittavaikutukset käyvät liian voimakkaiksi (Mathews 2008, Grubb 2010). Kroonisesta neuropaattisesta kivusta kärsivillä potilailla vaste saadaan yleensä vasta viikkojen tai kuukausien lääkehoidon jälkeen ja hoito on usein elinikäinen (Mathews 2008). Yleisimpinä haittavaikutuksina esiintyy sedaatiota, huonovointisuutta ja oksentelua (Greene 2010, Plumb 2015).

Pregabaliinin toiminta perustuu samaan mekanismiin kuin gabapentiinin ja sitä käytetään yleisesti neuropaattisen kivun hoidossa ihmisillä (O'Connor ja Dworkin 2009). Pregabaliinia ei ole raportoitu käytettävän neuropaattisen kivun hoidossa eläimillä, joka saattaa osittain johtua korkeista lääkekustannuksista (Grubb 2010, Moore 2016). Salazar ym. (2009) tekemässä farmakokineettisessä tutkimuksessa koirilla todetaan, että 4 mg/kg suun kautta kahdesti päivässä annettuna on mahdollista saavuttaa terapeutinen plasmakonsentraatio verrattuna ihmisillä tehtyihin tutkimuksiin.

4.3 Antidepressantit

Antidepressantit kuten vanhemmat trisykliset antidepressantit sekä selektiiviset noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estäjät ovat ensisijaisia lääkevaihtoehtoja neuropaattisen kivun hoidossa ihmisillä. Antidepressantit toimivat paitsi analgeetteina, lievittävät myös kroonisen kivun aikaan saamia psykologisia vaikutuksia (O'Connor ja Dworkin 2009). Lääkkeiden vaikutusmekanismit kivun hoidossa poikkeavat kuitenkin vastaavista mekanismeista masennuksen hoidossa. Analgeettinen tehokkuus ei aina vastaa lääkkeen masennusta lievittävää vaikutusta (Attal ja Bouhassira 2015). Antidepressanttien tehokkuus kivun hoidossa ei riipu siitä, onko potilas masentunut, mutta masennuslääkkeiden käyttö kroonisen kivun hoidossa voi olla erityisen käytännöllistä potilailla, joiden masennus on puutteellisesti hoidettu (Dworkin ym. 2007).

Antidepressanteilla on useita eri vaikutusmekanismeja analgesiassa lääkkeestä riippuen. Osa lääkkeistä estää serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa, jolloin näillä neurotransmittereilla on enemmän aikaa vaikuttaa elimistössä. Näihin luetaan muun muassa selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät eli SSRI-masennuslääkkeet (selective serotonin reuptake inhibitors) sekä osa trisyklisistä masennuslääkkeistä. SNRI-lääkkeet (selective serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors) estävät sekä serotoniinin että noradrenaliinin takaisinottoa (Dworkin ym. 2007). Trisyklisistä masennuslääkkeistä amitriptyliini toimii muun muassa serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjänä sekä NMDA-reseptorin antagonistina, mutta amitriptyliinillä on myös useita muita toimintamekanismeja analgesiassa (Wallace 2001). Amitriptyliinin

useat vaikutusmekanismit tekevät siitä tehokkaan lääkkeen neuropaattisen kivun hoidossa. Ihmisillä amitriptyliiniä käytetään useiden neuropaattisia komponentteja sisältävien kroonisten kiputilojen kuten fibromyalgian, migreenin ja päänsäryn hoidossa (Dharmshaktu ym. 2012).

Trisyklisten masennuslääkkeiden lisäksi neuropaattisen kivun hoidossa ihmisillä käytetään serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä duloksetiiniä ja venlafaksiiniä (Attal ja Bouhassira 2015). Eläinlääketieteessä antidepressantit lisätään yleensä osaksi kivun hoitoa, mikäli perinteisemmistä kivun hoitoon käytettävistä lääkkeistä ei ole ollut riittävästi apua analgesiassa. Yleisimmin käytössä olevia antidepressantteja ovat trisykliset masennuslääkkeet amitriptyliini sekä imipramiini (Mathews 2008).

Suomessa imipramiinille voi hakea koirille Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuselta potilaskohtaisen erityisluvan (Fimea 2018). Imipramiini ei ole kivun hoidossa yhtä yleisesti käytetty kuin amitriptyliini (Mathews 2008). Neuropaattisen kivun hoidossa imipramiinia suositellaan käytettäväksi koirilla oraalisesti 0,5-1 mg/kg annoksella 8 tunnin välein (Mathews 2008, Plumb 2015). Lääkettä käytetään koirilla myös käytöshäiriöiden, katapleksian ja inkontinenssin hoidossa. Annos vaihtelee käyttötarkoituksesta riippuen (Plumb 2015).

4.4 Opioidit

Ihmisillä toissijaisia neuropaattisen kivun hoidossa käytettyjä lääkeaineita ovat opioidit (O'Connor ja Dworkin 2009). Neuropaattinen kipu ei kuitenkaan usein vastaa hyvin opioidilääkitykseen (Woolf ja Mannion 1999). Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että kroonisen neuropaattisen kivun yhteydessä toimivia opioidi-reseptoreita ei NMDA-reseptoreiden aktivoitumisen takia ole toiminnassa yhtä paljon kuin muun tyyppisen kivun yhteydessä (Mizoguchi ym. 2009). Opioidit soveltuvat kuitenkin käytettäväksi yhdistelmänä toisen kipulääkkeen kanssa tilanteissa, joissa kipu on luonteeltaan voimakasta tai potilaalla esiintyy niin sanottua läpilyöntikipua, joka on yleistä etenkin syövän yhteydessä (Mathews 2008, Grubb 2010). Yleisimmin eläimillä käytettyjä suun kautta annosteltavia opioideja ovat tramadoli, kodeiini, oksikodoni sekä morfiini. Transdermaalisesti laastarina tai suonen sisäisesti annosteltuna fentanyl

on myös yksi eläimillä yleisimmin käytettyjä opioideja (Grubb 2010). Suomessa suun kautta annosteltavia opioideja voidaan kuitenkin käyttää rajoitetusti, sillä suurimman osan määrääminen tai luovuttaminen omistajan annettavaksi ei ole lainsäädännön puitteissa mahdollista (Huumausainelaki 373/2008).

4.5 Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Tulehduskipulääkkeet eivät yksinään ole tehokkaita neuropaattisen kivun hoidossa ihmisillä tai eläimillä, mutta niitä voidaan käyttää osana yhdistelmäterapiaa muiden lääkkeiden kanssa (Mathews 2008, Haanpää ym. 2009, O'Connor ja Dworkin 2009). Muun lääkehoidon ohessa käytettynä, tulehduskipulääkkeiden on osoitettu vähentävän kivun määrää myös neuropaattisesta kivusta kärsivillä eläimillä (Mathews 2008). Neuropaattiseen kipuun liittyy usein tulehduksellisia tai immuunivälitteisiä komponentteja, jolloin tulehduskipulääkkeet ja kortikosteroidit ovat osa kivun lääkkeellistä hoitoa. Tämä on tyypillistä esimerkiksi kasvainsairauksissa, tulehduksellisissa selkäydinsairauksissa ja traumaissa (Grubb 2010). Syklo-oksigenaasi 2 (COX-2) selektiivisten kipulääkkeiden on laboratorio-olosuhteissa osoitettu olevan hyödyllisiä aivoihin tai selkäyttimeen kohdistuneesta vammasta kärsivillä eläimillä (Strauss 2008).

4.6 Ei-lääkkeelliset kivun hoitomuodot

Neuropaattisen kivun hoidossa käytettäviä ei-lääkkeellisiä kivun hoitomuotoja ovat muun muassa akupunktio, fysioterapia, hieronta, lämpöhoidot ja hermojen sähköinen stimulaatio, joita käytetään usein terapiassa lääkehoidon rinnalla (Greene 2010, Grubb 2010).

Akupunktion on osoitettu olevan tehokas tietyn tyyppisen neuropaattisen kivun hoidossa ihmisillä (Audette ja Ryan 2004). Akupunktion teho perustuu siihen, että hoidossa keskushermoston tasolla vapautuu erilaisia neurotransmittereita kuten serotoniini ja endorfiini, jotka toimivat opioidien tavoin. Hoidolla on eläinmalleilla tehdyissä tutkimuksissa todettu olevan tehoa etenkin tulehduksellisten komponenttien aikaansaaman hyperalgesian säätelyssä (Lin ja Chen 2008). Akupunktion käyttö kivun hoidossa on yleistynyt paljon eläinlääketieteessä ja sen on huomattu tietyissä tilanteissa

olevan kliinisesti tehokasta myös neuropaattisen kivun hoidossa. Fysioterapiaa, hierontaa ja lämpöhoitoja käytetään myös osana yhdistelmäterapiaa, mutta ne voivat joissain tilanteissa saada aikaan tai pahentaa neuropaattiseen kipuun liittyvää allodyniam ja hyperalgesiam (Grubb 2010).

5 AMITRIPTYLIININ FARMAKOLOGIAA

5.1 Vaikutusmekanismit

5.1.1 Neuropaattisen kivun hoidossa

Amitriptyliini on trisyklinen antidepressantti, joka toimii analgeettina tehostamalla laskevien hermoratojen varrella sekä selkäytimessä tapahtuvia kipuimpulsseja inhiboivia vaikutuksia (Norkus ym. 2015). Selkäytimessä ja muualla kipuradan varrella sijaitsee neuroneita, jotka joko inhiboivat tai indusoivat monien hermovälittäjäaineiden vapautumista. Tällä on vaikutusta niin nousevien kuin laskevien hermoratojen varrella tapahtuvassa informaation muokkauksessa (Gaynor ja Muir III 2009, Sjaastad ym. 2010).

Amitriptyliinin pääasiallisen toimintamekanismin analgeettina uskotaan perustuvan serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estoon. Amitriptyliinillä on kuitenkin myös useita muita kroonisen kivun hallinnan kannalta olennaisia toimintamekanismeja (taulukko 1) (Norkus ym. 2015). Se toimii myös NMDA-reseptorin antagonistina eli salpaa NMDA-reseptoreiden toimintaa (Wallace 2001). NMDA-reseptoreilla on suuri merkitys neuropaattisen kivun vahvistumisen ja kivun kroonistumisen kannalta (Woolf ja Salter 2000).

Amitriptyliini aktivoi μ - ja δ -opioidi ja adenosini A1-reseptoreita, lisää GABA_B-reseptorin toimintaa sekä vaikuttaa natrium, kalsium ja kalium-kanaviin (Dharmshaktu ym. 2012, Norkus ym. 2015). Nämä osallistuvat kipuratojen tuoman informaation muokkaukseen ja niillä on tärkeä merkitys kipuhermojen herkkyyden kannalta (Dharmshaktu ym. 2012). Neuropaattiseen kipuun liittyy usein myös tulehduksellisia komponentteja. Tämä on tyypillistä muun muassa kasvainsairauksissa, tulehduksellisissa selkäydinsairauksissa ja traumoissa (Grubb 2010). Amitriptyliinin katsotaan toimivan myös anti-inflammatorisesti ehkäisemällä prostaglandiini E2:n ja TNF α tuotantoa (Dharmshaktu ym. 2012, Norkus ym. 2015).

Taulukko 1. Amitriptyliinin vaikutusmekanismit neuropaattisen kivun ja psyykkisten häiriöiden hoidossa (Wallace 2001, Dean 2012, Dharmshaktu ym. 2012, Norkus ym. 2015).

Neuropaattinen kipu	Psyykkiset häiriöt
Serotoniinin takaisinoton esto	Serotoniinin takaisinoton esto
Noradrenaliinin takaisinoton esto	Noradrenaliinin takaisinoton esto
NMDA-reseptorin toiminnan esto	
μ - ja δ - opioidi sekä adenosini A1-reseptoreiden aktivaatio	
GABA _B -reseptorin aktivaatio	
Natrium, kalsium ja kalium-kanavien toiminta	
Prostaglandiini E2:n ja TNF α tuotannon ehkäisy	

Noradrenaliinin takaisinoton inhibition on todettu olevan tärkeä osa masennuslääkkeiden analgesiavaikutuksia. Ihmisillä noradrenaliinin takaisinoton estäjien on raportoitu olevan muita antidepressantteja tehokkaampia kivun hallinnassa esimerkiksi kroonisen selkävun yhteydessä (Staiger ym. 2003). Elimistön noradrenaliinitason nostaminen lievittää neuropaattista kipua laskevan adrenergisen inhibition kautta (Esser ja Sawynok 1999). Hiroki ym. (2017) tutkivat amitriptyliinin vaikutusta neuropaattiseen kipuun noradrenaliinin takaisinoton inhibition kautta rottamalleilla. Tutkimuksessa amitriptyliinin todettiin vähentävän lisääntyntä hyperalgesiaa. Hoidon loputtua oireet kuitenkin palasivat alkuperäiselle tasolle.

Serotoniinin rooli neuropaattisen kivun hallinnassa on hieman monimutkaisempi. Serotoniinitasojen nousu voi lisätä nosiseptisia ärsykyitä perifeerisesti, mutta selkäyti-

men tasolla sillä on yleensä inhihoiva vaikutus riippuen siitä, mitkä reseptorit kivun aistimuksessa ovat aktiivisena (Esser ja Sawynok 1999).

Bomholt ym. (2005) selvittivät eläinmalleilla noradrenaliini- ja serotoniinitasoihin vaikuttavien antidepressanttien tehoa neuropaattisen kivun hoidossa. Amitriptyliinin todettiin vähentävän lisääntyntä mekaanista tuntoherkkyyttä. Sillä ei kuitenkaan ollut vaikutusta mekaaniseen allodyniaan. Esser ja Sawynok (1999) pääsivät rottamalleilla samankaltaiseen lopputulokseen: amitriptyliinillä ei ollut huomattavaa vaikutusta mekaaniseen allodyniaan, mutta se osoittautui toimivaksi termaalisen hyperalgesian lievityksessä.

Esser ja Sawynok (1999) päätyivät omien sekä aikaisempien saman suuntaisten tulosten perusteella olettamaan, että amitriptyliini on tehokas jonkin tyyppisen neuropaattisen kivun hoidossa. Sen ei ole kuitenkaan osoitettu lievittävän tehokkaasti neuropaattiseen kipuun liittyvää allodyniaa (Esser ja Sawynok 1999, Bomholt ym. 2005). Tämän on mahdollisesti ajateltu johtuvan siitä, että allodynia välittyy todennäköisimmin AMPA-reseptoreiden (1-amino-3-hydroksi-5-metyyli-iso-oksatsoli-4-propionaatti) kautta, kun taas hyperalgesialla on yhteys NMDA-reseptoreihin (Esser ja Sawynok 1999). Amitriptyliini salpaa NMDA-reseptoreiden toimintaa, mutta sillä ei todennäköisesti ole vaikutusmekanismia AMPA-reseptoriin (Esser ja Sawynok 1999, Wallace 2001). Toimintamekanismi ei kuitenkaan ole yksiselitteinen ja joissain tilanteissa NMDA antagonisteihin kuuluvien lääkkeiden on huomattu lievittävän myös allodyniaa hermovaurioiden yhteydessä (Chaplan ym. 1997).

Amitriptyliinin useiden eri vaikutusmekanismien katsotaan olevan eduksi ja lisäävän sen tehokkuutta neuropaattisen kivun hoidossa (Dharmshaktu ym. 2012). Vaikutusmekanismien moninaisuus voi kuitenkin vähentää lääkkeen siedettävyyttä suuremilla annoksilla ja lisätä sivuvaikutusten määrää (Esser ja Sawynok 1999).

5.1.2 Psykkisten häiriöiden hoidossa ihmisillä

Trisykliset antidepressantit ovat yksiä vanhimmista masennuslääkkeistä. Amitriptyliiniä on käytetty alun perin monien eri psykkisten häiriöiden kuten masennuksen, pakko-oireisen häiriön, paniikkioireiden, yleisen ahdistuneisuushäiriön, post-

traumaattisen stressin ja bulimian hoidossa. Trisyklisiä masennuslääkkeitä käytettiin ensisijaisina lääkkeinä masennuksen hoidossa selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien markkinoille tuloon saakka. SSRI-lääkkeillä on huomattavasti vähemmän sivuvaikutuksia trisyklisiin masennuslääkkeisiin verrattuna ja ne ovat osoittautuneet turvallisiksi ja tehokkaiksi erilaisten masennustilojen hoidossa. Nykyään amitriptyliinin käyttö muiden sairaustilojen hoidossa on yleistynyt huomattavasti, mutta sitä käytetään yhä myös tietyn tyyppisten masennustilojen hoidossa (Dean 2012).

Amitriptyliinin pääasiallisen toimintamekanismin psyykkisten häiriöiden hoidossa uskotaan perustuvan sen kykyyn vahvistaa sekä noradrenergisten että serotoninergisten hermosolupäätteiden toimintaa (taulukko 1) (Dean 2012). Amitriptyliini estää serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa, jolloin synapsirakoon jää enemmän neuroonia stimuloivia vapaita neurotransmittereita (Dean 2012, Norkus ym. 2015).

Monoamiinit, serotoniini, noradrenaliini ja dopamiini, ovat hermoston välittäjäaineita, joilla on vaikutusta hermosolujen ja hermoston toimintaan ja informaation kuljetukseen solujen välillä. Depression keskeisenä sairausmekanismina on pitkään pidetty niin sanottua monoamiinihypoteesia, jonka mukaan monoamiineihin liittyvällä hermovälityksen vajaatoiminnalla olisi keskeinen rooli masennuksen synnyssä (Ruhé ym. 2007, Melartin ja Isometsä 2009). Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estoon perustuvat masennuslääkkeet suurentavat monoamiinipitoisuuksia synapsiraioissa nopeasti (Norkus ym. 2015, Dean 2017). Lääkkeiden kliininen vaste on kuitenkin kohtalaisen hidas, joten myös monilla muilla tekijöillä on osuutta hoitovasteen synnyssä. Masennuksen yhteydessä potilailla esiintyy kuitenkin usein erilaisia serotonergisen hermovälityksen häiriöitä (Melartin ja Isometsä 2009).

5.2 Farmakokinetiikka

Amitriptyliini metaboloidaan elimistössä maksassa. Ihmisillä tämä tapahtuu pääosin CYP2C19 ja CYP2D6 välitteisesti. Vain pieni osa lääkkeestä erittyy muuttumattomana munuaisten kautta virtsaan (Dean 2012, Plumb 2015). Amitriptyliini sitoutuu plasman proteiineihin ja pääsee tehokkaasti keskushermostoon. Lääke erittyy koirilla myös maitoon korkeina konsentraatioina (Plumb 2015).

CYP2C19 välitteiset metaboliitit ovat elimistössä aktiivisia aineita, kuten nortriptyliini, joka on myös itsessään trisyklinen antidepressantti (Dean 2012, Norkus ym. 2015). Toisin kuin amitriptyliini, nortriptyliini estää tehokkaammin noradrenaliinin kuin serotoniinin takaisinottoa. CYP2D6 välitteinen reitti tuottaa vähemmän aktiivisia metaboliitteja, joten sillä ei ole yhtä suurta merkitystä amitriptyliinin toiminnan kannalta (Dean 2012). Koirilla metaboliasta huolehtii myös CYP2D15-entsyymi, joka vastaa aktiivisuudeltaan ihmisten CYP2D6 välitteistä reittiä. Lääkeainemetabolia ei näiltä osin ole yhtä hyvin tutkittua koirilla. On kuitenkin katsottu, että metabolian samankaltaisuuden vuoksi koiria voidaan käyttää malleina myös ihmisten CYP2C19 ja CYP2D6 välitteistä metaboliaa tutkittaessa (Kukes ym. 2009).

Ihmisillä CYP2C19 ja CYP2D6-entsyymien aktiivisuuksissa on suuria perinnöllisiä eroja, joten myös amitriptyliinin farmakokinetiikassa esiintyy huomattavia eroavaisuuksia yksilöiden välillä. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) on tehnyt ihmisille ohjeistuksen trisyklisen masennuslääkkeiden annostelusta perustuen CYP2C19 ja CYP2D6 genotyyppeihin (Dean 2012). Koska sekä amitriptyliini että nortriptyliini ovat farmakologisesti aktiivisia elimistössä, tulee tämä ottaa huomioon myös lääkkeen farmakokinetiikan kannalta (Dean 2012, Norkus ym. 2015).

Farmakokineettistä tietoa amitriptyliinin ja sen aktiivisen metaboliitin nortriptyliinin osalta on saatavilla vain vähän koirilla. Norkus ym. (2015) tutkivat amitriptyliinin ja nortriptyliinin farmakokinetiikkaa sekä oraalisen että suonensisäisen annostelun jälkeen terveillä englanninvinttikoirilla. Tutkimustuloksia verrattiin Kukes ym. (2009) aikaisempaan tutkimukseen, jossa tutkittiin ainoastaan amitriptyliinin farmakokinetiikkaa oraalisesti annosteltuna sekä ihmisillä että monirotoisilla koirilla. Amitriptyliini imeytyy nopeasti ruuansulatuskanavasta sekä parenteraalisesti injisoituna (Plumb 2015). Norkus ym. (2015) totesivat, että oraalisesti annosteltuna amitriptyliinin biologinen hyötyosuus oli vain noin 6% 4 mg/kg annoksella. Maksimaalinen plasmakonsentraatio (C_{max}) saavutettiin noin yhden tunnin jälkeen lääkkeen oraalista annostelusta, jolloin se oli koirilla keskimäärin 27,4 ng/ml. Oraalisesti annettu amitriptyliini poistui elimistöstä kohtalaisen nopeasti. Biologinen puoliintumisaika (T_{1/2}) oli noin 4,3 tuntia. Suonensisäisen annostelun jälkeen puoliintumisaika oli pidempi, noin 10 tuntia. 12 tunnin kuluttua oraalista annostelusta lääkkeen konsentraatio plasmassa oli enää noin 5 ng/ml (Norkus ym. 2015).

Plasmakonsentraatiossa havaittiin selvä ero Kukes ym. (2009) tutkimukseen, jossa C_{max} oli huomattavasti korkeampi. Kahden tunnin päästä oraalista annostelusta koirilla mitattiin 3,5 mg/kg kerta-annoksen jälkeen 135.2 ± 14.2 ja 101.0 ± 10.1 ng/ml plasmakonsentraatiot kahdella eri lääkevalmisteella. Suuret erot eri tutkimusten välillä saattavat johtua muun muassa rotujen välisistä eroista lääkkeen metaboliassa tai vuorovaikutuksesta ruuan kanssa (Norkus ym. 2015). Kukes ym. (2009) käyttivät tutkimuksessaan paastonneita monirotuisia koiria. Amitriptyliinin imeytymisessä ei ihmisillä ole kuitenkaan havaittu eroa ruuan kanssa, joten tämä saattaa olla lajityypillistä koiraeläimille (Norkus ym. 2015).

Nortriptyliini saavutti maksimaalisen plasmakonsentraationsa (C_{max}), 14,4 ng/ml, noin kaksi tuntia oraalisen annostelun jälkeen ja T_{1/2} oli noin 6,4 tuntia. Nortriptyliinin biologinen hyötyosuus oli 61%. Amitriptyliinin huomattavasti matalampi biologinen hyötyosuus voi johtua muun muassa puutteellisesta imeytymisestä ruuansulatuskanavan kautta tai lääkkeen metaboliasta inaktiivisiksi aineenvaihduntatuotteiksi (Norkus ym. 2015).

5.3 Annos

Amitriptyliinin suositeltu annos riippuu lääkkeen käyttötarkoituksesta. Amitriptyliiniä käytetään koirilla kroonisen neuropaattisen kivun lisäksi myös muun muassa käytöshäiriöiden kuten eroahdistuksen tai yleistyneen ahdistuksen hoitoon. Lääkkeen käyttötarkoituksiin kuuluvat lisäksi koirilla esimerkiksi voimakkaan kutinan (pruritus) hoito (Takeuchi ym. 2000, Virga ym. 2001, Overall ja Dunham 2002, Plumb 2015). Ihmisillä amitriptyliini on todettu toimivaksi myös muiden sairauksien hoidossa, etenkin silloin kun sairauteen on liittynyt ahdistuneisuutta (Faruqui 2017).

Amitriptyliinin neuropaattisen kivun hoidossa käytetty annos vaihtelee eri lähteiden perusteella 1-4 mg/kg välillä kerran tai kahdesti päivässä suun kautta (Mathews 2008, Grubb 2010, Norkus ym. 2015, Plumb 2015, Moore 2016). Vanhemmissa lähteissä neuropaattisen kivun hoitoon koirille suositeltu annos on melko matala, 1-2 mg/kg 12-24 tunnin välein (Mathews 2008, Grubb 2010). Norkus ym. (2015) totesivat, että amitriptyliini 4 mg/kg annoksella tuotti matalat amitriptyliinin ja nortriptyliinin

plasmakonsentraatiot, minkä perusteella tutkijat kyseenalaistivat vanhat annosteluohjeet. Uudempien lähteiden mukaan suositeltu annos neuropaattisen kivun hoidossa on korkeampi, 3-4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (Plumb 2015, Moore 2016). Pienen, kolmella erityyppisestä neuropaattisesta kivusta kärsivällä koiralla tehdyn, tapausselostuksen perusteella hyviin hoitotuloksiin päästiin kuitenkin jo 1-2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa annoksella (Cashmore ym. 2009).

Ihmisillä suositus on, että lääkitys aloitetaan pienellä annoksella ja nostetaan 3-7 vuorokauden välein, kunnes saavutetaan toivottu hoitovaste tai sivuvaikutukset käyvät liian voimakkaiksi (Dworkin ym. 2007, Attal ja Bouhassira 2015). Ihmisten suosituksia on muokattu myös eläinten hoitoon. Suositellaan, että myös eläimillä annostus aloitettaisiin matalalla annoksella ja nostettaisiin vähitellen, kunnes saavutetaan suositeltu maksimiannos (4 mg/kg q12h), hyvä kivunhallinta tai haittavaikutukset käyvät sietämättömiksi. Myös lääkehoidon lopetus tulisi tehdä asteittain. Virallisia suosituksia eläimille ei vähäisen tutkimustiedon takia kuitenkaan ole julkaistu (Grubb 2010, Plumb 2015).

Trisyklisten masennuslääkkeiden vaikutus ei ala välittömästi ja on todettu, että saattaa kestää kahdesta neljään viikkoon ennen kuin lääkkeen analgeettinen vaikutus alkaa näkyä. Eläimillä kliinistä vaikutusta on kuitenkin todettu jo 48 tunnin sisällä lääkkeen aloituksesta silloin, kun lääke on aloitettu osana yhdistelmähoitoa toisen lääkkeen kanssa (Mathews 2008). Cashmore ym. (2009) tapausselostuksessa omistajat olivat havainneet selvää paranemista koirien kliinisissä oireissa jo viikon sisällä lääkkeen aloituksesta. Lääkekokeilun kestoksi on sekä ihmisillä että eläimillä suositeltu vähintään 6-8 viikon jaksoa, josta ainakin kaksi viikkoa tarvittaessa lääkkeen siedetyllä maksimiannoksella (Dworkin ym. 2007, Grubb 2010). Cashmore ym. (2009) tapausselostuksessa kahdella tutkituista koirista oireet katosivat lähes täysin kuukauden amitriptyliinihoidon jälkeen. Oireet kuitenkin palasivat nopeasti omistajien jätettyä hoidon kesken lääkekokeilun aikana, jonka jälkeen hoitoa jatkettiin onnistuneesti.

Suosittelut annokset muihin käyttötarkoituksiin vaihtelevat suuresti eri lähteissä. Eroahdistuksen tai yleistyneen ahdistuksen hoitoon suositeltu annos on 1-4 mg/kg 12 tunnin välein annosteltuna (Takeuchi ym. 2000, Plumb 2015). Kuten neuropaattisen

kivun hoidossa, lääkitys tulisi aloittaa matalammalla (1-2 mg/kg q12h) annoksella ja jatkaa tällä kahden viikon ajan, jonka jälkeen annosta on mahdollista nostaa vaiheittain (1 mg/kg) maksimiannokseen (4 mg/kg q12h) asti, jos tämä on hoidon kannalta tarpeellista. Myös käytöshäiriöiden hoidossa lääkkeen lopetus on hyvä tehdä vähitellen, mikäli vastetta ei hoidon aikana havaita (Plumb 2015).

5.4 Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

Amitriptyliini vaikuttaa elimistössä useiden eri vaikutusmekanismien kautta, minkä ajatellaan lisäävän myös sivuvaikutusten määrää (Esser ja Sawynok 1999). Amitriptyliinillä on vaikutusta muun muassa histamiini (H1), alfa-adrenergisiin sekä muskariinireseptoreihin, jotka selittävät suuren osan lääkkeen sivuvaikutuksista (Dean 2012). Ihmisillä amitriptyliinin tyypillisimpiä sivuvaikutuksia ovat sedaatio sekä antikolinergiset haittavaikutukset kuten suun kuivuminen, ummetus, virtsaamisvaikeus sekä näön hämärtyminen (Dworkin ym. 2007, Dean 2012). Se voi aiheuttaa muutoksia myös sydän- ja verenkiertoelimistön toiminnassa, joten sen käytössä suositellaan erityistä varovaisuutta iäkkäillä ihmisillä ja potilailla, joiden suvussa esiintyy sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksia (Dworkin ym. 2007).

Antikolinergisiä haittavaikutuksia kuten ummetusta ja virtsaamisvaikeuksia on raportoitu esiintyvän lääkkeen käytön yhteydessä myös eläimillä, mutta tällä hetkellä käytössä olevilla annoksilla ne ovat harvinaisempia kuin ihmisillä (Grubb 2010, Plumb 2015). Koirilla tyypillisimpiä sivuvaikutuksia ovat sedaatio, ataksia, satunnainen oksentelu, kiihtyneisyys, anoreksia ja ripuli (Grubb 2010, Norkus ym. 2015, Plumb 2015). Eläimillä on joissain tapauksissa todettu myös harvinaisempia vakavia haittavaikutuksia kuten sydämen sähkönjohtavuuden häiriöitä sekä muutoksia hematologiassa ja endokriinisen järjestelmän toiminnassa (Plumb 2015).

Norkus ym. (2015) koirilla tekemän farmakokineettisen tutkimuksen perusteella 4 mg/kg oraalisesti annosteltuna amitriptyliini oli hyvin siedetty eikä selviä haittavaikutuksia havaittu tutkimuksen aikana. Suonensisäisesti samalla annoksella amitriptyliini aiheutti koirilla vähäistä tai kohtalaista sedaatiota, ataksiaa, ohimenevää takykardiaa, polyfagiaa sekä oksentelua. Fukushima ym. (2009) tutkivat amitriptyliinin vaikutuksia

ja mahdollista käyttöä anestesiassa koirilla intraspinaalisesti annosteltuna matalilla konsentraatioilla. He totesivat, ettei amitriptyliini ole turvallinen käytettäväksi neuraksiaalisessa anestesiassa voimakkaiden sivuvaikutusten ja lääkkeen aiheuttamien keskushermostomuutosten takia.

Amitriptyliinin vasta-aiheet ovat eläimillä pääosin samat kuin ihmisillä (Dworkin ym. 2007, Plumb 2015). Sitä ei suositella käytettävän eläimillä, joilla on havaittu herkkyyttä toiselle trisykliselle antidepressantille. Erityistä varovaisuutta suositellaan myös lääkkeen käytössä potilailla, joilla on taipumusta epileptisiin kohtauksiin, sillä amitriptyliini saattaa alentaa kohtauskynnystä. Amitriptyliiniä tulisi myös käyttää harkiten eläimillä, joilla on todettu maksan- tai kilpirauhasen toimintahäiriö, kuivasilmäisyys, glaukooma, diabetes, sydämen rytmihäiriötä tai lisämunuaisen kasvainsairaus (Plumb 2015).

5.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa

Trisyklisillä antidepressanteilla on raportoitu paljon yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa (Plumb 2015, Pharmaca Fennica 2018). Raportoidut yhteisvaikutukset koskevat pääosin ihmisiä, mutta ovat osin yleistettävissä ja merkityksellisiä myös eläinpotilaiden kohdalla (Plumb 2015).

Trisykliset masennuslääkkeet voimistavat muiden antikolinergisten lääkkeiden vaikutuksia, josta voi aiheutua lisääntyneitä antikolinergisiä oireita kuten ileusta tai hypertermiaa. Sympatomimeettiset aineet voivat amitriptyliinin kanssa käytettynä lisätä lääkkeen kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Amitriptyliini lisää myös muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kuten barbituraattien ja sedatiivien vaikutuksia. Diatsepaami sekä sieni-infektioissa käytetyt lääkkeet kuten flukonatsoli, voivat nostaa trisyklisten lääkeaineiden pitoisuuksia seerumissa ja aiheuttaa toksisuutta. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät nostavat amitriptyliinin pitoisuutta verenkierrossa ja voivat joissain tilanteissa aiheuttaa harvinaisen serotoniinisyndrooman (Plumb 2015, Pharmaca Fennica 2018).

Trisyklisten masennuslääkkeiden yliannostuksesta voi eläimillä aiheutua haittavaikutusten tyyppisiä oireita kuten ovat sedaatiota, ataksiaa, anoreksia ja antokolinergisia oireita kuten mydriaasi, takykardia, virtsaumpi, limakalvojen kuivuminen sekä vähentyneet suolen liikkeet (Grubb 2010, Norkus ym. 2015, Plumb 2015). Pahimmillaan yliannostus voi kuitenkin johtaa hengenvaarallisiin sydämen rytmihäiriöihin ja kardiogeeniseen sokkiin (Dworkin ym. 2007, Plumb 2015).

6 AMITRIPTYLIININ KÄYTTÖ KOIRILLA

6.1 Neuropaattisen kivun hoidossa

Antidepressantit kuten vanhemmat trisykliset masennuslääkkeet ovat ensisijaisia lääkevaihtoehtoja neuropaattisen kivun hoidossa ihmisillä (O'Connor ja Dworkin 2009). Eläinlääketieteessä masennuslääkkeet on totuttu lisäämään osaksi kivun hoitoa, mikäli perinteisemmistä kivun hoitoon käytettävistä lääkkeistä ei ole ollut riittävä apua analgesiassa (Mathews 2008). Amitriptyliini on yksi yleisimmistä kroonisen kivun hoitoon käytetyistä lääkkeistä ihmisillä ja sen käyttö neuropaattisen kivun hoidossa on lisääntynyt myös eläimillä (Mathews 2008, Attal ja Bouhassira 2015).

Ihmisille olevia hoitosuosituksia on muokattu myös koirille sopiviksi ja koirilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat tuoneet lisää tutkittua tietoa amitriptyliinin käytöstä koirilla (Kukes ym. 2009, Grubb 2010, Norkus ym. 2015). Amitriptyliinin kliinisestä käytöstä ja tehosta koirien neuropaattisen kivun hoidossa on kuitenkin olemassa erittäin vähän tutkimustietoa. Cashmore ym. (2009) tekemässä tapauselostuksessa tutkittiin amitriptyliinin sekä gabapentiinin vaikutusta kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa kolmella koiralla, joilla esiintyi jo pitkään jatkunutta kipukäyttäytymistä ja joita oli aikaisemmin hoidettu tuloksetta perinteisemmillä kipulääkkeillä. Tutkimuksen tulokset olivat osittain ristiriitaisia, mutta kaikkien tutkittujen koirien oireet paranivat joko osittain tai kokonaan amitriptyliini- tai gabapentiinihoidon aloituksen jälkeen.

Cashmore ym. (2009) tutkimukseen osallistuneella etujalan ontumasta kärsivällä 5-vuotiaalla jackrussellinterrierillä ei saatu vastetta ensimmäiseksi aloitettuun kahden viikon hoitoon amitriptyliinillä (1,4 mg/kg q12h), mutta koira vastasi myöhemmin gabapentiinilääkitykseen. Lääkekokeilun kestoksi on kuitenkin sekä ihmisillä että eläimillä suositeltu vähintään 6-8 viikon jaksoa, josta ainakin kaksi viikkoa jatkettaisiin tarvittaessa lääkkeen siedetyllä maksimiannoksella (4 mg/kg q12h) (Dworkin ym. 2007, Grubb 2010).

Tutkimukseen osallistuneella kahdella muulla potilaalla, 3,5-vuotiaalla cairnterrierillä sekä 12-vuotiaalla kettuterrierillä, päästiin hyviin hoitotuloksiin amitriptyliinillä. Cairn-

terrierillä oli esiintynyt yli kahden vuoden ajan oikeanpuoleista pään alueen raapimista, mutta syytä käytökselle ei tutkimuksista huolimatta oltu löydetty. Amitriptyliinin (1,3 mg/kg q12h) aloituksen jälkeen, oireet katosivat kokonaan kuudessa viikossa. Kettuterrieri tuli tutkimuksiin 13 kuukautta esiintyneen selän kipuilun vuoksi. Koiralla todettiin diffuusia mekaanista allodyniaa lumbosakraalialueella, mutta tutkimukset eivät paljastaneet kivun syytä. Kuukauden amitriptyliinihoidon (1,1 mg/kg q12h) jälkeen oireet olivat parantuneet lähes täysin, joten hoitoa amitriptyliinilla jatkettiin. Tutkimuksen perusteella ei voida tehdä laajoja yleistyksiä amitriptyliinin käytöstä koirien neuropaattien kivun hoidossa, mutta sen perusteella on mahdollista päätellä, amitriptyliinin tehoavan neuropaattisia komponentteja sisältävään krooniseen kipuun myös koirilla (Cashmore ym. 2009, Norkus ym. 2015).

6.2 Käytöshäiriöiden hoidossa

Amitriptyliiniä käytetään koirilla kroonisen neuropaattisen kivun lisäksi myös käytöshäiriöiden kuten eroahdistuksen tai yleistyneen ahdistuksen hoitoon (Takeuchi ym. 2000, Virga ym. 2001, Overall ja Dunham 2002, Plumb 2015). Ihmisillä amitriptyliinin on havaittu olevan tehokas paitsi masennuksen myös pakko-oireisen häiriön, paniikkioireiden, yleisen ahdistuneisuushäiriön sekä post-traumaattisen stressin hoidossa (Dean 2012). Amitriptyliini on myös koirilla yksi eniten käytetyistä trisyklisistä masennuslääkkeistä käytöshäiriöiden hoidossa ja ensisijainen lääke erilaisten ahdistussidonnaisten häiriöiden hoidossa (Virga ym. 2001, Overall ja Dunham 2002). Lääkitys yhdistetään käytöshäiriöiden hoidossa aina osaksi hoitokokonaisuutta, eikä lääkitystä suositella käytettäväksi ilman käytösterapiaa (Marder 1991, Takeuchi ym. 2000, Virga ym. 2001, Overall ja Dunham 2002, Plumb 2015).

7 POHDINTA

Neuropaattisen kivun tunnistaminen on eläinpotilailla haasteellista (Greene 2010, Grubb 2010). Vaikka eläinlääkäri tuntisikin eläinlajin luonnolliset käyttäytymismallit, on yksilöiden välillä suuria eroja, mikä tekee diagnoosin tekemisestä hankalaa. Eläin ei myöskään aina näytä kipua tutkimustilanteessa (Grubb 2010), jolloin kipukäyttäytymisen erottaminen eläimen normaalista käyttäytymisestä on tehtävä osittain omistajan kertomusten perusteella.

Akuutti neuropaattinen kipu kroonistuu helposti, mikäli sen hoito on puutteellista (Mathews 2008). Kivun hoito voi eläimillä diagnostiikan haasteellisuuden takia jäädä monissa tapauksissa puutteelliseksi. Kipuratojen jatkuvan aktivaation on huomattu saavan aikaan hermostollisia muutoksia (Geber ym. 2009), joten kivun hoitoon tulisi kiinnittää entistä enemmän huomiota, jotta kivun kroonistuminen pystyttäisiin ennaltaehkäisemään mahdollisimman tehokkaasti. Eläimillä tämä vaatii eläinlääkäriltä paitsi huolellista perehtymistä olemassa olevaan tutkimustietoon ja neuropaattisen kivun hallinnan mahdollisuuksiin myös eläinyksilön persoonalliseen käyttäytymiseen. Tässä omistajan ja eläinlääkärin yhteistyö on ehdottoman tärkeässä asemassa. Hoidon kannalta on oleellisen tärkeää, kuinka sitoutunut omistaja on eläimen hoitoon ja miten hän tulkitsee lemmikkinsä käyttäytymistä.

Tutkimustietoa neuropaattisen kivun esiintymisestä koirilla erilaisissa sairaustiloissa on rajallisesti. Ihmisillä neuropaattisen kivun taustalla olevat etiologiat ovat paremmin tunnettuja ja niiden on katsottu kirjallisuuden perusteella pätevän osittain myös eläimillä (Grubb 2010). Mikäli eläin ei näytä kipua, voidaanko silti tiettyjen sairaustilojen yhteydessä olettaa eläimellä esiintyvän kipua? Johtopäätösten tekeminen toisella lajilla tehtyjen havaintojen perusteella on vaikeaa, sillä yleistettävyyys lajien välillä ei aina ole selvä. Diabeettinen neuropatia on esimerkiksi hyvin tunnettu neuropaattisen kivun aiheuttaja ihmisillä, mutta koirilla tavattu neuropatia on usein kuitenkin subkliinistä (Mathews 2008). Uutta tutkimustietoa neuropaattisen kivun esiintymisestä on julkaistu myös koirien osalta. Aavekipu on esimerkki vielä kohtalaisen tuntemattomasta ilmiöstä eläimillä. Menchetti ym. (2017) päättelivät, että raajan amputaation

jälkeistä neuropaattista kipua esiintyy tunnettujen kipukäyttäytymismallien perusteella todennäköisesti myös koirilla.

Uusi tutkimustieto auttaa eläinlääkäreitä tunnistamaan ja hoitamaan eläimillä esiintyvää kipua tehokkaammin. Tutkielmaani tekemän tiedonhaun perusteella olemassa oleva tieto neuropaattisen kivun hoidosta koirilla on vielä hyvin hajanaista, ja koostuu yksittäisistä erittäin rajatuista tieteellisistä tutkimuksista. Kivun hoitokäytännöissä esiintyy vielä kohtalaisen suurta vaihtelua käytännön hoitotyössä. Akuutti kipu osataan yleensä tunnistaa ja hoitaa melko tehokkaasti, mutta kroonisen kivun tunnistamisessa ja hoitokäytännöissä on suurta vaihtelua. Yhteisten hoitosuositusten tekeminen eläinten kroonisen ja neuropaattisen kivun hoidosta voisi lisätä eläinlääkärin mahdollisuuksia kivun tunnistamiseen ja tehokkaaseen hoitoon.

Melko tuoreet koirilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset (Kukes ym. 2009, Norkus ym. 2015) ovat tuoneet lisää tietoa lääkkeen käyttömahdollisuuksista ja oikeasta annoksesta koirilla. Farmakokineettinen tieto koirien osalta on kuitenkin vielä osin puutteellista ja tutkimusten välillä on esiintynyt ristiriitaisuuksia. Amitriptyliinin metaboliaan osallistuvien CYP2C19 ja CYP2D6-entsyymien aktiivisuuksissa on ihmisillä todettu suuria perinnöllisiä eroja, mikä vaikuttaa oleellisesti myös lääkkeen farmakokinetiikkaan (Dean 2012). Koirilla metaboliasta vastaavat ainakin osittain eri entsyymit (Kukes ym. 2009), joten ei tiedetä, miten entsyymiaktiivisuudet vaikuttavat amitriptyliinin farmakokinetiikkaan esimerkiksi erirotuisilla koirilla. Oletettavaa kuitenkin on, että perinnöllistä vaihtelua voi esiintyä rotujen ja yksilöiden välillä myös koirilla.

Ihmisillä amitriptyliini aloitetaan pienellä annoksella, jonka jälkeen annosta nostetaan tasaisesti hoitovasteen mukaan (Dworkin ym. 2007, Attal ja Bouhassira 2015). Myös koirilla osassa lähteistä suositellaan samaa käytäntöä (Grubb 2010). Virallista suositusta eläimille ei vähäisen tutkimustiedon takia kuitenkaan ole julkaistu. Norkus ym. (2015) tutkimuksessa amitriptyliinillä havaittiin lisäksi matala biologinen hyötyosuus, jonka syytä ei aikaisempien tietojen perusteella pystytty tutkimuksessa päättelemään. Lisätutkimukset amitriptyliinin farmakokinetiikasta koirilla ovat yhä tarpeen. Tietoa tarvitaan etenkin eri koirarotujen välisistä eroista lääkkeen metaboliassa, imeytymisestä ruuansulatuskanavan kautta sekä vuorovaikutuksesta ruuan kanssa.

Olemassa oleva tutkimustieto amitriptyliinin kliinisestä tehosta neuropaattisen kivun hoidossa koirilla on vielä erittäin vähäistä. Cashmore ym. (2009) tekemän suppean tapauselostuksen perusteella amitriptyliinillä näyttäisi olevan tehoa neuropaattisia komponentteja sisältävään krooniseen kipuun myös koirilla. Materiaalina käytettiin kuitenkin vain kolmea koira, joten laajoja yleistyksiä lääkkeen tehosta ei sen perusteella voi tehdä.

Kroonisen kivun ja eläimen kokeman stressin on todettu olevan yhteydessä toisiinsa ja kivun on osoitettu myös eläimillä aiheuttavan hermostuneisuutta, ahdistusta ja depressiota (Gaynor ja Muir III 2009, Seminowicz ym. 2009). Koirilla amitriptyliiniä käytetäänkin neuropaattisen kivun lisäksi myös muun muassa eroahdistuksen hoitoon (Takeuchi ym. 2000, Virga ym. 2001, Overall ja Dunham 2002). Ihmisillä amitriptyliini on tutkimusten perusteella todettu toimivaksi myös joidenkin muiden sairauksien kuten gastroesofageaalisen refluksen hoidossa, etenkin silloin kun sairauteen on liittynyt ahdistuneisuutta (Faruqi 2017). Amitriptyliinin vaikutusmekanismien voidaan katsoa olevan samanlaiset ihmisillä ja eläimillä, joten lääkkeellä on todennäköisesti analgesian lisäksi myös koirilla depressiota ja stressiä lievittävä vaikutus. Amitriptyliini voisi mahdollisesti toimia myös eläimillä muiden sairauksien hoidossa yhdistettynä muuhun hoitoon. Koirien osalta tarvitaan kuitenkin vielä lisätutkimusta amitriptyliinin käytöstä kroonisen kivun ja eri sairaustilojen hoidossa, jotta lääkkeen käyttömahdollisuudet on mahdollista selvittää tarkemmin.

LÄHTEET

Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain* 2015, 156:104-114. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460358.01998.15.

Audette JF, Ryan AH. The role of acupuncture in pain management. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2004, 15:749-772.

Bomholt SF, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2005, 48:252-263.

Bridges D, Thompson SWN, Rice ASC. Mechanisms of neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia* 2001, 87:12-26.

Cashmore RG, Harcourt-Brown TR, Freeman PM, Jeffery ND, Granger N. Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. *Australian Veterinary Journal* 2009, 87:45-50.

Cervero F, Laird JMA. Visceral pain. *Lancet* 1999, 353:2145-2148.

Chaplan SR, Malmberg AB, Yaksh TL. Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked allodynia in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997, 280:829– 838.

Dean L. Amitriptyline Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. Teoksessa: Pratt V, McLeod H, Dean L, Malheiro A, Rubin W (toim.) *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information, Bethesda (MD), Yhdysvallat 2012. 25-45.

Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *Journal of Clinical Pharmacology* 2012: 52:6-17

Dworkin RH. Introduction: Recommendations for the Diagnosis, Assessment, and Treatment of Neuropathic Pain. *Am J Med* 2009, 122:1-2.

Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007, 32:237-251.

Esser MJ, Sawynok J. Acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain: differential symptom and route effects. *Pain* 1999, 80:643-653.

Faruqui AA. Gastroesophageal reflux disease associated with anxiety: Efficacy and safety of fixed dose combination of amitriptyline and pantoprazole. *Gastroenterology Res.* 2017, 10:301-304. doi: 10.14740/gr898e.

Fimea. Erityislupavalmisteet eläinlajeittain.

<https://www.fimea.fi/documents/542809/840335/ERITYISLUPAVALMISTEET+ELÄINLAJEITTAIN+2015-10-31.pdf/b6814174-166d-4cae-b39d-6b1833bcd666>, haettu 21.2.2018.

Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995, 375:482-484.

Fukushima FB, Barros GA, Marques ME, Vidal EI, Ganem EM. The neuraxial effects of intraspinal amitriptyline at low concentrations. *Anesthesia & Analgesia* 2009, 109:965-971.

Gaynor JS, Muir III WW. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2. p. Elsevier, Missouri 2009.

Geber C, Baumgärtner U, Schwab R, Müller H, Stoeter P, Dieterich M, Sommer C, Birklein F, Treede RD. Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *Am J Med* 2009, 122:3-12.

Greene SA. Chronic Pain: Pathophysiology and Treatment Implications. Topics in companion animal medicine 2010, 25:5-9.

Grubb T. Chronic Neuropathic Pain in Veterinary Patients. Topics in companion animal medicine 2010, 25:45-52.

Haanpää ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT, Jensen TS, Kauppila T, Rice AS, Smith BH, Treede RD, Baron R. Assessment of neuropathic pain in primary care. Am J Med 2009, 122:13-21.

Hayes C, Browne S, Lantry G, Burstal R. Neuropathic pain in the acute pain service: a prospective survey. Acute Pain 2002, 4:45-48.

Hiroki T, Suto T, Saito S, Obata H. Repeated Administration of Amitriptyline in Neuropathic Pain: Modulation of the Noradrenergic Descending Inhibitory System. Anesthesia & Analgesia 2017, 125:1281–1288.

Huumausainelaki 373/2008.

<https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2008/20080373#L3P23b>, haettu 14.3.2018.

Kukanich B, Cohen RL. Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. The Veterinary Journal 2011, 187:133-135.

Kukes VG, Kondratenko SN, Savelyeva MI, Starodubtsev AK, Gneushev ET. Experimental and clinical pharmacokinetics of amitriptyline: comparative analysis. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2009, 147:434-437.

Lin JG, Chen WL. Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. Am J Chin Med 2008, 36:635-645.

Marder AR. Psychotropic drugs and behavioral therapy. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1991, 21:329-342

Mathews KA. Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. *Vet Clin North Am* 2008, 38:1365-1414.

Melartin TK, Isometsä ET. Miksi ihminen masentuu? *Lääketieteen aikakauskirja Duodecim* 2009, 125:1771-1779.

Menchetti M, Gandini G, Gallucci A, Della Rocca G, Matiasek L, Matiasek K, Gentilini F, Rosati M. Approaching phantom complex after limb amputation in the canine species. *Journal of Veterinary Behavior* 2017, 22:24-28.

Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2. p. IASP Press, Seattle 1994.

Mizoguchi H, Watanabe C, Yonezawa A, Sakurada S. New therapy for neuropathic pain. *International Review of Neurobiology* 2009, 85:249-260.

Moore SA. Managing Neuropathic Pain in Dogs. *Front Vet Sci*. 2016, 3:12. doi: 10.3389/fvets.2016.00012.

Norkus C, Rankin D, KuKanich B. Pharmacokinetics of intravenous and oral amitriptyline and its active metabolite nortriptyline in Greyhound dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2015, 42:580-589.

O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *Am J Med* 2009, 122:22-32.

Overall KL, Dunham AE. Clinical features and outcome in dogs and cats with obsessive-compulsive disorder: 126 cases (1989-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2002, 221:1445-1452.

Pharmaca Fennica. TRIPTYL tabletti, kalvopäällysteinen 10 mg, 25 mg, 50 mg. <https://pharmacafennica.fi/spc/2906304#pakkauksetjavalmisteenkuvaus>, haettu 27.2.2018.

Plumb DC. Veterinary Drug Handbook. 8. p. PharmaVet Inc., Stockholm, Wisconsin 2015.

Reece WO. Physiology of Domestic Animals. 2. p. Williams & Wilkins, Baltimore 1997.

Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002, 57:451-462.

Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *The Clinical Journal of Pain* 1996, 12:56-58.

Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007, 12:331-359.

Rusbridge C, Carruthers H, Dubé MP, Holmes M, Jeffery ND. Syringomyelia in cavalier King Charles spaniels: the relationship between syrinx dimensions and pain. *JSAP* 2007, 48:432-436

Rusbridge C, Jeffery ND. Pathophysiology and treatment of neuropathic pain associated with syringomyelia. *The Veterinary Journal* 2008, 175:164-172.

Rusbridge C, MacSweeney JE, Davies JV, Chandler K, Fitzmaurice SN, Dennis R, Cappello R, Wheeler SJ. Syringohydromyelia in Cavalier King Charles Spaniels. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2000, 36:34-41.

Salazar V, Dewey CW, Schwark W, Badgley BL, Gleed RD, Horne W, Ludders JW. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2009, 36:574–580.

Seminowicz DA, Laferriere AL, Millecamps M, Yu JSC, Coderre TJ, Bushnell MC. MRI structural changes associated with sensory and emotional function in a rat model of long-term neuropathic pain. *NeuroImage* 2009, 47:1007-1014.

Sjaastad OV, Sand O, Hove K. Physiology of Domestic Animals. 2. p. Scandinavian Veterinary Press, Oslo 2010.

Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. Spine 2003; 28:2540-2545.

Strauss KI. Antiinflammatory and neuroprotective actions of COX2 inhibitors in the injured brain. Brain, Behavior and Immunity 2008, 22:285-298.

Takeuchi Y, Houpt KA, Scarlett JM. Evaluation of treatments for separation anxiety in dogs. J Am Vet Med Assoc 2000, 217:342-345.

Todd AJ. Anatomy of primary afferents and projection neurones in the rat spinal dorsal horn with particular emphasis on substance P and the neurokinin 1 receptor. Experimental Physiology 2002, 87:245-249.

Todor DR, Harrison TM, Milhorat TH. Pain and syringomyelia: a review. Neurosurgical Focus 2000, 8:1-6.

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008, 70:1630-1635.

Virga V, Houpt KA, Scarlett JM. Efficacy of amitriptyline as a pharmacological adjunct to behavioral modification in the management of aggressive behaviors in dogs. J Am Anim Hosp Assoc 2001, 37:325-330.

Wallace MS. Pharmacologic treatment of neuropathic pain. Curr Pain Headache Rep 2001, 5:138-150.

Wiese AJ, Muir WW 3rd, Wittum TE. Characteristics of pain and response to analgesic treatment in dogs and cats examined at a veterinary teaching hospital emergency service. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005, 226:2004-2009.

Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999, 353:1959-1964.

Woolf CJ, Salter MW. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 2000, 288:1765-1768.