

Þróun verkja og verkjalyfja

Mikið hefur verið fjallað um þann ópíóíðafaraldur sem herjar á íbúa Bandaríkjanna, Evrópu og jafnvel á Íslendinga. Sérstaklega ber þá að nefna lyf eins og oxýcodone og fentanýl sem eru gríðarlega öflugir ópíóíðar með mikla og hraða verkun en því miður oft álíka mikla þolmyndun og fíknipróun. Þessi lyf voru upphaflega þróuð til að vera öflug verkjalyf og eru enn mikið notuð á spítölum og gagnast þar sjúklingum á margvíslega hátt. Hins vegar hafa blaðamenn víðsvegar að ljóstrað því upp að markaðssetning þeirra, sérstaklega oxýkódón, gerði lítið úr mögulegum aukaverkunum eins og lyfjaþoli og fíkn sem gæti hafa aukið lyfjaávísun og notkun þeirra.

Þessi lyf eru þó ekki ný af nálinni og hafa verið notuð sem verkjalyf í fleiri tugi ára, oxýkódón frá 1916 og fentanýl frá 1960. Þróun verkjalyfja hefur verið í gangi allt frá 16. öld. Lyfið Laudanum var þá fyrst skrásett og var það ópíum-afleiðan úr valmúaplöntunni leyst upp í alkóhóli. Morfín-afleiða þess var svo einangruð 1804. Fyrir þann tíma átti fólk bara pinna að bíta í og áfengisóminni sem mögulega verkjastillingu. Það dugði skammt þrátt fyrir duglega skurðlækna sem gátu fjarlægð útlími á mínútu eða þvagsteina á stærð við tennisbolta úr þvagblöðru á 90 sekúndum með einungis 30% dánarhlutfalli.

Þessi lyf voru því himnasending á sínum tíma og má áætla að mun færri hafi þurft að deyja úr kvalfullum kvillum en nokkru sinni fyrir í mannkynsögunni. Þessi morfínskyldu lyf eru því enn í dag áhrifaríkustu verkjalyf sem við getum gefið sjúklingum með mikla bráða verki.

Þróun verkjalyfja hefur ekki staðnað og mörg önnur lyf hafa verið þróuð í verkjastillandi tilgangi. Lyf eins og parasetamol, bólgueyðandi lyf (NSAID), kalsíum-ganga hemjar (gabapentinóíðar), staðdeyfilyf, svæfingargös, alpha-viðtaka agonistar (klónidín), sértækir serótónín- og noradrenalín-endurupp-tökuhemjar (SNRI), capsaicin, ketamín og fleiri.

Notkun þessara nýju og gömlu lyfja er enn í mikilli þróun. Rannsóknir á hita- og sársaukaviðtökum eins og TRPV1, sem voru verðlaunaðar með Nóbelsverðlaunum í læknisfræði 2021, hafa gefið möguleika á að meðhöndla erfiða taugaverki með syntetísku capsaicin (styrkleiki 15 milljón scofield) og þróun nýrra lyfja sem enn eru í rannsóknarferli. Einnig hafa meðhöndlanir á gömlum viðtakakunningjum eins og NMDA með lágskammta ketamíni, Na-jónagöngum með lidocain-sídreypi og kalsíumgöngum í mænu með sæsniglaeitrinu conotoxin (Ziconitide) gefið góða raun í rannsóknum. Svo eru bundnar vonir við verkjalyf sem virkar á NK1 (neurokinin) viðtaka og kannabínóid-viðtaka.

Þó þessi lyf eigi sér öll góðan tilgang og eiginleika eru þau sjaldan eins áhrifarík við sterkum bráðum verkjum eins og gömlu morfínskyldu lyfin sem heil-

brigðisstarfsfólk þekkir vel, bæði hvað varðar virkni og aukaverkanir.

Vandamálið liggur þá kannski ekki í lyfjunum sjálfum heldur í því hvernig þau hafa verið gefin, markaðssett eða notuð. Með aukinni vitund um skaðsemi sterkra verkjalyfja hefur líka aukist umræða um meðhöndlun verkja og verkjavandamála. Verkir eru nefnilega ekki bara verkir. Nú æsast leikar ...

Verkir eru tjáðir af fólki sem huglægt mat á líkamlegum einkennum og hvernig sú huglæga upplifun er metin er mjög ólík, eftir einstaklingum. Uppgötvast hefur að verkir eru breytanlegir (*plastic*) og eðlileg starfsemi verkjaleiðnikerfis líkamans og huglægra matstöðva breytist og þreytist í langvinnum verkjum. Bráðir verkir geta valdið langvinnum verkjum og langvinnt verkjaástand getur valdið krónískum langvarandi breytingum með aukinni aðkomu bólgufrumna (*microglialastocyt*a) í mænu og virkjun verkjastöðva í heila (*pain-network*) sem því miður virðist vera að einhverju leyti óafturkræf.

Því er mikilvægt í meðhöndlun verkja að reyna að skilja orsök og meðhöndla markvisst þegar hægt er. Greina milli bráðra og langvinnra verkja (>2-3 mánaða saga) og út frá leiðnikerfi sem *nociceptiv* (*somatic, visceral*), tauga og *nociplastic* (þar sem gerð og magn verkja er ekki í samræmi við líkamlega skoðun).

Góð meðhöndlun bráðra verkja stytir sjúkrahúslegur og fækkar fylgkvillum sjúkdóma. Jafn mikilvægt er að minnka eða hætta með verkjalyf eins fljótt og mögulegt er. Meðhöndlun langvinnra verkja ætti að hugsa út frá þverfaglegum grunni, nota stoðstéttir eins og sjúkrapjálfa og sálfræðinga þegar við á, nýta valkosti endurhæfingarstofnana eða sérhæfðra verkjateyma. Lyfjameðhöndlun er oftast til lengri tíma og því ber að forðast lyf með ávanabindandi verkun eða aðrar erfiðar aukaverkanir. Stundum geta deyfingar, taugabrennslur eða mænuörvar minnkað einkenni en þó sjaldan svo að einkenni hverfi alveg. Engin ein uppskrift er fyrir alla og mikilvægt að upplýsa sjúklinga um horfur og meðferð sem gæti hjálpað þeim að snúa aftur til eðlilegs lífs, þrátt fyrir verkina, því hér er aukin hreyfing eða virkni betri mæling á meðferð en nokkur verkjaskali.

Heimildir

1. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain – Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med* 2016; 374: 1253-63.
2. Moore W. The Knife Man: Blood, Body snatching, and the Birth of Modern Surgery. Bantam, 2006.
3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021. [nobelprize.org/prizes/medicine/2021/summary/](https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/summary/) - febrúar 2022.
4. Price TJ, Basbaum AI, Bresnahan J, et al Transition to chronic pain: opportunities for novel therapeutics. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19: 383-4.



Haraldur Már Guðnason
svæfinga-, gjörgæslu- og verkjalæknir,
svæfinga- og gjörgæslu-
deild Landspítala

hstudmed@gmail.com

Engin ein uppskrift er fyrir alla og mikilvægt að upplýsa sjúklinga um horfur og meðferð sem gæti hjálpað þeim að snúa aftur til eðlilegs lífs, þrátt fyrir verkina, því hér er aukin hreyfing eða virkni betri mæling á meðferð en nokkur verkjaskali.

The Progress of Pain and Painkillers

Haraldur Már Guðnason MD,
consultant anesthesiologist,
intensive care and pain
specialist

doi 10.17992/ibl.2022.03.679