

Matias Jokinen

KONTROLLOITU KIVUNLIEVITYS JA SEN SOVELLUKSET NIVELRIKON HOIDOSSA

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Kandidaatin tutkielma
Huhtikuu 2021

TIIVISTELMÄ

Matias Jokinen: Kontrolloitu kivunlievitys ja sen sovellukset nivelrikon hoidossa
Kandidaatin tutkielma
Tampereen yliopisto
Huhtikuu 2021

Ihmisten mahdollisuus kivuttomaan elämään on tärkeä sivistisyhteiskunnan merkki. Kipulääkityksen tehokkuuden ja minimaalisten haittavaikutusten varmistamiseksi kipulääkitystä on tärkeä pystyä kontrolloimaan. Maailman yleisin nivelsairaus, nivelrikko, aiheuttaa kipua Suomessa yli miljoonalle ihmiselle. Tässä kirjallisuuskatsauksessa perehdytään kipulääkitykseen ja sen tämän hetken sovelluksiin nivelrikon aiheuttaman kivun lievittämisessä. Työ jakaantuu kahteen teemaan: kipulääkitykseen ja sen kontrolloimiseen sekä nivelrikon kivunlievitykseen ja injektiohoitoihin.

Työssä kategorisoitiin kipua erilaisiin tyyppeihin, kuten kudonvauriokipuun ja tulehduskipuun sekä akuuttiin ja krooniseen kipuun. Kipulääkkeitä käytiin läpi kategoriatasolla muutamin esimerkein. Kipulääkkeet jaettiin toimintamekanisminsa mukaan tulehduskipulääkkeisiin, opioideihin ja parasetamoliin. Näiden aineiden todettuja ja hypoteettisia vaikutusmekanismeja käytiin läpi yksityiskohtaisesti. Kipulääkityksen kontrollointimenetelmät jaettiin myös kolmeen kategoriaan: kuluttajatason menetelmiin, lääkäriä vaativiin menetelmiin ja bioteknologisiin menetelmiin. Kuluttajatason kontrolloimistavoista esiteltiin muun muassa depottabletit, kipuvoiteet ja lääkelaastarit. Lääkäriä vaativista menetelmistä käsiteltiin tiputuksen, injektion ja erään modernimman menetelmän, kipupumpun, toimintamekanismit. Bioteknologisten menetelmien osalta käsiteltiin yleisesti käytössä olevia menetelmiä ja materiaaleja, kuten hydrogeelejä, ja teoriatasolla olevia prototyyppisiä, kuten nanorobotteja.

Työssä huomattiin monien näistä lääkkeistä ja menetelmistä sopivan nivelrikkopotilaiden kivunlievitykseen. Koska suurimman osan nivelrikon aiheuttamasta kivusta uskotaan johtuvan tulehdusreaktiosta, tulehduskipulääkkeiden teho lieviin ja keskivaikeisiin nivelrikkotapauksiin on suuri. Parasetamolin ja opioidien käyttö on myös mahdollista, mutta nivelrikon hoidossa tulehduskipulääkkeitä suositetaan niiden sijasta. Lääkäriä tai sairaalaa vaativien kivunlievitystapojen käyttö toimii myös nivelrikkopotilaille, mutta ei monissa tapauksissa ole tarkoituksenmukaista tai kätevää. Bioteknologisia menetelmiä huomattiin käytettävän lähinnä yhdistelmähoidoissa viimeisen pääaiheen eli injektoiden kanssa.

Injektiohoitojen osalta työssä käsiteltiin monia vaikuttavia aineita ja niiden yhdistelmiä. Hyaluronihappo on selkeästi käytetyin ja tutkituin injektioissa käytettävä aine. Hyaluronihaposta on tehty myös monia yhdistelmätuotteita esimerkiksi tulehduskipulääkkeiden ja hydrogeelien kanssa. Myös kortikosteroideja käytetään melko yleisesti injektiohoidoissa. Työssä löydettiin monia uusia ja prototyyppitasolla olevia aineita, kuten luuydin ja vesikalvo. Vaikka uudemmissa menetelmistä ei vielä olekaan tehty paljoa tutkimusta, niiden tasainen julkaisutahti osoittaa, että kiinnostus nivelrikon hoitomenetelmien tutkimukseen ei ole loppumassa.

Avainsanat: kipulääke, kontrolloitu, nivelrikko, injektio

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1.	Johdanto	1
2.	Kipu ja kipulääkitys.	2
2.1	Kipu	2
2.2	Kipulääkkeet	3
3.	Kontrolloitu kivunlievitys	5
3.1	Määritelmä	5
3.2	Vaikutuspaikalla kontrolloidut lääkkeet	5
3.3	Vapautumisajalla kontrolloidut lääkkeet	6
3.4	Sairaalatason kontrolloiminen	6
3.5	Bioteknologinen kontrolloiminen	7
4.	Nivelrikko	9
4.1	Nivelrikko yleisesti	9
4.2	Nivelrikon kivunlievitys	10
5.	Nivelrikon injektiohoito	13
5.1	Injektiohoidot yleisesti	13
5.2	Välittömästi vaikuttavat aineet	13
5.3	Välillisesti vaikuttavat aineet	14
5.4	Yhdistelmätuotteet	18
6.	Yhteenveto	22
	Lähteet	24

1. JOHDANTO

Kipu on pohjimmiltaan epämiellyttävä aistikokemus, joka kertoo ihmiselle, että kehossa on jotain vikana. Aistimus on niinkin epämiellyttävä, että kipua varten on käytetty lääkkeitä jo satoja vuosia [1]. Nykyisessä modernissa yhteiskunnassa kivuttomasta elämästä on tullut tärkeä asia, johon pyritään niin yksilötasolla kuin isommissakin mittakaavoissa, kuten terveydenhuollossa ja sairaaloissa. Kipua lievittävien aineiden käytössä on kuitenkin tärkeää, että lääke tehoaa mahdollisimman hyvin, oikeassa paikassa ja ilman suurta yliannostuksen vaaraa. Näitä asioita varten lääkitystä on kehitetty suuntaan, jossa sekä lääkityksen paikkaa että annoksen suuruutta voidaan kontrolloida.

Eräs yleinen, maailmanlaajuisesti kipua aiheuttava tekijä on nivelrikko eli osteoartriitti (eng. osteoarthritis). Nivelrikko on sekä Suomen että Yhdysvaltojen yleisin nivelsairaus [2, 3]. Nivelrikko aiheuttaa kipua sekä liikkumatta että liikkuessa, joten nivelrikon aiheuttaman kivun lievittäminen on yleistä. Suomessa jopa noin miljoonalla ihmisellä on nivelrikko ja sitä esiintyy 75 prosentilla yli 70-vuotiaista henkilöistä [2]. Yhdysvalloissa polven nivelrikkoa on noin kymmenellä prosentilla yli 60-vuotiaista miehistä ja noin 13 prosentilla yli 60-vuotiaista naisista, mikä tarkoittaa lukumäärältään noin 30 miljoonaa nivelrikkopotilasta [3].

Tämän kandidaatintyön tarkoituksena on tuoda nämä asiat yhteen. Pyrkimyksenä on selvittää, mitä lääkeaineita ja tuotteita nyky lääketieteessä käytetään kivunlievitykseen, ja mikä merkitys on kontrolloidulla kivunlievityksellä sekä erilaisilla lääkeaineiden annostelutavoilla. Lääkityksen kontrolloimisen eri menetelmät ovat suuressa osassa. Nämä aiheet sidotaan nivelrikkoon ja selvitetään, kuinka näitä aineita ja menetelmiä voidaan käyttää auttamaan nivelrikosta kärsiviä potilaita. Nivelrikon osalta menetelmiä käydään läpi laidasta laitaan, mutta suurimpana mielekiinnon kohteena ovat nivelrikon injektiohoidot ja niihin käytettävät eri lääkkeet ja aineet. Työssä pyritään vastaamaan seuraaviin kysymyksiin:

- Millä eri lääkkein kipua voidaan lievittää?
- Millä eri tavoin kipulääkitystä, sen tehokasta ajanjaksoa ja paikkaa voi kontrolloida?
- Millä eri menetelmin nivelrikon kipua voidaan lievittää?
- Minkälaiset ovat nivelrikon aiheuttamaan kipuun käytettävien injektioitavien lääkkeiden ja aineiden toimintamekanismit ja toimivuus?

Ensimmäiseksi työssä käsitellään kipua, kivunlievitystä ja kipulääkkeitä yleisellä tasolla. Tästä aiheesta syvennytään tarkemmin erilaisiin kipulääkkeiden antotapoihin sekä kontrolloidun kivunlievityksen merkitykseen lääketieteessä. Sen jälkeen keskitytään tarkemmin nivelrikkoon ja sen aiheuttamaan kipuun sekä nivelrikon mahdollisiin kivunlievitystapoihin. Viimeisenä aiheena käsitellään nivelrikon kivunlievitystä injektiohoitojen avulla.

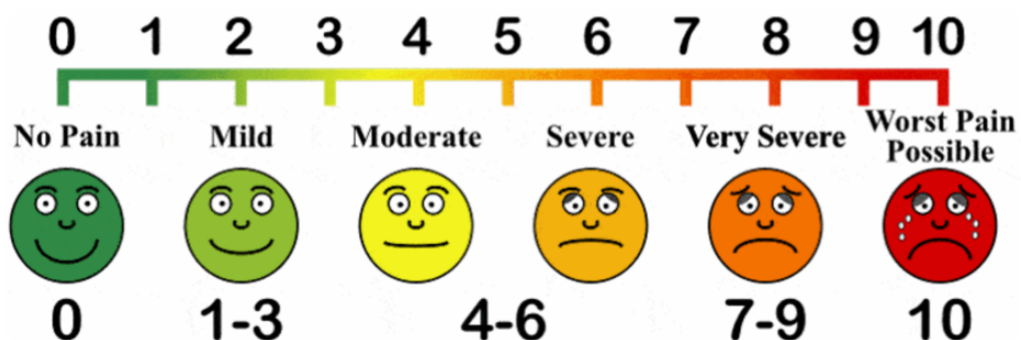
2. KIPU JA KIPULÄÄKITYS

2.1 Kipu

Kipu on yksi kehon monista aistikokemuksista. Kipuaistimus syntyy ärsykkeestä, joka aktivoi ärsykepaikkaa lähellä olevat kipureseptorit eli nosiseptorit. Tämä ärsyke voi olla esimerkiksi tarpeeksi kova nipistäminen, venyttäminen, leikkaaminen tai kuumuus. Kipureseptorit synnyttävät ja lähettävät hermoimpulssin, joka kulkee hermosoluja pitkin kohti selkäydintä. Selkäytimestä impulssi kulkeutuu aivorungon kautta aivokuorelle, jossa impulssi tulkitaan kivuksi. Aivossa tietyt alueet, etenkin aivosaaire eli insula sekä etummainen pihtipoimu (eng. anterior cingulate cortex), ovat kaikkein aktivoituneimpia kun nosiseptorit havaitsevat ärsykeitä. Näiden alueiden on havaittu olevan tekemisessä kivun havaitsemisen ja tuntemisen kanssa. [4, 5, s. 13-19]

Suuren vaikutuksen tämän hermoimpulssin kulkuun tekevät hermosolujen välissä olevat synapsit. Synapseissa hermoimpulssi välittyy hermosolusta toiseen välittäjäaineiden toimesta. Nämä välittäjäaineet saavat aikaan hermoimpulssin voimistumisen (jatkumisen) tai heikkenemisen. Hermoimpulssia voimistaviin välittäjäaineisiin kuuluvat muun muassa glutamaatti ja substanssi P. Näiden välittäjäaineiden erittyminen lisää todennäköisyyttä aktiopotentiaalın jatkumiselle. Hermoimpulssia heikentäviin välittäjäaineisiin taas kuuluvat esimerkiksi GABA ja glysiini. Nämä välittäjäaineet estävät eli inhiboivat hermoimpulssia, jolloin aktiopotentiaalisen jatkumisen todennäköisyys pienenee. [5, s. 13-19]

Kipua on olemassa monenlaista. Kivun voi luokitella sen kovuuden mukaan esimerkiksi VAS-kipumittarilla (eng. visual analogue scale), jossa potilas sijoittaa itsensä noin 10 senttimetrin tasaiselle skaalalle. Skaalalla olevat lievät ja kovat kiputilat on kuvailtu numeraalisesti, sanallisesti tai kuvallisesti, kuten esitetty alla (Kuva 1). [6].



Kuva 1. Esimerkki VAS-kipumittarista [7].

Kivun voi luokitella myös sen esiintymistavan mukaan. Jatkuva kipu (eng. persistent pain) ja krooninen kipu (eng. chronic pain) ovat koko ajan läsnä, sillä näissä tapauksissa nosiseptorit ovat koko ajan aktivoituneena [8, 9]. Fluktuoiva kipu (eng. fluctuating pain) on kipua, joka on koko ajan läsnä, mutta jonka kovuus ja kesto vaihtelevat ajan myötä [10]. Episodisessa kivussa (eng. episodic pain) kipujaksosen välillä voi olla jopa kuukausien mittaisia kivuttomia jaksoja, joiden jälkeen kipu ilmaantuu uudelleen [11]. Akuutti kipu taas on lyhytaikaista kipua, johon yleensä liittyy jokin pehmytkudoksen vaurio [12].

Kipua voidaan luokitella myös kivun aiheuttavan syyn mukaan. Näin lajiteltuja kipuluokkia ovat kudოსvauriokipu, tulehduskipu, iskeeminen kipu, heijastekipu ja neuropaattinen kipu. Kudოსvauriokivussa pehmytkudokseen on kohdistunut jokin vahinko (eng. STI, soft tissue injury), kuten isku, haava tai revähdys, joka aktivoi kudoksessa olevat nosiseptorit [13]. Tulehduskivun aiheuttaa kehon oma tulehdusreaktio, joka vaikuttaa kivun syntymiseen monella tavalla. Tätä aihetta käsitellään myöhemmin luvussa neljä. Iskeemisen kivun taas aiheuttaa jollakin alueella huonontunut verenkierto. Tämä johtaa alueen kudoksen hypoksiaan eli hapenpuutteeseen ja asidoosiin eli veren ja kudoksen happamoitumiseen. Pahimmillaan tämä voi johtaa kuolioon. [5, s. 141-151] Heijastekipu (eng. referred pain) on kipua, joka havaitaan kehossa jossakin muualla, kuin missä kipua aiheuttava ärsyke sijaitsee [14]. Neuropaattisessa kivussa eli hermovauriokivussa kipu voi syntyä kahdella eri tavalla: joko vaurio on tullut kipusignaaleja kuljettaviin hermosoluihin itseensä tai nosiseptorit toimivat väärin ja lähettävät signaaleja, vaikka syytä kivulle ei olisi [15, 16].

2.2 Kipulääkkeet

Kipulääkkeet voidaan yleensä jaotella ryhmiin monien eri ominaisuuksien, kuten kemiallisen rakenteen, käyttötarkoituksen ja toimintamekanismin mukaan. Toimintamekanismin perusteella jaotelluista ryhmistä kolme yleisintä ovat tulehduskipulääkkeet, opioidit ja parasetamoli [17, 18].

Tulehduskipulääkkeet (eng. NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug) ovat yleisesti käytetty kipulääketyyppi, joiden toiminta perustuu kehon tulehdusreaktion lieventämiseen. Tarkemmin tämä tapahtuu yleensä inhiboimalla kehon syklo-oksigenaasi -entsyymejä COX-1 ja COX-2 [5]. Syklo-oksigenaasi edistää arakidonihapon muuntumista prostaglandiiniksi, eikosanoideihin kuuluvaksi tyydyttymättömäksi rasvahapoksi, jolla on suuri merkitys kehon tulehdusreaktion syntymisessä [5, 19]. Inhiboimalla tämän rasvahapon syntyä tulehdusreaktion voimakkuus ja täten myös tulehdus aiheuttama kipu laskevat. Tulehduskipulääkkeitä käytetään usein lieviin kiputiloihin ja useaa niistä saa käyttöönsä ilman lääkärin antamaa reseptiä [20]. Tunnetuimpia tulehduskipulääkkeihin kuuluvia lääkkeitä ovat ibuprofeeni, aspiriini ja naprokseeni [21, 22].

Etorikoksibi on eräs tulehduskipulääkkeiden ryhmään kuuluva koksibi. Koksibit eli syklo-oksigenaasi-2 -inhibiittorit eli COX-2 -inhibiittorit ovat tulehduskipulääkkeisiin kuuluva aineiden ryhmä. Koksibit toimivat tulehduskipulääkkeiden tavoin, mutta inhiboivat spesifisesti vain COX-2 entsyymiä ja estävät siten tulehdusreaktion syntymistä ja pahenemista. [23] Etorikoksibi on mainitsemisen arvoinen lääkeaine, sillä se on tarkoitettu erityisesti niveloireiden ja nivelkipujen hoitoon [24].

Opioidit sen sijaan ovat kipulääkeryhmä, johon kuuluvat lääkkeet ovat usein voimakkaita, vain

reseptillä saatavia lääkkeitä. Opioidit toimivat sitoutumalla kehon opioidireseptoreihin. Tämä saa aikaan useita muutoksia: nosiseptorien aktivoituvuus pienenee, aktiopotentiaalien jatkuminen tulee epätodennäköisemmäksi ja hermoimpulsseja voimistavien välittäjäaineiden, kuten aikaisemmin mainitun substanssi P:n erityys vähenee. Nämä mekanismit saavat yhdessä aikaan vahvan kipua lievittävän vaikutuksen. [25] Opioidien toinen kipua lievittävä vaikutus tulee sen kyvystä aktivoida aivojen mesolimbisen dopamiinirata, jolloin aivoihin erittyy dopamiinihormonia, joka lievittää kipua ja luo hyvän olon tunnetta [26]. Opioidien yhteydessä mainitaan usein niiden riippuvuutta aiheuttava vaikutus. Dopamiinin hyvän olon tuottava vaikutus on voimakas, joten opioideja pitkään ottaneella potilaalla voi esiintyä vahvojakin vieroitusoireita lääkekuurin loppuessa. Pitkään opioideja ottaneille potilaille voi kehittyä myös toleranssi tiettyä lääkeainetta kohtaan, jolloin sama määrä lääkeainetta ei enää vaikuta yhtä voimakkaasti kuin ennen. [26, 27, 28] Tunnettuja opioideja ovat muun muassa morfiini ja fentanyyli.

Viimeisenä mainittu parasetamoli on Suomessakin yleisesti käytetty lääke kivun ja kuumeen hoitamiseen [29]. Parasetamoli on siitä uniikki lääkeaine, että se ei nykytietämyksen mukaan kuulu mihinkään muuhun lääkeaineryhmään (kuten tulehduskipulääkkeet tai opioidit), vaan se muodostaa oman ryhmänsä. Parasetamolin ajateltiin ennen kuuluvan tulehduskipulääkkeisiin, mutta parasetamolin on sittemmin todettu olevan tehon lieventämään tulehdustiloja muualla kuin keskushermostossa. Parasetamolin toimintamekanismista ei ole täydellistä varmuutta, mutta sen uskotaan toimivan kahdella päätavalla. Ensimmäiseksi, parasetamoli toimii aivoissa samalla tavoin kuin tulehduskipulääkkeet eli inhiboiden syklo-oksigenaasia. Tämä inhibointi tapahtuu selektiivisesti tietyistä ympäristön ominaisuuksista, kuten peroksiditasosta riippuen, ja eri tavalla kuin tulehduskipulääkkeiden tapauksessa. Tulehduskipulääkkeet inhiboivat syklo-oksigenaasia sitoutumalla sen aktiiviseen osaan, estäen sen toiminnan, kun taas parasetamoli muuttaa syklo-oksigenaasin aktiivisen olomuodon puutteelliseksi, jolloin se ei toimi yhtä tehokkaasti. [30] Parasetamoli ei toimi tulehduskipulääkkeenä keskushermoston ulkopuolella, sillä se onnistuu inhiboimaan syklo-oksigenaasia vain olosuhteissa, jossa peroksiditasot ovat alhaiset, kuten aivoissa. Tulehdustilan ollessa muualla kehossa sen alueen peroksiditasot nousevat tehden parasetamolin toimimattomaksi. [30, 31]

Parasetamolin toinen kipua lievittävä mekanismi liittyy sen erääseen aineenvaihduntatuotteeseen eli metaboliittiin, AM404:ään (eng. N-arachidonoylaminophenol) [32]. AM404 on amidi, joka syntyy, kun parasetamoli muuttuu kehon aineenvaihdunnan seurauksena 4-aminofenoliksi ja reagoi edelleen arakidonihapon kanssa muodostaen AM404:n. AM404 on kivunlievityksen kannalta tärkeä yhdiste, sillä se vaikuttaa kehossa monella tavalla. Se toimii agonistina kannabinoidireseptoreille CB1 ja CB2 sekä inhiboi erästä solukalvon kantajaproteiinia nimeltään AMT (eng. anandamide membrane transporter). Nämä kaksi vaikutusta yhdessä johtavat kannabinoidikonsentraation nousuun. [30] Kannabinoidit vaikuttavat aivojen endokannabinoidijärjestelmässä, joka säätelee monen muun lisäksi myös kivun tulkittamista [33]. Endokannabinoidijärjestelmään vaikuttamisen lisäksi AM404 pystyy suoraan aktivoimaan TRPV1-reseptoreja. Vaikka tämän tapahtuman tarkkaa vaikutusta ja lopputulosta kivunlievityksen kannalta ei tiedetä, on varmaa, että TRPV1-reseptori, mahdollisesti yhteistyössä TRPA1-reseptorien kanssa, on osallisena kivun havaitsemisen prosessissa [30, 34, 35, 36].

3. KONTROLLOITU KIVUNLIEVITYS

3.1 Määritelmä

Sana "kontroloitu" voi kipulääkkeiden ja tämän työn kontekstissa tarkoittaa kahta asiaa: Ensimmäisenä kipulääkkeen vaikutusalueita voidaan kohdentaa tarkemmin kohdealueelle. Esimerkiksi laskimonsisäisesti tai enteralisesti eli ruoansulatuskanavan kautta annettavat lääkkeet imeytyvät verenkiertoon, josta ne levittäytyvät tasaisesti ympäri kehoa, vaikka kipua esiintyisikin vain pienellä alueella. Tässä tapauksessa voisi ollakin järkevämpää kohdentaa kipulääkitys sinne, missä kipu tuntuu. [37]

Toiseksi kipulääkkeen kontrolloiminen voi tarkoittaa lääkeaineen terapeuttisella alueella pysymisen pidentämistä (eng. controlled release, modified release). Terapeuttisella alueella tai terapeuttisella leveydellä tarkoitetaan tietyn lääkeaineen suurimman turvallisen ja pienimmän tehoavan annoskoon eroa [38]. Lääkettä potilaalle annosteltaessa pyritään aina pysymään tällä alueella. Nopeasti imeytyvien ja poistuvien lääkeaineiden vaikutusaika on lyhyempi, sillä verenkierron olevan lääkeaineen määrä pysyy terapeuttisen alueen sisällä vähemmän aikaa. Jos lääkeaineen vapautumista taas kontrolloidaan, voidaan saada aikaan lääke, joka vapauttaa vaikuttavaa ainettaan kehoon hitaasti ja tasaisesti välttämättä piikkimäisen lääkeaineen vapautumisen. Tällöin lääkeaine pysyy terapeuttisella alueella pidempään ja sen vaikutus säilyy pidemmän aikaa. Kontrolloitaessa lääkeaineiden vapautumistahtia pienennetään myös yliannostuksen riskiä. [39, 40]

3.2 Vaikutuspaikalla kontrolloidut lääkkeet

Tuotteita, joiden avulla lääkeaineen tehokasta vaikutusalueita voi kontrolloida, on useita erilaisia. Kipugeelejä ja -voiteita käytetään levittämällä niitä kipukohtaan iholle, josta ne imeytyvät ihon läpi ympäröivään kudokseen. Kipuvoiteet tehoavat parhaiten pintakudosten kiputiloihin [41] ja niitä käytetäänkin useimmiten lihas- ja nivelkipuihin sekä urheiluvammojen ja tapaturmien aiheuttamien kipujen hoitamiseen [42]. Esimerkkejä Suomessa tunnetuista ja käytetyistä kipuvoiteista ovat Mobilat ja Voltaren Emulgel.

Toinen tyypillinen vaikutusalueeltaan kontrolloitu kipulääkitysmuoto on silmä-, nenä- ja korvatipat sekä -sumutteet. Nämä tuotteet ovat usein nestemäisessä muodossa ja ne annostellaan oikeaan paikkaan oikeissa määrissä tähän tarkoitukseen tehdyn tippa- tai sumutepullon avulla. Näiden lääkkeiden vaikutus on pääasiassa paikallinen, joten ne tehoavat parhaiten sillä alueella, jolle ne annostellaan. Ei ole kuitenkaan mahdotonta, että osa näin annostelluista lääkkeistä päätyisi verenkiertoon, etenkin silmä- ja nenälääkkeiden tapauksessa. [43, 44, 45] Yksi esimerkki kivunlievitykseen tarkoitettua korvalääkkeestä on Suomessa myytävä Orodrops, joka lievittää kipua

paikallisuudutuksella [46].

Useimmat suun kautta otettavat lääkkeet imeytyvät ruoansulatuksen kautta verenkiertoon, mutta on myös olemassa lääkkeitä suun kiputilojen, esimerkiksi kurkkukivun paikalliseen hoitoon. Tällaiset lääkkeet ovat usein sumute- tai imeskelytablettimuodossa. Niiden kipua lievittävä vaikutus voi perustua esimerkiksi tulehdusoireiden lievittämiseen tai paikalliseen, lievään puudutukseen. Jos kipu taas johtuu suussa sijaitsevasta mikrobi-infektiosta, myös desinfioivien suulääkkeiden käyttö on mahdollista. Tällöin kivun lieventäminen tapahtuu itse kivun aiheuttajan poistamisella, verrattuna pelkkään oireiden lieventämiseen. Näillä tavoin toimivia saatavilla olevia tuotteita ovat esimerkiksi puuduttavat ja desinfioivat Bafucin-imeskelytabletit sekä tulehdusoireita lievittävä Bertolix-suusuihke. [47]

3.3 Vapautumisajalla kontrolloidut lääkkeet

Kun lääkeaineen vapautumisnopeutta halutaan kontrolloida, vaihtoehtoja on useampia. Suun kautta otettavissa lääkkeissä yksi mahdollisuus on depotkapselit ja -tabletit. Nämä tuotteet on valmistettu siten, että ne vapauttavat lääkeainetta hitaammin ja pidemmän ajanjakson aikana. Depotvalmisteisiin voidaan lukea myös lääkelaastarit eli depotlaastarit, jotka vaikuttavat ihon läpi eli transdermaalisesti. Lääkelaastareita on monia eri tyyppisiä, mutta pääasiassa ne kaikki koostuvat neljästä osasta: läpäisemättömästä taustakalvosta, lääkevarastosta, liimakerroksesta sekä puoliläpäisevästä kalvosta, joka kontrolloi lääkkeen imeytymistä lääkevarastosta iholle [48]. Lääkelaastarit ovat siitä mielenkiintoinen lääkkeen annostelutapa, että niitä voidaan pitää sekä ajalla että paikalla kontrolloitavana. Laastarin rakenne mahdollistaa tasaisen ja pitkäaikaisen lääkkeen vapautumisen, kun taas laastarin paikalla voidaan valita, mihin lääkkeen suurimman vaikutuksen halutaan kohdistuvan. Vaikka ihon läpi lääkeaine päätyy lopulta verenkiertoon, on suurin lääkeainekonsentraatio ehdottomasti laastarin läheisyydessä. Eräs kipua lievittävä, Suomessa myytävä lääkelaastari on Durogesic, joka vapauttaa vaikuttavaa ainettaan fentanylia noin 72 tunnin ajan [49].

3.4 Sairaalatason kontrolloiminen

Suurin osa tähän mennessä mainituista kivunlievitystavoista ja tuotteista on ollut yksittäisen kulluttajan saatavilla apteekista joko reseptillä tai ilman. Vakavampiin ja pahempiin kiputiloihin nämä eivät kuitenkaan välttämättä riitä, jolloin tarvitaan tehokkaampia keinoja kivun lievittämiseen [50]. Kun siirrytään voimakkaampiin lääkeaineisiin, on yhä tärkeämpää pystyä kontrolloimaan annetun lääkeaineen määrää, etenkin yliannostuksen välttämiseksi.

Injektio on tehokas tapa annostella haluttua lääkeainetta parenteraalisesti eli suoliston ulkopuolisesti. Tavallisesti injektioilla lääke annetaan intravenoosisesti eli laskimonsisäisesti, intramuskulaarisesti eli lihaksensisäisesti tai subkutaanisesti eli ihonalaisesti. Injektioiden antaminen voi tapahtua joko lääkärin toimesta tai joissakin tapauksissa potilaan itsensä toimesta, jos lääkäri on antanut tähän luvan ja riittävän opastuksen. [51] Annostelutapana injektioista on monta erilaista hyötyä. Koska instrumenttina injektiossa käytetään usein lääkeruiskua, voidaan helposti annostella juuri oikea määrä lääkettä. Laskimonsisäisesti annettuna lääke pääsee suoraan verenkiertoon, joten

aika lääkkeen vaikutuksen alkamiseen on hyvin lyhyt. Muutoin kuin verenkiertoon annettuna voidaan taas vaikuttaa siihen, millä alueella lääkkeen halutaan vaikuttavan. [52] Tätä hyödynnetään esimerkiksi pienien operaatioiden paikallispuudutuksessa sekä, kuten myöhemmin huomataan, nivelrikon hoidossa [53].

Infuusio, toiselta nimeltään tiputus, on yleinen sairaaloissa käytetty lääkkeiden annostelutapa. Tässä menetelmässä infuusioliuosta, joka on tavallisesti suolaliuos, annostellaan kanyylin kautta potilaalle suonensisäisesti. Lääkettä voi infuusion kautta annostella sekoittamalla sitä pieniä määriä infuusioliuokseen. Lääkkeen vapautumisnopeutta varastostaan voidaan säädellä, joten infuusio on hyvin kontrolloitavissa oleva menetelmä kipulääkkeiden antamiseen. Infuusiolla voidaan mahdollistaa kipulääkitys myös potilaalle, joka on tajuton esimerkiksi leikkauksen jälkeen, tai joka on muusta syystä kykenemätön nielemään suun kautta annosteltavia lääkkeitä. Yleisimpiä tiputuksessa käytettäviä lääkkeitä ovat tulehduskipulääkkeistä parasetamoli ja ibuprofeeni sekä opioidien puolelta morfiini ja fentanyl. [54]

Infuusiopumppu taas on tavallisesta infuusiosta pidemmälle viety versio. Infuusiopumppu on sähköinen laite, joka mahdollistaa fluidien kontrolloimisen ja säännöllisen annostelutahdin. Erilaiset infuusiopumput toimivat eri toimintamekanismein. Ruiskupumpuissa lääkeaine sijaitsee ruiskussa, jonka mäntää ja siten vapautuvaa lääkeaineen määrää pumppu kontrolloi [55, 56]. Elastomeerisisä pumpuissa sen sijaan lääkeaine sijaitsee elastisessa, pallomaisessa pumpussa, jonka sisään muodostuva tasaisena pysyvä paine syöttää lääkeainetta ulos tasaisella tahdilla [55, 57]. Peristalttinen pumppu taas toimii ympyrän muodossa olevan letkun ja tämän ympyrän sisällä olevan roottorin avulla. Roottorin pyöriessä tietyt roottorin osat painautuvat letkua vasten ja saavat letkun painumaan kasaan, jolloin letkun sisällä oleva neste liikkuu eteenpäin. Nesteen liikkumisnopeutta voi tällöin kontrolloida roottorin pyörimisnopeudella. [55, 58]

Pitkäaikaisiin ja vaikeisiin kiputapauksiin on myös olemassa erilainen vaihtoehto. Kipupumppu (eng. pain pump, intrathecal pump) on lääketieteellinen laite, joka implantoidaan kehoon ihon alle, yleensä vatsan kohdalle. Laite koostuu lääkeainetta sisältävästä pumpusta ja ohuesta letkusta, jota pitkin pumppu annostelee lääkeainetta suoraan aivo-selkäydinnesteeseen. [59, 60] Tällä menetelmällä on monia hyviä puolia, kuten lääkeannostelun automaattisuus sekä se, että potilas ei tarvitse sairaalahuonetta tai ulkoisia laitteita mukana kannettavaksi. Aivo-selkäydinnesteeseen syötettävän lääkeaineen tarvittava määrä on myös noin 1/300 verrattuna suun kautta otettaviin lääkkeisiin [59]. Kipupumpussa on kuitenkin myös riskinsä, kuten implantaatioimenpide itse, jossa voi ilmentyä komplikaatioita. On myös mahdollista, että implantaatiokohta tulehtuu, pumpun ohjelmoinnissa on jotakin vikaa tai selkärangan hermoihin tulee vaurioita [60, 61]. Pumpun lääkevarasto täytyy myös täydentää noin 1-3 kuukauden välein [61].

3.5 Bioteknologinen kontrolloiminen

Bioteknologisella kontrolloimisella tarkoitetaan tässä yhteydessä menetelmiä, joiden toiminta perustuu edistyneeseen bioteknologiaan, eivät välttämättä ole suuressa, yleisessä massakäytössä, ja joiden mahdollisuuksia ja potentiaalia ollaan vasta selvittämässä jatkuvalla tutkimuksella. Ensimmäinen tähän luokkaan kuuluva menetelmä on nanocarrierit. Nanocarrier (eng.) tarkoittaa ylei-

sellä tasolla nanokokoista rakennetta (noin 10-200 nm), jota käytetään kuljettamaan jotakin toista ainetta [62]. Nanocarrierin materiaaleina voidaan käyttää esimerkiksi liposomeja, misellejä tai polymeerisiä nanopartikkeleja. Kaikille nanocarriereille yhteistä on niiden toimintatapa: haluttu kuljetettava aine kiinnitetään nanocarrieriin joko kovalenttisilla sidoksilla tai absorptiolla, ja tämä yhdistelmä kulkeutuu verenkierrassa vaikutusalueelle [63]. Nanocarriereja käyttämällä saavutetaan monia hyviä vaikutuksia lääkkeen annostelun kannalta, kuten lääkkeen kontrolloitu vapautuminen, lääkeaineen pidempi aika verenkierrassa sekä pienemmät sivuvaikutukset [64]. Nanocarrier on kuitenkin yläkäsite, joten yksityiskohtiin mentäessä niitä on hyvin monia erilaisia rakenteen ja toimintatavan mukaan luokiteltuna.

Toinen bioteknologinen lääkkeiden kontrolloimistapa on hydrogeelit. Hydrogeeli on materiaali, joka koostuu suurimmaksi osin vedestä ja verkkosidoksia sisältävistä polymeereistä. Vettä voi olla hydrogeeeissä paljon, jopa 99 prosenttia, mikä tekee niiden bioyhteensopivuudesta erinomaisen elävän kudoksen kanssa. Hydrogeelien fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet ovat myös säädeltävissä hydrogeelin vesipitoisuutta ja polymeeriketjuja muokkaamalla. Koska hydrogeelit koostuvat pääosin vedestä, niiden on helppo absorboida ja pitää sisällään hydrofiilisiä lääkeaineita. Lääkeaineen vapauttamiseen hydrogeelejä voidaan käyttää monella tapaa. Yksi mahdollisuus on asettaa lääkeainetta sisältävä hydrogeeli iholle tai limakalvolle. Makroskooppiset hydrogeelit eivät pääse näistä läpi, mutta oikeanlainen lääkeaine pääsee vapautumaan hydrogeelistä iholle tai limakalvolle. Näin voidaan kontrolloida tarkasti lääkkeen vapautumispaikkaa. Tällaisia hydrogeelejä voi käyttää esimerkiksi haavojen hoidossa, jossa hydrogeelin sisältämät aineet lievittävät kipua ja edistävät haavan paranemista. [65]

Myös teoriasolla olevia kontrolloimismenetelmiä on olemassa. Yksi mainittavan arvoinen esimerkki tästä on nanorobotit. Vuonna 2012 julkaistussa artikkelissa eräs tutkimusryhmä esitteli konseptiaan kolmiulotteisesta DNA-origamilaatikosta. Laatikko olisi "kiinni" ja laatikon sisällä olisi jokin kuljetettava aine. Laatikko olisi "suljettu" DNA-aptameereillä ja avautuisi vain tiettyjen avainantigeenien läsnäollessa, jolloin laatikon sisällä oleva kuljetettava aine pääsisi vapautumaan ympäristöönsä. [66] Vaikka tämä menetelmä onkin vasta konseptitasolla, nano- ja mikrorobottien mahdolliset toteutukset ja käyttötarkoitukset ovat lukuisat. Toisessa, vuonna 2018 julkaistussa artikkelissa esiteltiin mikro- ja nanorobottien erilaisia tyyppisiä ja biolääketieteellisiä sovelluksia. Artikkelissa käsiteltiin mahdollisia robottien liikkumistapoja, kuten kemiallista liikkumista, mikroorganismien avulla liikkumista ja ääniaaltoja hyödyntävää liikkumista. Näiden robottien hyötyä käsiteltiin kontrolloidun lääkkeiden vapauttamisen näkökulmasta. [67] Tällaisien mikrorobottien toimintaa on jopa testattu, sillä vuonna 2015 kemiallisesti liikkuvien mikrorobottien toimintaa seurattiin hiirten vatsoissa [68]. Nämä menetelmät ovat kuitenkin vielä vahvasti testitasolla ja kaukana potilaskäytöstä, sillä niillä tehdyt tutkimukset ovat vähäiset ja käytetyt robotit ovat prototyyppisiä vailla standardisointia.

4. NIVELRIKKO

4.1 Nivelrikko yleisesti

Nivelrikko eli osteoartriitti on niveltulehduksen eli artriitin yleisin muoto. Nivelrikko ei ilmaannu kenellekään yhtäkkiä, vaan sairaus kehityy ja pahenee ajan myötä eli progressiivisesti. Nivelrikossa nivelessä sijaitseva pehmeä nivelrusto kuluu osittain tai kokonaan pois. Normaalisti tämä nivelrusto toimii eräänlaisena pehmusteena luiden välissä eli se sulavoittaa ja liukastaa nivelen liikkeitä. Nivelruston poissa ollessa luu hankaa luuta vasten nivelen liikkeessä. Tästä seuraa monia oireita, kuten kipua, jäykkyyttä, taipuisuuden laskemista, hankaavuuden tunnetta sekä tulehduksen aiheuttamaa turvotusta. Nivelrikon aiheuttama kipu on useimmiten kroonista ja sen kovuus voi vaihdella paljon, lievistä sietämättömään [69, 70]. Riskitekijöitä nivelrikkoon sairastumiseen on monia: Ylipaino lisää nivelruston kulumista painoa kannattelevissa nivelissä lisääntyneen kuorman vuoksi. Myös nivelvammat ja vanhuus lisäävät nivelrikkoon sairastumisen riskiä. Yksi isoimmista tekijöistä on kuitenkin niveleen kohdistuva jatkuva rasitus, jolloin nivelrusto kuluu todennäköisemmin. Nivelrikon kehittymiseen voivat vaikuttaa myös perimä, epämuodostuneet nivelet ja jotkin aineenvaihdunnan häiriöt. [69, 71]

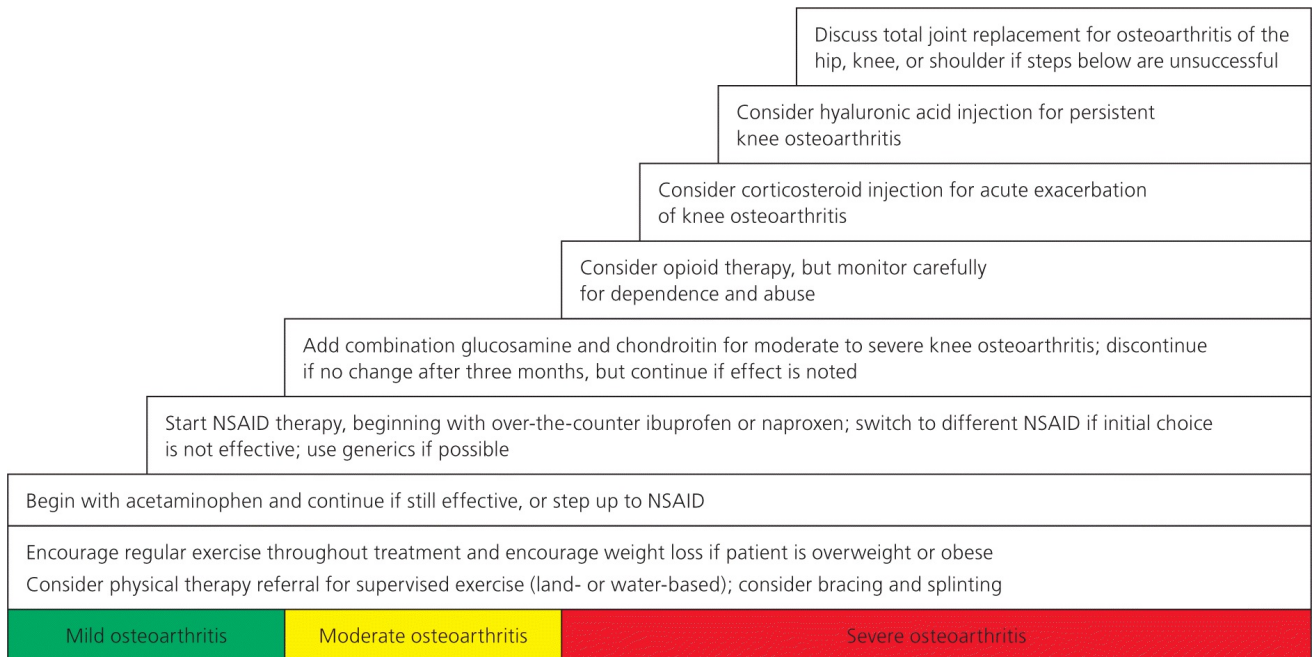
Rustokudoksessa ei ole vapaita hermopäätteitä, joten se itsessään ei voi olla nivelrikon aiheuttaman kivun tuottaja [72]. Nivelrikon aiheuttaman kivun syy ei kuitenkaan ole paljon tutkittu eikä yksiselitteinen, joten aiheuttajia voi olla monia [73]. Lievissä nivelrikon tapauksissa kipu saattaa aiheutua ruston kulumisen seurauksena tapahtuvasta jänteiden ja nivelsiteiden venymisestä. Vakavissa nivelrikon tapauksissa, jossa rusto on täysin tai melkein täysin kulunut pois, syntyy tilanne, jossa luu hankaa luuta vasten niveltä liikuttaessa. Tämä aktivoi alueella olevia nosiseptoreita aiheuttaen vielä voimakkaamman kivun tuntemuksen. [74] Nivelrikko voi johtaa myös nivelen tulehdustilaan, joka on yksi mahdollisista nivelrikon kivun aiheuttajista [75]. Tulehduksen tapauksessa yksi kivun aiheuttajista voi olla se, että turvonnut kudos aiheuttaa painetta nivelen alueella ja siten aktivoi nosiseptoreja [76].

Jopa noin yhdeksässä polvinivelrikon tapauksessa kymmenestä nivelessä esiintyy synoviittia eli nivelkalvon tulehdusta. Tämä tulehdus vaikuttaa merkittävästi nivelrikon aiheuttaman kivun tasoon. [77] Nivelkalvon tulehduksessa nivelpussin sisempi kalvo, membrana synovialis (lat.) eli nivelkalvo on tulehtunut. Tämän tulehduksen on osoitettu aiheuttavan kipua, nivelen vajaatoimintaa ja turvotusta nivelessä. On myös osoitettu, että rustoa vaurioittavien sairauksien ja nivelkalvon tulehduksen välillä on hyvin todennäköisesti toisiaan aktivoiva yhteys. Tutkimusten mukaan nivelruston vaurioituminen käynnistää signaalintiketjun, joka edistää nivelkalvon tulehduksen syntymistä. Nivelkalvon tulehduksen on puolestaan huomattu pahentavan nivelrikon aiheuttamia oireita sekä

nopeuttavan nivelruston kulumista. [78]

4.2 Nivelrikon kivunlievitys

Kuten kaikkien sairauksien tapauksessa, myös jokainen nivelrikkotapaus tulisi käsitellä yksilökohtaisesti. Jokin lääke, joka toimii jollekin toiselle potilaalle ei välttämättä riitä tai edes toimi toiselle. Sekä nivelrikon hoitotapoja että nivelrikon pahentuessa seurattavia lääkintäprotokollia on monia. [79, 80] Alla olevassa kuvassa (Kuva 2) on esitetty Middlesexin sairaalan lääkäri Keith Sinusas suosittelema askel askeleelta etenevä nivelrikon lääkintäkaava.



Kuva 2. Yksi mahdollinen etenemistapa nivelrikon hoitamisessa [80].

Nivelrikon kivunlievitys alkaa yleisimmin normaaleista, ilman reseptiä saatavista kipulääkkeistä. Hoito on mahdollista aloittaa parasetamolilla, sillä se on yleisesti käytetty lääke lievin kiputiloihin, ja sen toiminta on hyvin tunnettu. On kuitenkin raportoitu, että parasetamolin tehokkuus nivelrikon aiheuttamaan kipuun on pieni [81]. Vaikka osalle potilaista parasetamoli tehoaakin, tulehduskipulääkkeiden on todettu olevan tehokkaimpia suun kautta otettavia lääkkeitä hoitamaan nivelrikon kipua [82]. Ainakin osan nivelrikon tuottamasta kivusta todettiin johtuvan tulehdusreaktioista, joten sairauden alun kivunlievitykseen tulehduskipulääkkeet sopivat hyvin. Tulehduskipulääkkeet lieventävät tulehdusreaktiota ja siten sen aiheuttamaa turvotusta, jolloin turvotusalueen paine ja siten myös alueella oleviin nosiseptoreihin kohdistuva paine pienentyvät. Näistä lääkkeistä nivelrikon tapauksessa yleisimmin käytettyihin kuuluvat aiemminkin mainitut ibuprofeeni ja naprokseeni [82].

Jo nivelrikon aikaisissa vaiheissa voidaan hyödyntää edellisessä luvussa mainittuja kontrollointitapoja. Jos halutaan lääkkeen vaikuttavan juuri vaivaavan nivelen alueella, voidaan käyttää esimerkiksi Suomessakin myytävää Buranageeliä. Geeliä vaikutusalueelle levittäessä se imeytyy

ihon läpi, minkä jälkeen sen vaikuttava aine ibuprofeeni lievittää nivelrikon aiheuttamaa tulehdustilaa ja kipua [83]. Toinen vaihtoehto geelien kategoriassa on aiemmin mainittu Voltaren Emulgel, jonka vaikuttava aine on diklofenaakki, joka sek in on tulehduskipulääke [84].

Jos tulehduskipulääkkeet eivät tuota haluttua tulosta nivelrikon kivunlievityksessä, nivelrikko on todennäköisesti lievää vakavampi ja on siirryttävä eteenpäin ja kokeiltava jotakin muuta. Lääkäri Sinusasin esittämässä kaavakuvassa on tulehduskipulääkkeiden jälkeen mainittu glukosamiini ja kondroitiini. Glukosamiini on aminosokeri, jonka vaikutus nivelrikon hoidossa on kiistanalainen aihe. Jotkin tutkimukset kertovat, että glukosamiini toimii kivunlievittäjänä ja nivelen rappeutumisen hidastajana, kun taas jotkin eivät löytäneet merkittäviä eroja glukosamiinia saaneiden ja kontrolliryhmien välillä [85, 86, 87]. Kondroitiini, koko nimeltään kondroitiinisulfaatti, sen sijaan on glykosaminoglykaani, jota löytyy ihmiskehosta luonnostaan ja jota käytetään useimmiten ravintolisänä [88]. Tämänkään aineen tehokkuus nivelrikon hoidossa ei ole selvillä. Esimerkiksi Yhdysvalloissa tehdyn 572 nivelrikkopotilaan tutkimus ei löytänyt kliinisesti merkittävää eroa kontrolliryhmän, suun kautta kondroitiinia saaneen ryhmän ja suun kautta glukosamiinia saaneen ryhmän välillä [89]. Näiden aineiden toimintamekanismeistakaan ei ole selkeää konsensusta, mutta teoriassa niiden pitäisi lieventää nivelrikosta aiheutuvaa tulehdusreaktiota sekä estää rustokudoksen degeneraatiota [90, 91, 92].

Jos potilaalle ei määrätä glukosamiinia tai kondroitiinia tai ne eivät tehoa, siirrytään luonnollisesti taas kovempiin hoitokeinoihin. Jos kipua halutaan hoitaa vielä kipulääkityksellä, lääkitys voidaan vaihtaa tulehduskipulääkkeistä opioideihin. Tätä ei kuitenkaan aina suositella opioiden vahvan riippuvuutta aiheuttavan luonteen vuoksi. Tämän vuoksi opioideja käytetään tavallisesti vain pieninä annoksina ja vasta silloin, kun edellisillä hoidoilla ei ole ollut vaikutusta. Opioideja ei yleensä myöskään määrätä kuurinomaisesti, vaan pikemminkin yksittäisinä annoksina hetkelliseen kivunlievitykseen. [80, 93, 94] Monet opioidilääkkeistä otetaan tablettimuodossa, mutta opioidienkin kohdalla voidaan hyödyntää kontrolloituja vapautumismekanismeja [95]. Esimerkiksi laastarimuodossa olevia opioidilääkkeitä myydään Suomessakin. Norpsan-depotlaastarin vaikuttava aine on buprenorfiini ja on tarkoitettu keskivaikeiden kipujen hoitoon. Laastaria käytetään kiinnittämällä se ihoon, nivelrikon tapauksessa kipeän nivelen päälle tai lähelle, mistä lääkeaine imeytyy ihon läpi. Laastari tulee vaihtaa vain viikon välein. Tänä aikana laastarissa oleva lääkeaine vapautuu tasaista tahtia, lieventäen tehokkaasti kipua. [96]

Kuten luvun alussa mainittiin, nivelrikko on pitkäaikainen ja progressiivinen sairaus. Olisi epäkäytännöllistä, että kivunlievityshoitoa saadakseen potilaan tulisi tulla säännöllisin väliajoin lääkärin vastaanotolle tai sairaalaan. Tämän vuoksi luvussa kolme mainitut sairaalatason kivunlievitysmenetelmät, etenkin tiputus ja infuusiopumppu, ovat harvinaisia nivelrikon hoidossa. Tätä katsausta tehdessä ei onnistuttu löytämään yhtäkään aiheeseen liittyvää tieteellistä artikkelia ja vain yksi verkkosivu [97]. Kipupumppu taas voi olla toimiva vaihtoehto joillekin potilaille, mutta sen vaatima kirurginen toimepide tekee siitä yhden kaikista viimeisimmistä vaihtoehtoista [98]. Bioteknologisten kontrollointitapojen yhteydessä mainittuja aineita ja menetelmiä käsitellään myöhemmin injektoiden yhteydessä. Sinusasin mainitsemaa viimeistä hoitomenetelmää, tekoniveliä, ei tässä työssä käsitellä, sillä aihe rajautuu nimenomaan lääkkeisiin ja muihin kemiallisiin aineisiin.

Injektiot ovat erinomainen vaihtoehto lääkeaineiden kontrolloimiseen etenkin vaikutuspaikan suh-

teen. Nivelrikon hoidossa tämä on erityisen totta, koska monet nivelrikon loppupään hoitomenetelmät sisältävät jonkin vaikuttavan aineen injektion, joko suonon- tai nivelensisäisesti [80, 99]. Osa injektoitavista aineista on paljon testattuja ja yleiseen käyttöön hyväksytyjä, kun taas jotkin aineista ovat vasta testi- ja prototyyppitasolla. Seuraavassa luvussa käsitelläänkin nivelrikon injektiohoitojen monia vaihtoehtoja.

5. NIVELRIKON INJEKTIOHOITO

5.1 Injektiohoidot yleisesti

Nivelrikon tapauksessa injektiohoitoin päädytään silloin, kun tavallisemmat kivunlievitystavat ja lääkkeet eivät tehoa tai riitä [80]. Injektiohoidot ovat toimenpiteiltään yksinkertaisia ja keskenään hyvin samanlaisia, mutta hoidot eroavat toisistaan paljonkin vaikuttavan aineen osalta. Injektioilla saadaan aikaan erittäin kontrolloitu lääkkeen annostelu, sillä vaikuttava aine voidaan annostella juuri oikealle paikalleen juuri haluttuina määrinä. Nivelrikon tapauksessa injektio tapahtuu tavallisesti intra-artikulaarisesti eli nivelensisäisesti. Tyypillisesti nivelrikon injektiohoidot vaikuttavat jommallakummalla kahdesta eri tavasta: välittömästi tai välillisesti. Välittömällä vaikutuksella tarkoitetaan tässä tapauksessa sitä, että injektioitu aine toimii kivunlievittäjänä, hoitaen nivelrikon aiheuttamia oireita. Välillisellä vaikutuksella taas tarkoitetaan sitä, että injektioitu aine pyrkii vaikuttamaan kivun aiheuttajaan itseensä eli lieventämällä ja korjaamalla nivelrikon aiheuttamia negatiivisia muutoksia nivelen alueella ja siten välillisesti lievittämään kipua. [100]

5.2 Välittömästi vaikuttavat aineet

Opioidilääkkeet voidaan tablettien sijaan antaa myös suonensisäisenä injektiona. Tämän toimenpiteen tekee joko lääkäri tai potilas itse [51]. Injektio annetaan tavallisesti joko suonensisäisesti tai lihaksensisäisesti. Näissä tapauksissa vaikuttavan aineen vaikutus on todella nopea. Varsinkaan potilaan itsensä tähän valtuuttaminen ei kuitenkaan ole yleistä, sillä riippuvuuden riski ja potilaan monitoroinnin vaikeus ovat suuria. [94]

Kortikosteroidit ovat luonnollisten ja synteettisten steroidihormonien luokka, johon kuuluvat muun muassa kortisoni ja aldosteroni. Näille hormoneille ominaista on niiden tulehdusta lievittävä luonne, mistä syystä ne ovat yleisessä käytössä vaikuttavana aineena nivelrikon injektiohoidoissa. Kortikosteroidit soveltuvat parhaiten tehokkaaseen ja lyhytaikaiseen kivunlievitykseen, sillä niiden tehokas kipua lievittävä aika on noin 4-8 viikkoa. [101] Erään kortikosteroideja käsitelleen tutkimuksen mukaan suurin ero kortikosteroidei-injektion ja plasebon kivunlievityksessä tuli yhden viikon päästä injektioiden antamisesta. Kortikosteroideja saaneet nivelrikkopotilaat huomasivat huomattavasti enemmän kivun lievenemistä. Neljän ja kahdeksan viikon kohdalla ero kortikosteroideja saaneiden ja lumelääkettä saaneiden välillä ei ollut enää merkittävä. Tämä tukee edelleen oletusta siitä, että kortikosteroidit toimivat parhaiten lyhytaikaiseen ja tehokkaaseen kivunlievitykseen. [102] Nivelrikon aiheuttamaan krooniseen kipuun onkin huomattu olevan parempia, pidempikeskitoisia vaihtoehtoja. [101] Vaikka kortikosteroidei-injektiot ovat tehokkaita, niilläkin on mahdollisia sivuvaikutuksia, joskin suurin osa niistä on harvinaisia injektioiden tapauksessa. Potilaan on kui-

tenkin mahdollista kokea pistoalueella rustokudoksen ohenemista, pahentunutta tulehdusta tai nivelsiteiden heikkenemistä. [103]

Deksametasoni on kortikosteroideihin kuuluva glukokortikoidi, jota käytetään muun muassa tulehdusten, allergioiden ja nivelsairauksien hoidossa [104]. Deksametasoni kuuluu myös Maailman terveysjärjestö WHO:n tärkeimpien lääkeaineiden listalle [105]. Deksametasoni vaikuttaa elimistössä lisäämällä tulehdusreaktiota lievittävien molekyylien geeniekspressiota. Näihin molekyyliin kuuluvat esimerkiksi interleukiini 10 ja anneksiini A1. [106] Deksametasonin käytöstä nivelrikon injektiohoidossa ei tähän päivään mennessä ole tehty kattavia ihmiskokeita, mutta sen toimintaa on mallinnettu laboratorio-olosuhteissa. Esimerkiksi vuonna 2017 julkaistussa tutkimuksessa havaittiin dexametasonin estävän rustokudoksen kollageenikatoa ja kondrosyyttien solukuolemia sekä lisäävän ruston soluväliaineen synteesiä [107]. Toisessa tutkimuksessa huomattiin toistuvien deksametasoni-injektioiden onnistuneesti muuttaneen sytokiinien geeniekspressiota, mikä esti rustokudosvaurioita [108].

5.3 Välillisesti vaikuttavat aineet

Eräs nivelrikon hoitoon käytettävä, välillisesti vaikuttava injektoitava aine on hyaluronihappo. Hyaluronihappo eli hyaluronaani on kehossa luonnostaan esiintyvä glykosaminoglykaani, jolla on kehossa monia tärkeitä tehtäviä. Näitä ovat muun muassa kudოსvaurioiden korjaamisen säätely, monissa signaalintikaskadeissa osana toimiminen sekä nivelten voiteleminen. [109] Näistä viimeinen on luonnollisesti mielenkiintoisin nivelrikon kannalta. Hyaluronihappo on hydrofiili, joten kehossa se luonnostaan muodostaa sidoksia vesimolekyylien kanssa. Lopputuloksena tästä reaktiosta saadaan geelimäinen, viskoosi yhdiste, joka toimii nivelessä erinomaisesti voiteluaineena ja iskunvaimentimena. Hyaluronihappoinjektioissa hyödynnetään juuri tätä ominaisuutta. Jos nivelrikon johdosta osa tai lähes kaikki niveltä pehmentävästä rustosta on kulunut pois, nivelessä luu hankaa luuta vasten. Hyaluronihappoinjektio oikeaan paikkaan liukastaa nivelen liikkumista ja vähentää hankausta, täten välillisesti lievittäen myös kipua. [110] Hyaluronihappo on yksi yleisimmin käytetyistä ja hyväksytyistä aineista, joita käytetään nivelrikon injektiohoidoissa [111]. Sen toiminnasta onkin tehty paljon tutkimusta ihmiskoetasolla. Eräessä tutkimuksessa 77 nivelrikkopotilasta saivat polveensa molekyylipainoltaan suurta hyaluronihappoa nivelensisäisesti. Potilaiden polven tilaa ja vointia kyseltiin vuoteen asti injektion antamisesta. Tutkimuksessa löydettiin merkittäviä parannuksia kivun määrässä ja polven toimivuudessa hyaluronihappoa saaneen ryhmän ja kontrolliryhmän välillä. [112] Toisessa tutkimuksessa pyrittiin selvittämään hyaluronihapon vaikutusta lonkan nivelrikkoon. 42 lonkan nivelrikkoa sairastavaa potilasta saivat yksittäisen nivelensisäisen hyaluronihappoinjektion, kun taas 43 henkilön kontrolliryhmä sai nivelensisäisesti suolaliuosta lumelääkkeenä. Tässä tutkimuksessa potilaiden vointia seurattiin vain kolmeen kuukauteen asti. Tutkimuksessa selvisikin, että näin lyhyessä ajassa yksittäinen hyaluronihappoinjektio ei tuota tilastollisesti merkittävää eroa kontrolliryhmään verrattuna lonkan nivelrikon tapauksessa. Potilaiden kiputasoissa ja nivelten toiminnallisuudessa ei huomattu juurikaan eroa. [113]

Verihiutaleplasma (eng. platelet rich plasma) eli PRP on yksi uudemmistä mahdollisista vaihtoehdoista nivelrikon hoitoon. PRP-injektiot nivelrikon hoidossa on melko uusi aihe, eikä tieteellistä konsensusta sen tehokkuudesta vielä ole. Vuonna 2017 tehdyn katsauksen mukaan PRP-

injektioilla olisi merkittävä vaikutus polven nivelrikon aiheuttaman kivun lievittämisessä sekä toiminnan palauttamisessa, kun taas vuonna 2019 tehdyn katsauksen mukaan tutkimusta tästä aiheesta on ollut liian vähän eikä varmistavaa ja standardoitua näyttöä ole. [114, 115] Menetelmässä itsessään käytetään injektoidavana aineena veriplasmaa, jonka verihiutalekonsentraatio on korkeampi kuin normaalissa veressä. Verihiutaleet eli trombosyytit sisältävät paljon kasvutekijöitä ja muita proteiineja, kuten sytokiineja. Näiden aineiden ajatellaan edistävän vaurioituneen kudoksen korjaamisprosessia. [115, 116] Nivelen kudoksen parantumisen myötä myös nivelrikon aiheuttama kipu lievenee tehden PRP-injektioista välillisen kivunlievittäjän nivelrikon hoidossa. Injektioista aiheutuvien sivuvaikutusten on havaittu olevan lieviä. Tämä lienee ainakin osaksi sen ansiota, että PRP valmistetaan potilaan omasta verestä, mikä minimoi bioyhteensopivuusongelmat [116]. Raportoituihin sivuvaikutuksiin kuuluvat normaalit injektion jälkeiset sivuvaikutukset, kuten pahoinvointi, hikoilu ja päänsärky [114]. PRP-injektiot ovat kuitenkin vielä testaustasolla oleva hoitomenetelmä, jota ei ole tutkittu tai standardoitu tarpeeksi ollakseen yleiseen käyttöön soveltuva. Muita, vakavampia sivuvaikutuksia on siis mahdollista ilmentyä. [117] Vuonna 2015 tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin PRP-injektoiden tehokkuutta ja verrattiin tuloksia hyaluronihappoinjektion vaikutuksiin. 160 koehenkilön tutkimuksessa selvisi, että molemmat aineet vaikuttivat merkittävästi potilaiden nivelkipuihin ja nivelen toiminnallisuuteen. Verrattuna toisiinsa PRP toimi kuitenkin hyaluronihappoa tehokkaammin. [118] Sen sijaan samana vuonna eräs toinen tutkimusryhmä löysi, että vaikka PRP-injektio oli tilastisesti vain hieman hyaluronihappoa tehokkaampi, usean PRP-injektion saaneet potilaat raportoivat merkittävästi parempia tuloksia kuin yhden PRP-injektion saaneet. Tutkimuksessa koehenkilöt jaettiin neljään ryhmään: kolme PRP-injektiota saaviin, yhden PRP-injektion saaviin, hyaluronihappoinjektion saaviin sekä suolaliuosinjektion saaviin. Injektiot annettiin polven nivelrikkoa sairastaville potilaille nivelensisäisesti ja heidän vointiaan seurattiin kuuteen kuukauteen asti. Tuloksista huomattiin, että sekä yksittäinen PRP-injektio että yksittäinen hyaluronihappoinjektio toimivat suurin piirtein yhtä hyvin, vaikkakin PRP hieman paremmin. Molemmat toivat merkittävän eron kivun lieventymiseen ja toiminnan palautumiseen kontrolliryhmään verrattuna. Kolme PRP-injektiota saaneet potilaat olivat kuitenkin selvästi tilastojen kärjessä. Tutkimuksessa selvisi kuitenkin myös, että nivelrikon tason edetessä ja pahentuessa kolmen PRP-injektion tehokkuus laski. Parhaat tulokset nämä injektiot toivat niille potilaille, joiden nivelrikko oli vielä aikaisessa vaiheessa. [119]

Proloterapia tarkoittaa injektiota, joka sisältää kudosta ärsyttävää ainetta. Proloterapiankaan toimintamekanismi ei ole täysin selvillä, mutta sen uskotaan auttavan nivelrikkopotilaita aktivoimalla kehon luonnollista paranemisprosessia. [120, 121, 122] Kun kudokseen injektoidaan jotakin kudosta ärsyttävää ainetta, yleensä sokeriliuosta, se aiheuttaa pistoalueella alueella pienimuotoisen tulehdusreaktion. Tähän tulehdusreaktioon keho reagoi kuten tavalliseenkin tulehdukseen: käynnistämällä tulehdusreaktion ja korjaamisprosessin, jonka aikana muodostuu ja vapautuu muun muassa kasvutekijöitä ja fibroblasteja. [122, 123] Näiden uskotaan tehostavan nivelen ja nivelruston korjaantumista. Proloterapian tehokkuudesta nivelrikon kivun lieventämiseen ja toiminnan palautumiseen on tehty tutkimusta. Eräässä 90 ihmisen kokoisessa tutkimuksessa osallistuvilla nivelrikkopotilaille annettiin polveen injektio dekstroosia eli glukoosia tai suolaliuosta. Osaa osallistujista käskettiin myös pelkästään harjoittamaan kipeää niveltä liikunnallisilla harjoituksilla. Tuloksia mitattiin muutamien kuukausien ja jopa vuoden ajan, minkä jälkeen tulokset puhuivat dekstroosi-

injektion puolesta. Suurimman vaikutuksen tämän hoidon saaneet potilaat kokivat nivelen toiminnallisuudessa. Myös kipu lieveni huomattavasti enemmän verrattuna kahteen verrokkiryhmään. [124] Toinen, vuonna 2012 tehty tutkimus löysi samankaltaisia tuloksia dekstroosi-injektioiden toimivuudesta. 36 nivelrikkopotilasta raportoivat ajan myötä paranevia vaikutuksia ja kivun lievenemistä. [125] Lisää standardoituja ja suurempien ihmismäärien tutkimuksia tarvitaan, mutta proloterapia vaikuttaa olevan lupaava vaihtoehto nivelrikon hoitoon ja välilliseen kivunlievitykseen.

Kollageeni on myös yksi vaihtoehto injektoitavaksi aineeksi nivelrikon hoidossa. Aiheesta ei ole paljoa tutkimusta, mutta hoito näyttäisi toimivan niin teoriassa kuin kaniinien ja ihmistenkin kohdalla [126, 127]. Vuonna 2019 tehdyn tutkimuksen mukaan hydrolysoitu kollageeni saattaa lieventää nivelrikon oireita muun muassa aktivoimalla rustosolut eli kondrosyytit tuottamaan lisää hyaliinirustoa sekä estämällä arpikudoksen muodostumista. Kollageeni-injektion toimivuus todennettiin kokeella, johon osallistui 20 polven nivelrikkoa sairastavaa potilasta. Injektioita annettiin kolme, joista toinen annettiin 15 päivää ensimmäisen jälkeen ja kolmas kuukausi toisen jälkeen. Polven vointia kyseltiin jokaisen injektion jälkeen sekä kuuden kuukauden päästä kolmannelta injektioista. Tulokset osoittivat, että kollageeni-injektio ei auttanut juurikaan levossa esiintyvään kipuun, mutta auttoi merkittävästi liikkeessä esiintyneeseen kipuun. Huomattiin myös, että kiputaso ei laskenut merkittävästi toisen ja kolmannen injektioannoksen myötä, vaan pysyi suurin piirtein samana kuin ensimmäisen annoksen jälkeen. [126] Kaniinikokeessa taas huomattiin kollageenitripeptidin hidastavan rustokudoksen degeneraatiota huomattavasti. Kaniineille tuotettiin keinotekoinen nivelrikko ja ne jaettiin neljään ryhmään: kontrolli, hyaluronihappo, kollageenitripeptidi sekä kollageenitripeptidin ja hyaluronihapon yhdistelmä. Ryhmän kaniinien oikeaan polviin injektioitiin ryhmää vastaavaa ainetta ja tulokset tarkistettiin makroskooppisilla, histomorfologisilla ja immunohistokemiallisilla analyyseillä. Lukuun ottamatta kontrolliryhmää, kaikkien ryhmien kaniineilla todettiin vähentyneitä rustovaurioita hoidon jälkeen. Tutkimuksessakin mainittiin, että vaikka kondrosyyttien yhteistoimintaa kollageenin kanssa ei tunneta hyvin, tulokset voidaan yrittää selittää kahdella eri mekanismilla. Nämä mekanismit ovat lisääntynyt ruston soluväliaineen synteesi sekä ruston degeneraation estäminen, mikä tukee aikaisemman tutkimuksen tulkintaa kollageeni-injektion toimintamekanismista. [127]

Eräs testitasolla oleva mahdollinen injektoitava aine on alkion vesikalvo. Vesikalvo (eng. amnion, amniotic membrane) on aikaisessa alkion kehitysvaiheessa syntyvä sisin kalvo, joka ympäröi ja suojaa alkiota. Tämän kalvon sisälle alkaa neljännen ja viidennen raskausviikon kohdalla kertyä lapsivettä (lat. liquor amnii). [128, 129] Vesikalvo koostuu monista eri kudoksetyypeistä, joiden tarkoituksiin kuuluu muun muassa pH-tason säätely ja signaalintimolekyylien erittäminen. Näillä molekyyliillä on monia vaikutuksia, kuten tulehduksen lievittäminen ja kollageenituotannon säätely. Nykytietämyksen mukaan uskotaankin, että vesikalvon tehokkuus nivelrikon hoidossa tulee sen sisältämien molekyylien kyvystä estää tulehdusreaktion syntymistä ja hidastaa ruston rappeutumista. Vesikalvon sisältämien interleukiini-1 -reseptorin antagonistien uskotaan estävän tulehdusreaktion syntymistä. Vesikalvo myös lisää TIMP-entsyymiä (eng. tissue inhibitors of metalloproteinases) ekspressiota, mikä puolestaan johtaa matriksin metalloproteaasin inhiboitumiseen. [130] Metalloproteaasi on kehon entsyymi, joka pilkkoo muun muassa proteoglykaaneja ja kollageeneja, joten tämän entsyymien inhiboiminen saattaa olla syynä tälle ruston rappeutumista estävälle vaikutukselle [130, 131]. Vesikalvoinjektioiden vaikutusta nivelrikkoon on tutkittu suurim-

maksi osin eläimillä. Kaniineilla tehdyssä tutkimuksessa kaniinien polviin tuotettiin kemiallisesti nivelrikkoa vastaava tila. Vesikalvoinjektio annettiin kaniinien oikeaan polveen, kun taas vasen polvi jätettiin ilman hoitoa. Muutamien viikkojen kuluttua erot olivat selvät: vesikalvoinjektioilla hoidetut polvet olivat virheettömämpiä ja sileämpiä, ja niissä havaittiin vähemmän arpeutumista ja lovia. [132] Eräs ihmisillä tehty tutkimus tukee näitä tuloksia. 200 nivelrikkopotilasta saivat satunnaisesti suolaliuos-, hyaluronihappo- tai ASA-injektion (eng. amniotic suspension allograft) polveensa. Heidän kiputilojaan ja polven toimintaansa seurattiin kuuteen kuukauteen asti. Tulokset osoittivat selkeän parannuksen ASA-injektion saaneilla potilailla, jopa hyaluronihappoinjektion saaneisiin potilaisiin verrattuna. Tuloksia mitattiin ja vertailtiin monessa kategoriassa, kuten kipu, oireet, arjen liikkuminen ja urheilu, joista kaikki helpottuivat injektion myötä. [133] Vesikalvosta on tehty jonkin verran tieteellistä tutkimusta, mutta sen toimintaa nivelrikon hoidossa ei ole paljontaan tutkittu. Lisätutkimuksia tarvitaan vesikalvoinjektioiden toiminnan ymmärtämiseksi ja mahdollisen virallisen lääkintätavan statuksen saamiseksi. [130]

Kantasolujen käyttö on pysynyt pitkään yhtenä tutkituimmista ja rahoitetuimmista alueista lääketieteessä [134]. Nivelrikon injektiohoidot eivät ole tämän suhteen poikkeus, vaan kantasolujen mahdollista roolia on tälläkin saralla tutkittu paljon. Teoriassa kantasoluinjektio auttaa nivelrikkopotilaita sekä lieventämällä sairauden aiheuttamaa tulehdusta että estämällä ruston degeneraatiota [135, 136]. Tulehduksen lievenemisen on osoitettu johtuvan kantasolujen kyvystä estää tulehdusta aiheuttavien signaalimolekyylien geeniekspressiota. Näiden signaalimolekyyliin kuuluvat muun muassa aikaisemmin mainitut interleukiini-1 ja matriksin metalloproteaasi. [137] On myös mahdollista, että kantasoluhoidolla voitaisiin regeneroida pois kulunutta rustokudosta [138, 139]. Tämän on osoitettu toimivan ainakin sioilla, mutta todisteita ei ole paljoa [140]. On kuitenkin huomattu, että kantasolujen pääasiallinen toimintamekanismi nivelrikon hoidossa ei välttämättä olekaan regeneraatio. Mielenkiinto onkin siirtynyt viime aikoina kantasolujen tulehdusta lievittävien vaikutusten suuntaan. [139] Kantasoluhoidon tehokkuutta on tutkittu ihmiskokeilla. Vuonna 2013 tehtiin tutkimus, johon osallistui 18 polven nivelrikkoa sairastavaa koehenkilöä. Potilailta kerättiin pieni määrä nivelkalvokudosta, josta johdettiin mesenkymaalisia kantasoluja (eng. MSCs, mesenchymal stem cells). Käyttämällä potilaan omaa kudosta ja soluja varmistettiin erinomainen bioyhteensopivuus ja minimaaliset hylkimisreaktiot. Kantasoluihin lisättiin pieni määrä PRP:tä, minkä jälkeen liuos injektioitiin potilaiden polviin nivelensisäisesti. [141] Tulosten mittaamiseen käytettiin WOMAC-indeksiä (eng. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), joka kattaa nivelen kivun tason, jäykkyyden ja fyysisen toimivuuden [142]. Potilaat raportoivat tuloksia kolmen kuukauden, vuoden ja kahden vuoden jälkeen injektion antamisesta. Tulokset olivat selkeästi kantasoluinjektion toimivuuden puolella: potilaiden WOMAC-indeksin lukuarvo laski merkittävästi, mikä tarkoittaa vähentyneitä kipua ja parantunutta toiminnallisuutta. Tutkimuksessa huomattiin myös, että WOMAC-pisteiden muutoksen suuruus oli suoraan verrannollinen injektioitujen kantasolujen määrään. Tämä indikoi, että hoitomenetelmän tehokkuus paransi käytettyjen kantasolujen määrän lisääntyessä. Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan käytetty kontrolliryhmää plaseboefektin huomioimisen varalta, mikä saattaa vaikuttaa tutkimuksen painoarvoon. [141] Vuonna 2012 tehdyssä samankaltaisessa tutkimuksessa kantasolut tuotettiin koehenkilöiden luuytimeistä. Kantasolut suspensoitiin fysiologisessa seerumissa, minkä jälkeen liuosta injektioitiin potilaiden polviin. Löydökset olivat samanlaisia kuin aikaisemmassa tutkimuksessa, sillä huomattiin merkittävä paran-

nus nivelen toiminnallisuudessa ja kivun lievenemisessä. Tässä tutkimuksessa potilaat arvioivat kivun VAS-kipumittarilla. Myöskään vakavia sivuvaikutuksia ei raportoitu ilmenneen. Tässäkään tutkimuksessa ei kuitenkaan käytetty kontrolliryhmää, ja koehenkilöitä oli vain kuusi kappaletta. [143]

Kiinnostuksen kohteena on viime vuosina ollut myös luuydin. BMAC (eng. bone marrow aspirate concentrate) on potilaasta itsestään aspiraatiolla kerättyä luuydinnestettä. BMAC:n vaikutusmekanismiin uskotaan johtuvan sen kyvystä toimia mesenkymaalisten kantasolujen, kasvutekijöiden ja sytokiinien lähteenä. Näiden kaikkien uskotaan lieventävän tulehdusreaktiota, estävän rustosolujen rappeutumista ja edistävän nivelen regeneraatiota. [144, 145] BMAC:n toimivuutta on testattu ihmisillä, vaikkakin ristiriitaisin tuloksin. Vuonna 2016 tehtiin tutkimus, johon osallistui 25 potilasta, jotka sairastivat nivelrikkoa molemmissa polvissaan. Potilaista saatiin aspiroimalla luuydintä, jota käytettiin injektioissa. Potilaat saivat toiseen polveen BMAC:tä ja toiseen suolaliuosta nivelensisäisesti. Tuloksia seurattiin viikon, kolmen kuukauden ja kuuden kuukauden päästä toimenpiteestä monella tavalla, muun muassa VAS-kipumittarilla. Potilaat kokivat merkittävää kivunlievitystä molemmissa polvissa. Saatiin kuitenkin myös selville, että potilaat eivät huomanneet merkittävää eroa BMAC:llä käsitellyn polven ja suolaliuksella käsitellyn polven välillä. [144] Sen sijaan vuonna 2018 tehdyn retrospektiivisen eli takautuvan tutkimuksen mukaan BMAC:llä olisi suuri vaikutus nivelrikon kivunlievityksessä. Tutkimuksessa analysoitiin 233 potilasta, jotka olivat saaneet BMAC-hoitoa. Analyysin mukaan potilaiden kiputaso laski merkittävästi hoidon jälkeen, myös pitkällä aikavälillä. Tutkimus oli kuitenkin takautuva eikä siinä otettu huomioon lumevaikutusta. [146] Nämä ristiriitaiset tulokset kyseenalaistavat BMAC:n tehokkuutta nivelrikon hoidossa, mutta vähäisten tutkimusten nojalla on aikaista tehdä lopullisia johtopäätöksiä. Lisätutkimusta tämänkin hoitomenetelmän parissa tarvitaan.

5.4 Yhdistelmätuotteet

Monien edellä mainittujen aineiden vaikutuksia on myös tutkittu yhdessä jonkin toisen aineen kanssa. Esimerkiksi eräässä vuonna 2019 julkaistussa tutkimuksessa selvitettiin hyaluronihapon ja kortikosteroidien yhdistetyn nivelensisäisen injektion tehokkuutta. Tutkimukseen osallistui 751 henkilöä. Tutkimuksen tulokset osoittivat, että yhdistetty injektio toi merkittäviä tuloksia WOMAC-indeksissä sekä lyhyellä että pitkällä aikavälillä. Yhdistetyn injektion tehokkuutta verrattiin myös pelkästään hyaluronihappoa sisältävään injektioon, mistä huomattiin yhdistelmäinjektion olevan tehokkaampi vaihtoehto nivelrikon hoitoon. [147] Kuten tutkimuksessa mainittiin, molemmat näistä injektoitavista aineista ovat suosittuja nivelrikon hoidossa, mutta niiden toimintatapa on erilainen. Kortikosteroidit toimivat välittömästi lieventämällä tulehdusreaktiota ja siten kipua, kun taas hyaluronihappo toimii välillisesti liukastamalla nivelen luiden välistä kosketuspinta-alaa. Todennäköisesti juuri tämä erilaisten toimintatapojen yhdistetty vaikutus teki tästä yhdistelmäinjektiosta niin tehokkaan. Eräässä toisessa tutkimuksessa taas tutkittiin hyaluronihapon ja deksametasonin yhteisvaikutusta. 40 nivelrikkopotilasta saivat nivelensisäisesti polveensa joko pelkästään hyaluronihappoa tai hyaluronihapon ja deksametasonin sekoitusta. Polven toimintaa ja kipua tutkittiin seitsemän ja 60 päivän jälkeen hoidoista. Huomattiin, että vaikutus kiputasoon ja polven toiminnan palautumiseen oli suurempi ryhmässä, jonka injektioannoksessa oli ollut lisänä deksametasonia.

[148]

Toinen mainitsemisen arvoinen tutkittu yhdistelmätuote on hyaluronihapon ja PRP:n yhdistelmä. Tätä yhdistelmää tutkittiin muun muassa vuonna 2018 julkaistussa tutkimuksessa, johon osallistui 360 polven nivelrikkoa sairastavaa koehenkilöä. Koehenkilöille annettiin satunnaisesti joko PRP-injektio, hyaluronihappoinjektio, yhdistelmä molempia tai lumelääke, kaikki nivelensisäisesti. Injektioiden jälkeen potilailta kerättiin kysely polvensa voinnista kuuden ja kahdentoista kuukauden jälkeen. Tulokset osoittivat selkeän eron lumelääkkeen ja yksin annettujen PRP- ja hyaluronihappoinjektioiden välillä, mutta myös suuren eron yhdistelmähoidon ja yksin annettujen aineiden välillä. Hyaluronihapporyhmän keskimääräinen WOMAC-indeksi oli vuoden päästä 26,40; PRP-ryhmän 20,25 ja yhdistelmäryhmän 14,40. [149] Eräs toinen tutkimus löysi kuitenkin erilaisia tuloksia lonkan nivelrikon tapauksessa. Tässä tutkimuksessa potilaat jaettiin samanlaisiin ryhmiin kuin ensimmäisessäkin, lukuun ottamatta lumelääkeryhmää. Tuloksista huomattiin, että yksin annettu PRP-injektio toi parempia tuloksia kiputasoihin ja toiminnallisuuteen kuin yhdistelmäinjektio. Varmaa tietoa ei ole siitä, miksi tässä tapauksessa yksi vaikuttava aine toimi paremmin kuin kaksi. Tutkimuksessakin kuitenkin mainittiin, että PRP:n toimintamekanismista ei ole varmaa tietoa, joten myönekään sen yhteisvaikutuksia muiden aineiden kanssa ei tunneta hyvin. [150]

Hyaluronihapon vaikutuksia on myös tutkittu yhdessä tulehduskipulääkkeiden kanssa. Aiheesta on tehty kohtalaisesti tutkimusta ja on huomattu, että tulehduskipulääkkeiden kanssa yhdistetty hyaluronihappo toimii tehokkaammin kuin hyaluronihappo yksinään [151]. Esimerkiksi vuonna 2013 tehtiin tutkimus, jossa haluttiin selvittää hyaluronihapon vaikutuksen tehokkuus sekä diklofenaakin että dinatriumklodronaatin kanssa [152]. Voltaren Emulgelin yhteydessä mainittu diklofenaakki on tulehduskipulääke, jota käytetään juurikin erityisesti nivelrikon ja muiden nivelkipujen hoidossa [153]. Dinatriumklodronaatti taas on bifosfonaatti, joka vaikuttaa luukudoksen aineenvaihduntaan, ja jota käytetään esimerkiksi osteoporoosin hoidossa [154]. Tutkimuksessa 62 polven nivelrikkoa sairastavaa henkilöä jaettiin kolmeen ryhmään: vain hyaluronihappoa saavat, hyaluronihapon ja diklofenaakin yhdistelmää saavat sekä hyaluronihapon ja dinatriumklodronaatin yhdistelmää saavat. Koehenkilöt saivat injektiot nivelensisäisesti. Potilaiden nivelen kuntoa kyseltiin kolmen ja kuuden kuukauden jälkeen. Kaikki ryhmät kokivat selkeän parannuksen nivelessään hoidon jälkeen. Ryhmien tulokset olivat kaikkien muiden mitattujen parametrien suhteen hyvin samanlaiset, paitsi kivun määrän suhteen. Selkeästi suurimman kipua lievittävän vaikutuksen kokivat hyaluronihapon ja dinatriumklodronaatin yhdistelmää saaneet potilaat. Tämä tutkimus oli kuitenkin ensimmäinen laatuaan, joten lisätutkimusta hyaluronihappoyhdistelmien tehokkuuden määrittämiseksi tarvitaan. [152]

Hyaluronihappoa on tämän lisäksi yhdistetty aikaisemmin mainuttuihin kiistanalaisiin ravintolisiin, etenkin kondroitiiniin. Esimerkiksi suomalainen Fysioline Oy myy polven nivelrikoon tarkoitettuja nivelpistoksia nimellä Arthrum 75 Mono injection, jotka sisältävät sekä hyaluronihappoa että kondroitiinisulfaattia. [155] Laboratorio- ja eläinkokeita tämä yhdistelmän toimivuudesta nivelrikon hoidossa on tehty jonkin verran. Vuonna 2011 tehdyssä tutkimuksessa yhdistelmän toimivuutta testattiin kaniineilla. Kaniinit jaettiin neljään ryhmään: kontrolliryhmä, hyaluronihappo, kondroitiini ja hyaluronihapon ja kondroitiinin yhdistelmä. Kaniineille annettiin ryhmänsä mukaista ainetta nivelensisäisesti viiden viikon ajan, minkä jälkeen tulokset kerättiin histologisesti ja biokemiallis-

ti. Tuloksista kävi ilmi, että molemmat hyaluronihappoa sisältävät injektiot onnistuivat estämään nivelrikon aiheuttamia oireita. Tuloksissa ei kuitenkaan huomattu merkittävää eroa hyaluronihapporyhmän ja hyaluronihappoa ja kondroitiinia saaneen kaniiniryhmän välillä. Merkittävää eroa ei myöskään ollut kondroitiiniryhmän ja kontrolliryhmän välillä. [156] Nämä tulokset yhä kyseenalaistavat kondroitiinin toimivuutta nivelrikon hoidossa. Merkittäviä ihmiskokeita tällä yhdistelmällä ei myöskään ole paljoa. Eräässä tutkimuksessa 48 lonkan nivelrikkoa sairastavaa koehenkilöä saivat vastaavanlaisen injektion. VAS-kipumittarilla saatujen tulosten mukaan potilaat kokivat huomattavan laskun kiputiloissaan. Tutkimuksessa ei kuitenkaan ollut kontrolliryhmää eikä pelkkää kondroitiinia saanutta ryhmää, joten tutkimuksesta ei voi juurikaan vetää johtopäätöksiä kondroitiinin itsensä tehokkuudesta. [157]

Myös kolmea komponenttia sisältäviä injektioita on tutkittu, sillä vuonna 2016 julkaistiin tutkimus, jossa kiinnostuksen kohteena oli hyaluronihappoa ja deksametasonia sisältävä hydrogeeli. Tutkimuksessa erilaisia injektioita annettiin rotille, joille oli tehty nivelrikkoa simuloiva kirurginen toimenpide (polven eturistisiteen transektio, eng. anterior cruciate ligament transection, ACLT). Osaan rotista injektioitiin pelkästään hyaluronihappoa sisältävää hydrogeeliä, kun taas osa sai hydrogeeliä, jossa oli sekä hyaluronihappoa että deksametasonia. Testeissä käytettiin myös kontrolliryhmiä, joiden rotat saivat injektiossaan vain suolaliuosta. Tuloksia tarkasteltiin röntgenkuvauksilla, immunohistokemiallisilla kokeilla sekä geeniekspressiota tutkivalla transkriptiopolymeraasin ketjureaktiolla. Kun tulokset tuotiin yhteen, huomattiin, että molempia vaikuttavia aineita sisältänyt hydrogeeli esti nivelrikon haitallisia vaikutuksia kaikista ryhmistä eniten. Tässä ryhmässä rottien rustokudoksen pinta oli ehjempi, tulehdusreaktio oli lievempi ja osteofyyttien eli luupiikkien määrä oli huomattavasti pienempi kuin muissa ryhmissä. [158]

Hydrogeelien lisäksi myös nanocarriereja on käytetty nivelrikkoa hoitavien aineiden kuljetukseen. Eräässä vuonna 2015 julkaistussa laboratoriokokeessa käytettiin nanocarriereja vapauttamaan deksametasonia. Tutkimusryhmä halusi löytää tavan, jolla voitaisiin välttää nivelensisäisen injektion aineen nopean hälvemisen rustokudoksesta. Deksametasonia linkitettiin nanocarriereihin sekä hitaasti että nopeasti vapauttavilla molekyyleillä. Rustoeksplanteja käsiteltiin sekä näillä nanocarriereillä että paljaalla deksametasonilla. Tutkimuksessa mitattiin rustokudoksen glykosaminogluukanikatoa ja -synteesiä sekä terveiden, elossa olevien kondrosyyttien lukumäärää. Tulokset osoittivat, että nanocarriereihin yhdistetty deksametasoni vaikutti positiivisesti kaikkiin mitattaviin ominaisuuksiin jopa kolmen viikon ajan ilman sytotoksisuutta. Paljaalla deksametasonilla taas oli lyhyempi vaikutus ja siten vaati jatkuvaa täydennystä tutkimuksen ajan. Lopputuloksena huomattiin siis, että nanocarrierit mahdollistavat tasaisen, kontrolloidun vaikuttavan aineen vapautuksen, ja että nanocarriereihin yhdistetty deksametasoni toimii nivelrikon rappeuttavaa vaikutusta vastaan. [159]

Myös kantasoluja on mahdollista käyttää yhdistelmätuotteissa. Vuonna 2016 julkaistussa tutkimuksessa tutkittiin kaniineilla kantasolujen ja hyaluronihapon yhdistelmän vaikutusta nivelrikkoon. Kaniinien polviin indusoitiin nivelrikkoa vastaava tila ACLT-toimenpiteellä. Kaniinien toiseen polveen injektioitiin nivelensisäisesti pelkkää hyaluronihappoa ja toiseen hyaluronihapon ja kaniinista itsestään eristettyjen kantasolujen sekoitusta. Osa kaniineista pidettiin kontrolliryhmänä. Kaniinien polvia tutkittiin sekä kuusi että 12 viikkoa injektoiden jälkeen histologisesti ja immunohis-

tokemialliesti. Tutkimuksessa löydettiin, että kantasoluja saaneissa polvissa esiintyi vähemmän rustokudoskatoa ja nivelen pinnan kulumista kuin pelkästään hyaluronihapolla käsitellyissä polvis-
sa. [160] Tämä edelleen tukee oletusta, että kantasolujen moninaisista ominaisuuksista on hyötyä myös nivelrikon hoidossa.

6. YHTEENVETO

Tässä kirjallisuuskatsauksessa on käsitelty nykyisten kivunlievitysmenetelmien tilaa nivelrikon näkökulmasta. Perusteet kipuaistimuksesta ja tavallisimmista kipulääkkeistä on käsitelty. Tavallisimmat kipulääkkeet voidaan lajitella toikintamekanisminsa mukaan kolmeen eri ryhmään: tulehduskipulääkkeet, opioidit ja parasetamoli. Huomattiin, että tapoja kontrolloida kipulääkityksen vaikutuspaikkaa sekä vapautumisaikaa on monia. Osa kontrolloimistavoista perustuu lääkkeeseen itseensä, kuten depottablettien ja lääkelaastareiden kohdalla. Osa taas perustuu elektronisiin laitteisiin ja niiden toimintaan, kuten infuusiopumppu ja kipupumppu. Osa tavoista on saatavilla tavalliselle kuluttajalle ja osa vaatii lääkärin luvan tai lääkärikäynnin. Modernimpia tapoja lääkityksen kontrolloimiseen tutkitaan jatkuvasti, ja samalla kehittyviä tieteenhaaroja, kuten bioteknologiaa, käytetään hyväksi ja inspiraationa uusien menetelmien ja patenttien kehityksessä.

Nivelrikko on maailman yleisin nivelsairaus, joten motivaatio löytää tehokkaita menetelmiä sen hoitoon ja kivunlievitykseen on suuri. Suuressa osassa nivelrikkotapauksista kipua hoidetaan kuten missä tahansa muunkin kiputilan tapauksessa: tavallisin kipulääkkein. Juuri tulehduskipulääkkeiden onkin todettu olevan kaikkein tehokkaimpia lievän nivelrikon kivun hoitamiseen. Pitkälle edenneissä nivelrikkotapauksissa tavalliset tulehduskipulääkkeet ja hoidot eivät välttämättä kuitenkaan riitä, jolloin on harkittava muita vaihtoehtoja. Kontrolloituja lääkitysmenetelmiä voi soveltaa monella eri tavalla nivelrikonkin tapauksessa, mutta kaikista yleisin ja tehokkaimmaksi todetuin menetelmä tähän tarkoitukseen on injektio. Injektiolla vaikuttavan aineen määrä on hyvin tarkasti kontrolloitavissa. Myös vaikutuspaikka on vapaasti valittavissa, mikä mahdollistaa vaikuttavien aineiden nivelensisäiset injektiot. Vaikuttavan aineen valinnassa on monta vaihtoehtoa, sillä nivelrikon injektiohoitoja on tutkittu runsaasti ja uusia menetelmiä kehitetään ja tutkitaan jatkuvasti.

Viimeisessä kappaleessa käsiteltiin monien injektoitavien aineiden toimintamekanismeja ja toimivuutta. Tällä hetkellä toimivimmat ja yleisimmin käytössä olevat injektoitavat aineet ovat hyaluronihappo ja kortikosteroidit. Näistä aineista on tehty paljon tutkimusta ja ne ovat yleisesti hyväksytyjä aineita potilaskäytössä. PRP, proloterapia ja kollageeni ovat uudempia menetelmiä nivelrikon hoidossa. Ne vaikuttavat lupaavilta jo tehtyjen tutkimusten valossa, mutta lisää panostusta näiden tutkimiseen tarvitaan. Näitä menetelmiä ei nähdä potilaskäytössä yhtä paljon kuin ensimmäisenä mainittuja, mutta pitkälle edenneen nivelrikon tapauksessa lääkäri saattaa ehdottaa potilaalle jotakin näistä hoidoista. Kantasolut, luuydin ja vesikalvo sen sijaan ovat vain vähän tutkittuja vaikuttavia aineita, joten tällä hetkellä niiden tehokkuudesta on hankalaa sanoa paljoa. Näitä ei löydy säännöllisestä ja virallisesta potilaskäytöstä juuri mistään. Se vähä tutkimus, mitä niistä on tehty, vaikuttaa kuitenkin suosivan näiden aineiden toimivuutta. Kantasolujen ja etenkin vesikalvon toiminnan tutkimusta voivat kuitenkin hidastaa eettiset syyt, joten voi olla, että muista menetelmistä

saadaan tietoa ja tutkimustuloksia paljon nopeammin näihin verrattuna.

Yhdistelmätuotteita sen sijaan tutkitaan nopealla tahdilla ja suurella kiinnostuksella. Yhdistelmäinjektioiden tehokkuus liittyy todennäköisesti siihen, että niissä voi yhdistellä monien vaikuttavien aineiden hyviä ominaisuuksia. Esimerkiksi hyaluronihapon ja tulehduskipulääkkeiden yhteisinjektiossa hyaluronihappo voitelee niveltä ja lievittää kipua välillisesti pitkällä aikavälillä, kun taas tulehduskipulääkkeet hoitavat nivelrikon oireita ja vaikuttavat kipuun välittömästi ja nopeasti. Eniten on selkeästi tutkittu yhdistelmätuotteita, joitten yhtenä komponenttina on hyaluronihappo. Tämä johtunee sen suosiosta, toimivuudesta ja suuresta siihen liittyvän tutkimuksen määrästä.

LÄHTEET

- [1] M. J. Brownstein. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 90, No. 12 (1993), s. 5391–5393. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC46725/>.
- [2] *Nivelriikko*. 2014. URL: <https://nivel.fi/tietoa-nivelista/nivelriikko.html> (viitattu 21.03.2021).
- [3] Y. Zhang ja J. Jordan. Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine* Vol. 26, No. 3 (2010), s. 355–369. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920533/>.
- [4] E. Garland. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Primary care* Vol. 39, No. 3 (2012), s. 561–571. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438523/>.
- [5] R. Rosenquist ja J. Cheng. *Fundamentals of Pain Medicine*. Springer International Publishing AG, 2018. ISBN: 3319649205.
- [6] *Visual Analogue Scale*. 2021. URL: https://www.physio-pedia.com/Visual_Analogue_Scale (viitattu 21.04.2021).
- [7] *Visual Analog Scale – A Pain-ful Misnamed Scale*. 2021. URL: <https://greatbrook.com/visual-analog-survey-scale/> (viitattu 21.04.2021).
- [8] *What is persistent pain?* 2020. URL: <https://www.pat.nhs.uk/what-is-persistent-pain.htm> (viitattu 21.04.2021).
- [9] *Acute vs. Chronic Pain*. 2020. URL: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/12051-acute-vs-chronic-pain> (viitattu 21.04.2021).
- [10] *What Is Fluctuating Back Pain?* 2021. URL: <https://www.humpalphysicaltherapy.com/Injuries-Conditions/Lower-Back/Faqs/What-is-fluctuating-back-pain/a~3623/article.html> (viitattu 21.04.2021).
- [11] *Common Causes Of Episodic Pain*. 2021. URL: <https://milehighspine.com/common-causes-of-episodic-pain/> (viitattu 21.04.2021).
- [12] *Acute Pain Definition*. 2021. URL: <https://www.spine-health.com/glossary/acute-pain> (viitattu 21.04.2021).
- [13] R. Brouhard. *What Are Soft Tissue Injuries?* 2019. URL: <https://www.verywellhealth.com/what-are-soft-tissue-injuries-4144746> (viitattu 21.04.2021).
- [14] K. Watson. *How Does Referred Pain Work?* 2019. URL: <https://www.healthline.com/health/pain-relief/referred-pain> (viitattu 21.04.2021).
- [15] *Neuropathic Pain Management*. 2019. URL: <https://www.webmd.com/pain-management/guide/neuropathic-pain> (viitattu 21.04.2021).
- [16] *Erilaisia kiputyyppejä*. 2021. URL: <https://www.voltaren.fi/kipu/kudosvaurio.html> (viitattu 21.04.2021).

- [17] *Pain Relievers*. 2016. URL: <https://medlineplus.gov/painrelievers.html> (viitattu 02.04.2021).
- [18] *What types of painkillers are there?* 2021. URL: <https://www.versusarthritis.org/about-arthritis/treatments/drugs/painkillers-and-nsaids/> (viitattu 02.04.2021).
- [19] *Prostaglandiini*. 2020. URL: https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=ltt02755 (viitattu 15.02.2021).
- [20] E. Greenlaw. *OTC Pain Relief: Understanding NSAIDs*. 2010. URL: <https://www.webmd.com/pain-management/features/pain-relievers-nsaids> (viitattu 17.02.2021).
- [21] *NSAIDs*. 2019. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/nsaids/> (viitattu 15.02.2021).
- [22] *Is Aspirin an NSAID?* 2016. URL: <https://www.healthline.com/health/pain-relief/is-aspirin-nsaid#nsaid-overview> (viitattu 15.02.2021).
- [23] M. Stewart. *Etoricoxib for pain and inflammation*. 2019. URL: <https://patient.info/medicine/etoricoxib-for-pain-and-inflammation-arcxia> (viitattu 19.04.2021).
- [24] *ETORICOXIB KRKA tabletti, kalvopäällysteinen 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg*. URL: <https://pharmacafennica.fi/spc/4782964> (viitattu 19.04.2021).
- [25] C. Stein, M. Schäfer ja M. Halina. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nature Medicine* Vol. 9 (2003), s. 1003–1008. URL: <https://www.nature.com/articles/nm908>.
- [26] T. Kosten ja T. George. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Science & practice perspectives* Vol. 1, No. 1 (2002), s. 13–20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851054/>.
- [27] *How opioid addiction occurs*. 2018. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/prescription-drug-abuse/in-depth/how-opioid-addiction-occurs/art-20360372> (viitattu 07.04.2021).
- [28] *Opioid Misuse and Addiction*. URL: <https://medlineplus.gov/opioidmisuseandaddiction.html> (viitattu 07.04.2021).
- [29] *Parasetamoli*. 2021. URL: <https://www.yliopistonverkkoapteekki.fi/Laakekaappi/Kivun-hoito/Kuume-ja-saerkylaeakkeet/Vatsaystaevaelliset-parasetamoli> (viitattu 07.04.2021).
- [30] C. Ghanem, M. Pérez, J. Manautou ja A. Mottino. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacological research* Vol. 109 (2016), s. 119–131. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4912877/>.
- [31] G. Graham, M. Davies ja R. Day. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* Vol. 21 (2013), s. 201–232. URL: <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0172-x>.
- [32] *Metaboliitti*. URL: <https://tieteentermipankki.fi/wiki/Nimitys:metaboliitti> (viitattu 07.04.2021).
- [33] J. Guindon ja A. Hohmann. The endocannabinoid system and pain. *CNS & neurological disorders drug targets* Vol. 8, No. 6 (2009), s. 403–421. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851054/>.

- nih.gov/pmc/articles/PMC2834283/.
- [34] M. Eberhardt, F. Schillers, E. Eberhardt, L. Risser, J. de la Roche, C. Herzog, F. Echtermeyer ja A. Leffler. Reactive metabolites of acetaminophen activate and sensitize the capsaicin receptor TRPV1. *Scientific reports* Vol. 7, No. 1 (2017), s. 12775. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5630573/>.
- [35] A. Basbaum, D. Bautista, G. Scherrer ja D. Julius. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* Vol. 139, No. 2 (2009), s. 267–284. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2852643/>.
- [36] C. Mallet, D. Barrière, A. Ermund, B. Jönsson, A. Eschalier, P. Zygmunt ja E. Högestätt. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS One* Vol. 5, No. 9 (2010). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941447/>.
- [37] *Local effect of a drug*. URL: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/local+effect+of+a+drug> (viitattu 19.04.2021).
- [38] *Terapeuttinen leveys*. 2020. URL: https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=ltt03427 (viitattu 19.02.2021).
- [39] *Controlled-release*. URL: <https://www.collinsdictionary.com/dictionary/english/controlled-release> (viitattu 19.04.2021).
- [40] *Modified-release*. URL: <https://www.collinsdictionary.com/dictionary/english/modified-release> (viitattu 19.04.2021).
- [41] *Kipugeeli ja kipuvoide*. 2020. URL: <https://www.yliopistonverkkoapteekki.fi/Laakekaappi/Kivun-hoito/Kipugeelit-ja-kipuvoiteet> (viitattu 25.02.2021).
- [42] *Kipugeelin käyttö: miksi ja miten*. 2012. URL: <https://www.avainapteekit.fi/terveys/sarky/kipugeelin-kaytto-miksi-ja-miten> (viitattu 25.02.2021).
- [43] A. Farkouh, P. Frigo ja M. Czejka. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective. *Clinical ophthalmology* Vol. 10 (2016), s. 2433–2441. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5153265/>.
- [44] M. Bihari. *What to Know About Using a Nasal Spray*. 2020. URL: <https://www.verywellhealth.com/what-you-need-to-know-about-using-a-nasal-spray-1124087> (viitattu 25.02.2021).
- [45] *Oral Antibiotics for Ear Infections*. 2017. URL: <https://www.choosingwisely.org/patient-resources/oral-antibiotics-for-ear-infections/> (viitattu 25.02.2021).
- [46] *Orodrops-korvatipat*. 2020. URL: https://www.apteekkiverkkokauppa.fi/epages/apteekkiverkkokauppa.sf/fi_FI/?ObjectPath=/Shops/PHA/Products/412894 (viitattu 25.02.2021).
- [47] *Kurkkukipu*. 2021. URL: <https://www.nettiapteekki.fi/collections/kurkkukipu> (viitattu 27.02.2021).
- [48] M. R. Prausnitz ja R. Langer. Transdermal drug delivery. *Nature biotechnology* Vol. 26, No. 11 (2008), s. 1261–1268. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700785/>.
- [49] *Durogesic*. 2021. URL: https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=far01860 (viitattu 27.02.2021).

- [50] *A Guide to Safe Use of Pain Medicine*. 2009. URL: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/guide-safe-use-pain-medicine> (viitattu 19.04.2021).
- [51] *3 Types of Injections Defined and Explained*. 2020. URL: <https://www.diplomatpharmacy.com/empower/library/injectable-medications> (viitattu 09.04.2021).
- [52] T. McDonald, M. Zepeda, M. Tomlinson, W. Bee ja I. Ivens. Subcutaneous administration of biotherapeutics: Current experience in animal models. *Current opinion in molecular therapeutics* Vol. 12 (2010), s. 461–470. URL: https://www.researchgate.net/publication/45441948_Subcutaneous_administration_of_biotherapeutics_Current_experience_in_animal_models.
- [53] *Local anaesthesia*. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/local-anaesthesia/> (viitattu 19.04.2021).
- [54] J. Whitlock. *What's in Your IV Pain Meds?* 2020. URL: <https://www.verywellhealth.com/intravenous-pain-medications-3156872> (viitattu 20.03.2021).
- [55] U. Food ja D. Administration. *White Paper: Infusion Pump Improvement Initiative*. 2010. URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/infusion-pumps/white-paper-infusion-pump-improvement-initiative> (viitattu 20.03.2021).
- [56] *Syramed μ SP6000 ruiskupumppu*. 2021. URL: <https://www.timik.fi/syramed-%c2%b5sp6000/> (viitattu 20.03.2021).
- [57] *What Is An Elastomeric Pump And How Is It Used?* 2021. URL: <https://www.wolfmed.com/blog/elastomeric-pump-uses> (viitattu 20.03.2021).
- [58] *How do peristaltic pumps work?* 2021. URL: <https://www.verderliquids.com/ch/fr/how-do-peristaltic-pumps-work/> (viitattu 20.03.2021).
- [59] *Pain Pump (intrathecal drug pump)*. 2021. URL: <https://mayfieldclinic.com/pe-pump.htm> (viitattu 21.03.2021).
- [60] *Understanding an Intrathecal Pain Pump Implant*. 2021. URL: <https://www.saintlukeskc.org/health-library/understanding-intrathecal-pain-pump-implant> (viitattu 21.03.2021).
- [61] K. Knight, F. Brand, A. Mchaourab ja G. Veneziano. Implantable intrathecal pumps for chronic pain: highlights and updates. *Croatian medical journal* Vol. 48, No. 1 (2007), s. 22–34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2080496/>.
- [62] U. e. a. Ruman. Nanocarrier-Based Therapeutics and Theranostics Drug Delivery Systems for Next Generation of Liver Cancer Nanodrug Modalities. *International Journal of Nanomedicine* Vol. 15 (2020), s. 1437–1450. URL: <https://doi.org/10.2147/IJN.S236927>.
- [63] P. Surat. *Nanocarriers for Drug Delivery*. 2019. URL: <https://www.news-medical.net/life-sciences/Nanocarriers-for-Drug-Delivery.aspx> (viitattu 01.04.2021).
- [64] J. Chen, T. Jin ja H. Zhang. Nanotechnology in Chronic Pain Relief. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* Vol. 8 (2020), s. 682. URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2020.00682>.
- [65] J. Li ja D. J. Mooney. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nature reviews. Materials* Vol. 10, No. 12 (2016). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5898614/>.

- [66] S. Douglas, I. Bachelet ja G. Church. A Logic-Gated Nanorobot for Targeted Transport of Molecular Payloads. *Science* Vol. 335, No. 6070 (2012), s. 831–834. ISSN: 0036-8075. URL: <https://science.sciencemag.org/content/335/6070/831>.
- [67] M. Luo, Y. Feng, T. Wang ja J. Guan. Micro-/Nanorobots at Work in Active Drug Delivery. *Advanced Functional Materials* Vol. 28, No. 25 (2018), s. 1706100. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adfm.201706100>.
- [68] W. Gao, R. Dong, S. Thamphiwatana, J. Li, W. Gao, L. Zhang ja J. Wang. Artificial Micromotors in the Mouse's Stomach: A Step toward in Vivo Use of Synthetic Motors. *ACS Nano* Vol. 9, No. 1 (2015), s. 117–123. URL: <https://doi.org/10.1021/nn507097k>.
- [69] A. Chang-Miller. *Osteoarthritis*. 2020. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/osteoarthritis/symptoms-causes/syc-20351925> (viitattu 27. 02. 2021).
- [70] *Osteoarthritis Symptoms and Signs*. 2020. URL: <https://www.arthritis-health.com/types/osteoarthritis/osteoarthritis-symptoms-and-signs> (viitattu 21. 04. 2021).
- [71] C. Whelan. *Everything You Need to Know About Osteoarthritis*. 2020. URL: <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis> (viitattu 09. 04. 2021).
- [72] M. Wang ja Z. Peng. Wear in human knees. *Biosurface and Biotribology* Vol. 1, No. 2 (2015), s. 98–112. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S240545181500032X>.
- [73] D. J. Hunter, J. J. McDougall ja F. J. Keefe. The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Rheumatic diseases clinics of North America* Vol. 34, No. 3 (2008), s. 623–643. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597216/>.
- [74] *Pain Management: Osteoarthritis*. 2020. URL: <https://www.webmd.com/pain-management/pain-management-osteoarthritis> (viitattu 16. 03. 2021).
- [75] E. Roth. *6 Early Symptoms of Osteoarthritis (OA): Pain, Tenderness, and More*. 2017. URL: <https://www.healthline.com/health/early-symptoms-osteoarthritis> (viitattu 16. 03. 2021).
- [76] *Inflammation*. 2020. URL: <https://www.webmd.com/arthritis/about-inflammation> (viitattu 21. 04. 2021).
- [77] N. Sofat, V. Ejindu ja P. Kiely. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology* Vol. 50, No. 12 (2011), s. 2157–2165. URL: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker283>.
- [78] C. R. Scanzello ja S. R. Goldring. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone* Vol. 51, No. 2 (2012), s. 249–257. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3372675/>.
- [79] *Treatment Guidelines for Osteoarthritis*. URL: <https://www.arthritis.org/diseases/more-about/guidelines-for-osteoarthritis-treatments> (viitattu 19. 04. 2021).
- [80] K. Sinusas. Osteoarthritis: Diagnosis and Treatment. *American family physician* Vol. 85 (2012), s. 49–56. URL: <https://www.aafp.org/afp/2012/0101/p49.html>.
- [81] P. G. Conaghan, N. Arden, B. Avouac, A. Migliore ja R. Rizzoli. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs & aging* Vol. 36 (2019), s. 7–14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6509082/>.

- [82] *Comparing Pain Meds for Osteoarthritis*. 2021. URL: <https://www.arthritis.org/health-wellness/healthy-living/managing-pain/pain-relief-solutions/comparing-pain-meds-for-osteoarthritis> (viitattu 03.04.2021).
- [83] *Buranagel*. 2021. URL: https://www.apteekkishop.fi/epages/ApteekkiShop.sf/fi_FI/?ObjectPath=/Shops/ApteekkiShop/Products/036934/SubProducts/036934 (viitattu 09.04.2021).
- [84] *Apua nivelrikkoon*. 2021. URL: <https://www.voltaren.fi/kipu/nivelrikko.html> (viitattu 09.04.2021).
- [85] J. Reginster, A. Neuprez, M. Lecart, N. Sarlet ja O. Bruyere. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatology international* Vol. 32, No. 10 (2012), s. 2959–2967. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3456914/>.
- [86] B. Cahlin ja L. Dahlström. No effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints—a randomized, controlled, short-term study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* Vol. 112, No. 6 (2011), s. 760–766. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001199/>.
- [87] K. Vuolteenaho ja E. Moilanen. *Glukosamiini vs lumelääke polvi- ja lonkkanivelrikkopotilailla*. 2012. URL: <https://www.kaypahoito.fi/nak05700> (viitattu 10.04.2021).
- [88] *Chondroitin*. 2021. URL: <https://www.versusarthritis.org/about-arthritis/complementary-and-alternative-treatments/types-of-complementary-treatments/chondroitin/> (viitattu 22.04.2021).
- [89] A. Sawitzke, H. Shi, M. Finco, D. Dunlop, C. O., C. Harris, N. Singer, J. Bradley, D. Silver, C. Jackson, N. Lane, C. Oddis, F. Wolfe, J. Lisse, D. Furst, D. Reda, R. Moskowitz, J. Williams ja D. Clegg. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: A report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 58, No. 10 (2008), s. 3183–3191. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.23973>.
- [90] P. du Souich, A. García, J. Vergés ja E. Montell. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* Vol. 13, No. 8a (2009), s. 1451–1463. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x>.
- [91] *Glucosamine*. 2020. URL: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-glucosamine/art-20362874> (viitattu 23.04.2021).
- [92] *Glucosamine and Chondroitin for Osteoarthritis Pain*. 2021. URL: <https://www.arthritis.org/health-wellness/treatment/complementary-therapies/supplements-and-vitamins/glucosamine-chondroitin-osteoarthritis-pain> (viitattu 23.04.2021).
- [93] N. Ivers, I. Dhalla ja G. Allan. Opioids for osteoarthritis pain: benefits and risks. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* Vol. 58, No. 12 (2012), e708. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520677/>.
- [94] *Morphine Injection*. 2021. URL: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601161.html> (viitattu 23.04.2021).
- [95] *What Are Opioids*. 2021. URL: <https://www.asahq.org/madeforthismoment/pain-management/opioid-treatment/what-are-opioids/> (viitattu 23.04.2021).

- [96] *NORSPAN depotlaastari 5 mikrog/h, 10 mikrog/h, 20 mikrog/h*. 2021. URL: <https://pharmacafennica.fi/spc/2988129> (viitattu 23.04.2021).
- [97] *Infusion Therapy for Osteoarthritis*. 2021. URL: <https://rheumatologyorlando.com/blog/infusion-therapy-for-osteoarthritis/> (viitattu 23.04.2021).
- [98] *Nerve Treatments for Arthritis Pain*. 2021. URL: <https://www.arthritis.org/health-wellness/healthy-living/managing-pain/pain-relief-solutions/nerve-treatments-for-arthritis-pain> (viitattu 23.04.2021).
- [99] M. Suszynski. *Your Guide to Injections for Knee Osteoarthritis*. 2018. URL: <https://www.everydayhealth.com/hs/osteoarthritis/osteoarthritis-treatment-knee-injections/> (viitattu 23.04.2021).
- [100] E. Ayhan, H. Kesmezacar ja I. Akgun. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World journal of orthopedics* Vol. 5, No. 3 (2014), s. 351–361. URL: <https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i3.351>.
- [101] K. Sinusas. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *American family physician* Vol. 85, No. 1 (2012), s. 49–56. URL: <https://www.aafp.org/afp/2012/0101/p49.html>.
- [102] C. Hepper, J. Halvorson, S. Duncan, A. Gregory, W. Dunn ja K. Spindler. The Efficacy and Duration of Intra-articular Corticosteroid Injection for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Level I Studies. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* Vol. 17, No. 10 (2009), s. 638–646. URL: https://journals.lww.com/jaaos/Fulltext/2009/10000/The_Efficacy_and_Duration_of_Intra_articular.6.aspx.
- [103] *Corticosteroid Injections for Osteoarthritis*. 2019. URL: <https://www.webmd.com/osteoarthritis/corticosteroid-injections-for-osteoarthritis> (viitattu 02.04.2021).
- [104] *Dexamethasone, Oral Tablet*. 2020. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/322409> (viitattu 21.04.2021).
- [105] *World Health Organization Model List of Essential Medicines*. 2019. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf> (viitattu 21.04.2021).
- [106] B. P. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *British journal of pharmacology* Vol. 148, No. 3 (2006), s. 245–254. URL: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706736>.
- [107] A. Grodzinsky, Y. Wang, S. Kakar, M. Vrahas ja C. Evans. Intra-articular dexamethasone to inhibit the development of post-traumatic osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research* Vol. 35, No. 3 (2017), s. 406–411. URL: <https://doi.org/10.1002/jor.23295>.
- [108] K. Huebner, N. Shrive ja C. Frank. Dexamethasone inhibits inflammation and cartilage damage in a new model of post-traumatic osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research* Vol. 32, No. 4 (2014), s. 566–572. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jor.22568>.
- [109] E. Papakonstantinou, M. Roth ja G. Karakiulakis. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermato-endocrinology* Vol. 4, No. 3 (2012), s. 253–258. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3583886/>.
- [110] *What Is Hyaluronic Acid?* 2019. URL: https://www.arthritis-health.com/treatment/injections/what-hyaluronic-acid#vh_footnotes (viitattu 02.04.2021).

- [111] A. Bhadra, R. Altman, V. Dasa, K. Myrick, J. Rosen, V. Vad, P. Vitanzo, M. Bruno, H. Kleiner ja C. Just. Appropriate Use Criteria for Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis in the United States. *Cartilage* Vol. 8, No. 3 (2017), s. 234–254. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625860/>.
- [112] J. Hermans, S. Bierma-Zeinstra ja P. Bos. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* Vol. 20, No. 196 (2019). URL: <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2546-8>.
- [113] P. Richette, P. Ravaud, T. Conrozier, L. Euler-Ziegler, B. Mazières, Y. Maugars, D. Mulleman, P. Clerson ja X. Chevalier. Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 60, No. 3 (2009), s. 824–830. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.24301>.
- [114] L. Shen, T. Yuan, S. Chen, X. Xie ja C. Zhang. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research* Vol. 12, No. 1 (2017), s. 16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260061/>.
- [115] L. Gato-Calvo, J. Magalhaes, C. Ruiz-Romero, F. J. Blanco ja E. F. Burguera. Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence. *Therapeutic advances in chronic disease* Vol. 10 (2019), s. 1–18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383098/>.
- [116] N. Duggal. *Is Platelet-Rich Plasma (PRP) a Safe and Effective Treatment for Osteoarthritis of the Knee?* 2020. URL: <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis/platelet-rich-plasma-knee> (viitattu 03.04.2021).
- [117] N. Hussain, H. Johal ja M. Bhandari. An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics - a review of the literature. *SICOT-J* Vol. 3 (2017), s. 57. URL: <https://doi.org/10.1051/sicotj/2017036>.
- [118] S. Raeissadat, S. Rayegani, H. Hassanabadi, M. Fathi, E. Ghorbani, M. Babaei ja K. Azma. Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) versus Hyaluronic Acid (A one-year randomized clinical trial). *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* Vol. 8 (2015), s. 17894. URL: <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S17894>.
- [119] G. Görmeli, C. Görmeli ja B. Ataoglu. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* Vol. 25 (2017), s. 958–965. URL: <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3705-6>.
- [120] J. Fletcher. *What is prolotherapy and what is it used to treat?* 2017. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/320330> (viitattu 13.04.2021).
- [121] A. Gotter. *How does prolotherapy work?* 2020. URL: <https://www.healthline.com/health/prolotherapy> (viitattu 13.04.2021).

- [122] E. Delzell. *Prolotherapy for Osteoarthritis*. 2021. URL: arthritis.org/diseases/more-about/prolotherapy-for-osteoarthritis (viitattu 13.04.2021).
- [123] J. Thompson. *What is Prolotherapy and How Does it Work?* 2021. URL: <https://mytpmg.com/what-is-prolotherapy-and-how-does-it-work/> (viitattu 13.04.2021).
- [124] D. Rabago, J. Patterson, M. Mundt, R. Kijowski, J. Grettie, N. Segal ja A. Zgierska. Dextrose Prolotherapy for Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *The Annals of Family Medicine* Vol. 11, No. 3 (2013), s. 229–237. URL: <https://www.annfammed.org/content/11/3/229>.
- [125] D. Rabago, A. Zgierska, L. Fortney, R. Kijowski, M. Mundt, M. Ryan, J. Grettie ja J. Patterson. Hypertonic Dextrose Injections (Prolotherapy) for Knee Osteoarthritis: Results of a Single-Arm Uncontrolled Study with 1-Year Follow-Up. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* Vol. 18, No. 4 (2012), s. 408–414. URL: <https://doi.org/10.1089/acm.2011.0030>.
- [126] P. De Luca, A. Colombini, G. Carimati, M. Beggio, L. de Girolamo ja P. Volpi. Intra-Articular Injection of Hydrolyzed Collagen to Treat Symptoms of Knee Osteoarthritis. A Functional In Vitro Investigation and a Pilot Retrospective Clinical Study. *Journal of Clinical Medicine* Vol. 8, No. 7 (2019), s. 975. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm8070975>.
- [127] T. Naraoka, Y. Ishibashi ja E. Tsuda. Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy* Vol. 15, No. 32 (2013). URL: <https://doi.org/10.1186/ar4181>.
- [128] *Amnion - Development and Stem Cells*. 2021. URL: <https://discovery.lifemapsc.com/in-vivo-development/amnion> (viitattu 12.04.2021).
- [129] C. Davis. *Medical Definition of Amnion*. 2021. URL: <https://www.medicinenet.com/amnion/definition.htm> (viitattu 12.04.2021).
- [130] H. Huddleston, M. Cohn, E. Haunschild, S. Wong, J. Farr ja A. Yanke. Amniotic Product Treatments: Clinical and Basic Science Evidence. *Current reviews in musculoskeletal medicine* Vol. 13, No. 2 (2020), s. 148–154. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7174465/>.
- [131] J. Lauer-Fields, D. Juska ja G. Fields. Matrix metalloproteinases and collagen catabolism. *Biopolymers* Vol. 66, No. 1 (2002), s. 19–32. URL: <https://doi.org/10.1002/bip.10201>.
- [132] I. Marino-Martínez, A. Martínez-Castro, V. Peña-Martínez, C. Acosta-Olivo, F. Vilchez-Cavazos, A. Guzmán-López, E. Pérez Rodríguez, V. Romero-Díaz, J. Ortega-Blanco ja J. Lara-Arias. Human amniotic membrane intra-articular injection prevents cartilage damage in an osteoarthritis model. *Experimental and therapeutic medicine* Vol. 17, No. 1 (2019), s. 11–16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307525/>.
- [133] J. Farr, A. Gomoll, A. Yanke, E. Strauss ja K. Mowry. A Randomized Controlled Single-Blind Study Demonstrating Superiority of Amniotic Suspension Allograft Injection Over Hyaluronic Acid and Saline Control for Modification of Knee Osteoarthritis Symptoms. *The journal of knee surgery* Vol. 32, No. 11 (2019), s. 1143–1154. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696672>.

- [134] M. Reisman ja K. Adams. Stem cell therapy: a look at current research, regulations, and remaining hurdles. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* Vol. 39, No. 12 (2014), s. 846–857. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264671/>.
- [135] *Stem Cell Treatment for Osteoarthritis*. 2020. URL: <https://myhealth.alberta.ca/Alberta/Pages/stem-cell-treatment-for-osteoarthritis.aspx> (viitattu 14.04.2021).
- [136] B. Diekman ja F. Guilak. Stem cell-based therapies for osteoarthritis: challenges and opportunities. *Current opinion in rheumatology* Vol. 25, No. 1 (2013), s. 119–126. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3616879/>.
- [137] G. van Buul, E. Villafuertes, P. Bos, J. Waarsing, N. Kops, R. Narcisi, H. Weinans, J. Verhaar, M. Bernsen ja G. van Osch. Mesenchymal stem cells secrete factors that inhibit inflammatory processes in short-term osteoarthritic synovium and cartilage explant culture. *Osteoarthritis and cartilage* Vol. 20, No. 10 (2012), s. 1186–1196. URL: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.003>.
- [138] *Is Stem Cell Therapy for Arthritis Safe and Effective?* 2016. URL: <https://www.arthritis-health.com/treatment/injections/stem-cell-therapy-arthritis-safe-and-effective> (viitattu 14.04.2021).
- [139] B. Diekman, C. Wu, C. Louer, B. Furman, J. Huebner, V. Kraus, S. Olson ja F. Guilak. Intra-articular delivery of purified mesenchymal stem cells from C57BL/6 or MRL/MpJ superhealer mice prevents posttraumatic arthritis. *Cell transplantation* Vol. 22, No. 8 (2013), s. 1395–1408. URL: <https://doi.org/10.3727/096368912X653264>.
- [140] K. Lee, J. Hui, I. Song, L. Ardany ja E. Lee. Injectable mesenchymal stem cell therapy for large cartilage defects—a porcine model. *Stem cells* Vol. 25, No. 11 (2007), s. 2964–2971. URL: <https://stemcells.journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/stemcells.2006-0311>.
- [141] Y.-G. Koh, S.-B. Jo, O.-R. Kwon, D.-S. Suh, S.-W. Lee, S.-H. Park ja Y.-J. Choi. Mesenchymal Stem Cell Injections Improve Symptoms of Knee Osteoarthritis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic And Related Surgery* Vol. 29, No. 4 (2013), s. 748–755. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749806312018841>.
- [142] *WOMAC Osteoarthritis Index*. URL: https://www.physio-pedia.com/WOMAC_Osteoarthritis_Index#cite_note-ACR-1 (viitattu 14.04.2021).
- [143] M. Emadedin, N. Aghdami, L. Taghiyar, R. Fazeli, R. Moghadasali, S. Jahangir, R. Farjad ja M. Baghaban. Intra-articular Injection of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Six Patients with Knee Osteoarthritis. *Archives of Iranian Medicine* Vol. 15, No. 7 (2012), s. 422–428. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22724879/>.
- [144] S. Shapiro, S. Kazmerchak, M. Heckman, A. Zubair ja M. O’Connor. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *The American Journal of Sports Medicine* Vol. 45, No. 1 (2017), s. 82–90. URL: <https://doi.org/10.1177/0363546516662455>.
- [145] G. Kim, M.-S. Seo, W. Park ja G. Lee. Bone Marrow Aspirate Concentrate: Its Uses in Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences* Vol. 21, No. 9 (2020). URL:

- <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3224>.
- [146] G. Themistocleous, G. Chloros, I. Kyranzoulis, I. Georgokostas, M. Themistocleous, P. Paganopoulos ja O. Savvidou. Effectiveness of a single intra-articular bone marrow aspirate concentrate (BMAC) injection in patients with grade 3 and 4 knee osteoarthritis. *Heliyon* Vol. 4, No. 10 (2018), e00871. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844018312374>.
- [147] C. Smith, R. Patel ja C. Vannabouathong. Combined intra-articular injection of corticosteroid and hyaluronic acid reduces pain compared to hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* Vol. 27, No. 6 (2019), s. 1974–1983. URL: <https://doi.org/10.1007/s00167-018-5071-7>.
- [148] G. Grecomoro, F. Piccione ja G. Letizia. Therapeutic synergism between hyaluronic acid and dexamethasone in the intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee: a preliminary open study. *Current Medical Research and Opinion* Vol. 13, No. 1 (1992), s. 49–55. URL: <https://doi.org/10.1185/03007999209115222>.
- [149] W. Yu, P. Xu, G. Huang ja L. Liu. Clinical therapy of hyaluronic acid combined with platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine* Vol. 16 (2018), s. 2119–2125. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6412>.
- [150] D. Dallari, C. Stagni, N. Rani, G. Sabbioni, P. Pelotti, P. Torricelli, M. Tschon ja G. Giavaresi. Ultrasound-Guided Injection of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid, Separately and in Combination, for Hip Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study. *The American Journal of Sports Medicine* Vol. 44, No. 3 (2016), s. 664–671. URL: <https://doi.org/10.1177/0363546515620383>.
- [151] T. Euppayo, V. Punyapornwithaya ja S. Chomdej. Effects of hyaluronic acid combined with anti-inflammatory drugs compared with hyaluronic acid alone, in clinical trials and experiments in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* Vol. 18, No. 387 (2017), s. 12891. URL: <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1743-6>.
- [152] B. Palmieri, V. Rottigni ja T. Iannitti. Preliminary study of highly cross-linked hyaluronic acid-based combination therapy for management of knee osteoarthritis-related pain. *Drug design, development and therapy* Vol. 7 (2013), s. 7–12. URL: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S37330>.
- [153] *Diclofenac*. URL: <https://www.nhs.uk/medicines/diclofenac/> (viitattu 19.04.2021).
- [154] *BONEFOS kapseli, kova 400 mg, tabletti, kalvopäällysteinen 800 mg*. URL: https://laakeinfo.fi/Medicine.aspx?m=3292&i=BAYER_BONEFOS (viitattu 19.04.2021).
- [155] *Pharma*. 2021. URL: <https://www.fysioline.fi/pharma/> (viitattu 23.04.2021).
- [156] L. Chen, P. Ling, Y. Jin ja T. Zhang. Hyaluronic acid in combination with chondroitin sulfate and hyaluronic acid improved the degeneration of synovium and cartilage equally in rabbits with osteoarthritis. *Drug Discoveries & Therapeutics* Vol. 5, No. 4 (2011), s. 190–194. URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/5/4/5_2011.v5.4.190/_article/-char/en.

- [157] R. Papalia, V. Salini ja N. Voglino. Single-Dose Intra-Articular Administration of a Hybrid Cooperative Complex of Sodium Hyaluronate and Sodium Chondroitin in the Treatment of Symptomatic Hip Osteoarthritis: A Single-Arm, Open-Label, Pilot Study. *Rheumatology and Therapy* Vol. 8 (2011), s. 151–165. URL: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00255-y>.
- [158] Z. Zhang, X. Wei, J. Gao, Y. Zhao, Y. Zhao, L. Guo, C. Chen, Z. Duan, P. Li ja L. Wei. Intra-Articular Injection of Cross-Linked Hyaluronic Acid-Dexamethasone Hydrogel Attenuates Osteoarthritis: An Experimental Study in a Rat Model of Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences* Vol. 17, No. 4 (2016), s. 411. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/4/411>.
- [159] A. Bajpayee, M. Quadir, P. Hammond ja A. Grodzinsky. Charge based intra-cartilage delivery of single dose dexamethasone using Avidin nano-carriers suppresses cytokine-induced catabolism long term. *Osteoarthritis and cartilage* Vol. 24, No. 1 (2016), s. 71–81. URL: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.07.010>.
- [160] E.-R. Chiang, H.-L. Ma, J.-P. Wang, C.-L. Liu, T.-H. Chen ja S.-C. Hung. Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Combination with Hyaluronic Acid for the Treatment of Osteoarthritis in Rabbits. *PLOS One* Vol. 11, No. 2 (2016), s. 1–15. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149835>.