



Maija-Liisa Kalliomäki
LT, anesteziologian ja tehohoidon erikoislääkäri
PSHP, Tays, EKA, anestesia
maija-liisa.kalliomaki@pshp.fi

Perioperatiivisen lidokaiinin kehitys ja käyttö

Viime vuosituhatosen ensimmäisellä puoliskolla Ruotsissa kehitetty lidokaiini on yhä aktiivisen tutkimuksen kohteena erityisesti perioperatiivisen kivun lievittäjänä.

Maailman ensimmäinen anesteziologian professori Ralph M Waters Madisonista, Wisconsinista kirjoitti vuonna 1933 (vapaasti käännettynä) seuraavaa prokaiinin myrkyllisyydestä: ”Kun reaktio on vakava: elimistön solujen happipitoisuuden säilyttäminen ja korvaaminen on kaikkein tärkeintä. Välitön tehohengitys joko laitteilla, tai ilman, on henkeä pelastavaa. Aika on tärkein tekijä. Mikäli potilaan keuhkojen täyttäminen hapella vaatii yhdenkin askeleen happisäiliölle, unohda happisäiliö ja puhalla oma uloshengitysilmasi potilaan nenään tai suuhun. Tee tämä toistuvasti ja hellittämättömästi samalla potilaan päätä laskien (kyseessä oli hammaslääkäreille suunnattu artikkeli). Tarkista, että potilaan rintakehä todellakin nousee ja laskee puhallustesi tahdissa. Mikäli potilas kouristelee, saattaa tehohengityksen antaminen olla vaikeaa. Älä hae apua äläkä lisälaitteita. Suonen sisäinen barbituraatti lopettaisi kouristukset, mikäli sen pystyy annostelemaan avustaja. Suora suusta-suuhun tai suusta-nenään tehohengitys on aina saatavil-

la. Tämän huomioiminen pelastaa useimmat, jos ei kaikkia potilaita, prokaiinimyrkytykseltä.” (1)

Prokaiinin haittojen, lyhyen vaikutusajan ja toisen maailmansodan aiheuttaman saatavuuden vaarantumisen vuoksi oli löydettävä uusi puudute. Samaan aikaan Ruotsissa sattuma puuttui peliin: Hans von Eulerin laboratoriossa postdoc-kemisti tutki erikoista kasviaikaloidi gramiinia. Syntetisoidessaan tätä hän loi gramiinin isomeerin,

Lidokaiini on mainittu WHO:n välttämättömien lääkkeiden listalla.

joka maistui makealta. Maistaminen oli tuohon aikaan tavallinen tapa todeta yhdisteistä yhtä jos toista. Isogramiini puudutti Holger Erdtmanin kielen kärjen. Astralla alkoi vimmattu etsintä isogramiinia vähemmän myrkyllisen yhdisteen

löytämiseksi. Tutkijat kehittivät yhdisteitä, joista valitsivat maistamalla kymmenen ainetta jatkokutkimuksiin. Mutkien kautta lupaavin kymmenestä yhdisteestä, LL30 päätyi lääketieteen opiskelijalle, joka innostuksissaan tutki anatomiaa ja hermorakenteita ja puudutteli itseään. LL30 oli lupaava, ja anestesiologian professori

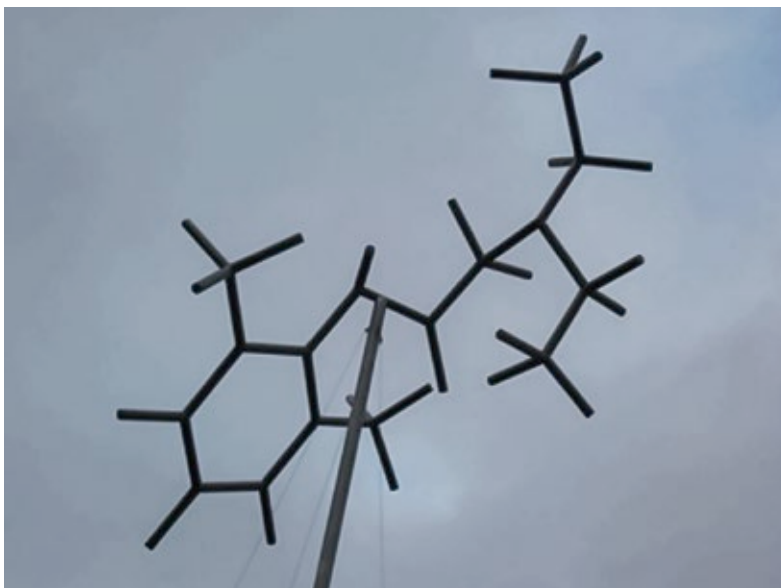
Lidokaiini vaikuttaa monien ionikanavien ja reseptoreiden kautta.

Torsten Gordh ehdottikin seuraavaksi vertailevaa tutkimusta prokaiiniin koe-eläimillä. Torsten Gordhin kiireiden vuoksi hänen vaimonsa Ulla johti koehenkilöillä kliinisiä tutkimuksia, joissa LL30:n, nyt lidokaiiniksi nimetyn, vaikutuksen todettiin alkavan nopeammin ja kestävänsä pidempään kuin prokaiinin. (2) Elettiin 1940-luvun loppua. Lidokaiinin avulla Astra ponnisti yhdeksi maailman johtavista lääkeyrityksistä (kuva 1). Lidokaiini on mainittu WHO:n välttämättömien lääkkeiden listalla. (3).

Farmakologiaa

Lidokaiini kuuluu amidipuudutteisiin ja de-etyloituu CYP3A4:n vaikutuksesta maksassa aktiiviseksi metaboliitiksi monoethylglycinexylylidideksi (MEGX) ja glysiinixylylidideksi (GX), joiden molempien puoliintumisaika on pidempi kuin lidokaiinin. Lidokaiini poistuu elimistöstä 90–95 %:sti metaboliitteina ja loput muuttumattomana munuaisten kautta, joten munuaisten vajaatoiminnassa nämä saattavat kertyä elimistöön ja vaikutuksen puoliintumisaika pitenee (kuva 2). MEGX:in vaikutus on noin 80–90 % lidokaiinin tehosta, muut metaboliitit lienevät inaktiivisia. MEGX:n puhdistuma on hitaampi ja jakaantumistilavuus suurempi kuin lidokaiinin. Lidokaiinin puoliintumisaika on noin 100 minuuttia, ja se on lipofiilinen, eli läpäisee helposti veriaivoesteen ja istukan. (4)

Farmakokinetiikkansa perusteella lidokaiinin käyttöön erityisryhmissä kannattaa suhtautua pieteetillä. Sekä maksan että munuaisten vajaatoiminnassa lidokaiinin vaikutusaika pitenee ja sitä saattaa kertyä elimistöön vaivihkaa. Sydä-

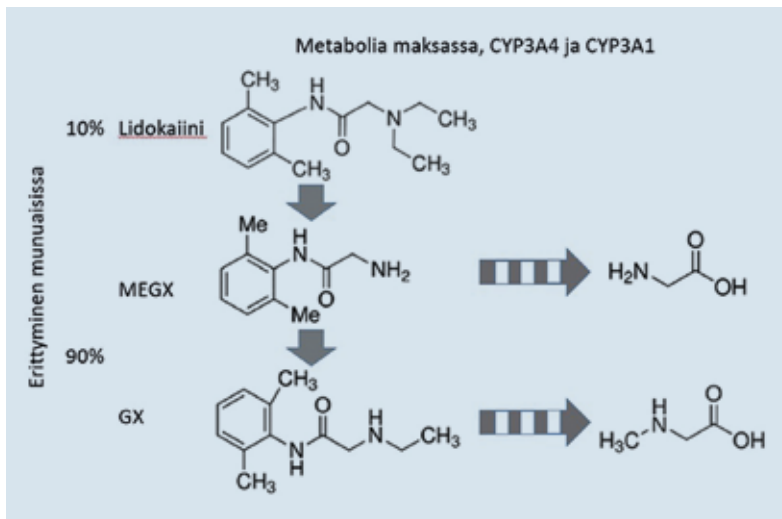


Kuva 1. Lidokaiini-taideteos Astra Södertäljessä on yhä pystyssä merkinä lidokaiinin osuudesta lääkeyrityksen kehityksessä.

men vajaatoiminnan vuoksi maksan verenkierto hidastuu ja niin ikään hidastuu lidokaiininkin metabolia. Iäkkäillä maksan verenkierto hidastuu ja lidokaiinin puoliintumisajan on osoitettu pitkittyvän merkittävästi. On suositeltu, että alkuannos olisi sama kuin nuoremmilla, mutta jatkuvan infuusion nopeutta tulisi laskea 35 %:lla (5). Puudutteita käytettäessä onkin hyvä pitää mielessään myrkytysoirekuvan kehittyminen eksponentiaalisesti suhteessa plasmapitoisuuden nousuun (kuva 3). Terveillä vapaaehtoisilla myrkytysoireita alkaa ilmaantua keskimäärin annoksella 8 mg/kg, vastaten noin 15 µg/ml plasmapitoisuutta (6,7). Obeeseilla potilailla lidokaiinin jakaantumistilavuus kasvaa, jolloin eliminaatio hidastuu. Alkuannos voidaan laskea totaaliapainon mukaan, mutta jatkuvaa infuusiota harkittaessa lasketaan annos ihannepainon mukaan, jolloin välttyään harmeilta. (8) Pienten lasten vapaan plasman proteiinin määrä on pienempi kuin teini-ikäisten ja aikuisten, mutta elimistön vesipitoisuuden vuoksi lidokaiinin jakaantumistilavuus on suurempi, minkä vuoksi annoslasku voidaan suorittaa ihannepainon mukaan samoin periaattein kuin terveillä aikuisilla (9).

Britanniassa on luotu tarkistuslista suomensäisen lidokaiinin käytöstä iatrogeenisen lidokaiinikuoleman jälkeen (10). Tarkistuslistassa on 15 pykälää ja sen käytöstä on laadittu seitsemän pykälän suositus: 1) sairaalan lääkitysturvallisuusryhmän pitäisi erikseen hyväksyä

>>



Kuva 2. Lidokaiini metaboloituu maksassa ja erittyy 90 %:sti metaboliitteina ja 10 %:sti muuttumattomana munuaisten kautta.

laskimonsisäinen lidokaiinin käyttö perioperatiivisen kivun hoidossa 2) potilailta pitäisi pyytää tietoinen suostumus 3) annoksen tulisi perustua ihannepainoon, eikä lidokaiinia tulisi käyttää alle 40 kg painoiselle potilaalle eikä infuusionopeus saa ylittää 120 mg/h 4) lidokaiini-infuusiota ei tule aloittaa yhtä aikaa muun puudutuksen kanssa – tarkistuslistassa on tarkemmat turva-ajat tähän 5) latausannos saa olla korkeintaan 1,5 mg/kg/30min eikä sen jälkeen tulisi käyttää

Lidokaiinilla on lukuisia hyviä ominaisuuksia perioperatiivisen toipumisen kannalta.

suurempia annoksia kuin 1,5 mg/kg/h korkeintaan 24 tunnin ajan 6) vuodeosastolla potilaan on oltava monitorivalvonnassa 7) 20 % rasvalius on oltava helposti saatavilla myrkytysoireiden varalta.

Lidokaiinin hyviä ominaisuuksia

Lidokaiini, kuten muutkin puudutteet, estävät hermosolujen natriumkanavia, jolloin impulssin kulku estyy. Lidokaiinin on osoitettu sitoutuvan lukuisiin elimistömme ionikanaviin ja reseptoreihin, mikä selittää sen moninaiset vaikutukset (4). Lidokaiini relaksoi keuhkoputkien ja suolen

sileää lihasta omaten näin edullisia vaikutuksia: bronkospasmin ehkäisyssä suositeltu annos on 1–2 mg/kg. Anafylaksiassa lidokaiinin sileää lihasta relaksoivasta vaikutuksesta ja mast-solujen aktivaation hillitsemisestä (11) saattaa olla hyötyä adrenaliinin ja kortisonin lisänä.

Kirjallisuuden mukaan lidokaiini tehoaa monenlaiseseen kipuun. Hermannsin ja kumppaneiden (4) narratiivisessa katsauksessa keskityttiin lidokaiinin tehoon ja vaikutusmekanismeihin eri kiputiloissa. Yhteenvetona todettiin, että kirjallisuuden mukaan lidokaiini vähentää sekä spontaania kipua, allodyniaa että hyperalgesiaa neuropaattisessa kivussa ja saattaa vähentää opioidin kulutusta leikkauksen jälkeisessä kivussa.

Kliininen näyttö perioperatiivisen kivun hoidossa

Lidokaiinin vaikutusmekanismien perusteella siitä voisi ajatella olevan hyötyä monissa tilanteissa kirurgian ja anestesian yhteydessä. Marc Beaussierin ja kumppaneiden kirjoittamassa katsauksessa on selkeästi kuvattu lidokaiinin moninaiset vaikutukset (5). Näitä on tutkittu erityisesti ruuansulatuskanavan toimenpiteiden aikaisena infuusiona (12). Leikkauksen jälkeinen suolilama on ikävä vaiva ja hankalimmillaan myötävaikuttaa vakavampien komplikaatioiden, kuten perforaatioiden kehittymiseen. Lidokaiinin anti-inflammatoriset, sileää lihasta rentouttavat ja mahdollisesti opioideja säästävät ominaisuudet lieventävät kipua ja yhdessä suolen motiliteettia tukevan vaikutuksen kanssa nopeuttavat suolilaman palautumista (13).

Muissa toimenpiteissä laskimonsisäisestä lidokaiini-infuusiosta ei ole pystytty osoittamaan yhtä selkeää hyötyä. Gastrokirurgian lisäksi laskimonsisäistä lidokaiinia on tutkittu gynekologisissa toimenpiteissä, rintaelinkirurgiassa, selkäkirurgiassa, prostatektomioissa ja hyvin vähän muussa kirurgiassa, eikä missään näissä töissä ole todettu kiistatonta hyötyä lidokaiini-infuusiosta (14,15). Tyypillisessä tutkimusasetelmissä lidokaiinia annostellaan satunnaistetusti tietyn leikkaustyyppin potilaille. Tällaisissa tutkimuksissa haasteina ovat muun muassa keskenään erilaiset tutkimusasetelmat lääkkeen annostelumäärän, annostelun keston ja ajankohdan suhteen, jolloin konsensuksen löytäminen on haastavaa. Tutkimuspopulaatiot ovat usein keskivertoleikkauspotilaita, jolloin on vaikea vetää johtopäätöksiä siitä, hyötyisikö jokin tietty alaryhmä potilaita

tutkimuslääkkeestä – analgesiaa tutkittaessa esimerkiksi ne potilaat, joilla on jokin kivulle altistava tekijä (16).

Tutkimus jatkuu vilkkaana – ClinicalTrial.gov:ssa on 27 rekisteröityä tutkimusta, joissa selvitetään

On suositeltavaa puolittaa lidokaiinin infuusionopeus puoleen 12 tunnin jälkeen.

lidokaiinin tehoa eri leikkauksissa ja eri annostelureittejä käyttäen. Näistä yksikään ei selvitä liokaiinin tehoa postoperatiiviseen kipuun kipualttiissa populaatiossa. Tässäkö meille uusi tutkimusidea?

Annostelu

Osa yllä mainituista meneillään olevista tutkimuksista selvitti lidokaiinin tehoa erilaisissa perifeerisissä puudutuksissa, kuten erector spinae - tai quadratus lumborum -blokissa. Tampereella käytämme näihin perifeerisiin (ja sentraalisinkin) puudutuksiin mieluummin pidempivaikutteista puudutetta, kuten ropivakaiinia.

Annostellako lidokaiinia toimenpiteen aikana, vain heräämössä vai jatketaanko annostelua vuodeosastolle? Onko bolus vai jatkuva infuusio parempi? Useimmissa tutkimuksissa käytettiin 1–3 mg/kg bolusannosta ja 1,5 mg/kg/h infuusiota. Kliinissä tutkimuksissa on selvinnyt, että lidokaiinin farmakokinetiikka on lineaarista infuusioissa, joiden kesto on maksimissaan 12 tuntia. Puoliintumisaika pitenee 12 tunnin jälkeen ajan funktiona 100 minuutista 200 minuuttiin (17, 18). Näiden tulosten perusteella on suositeltavaa puolittaa lidokaiinin infuusionopeus 12 tunnin jälkeen, mikäli infuusion jatkaminen katsotaan tarpeelliseksi. Pharmaca Fennica suosittelee maksimiannokseksi 200–300 mg/h.

Pharmaca Fennican mukaiset käyttöindikaatiot ovat paikallinen ja regionaalinen puudutus sekä kammiotakykardian hoito ja ehkäisy. Näin ollen lidokaiinin käyttö perioperatiivisen kivun hoitoon laskimonsisäisenä infuusiona on niin kutsuttua ”off-label”-käyttöä. Kuten Foo ja kumppanit kirjoittivat, lidokaiinin annostelussa on syytä noudattaa varovaisuutta, ja potilaan on



Kuva 3. Myrkytysoireiden ilmaantuminen suhteessa lidokaiinin plasmapitoisuuteen (µg/ml).

oltava monitorissa ja tarvittava rasvaemulsio käden ulottuvilla myrkytysoireiden ilmaantumisen varalta (10). Torsten Gordh luennoi vuonna 1985: ”Annoin kahdelle potilaalle hieman liian suuret annokset lidokaiinia ja heillä ilmeni lihaskäpykyä ja kouristuksia. Tiesimme kuitenkin, että tämä hoituisi barbituraateilla ja myrkytykset väistyivät ja potilaat voivat hyvin. Päätelimme, että maksimiannos olisi yksi gramma. Näille potilaille olimme antaneet kolme grammaa. Myöhemmin, kun lidokaiinia alettiin käyttää muualla maailmalla, ilmeni toksisia reaktioita. Näissä tapauksissa oli käytetty 2 %:sta liuosta, kun itse olin tyytyväinen 0,25 %:een liuokseen.”

Kliininen käyttö perioperatiivisen kivun hoidossa

Omassa sairaalassamme käytämme kipulääkärin konsultaation perusteella lidokaiinia puolen tunnin boluksena 1–3 mg/kg. Annostelua jatketaan

>>

tarvittaessa 1–1,5 mg/kg/h heräämöhoidon ajan. Itse olen käyttänyt lidokaiinia tilanteissa, joissa muista lääkkeistä (oksikodoni, parasetamoli, NSAID, gabapentini, ketamiini ja dexmedetomidini) ei ole ollut apua. Useimmiten kyseessä

Kivun hoidossa se tarjoaa meille yhden työkalun lisää.

on ollut selkäleikkauksipotilas, jolla on entuudestaan vaikea pitkittynyt kiputila. Gastrokirurgiset potilaamme saavat poikkeuksetta perifeerisen tai regionaalisen puudutuksen osana multimodaalista kivunhoitoa. Selkäleikkauksiin emme vielä ole rutiinisti laittaneet erector spinae -puudutusta, vaikka siitä saattaisikin olla apua (19).

Yhteenveto

Lidokaiini on keskeinen lääke monine vaikutuksineen. Perioperatiivisen kivun hoidossa se tarjoaa meille yhden työkalun lisää multimodaalisen kivunhoidon pakkiin. Laskimonsisäinen lidokaiini-infuusio ei ole listattuna Pharmaca Fennicassa lidokaiinin käyttöaiheeksi, joten potilasvalinnassa on syytä noudattaa erityistä huolellisuutta ja monitoroida potilaan vitaalielintoimintoja. Perioperatiivisessa käytössä julkaistuilla annoksilla ei ole enää esiintynyt myrkytyksiä. ■

Viitteet

1. Gordh T, Ralph M Waters. *J Clin Anesth* 1994; 6: 221–226.
2. Wildsmith John AW, Jansson Jan-Robert. From cocaine to lidocaine: Great progress with a tragic ending. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32: 143–146.
3. (WHO Model Lists of Essential Medicines)
4. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF ym. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *Brit. J Anaesth* 2019; 123 (3): 335–349.
5. Beaussier M, Alain Delbos A, Maurice Szamburski A ym. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs* 2018; 78: 1229–1246.
6. Usubiaga JE, Wikinski J, Ferrero R ym. Local anesthetic-induced convulsions in man—an electroencephalographic study. *Anesth Analg* 1966; 45: 611–20.
7. DeToledo JC. Lidocaine and seizures. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 320–2.
8. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Lidocaine disposition in obesity. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1183–6.
9. Lerman J, Strong HA, LeDez KM ym. Effects of age on the serum concentration of alpha 1-acid glycoprotein and the binding of lidocaine in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 219–25.
10. Foo I, Macfarlane AJR, Sristava D ym. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery:

international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia* 2021; 76: 238–250.

11. Weiss EB, Hargraves WA, Viswanath SG. The inhibitory action of lidocaine in anaphylaxis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 859–69.
12. Cooke C, Kenned ED, Foo I ym. Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Tech Coloproctol* 2019; 23; 15–24.
13. Rimbäck G, Cassuto J, Tollesson PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg* 1990; 70: 414–9.
14. Weibel S, Jelting Y, Pace NL ym. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD009642.
15. Haratian A, Musa A, Field R ym. Intravenous lidocaine in spine surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *North American Spine Society Journal (NASSJ)* 2021; 7: 100079.
16. Hah JM, Cramer E, Hilmoe H ym. Factors Associated With Acute Pain Estimation, Postoperative Pain Resolution, Opioid Cessation, and Recovery Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2019; 2(3): e190168.
17. Rowland M, Thomson PD, Guichard A, Melmon KL. Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects. *Ann NY Acad Sci* 1971; 179: 383–98.
18. LeLorier J, Grenon D, Latour Y ym. Pharmacokinetics of lidocaine after prolonged intravenous infusion in uncomplicated myocardial infarction. *Ann Int Med* 1977; 87: 700–6.
19. Oh SK, Lim BG, Won YJ ym. Analgesic efficacy of erector spinae plane block in lumbar spine surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2022; 78 :110647.