



## Hannaleena Karjalainen

LL, erikoislääkäri, KYS

Kliininen opettaja, Itä-Suomen yliopisto

[hannaleena.karjalainen@kuh.fi](mailto:hannaleena.karjalainen@kuh.fi)

## UUTTA JA VANHAA PREGABALIINISTA

► Pregabaliini, tuo gamma-amino-voihapon analogi, joka sitoutuu jänniteherkkien kalsiumkanavien  $\alpha_2\delta$ -alaysikköihin, vähentää selkäytimen takasarven hermosolujen herkkyyttä välittää kipuviestejä kudostrauman jälkeen. Viralliset käyttöaiheethan pregabaliinilla ovat neuroopaattinen kipu, paikallisalkuinen epilepsia ja yleistynyt ahdistuneisuushäiriö. Laiton *off label* -käyttö on viimevuosina lisääntynyt huomattavasti lääkkeen sedatoivan ja euforiaa tuottavan vaikutuksen vuoksi (1). Laillista *off label* -käyttöä on mm. pregabaliinin käyttö leikkauksen hoidossa. Näyttöä on pregabaliinin hyperalgesiaa estävästä vaikutuksesta. Se myös näyttää vähentävän opiaattien tarvetta ja nähtävästi myös ehkäisee kivun kroonistumista. Hyvä lääke siis, mutta kenelle, millä annoksella ja kuinka pitkään?

Osaan näistä kysymyksistä on nyt yritetty vastata uudessa meta-analyysissä, joka julkaistiin BMJ:ssä viime vuonna (2). Tässä meta-analyysissä etsittiin vastauksia seuraaviin kysymyksiin: mikä on pregabaliinin vaikutus postoperatiiviseen kipuun ja opioidien kulutukseen ja vaikuttaako näihin pregabaliinin annos, antotiheys, kirurgia tai anestesiamuoto? Tämän lisäksi katsottiin vaikuttaako

Meta-analyysiin kelpasi 55 tutkimusta, joissa oli yhteensä 4 155 potilasta (2 270 pregabaliiniryhmässä ja 1 885 kontrolliryhmässä). 49:ssä tutkimuksessa tutkittiin akuuttia kipua ja kymmenessä kroonista. Pregabaliinin annos jaettiin kolmeen ryhmään:  $\leq 75$ , 100–150 ja 300 mg.

Meta-analyysin perusteella perioperatiivisesti annosteltu pregabaliini vähentää tilastollisesti merkittävästi kipua kipumittarilla mitaten sekä levossa että liikkeessä. Samoin pregabaliini vähentää opioidien tarvetta leikkauksen jälkeen ainakin 24 tuntiin asti. Tämän lisäksi pregabaliini vähentää opiaatteihin liitettyjä haittavaikutuksia pahoinvointia ja kutinaa merkittävästi. Toisaalta pregabaliinia saaneilla potilailla esiintyy luonnollisesti enemmän pregabaliiniin liitettyjä haittoja kuten sedaatiota, huimausta ja näköhäiriöitä. Nämä tulokset saatiin esille yleisanestesia-potilailla, mutta ei puudutetuilla potilailla. Lisäksi kirurgian tyypillä nähtiin selvä yhteys kivun esiintymiseen. Pregabaliinia saaneet potilaat kotiutuivat 14 tuntia aiemmin kuin kontrolliryhmän potilaat. Heräämöajoissa ei ollut eroja.

Pregabaliinin annos eri tutkimuksissa vaihteli 50 ja 300 mg:n välillä. Näyttöä saatiin siitä, että opioidien kulutusta vähentävä vaikutus tuli esille  $\geq 100$  mg:n annoksilla, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kipu väheni enemmän jos annoksia oli useampi kuin yksi, mutta tämäkään tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Kivun kroonistumista oli tutkittu vain parissa tutkimuksessa, joten tämän suhteen mitään merkittävää meta-analyysietua ei saatu. Näiden tutkimusten mukaan kroonista kipua oli vähemmän 6 ja 12 kuukauden kohdalla pregabaliiniryhmässä. Kahdessa

tutkimuksessa oli tutkittu leikkauksen jälkeistä neuroopaattista kipua ja näissä tutkimuksissa pregabaliini vähensi kivun esiintyvyyttä. Pregabaliinin optimaalisesta annostelusta kivun kroonistumisen estämiseksi ei löytynyt mitään näyttöä.

Preoperatiivisen ahdistuksen vähentymiseen pregabaliinilla tämä meta-analyysi ei tuonut minkäänlaisia tulosta johtuen liian erilaisista tutkimuksista. Kuudessa tutkimuksesta kymmenestä pregabaliiniryhmässä ahdistuneisuus oli merkittävästi vähäisempää kuin kontrolliryhmässä.

Paras näyttö on pregabaliinin opioidien kulutusta vähentävästä vaikutuksesta ja näin ollen se myös vähentää opioidien ikäviä haittavaikutuksia, pahoinvointia ja kutinaa. Viitettä on, että 75 mg kerta-annos ei ehkä ole riittävä, vaan tarvitaan vähintään 100 mg annos. Mistään muusta ei annoksen suhteen kuitenkaan voida antaa ohjeita tähän asti tehdyn tutkimustiedon valossa. Eli jatkotutkimuksia edelleen tarvitaan, kuinka ollakaan.

Tämän lyhyen katsauksen lisäksi suosittelen lämpimästi tutustumaan Elina Tiippanan katsausartikkeliin Suomen lääkirlehdessä 1–2/2015 ”Voidaanko akuutin leikkauksen kroonistumista ehkäistä?” (3). Se on oiva suomenkielinen yhteenveto asiasta muistutukseksi myös leikkauspotilaiden kanssa toimiville anestesioleille. ■

### Viitteet

1. Lintonen T, Niemelä S. Kipulääkkeiden väärinkäyttö yleisty. Suomen Lääkärilehti 2015; 70: 376-7.
2. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2015; 114: 10-31.
3. Tiippana E. Voidaanko akuutin leikkauksen kroonistumista ehkäistä? Suomen Lääkärilehti 2015; 70: 48-53.

**Paras näyttö on pregabaliinin opioidien kulutusta vähentävästä vaikutuksesta.**

pregabaliini ahdistusta vähentävästi, onko sillä vaikutusta jatkuvaan kipuun ja mitä sivuvaikutuksia pregabaliini aiheuttaa leikkauksen yhteydessä annettuna.



## KETAMIINI VIHDOINKIN PANNASTA

► Ketamiini kehitettiin 1960-luvulla ja FDA hyväksyi sen kliiniseen käyttöön 1970. Pian tämän jälkeen ilmaantui useita huolestuttavia raportteja, joiden mukaan ketamiinin käyttö anesteettina vaikutti aiheuttavan kallonsisäiseen paineeseen kohomista (1–3). Raportit eivät olleet millään mittareilla arvioituina hyviä tai edes välttäviä tutkimuksia vaan ennemminkin potilastapausselostuksia. Potilasmäärät raporteissa olivat tyypillisesti hyvin pieniä, aivopaineen mittausta raportoitu huonosti, eikä aivojen perфуusiopainetta ollut mitattu. Useissa raporteissa aivopaineen nousu oli ajateltu olevan kuitenkin merkittävä, ja haittavaikutuksina raportoitiin mm. lapsilla bradykardiaa ja apneaa. Pian näiden julkaisujen jälkeen anesthesiologian oppikirjat ja katsausartikkelit täyttyivät varoituksesta ja ketamiinin käyttö muuttui vasta-aiheiseksi potilaille, joilla oli mahdollisesti kohonnut aivopaine.

Tämän jälkeen ketamiini olikin vuosikymmeniä pannassa erityisesti kallovammapotilaiden hoidossa. Jälkikäteen arvioituna varhaisista raporteista jäi kaksi tärkeää asiaa huomaamatta. Ensinnäkin, suurimmat aivopaineen nousut tapahtuivat potilaille, joilla oli jo olemassa oleva obstruktiivinen hydrokefalus. Myös yhdenkään potilaan aivopaineen nousun ei raportoitu aiheuttaneen pysyviä seuraamuksia. Toiseksi, jo 1972 huomattiin, että kallonsisäisen paineen nousun lisäksi ketamiini lisäsi kallonsisäistä veren virtausta. Toisin sanoen, vaikka kallonsisäinen paine

nousikin, aivojen perфуusiopaine saattoi verenkierron lisääntymisen myötä jopa parantua ketamiinin ansiosta.

Ketamiini anesteettina on ainutlaatuinen. Sen vaikutus välittyy N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) –reseptorin salpauksen kautta. Sen vähäinen vaikutus hemodynamiikkaan ja hengitykseen tekevät siitä optimaalisen anesteetin erityisesti ensihoidossa, ja miksei teho-osastolla ja leikkaussalissakin. Lisäksi ketamiini lievittää kipua, ja sillä saattaa olla myös neuroprotektiivista ja antiepileptisiä ominaisuuksia.

Koska etomidaatin taru näyttää olevan lopussa, on mielenkiinto kääntynyt jälleen ketamiiniin. Sen vuoksi ketamiinin vaikutuksista aivopaineeseen julkaistiin viime vuonna ainakin kolme systemaattista katsausartikkelia ja yksi meta-analyysi.

Cohen ja kumppanit keskittyivät katsausartikkelissaan prospektiivisiin tutkimuksiin, joissa verrattiin ketamiinia johonkin toiseen anesteettiin. Erityisenä mielenkiinnon kohteena olivat vaikutus kallonsisäiseen paineeseen ja aivojen perфуusiopaineeseen, neurologiseen selviytymiseen, teho-osasto aikaan ja kuolleisuuteen. Kattavan haun jälkeen he löysivät kymmenen artikkelia sisältäen 953 potilasta, jotka sopivat katsausartikkelin sisäänottokriteereihin. Vaikka tutkimusaineisto oli varsin heterogeenista ja mahdollisen harhan vaara oli suuri, tutkijat päättelivät, että ketamiinin käyttö ei heikentänyt yhtäkään päätemuuttujaa kriittisesti sairaalla potilaalla. (4)

Zeiler ja kumppanit tekivät kaksi systemaattista katsausartikkelia, joissa selvitettiin ketamiinin vaikutuksia aivopaineeseen sekä traumaattisessa aivovauriossa että ei-traumaattisessa neurologisessa sairaudessa (5,6). Vaikka näissäkin tutkimuksissa oli runsaasti heterogeenisyyttä, potilasmäärät melko pieniä (yhteensä 370 potilasta) ja lopputulemat vajavaisesti ilmoitettu, ei vakavia haittatapahtumia raportoitu yhdessäkään tutkimuksessa liittyen ketamiinin käyttöön. Useissa tutkimuksissa ketamiini itse asiassa laski aivopainetta ja paransi aivojen verenkiertoa.

Japanilaiset kollegat Wang ja kumppanit tekivät meta-analyysin kattaen prospektiiviset satunnaisesti kliiniset tutkimukset, joissa verrattiin ketamiinin ja jonkin opioidin vaikutuksia kallonsisäiseen paineeseen (7). Tutkimukseen löytyi ainoastaan viisi julkaisua, joissa oli yhteensä 198 potilasta. Tutkimus-

**Ketamiini oli vuosikymmeniä pannassa erityisesti kallovammapotilaiden hoidossa.**

harhan todennäköisyyttä pidettiin kuitenkin pienenä. Analyysin perusteella ketamiini ja opioidit vaikuttavat samankaltaisesti aivopaineeseen ja keskiverenpaineeseen ja molemmat >>

Kolmen katsausartikkelin ja yhden meta-analyysin perusteella vaikuttaa siltä, että ketamiinia voidaan jälleen alkaa käyttää jopa kallovarmaman potilaan anesteettina.

myös vaikuttavat nostavan aivojen perfuusiopainetta. Ketamiinin hyötyjä opioideihin verrattuna olivat parempi aivoperfuusion ylläpito, enteraalisen ravitsemuksen helpompi toteutus ilman lääkityksen lopettamiseen liittyviä sivuvaikutuksia.

Näiden katsausartikkeleiden ja meta-analyysin perusteella vaikuttaa siltä, että ketamiinia voidaan jälleen, useiden muiden länsimaiden ohella myös Suomessa, alkaa käyttää huonokuntoisen, jopa kallovarmaman potilaan anesteettina. ■

#### **Viitteet**

1. Gibbs JM. The effect of intravenous ketamine on cerebrospinal fluid pressure. *Br J Anaesth* 1972; 44: 1298-302.
2. List WF, Crumrine RS, Cascorbi HF, ym. Increased cerebrospinal fluid pressure after ketamine. *Anesthesiology* 1972; 36: 98-9.
3. Lockhart CH, Jenkins JJ. Ketamine induced apnea in patients with increased intracranial pressure. *Anesthesiology* 1972; 37: 92-3.
4. Cohen L, Athaide V, Wickham ME, ym. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. *Ann Emerg Med* 2015; 65: 43-51.
5. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on intracranial pressure in nontraumatic neurological illness. *J Crit Care* 2014; 29: 1096-106.
6. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2014; 21: 163-73.
7. Wang X1, Ding X, Tong Y, ym. Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth* 2014; 28: 821-7.