



Hannaleena Karjalainen

LL, erikoislääkäri, kliininen opettaja
KYS ja Itä-Suomen yliopisto
hannaleena.karjalainen@kuh.fi

NÄKÖKULMIA AKUUTIN KIVUN KROONISTUMISEN ESTOON

► Leikkauksen jälkeinen kipu muuttuu krooniseksi, kun se on kestänyt yli 2 kk leikkauksen jälkeen. Tilan tärkein potilaasta johtuva syy on potilaan kipukokemus ja/tai kivun voimakkuus pre- ja postoperatiivisesti. Gabapentinioidien on todettu vähentävän akuuttia leikkauksen jälkeistä kipua niin levossa kuin liikkeessäkin, vähentävän opioidien tarvetta ja vähentävän kipulääkkeisiin liittyviä sivuvaikutuksia kuten pahoinvointia ja oksentelua. Tämän perusteella voisi olettaa, että gabapentinioidit voisivat vähentää myös leikkauksen jälkeisen kivun kroonistumista.

Tähän meta-analyysiin löydettiin vuosilta 2002–2011 11 inklusiokriteerit täyttävää tutkimusta, joissa oli yhteensä 930 potilasta. Yksittäisten tutkimusten potilasmäärät olivat siis varsin pieniä (n=30–240). Kahdeksassa tutkimuksessa tutkimuslääkkeenä oli gabapentiini ja kolmessa pregabaliini. Gabapentiinitutkimuksissa viidessä gabapentiini annettiin yhtenä annoksena preoperatiivisesti (600 mg tai 1200 mg) ja kolmessa tutkimuksessa gabapentiinin antoa jatkettiin postoperatiivisesti joko 1 200 mg päivässä 8–10 päivän ajan tai 300 mg päivässä 10 päivän ajan. Kaikissa kolmessa pregabaliinitutkimuksessa lääkettä annettiin sekä pre-, että postoperatiivisesti maksimissaan 2 viikon ajan (75–150–300 mg). Potilaille suoritettiin varsin monen tyyppistä kirurgiaa: rintakirurgiaa, polviproteesi-, lonkkaproteesi-

keisarinleikkauksia, kilpirauhasen poistoja, sydän-, välilevykirurgiaa, nivustyrä- ja kohdunpoistoleikkauksia.

Neljässä kahdeksasta gabapentiinitutkimuksessa saatiin positiivinen tulos eli gabapentiini vähensi kivun kroonistumista postoperatiivisesti. Kaikissa pregabaliinitutkimuksissa saatiin positiivinen tulos. Pregabaliinitutkimuksissa saatiin myös positiivinen tulos potilaiden toimintakykyyn leikkauksen jälkeen. Kaiken kaikkiaan todettiin, että gabapentinioidit vähentävät leikkauksen jälkeistä kivun kroonistumista kohtalaisesti tai merkittävästi. Pregabaliinin parempaa tehoa perustellaan sillä, että sen imeytymisprofiili potilailla on suhteellisen vakaa ($\geq 90\%$), kun taas gabapentiinillä se vaihtelee suuresti potilaitten välillä (35%–90%).

Meta-analyysin luotettavuutta heikentää pienet tutkimuspopulaatiot ja mahdollinen julkaisuharha: negatiivisia tutkimuksia jätetään helposti julkaisematta. Näyttäisi kuitenkin sitä, että varsinkin pregabaliini vähentää kivun kroonistumista leikkauksen jälkeen ja sen käyttö tässäkin tarkoituksessa olisi perusteltua. Eri asia on sitten milloin, millä annoksella ja miten pitkään. Tutkittavaa riittää siis vielä.

Clarke H, Bonin RP, Orser BA, ym. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012; 115: 428–42.

► CRPS (complex regional pain syndrome) on ikävä, krooninen kiputila, joka ilmaantuu yleensä trauman jälkeen raajaan. Oireyhtymä voi ilmetä myös ilman merkittävää trauma. Koska oireyhtymän syyt ovat huonosti tunnetut, on hoitokin ollut pitkään varsin kokeellista. Monenlaisista on kokeiltu, mutta näyttöä mistään hoidosta on vähän.

Vuonna 2002 *European Journal of Pain* lehdessä julkaistiin katsausartikkeli, jossa oli vedetty yhteen tutkimustuloksia vuosina 1966–2000 julkaistuista artikkeleista. Tuolloin oikein mistään hoitomuodosta ei saatu selkeätä näyttöä. C-vitamiini näytti vähentävän CRPS:n kehittymistä ja bisfosfonaateilla näytti olevan kipua lievittävää vaikutusta.

Tähän meta-analyysiin otettiin mukaan 29 vuosina 2000–2012 julkaistua kriteerit täyttävää RCT-tutkimusta. Kymmenestä hoidosta saatiin positiivista näyttöä. Vahva positiivinen näyttö on bisfosfonaateista, toistuvasta transkraniaalisesta magneettistimulaatiosta ja porras-teisesta motorisesta mielikuvaharjoittelusta. Vähäisempää positiivista näyttöä on mm. laskimonsisäisistä ketamiini-infuusioista, paikallisesta laskimonsisäisestä parekoksibista, laskimonsisäisestä immunoglobuliinista, botuliinotoksiinista bupivakaiinin kanssa lumbaalisessa sympaattisessa salpauksessa, selkäydinstimulaatiosta ja peiliterapiasta. CRPS:n ehkäisyssä näyttöä on vain

C-vitamiinista. Negatiivista näyttöä saatiin 15 hoitomuodosta. Muun muassa laskimopuudutuksesta millään lääkeaineyhdistelmällä ei ole saatu positiivisia tuloksia, kuten ei myöskään stellatum-salpauksesta tai lymfahieronnasta. Gabapentiinistä ei ole näyttöä kivun lievityksessä, mutta se helpottaa sensorisia oireita.

Meta-analyysin tehoa heikentää taas pienet tutkimuspopulaatiot ja julkaisuharha. Myös tutkimusten laatu vaihtelee paljon, samoin kuin päätemuuttajat. Artikkelin kirjoittajat painottavatkin, että kyseessä on meta-analyysi, ei hoitosuositus. Näytön puutteen vuoksi hoitosuosituksukset joudutaankin usein perustamaan muihin kuin RCT-tutkimusten tuloksiin.

Cossins L, Okell RW, Cameron H, ym. Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur J Pain* 2013; 17: 158–73.

► Tutkimusten mukaan krooninen kipu rintasyöpäleikkauksen jälkeen on varsin yleistä. Esiintyvyys on ollut 20–50 % riippuen tutkimuksesta. Kivun kroonistumiselle on löydetty useita riskitekijöitä, mm. nuori ikä, suurempi pituus ja paino, sosiaalisen tuen vähäisyys, geneettinen alttius, leikkaustyyppi, syövän sijainti, kainaloevakuaatio, sädehoito, sytostaattihoido ja akuutti kipu rintasyöpäleikkauksen jälkeen.

Anestesiologiset keinot kroonisen kivun esiintyvyyden vähentämiseen rintaleikkauksen jälkeen ovat keskittyneet hyvään, multimodaaliseen kivun hoitoon. Tällä onkin vaikutusta. Aiemmin on todettu, että propofolianestesia ehkäisee remifentaniilin aiheuttamaa hyperalgesiaa potilailla verrattuna sevofluraanianestesiaan. Koska oletetaan, että opioidien aiheuttama hyperalgesia tulee saman keskushermoston herkistymismekanismien kautta kuin krooninen kipu, tässä tutkimuksessa haluttiin katsoa, estääkö propofolianestesia myös kivun kroonistumista rintasyöpäleikkauksen jälkeen.

Tutkimukseen otettiin 228 rintasyöpäleikkauspotilasta reilun vuoden ajalta. Sekä anestesia että postoperatiivinen kivun hoito oli standardoitu. Anestesianuotona oli joko sevofluraani-remifentaniili tai propofoli-remifentaniili ja postoperatiivisena kivunhoitona morfiini-PCA. Näistä potilaista tavoitettiin 3–4 vuoden päästä leikkauksesta

puhelinhaastattelututkimukseen 174 naista, 86 propofoliryhmästä ja 89 sevofluraaniryhmästä.

Kroonisen kivun esiintyvyys oli tässä tutkimuksessa niinkin suuri kuin 56 %. Tutkimuksen päätulos oli, että propofoliryhmässä kipu kroonistui merkittävästi harvemmin kuin sevofluraaniryhmässä (44,2 % vs 67,4 %). Kroonisen kivun vaikeusasteeseen anesteetilla ei ollut vaikutusta.

Toki tutkimus on otokseltaan varsin pieni, se on tehty yhdessä sairaalassa ja sama kirurgi leikkasi kaikki potilaat. Tutkimuksen perusteella näyttäisi kuitenkin siltä, että propofolilla on itsenäistä kipua ja keskushermoston herkistymistä estävää vaikutusta. Koska krooninen kipu on rintasyöpäleikkauksen jälkeen varsin yleistä, miksei sitä yrittäisi estää kaikin mahdollisin keinoin? Mutta kuten sanottua, lisätutkimuksia tarvitaan vielä.

Cho AR, Kwon JY, Kim KH, ym. The effects of anesthetics on chronic pain after breast cancer surgery. *Anesth Analg* 2013; 116: 685–93.
