

## MERKITTÄVÄÄ KIPUTUTKIMUSTA

► Eräänä ihan tavallisena perjantaina Finnanestin päätoimittaja ja toimitussihteeri piirittivät pahaa aavistamattoman ja kenties hieman aamu-unisenkin dosentin Meilahden sairaalan luentosalissa kaksi. Vähän kuin kaksi viisasta naarasleijonaa metsästävässä laumastaan eksynyttä seepra. Lopputulos muistutti luonto-ohjelmien kohtaa, jossa selostaja kertoo ääni aavistuksen värähtäen elämän suuren kiertokulun

Masai-kirahveja (Giraffa camelopardalis tippelskirchi) ja seeproja (Equus quagga selousi) Selousin riistansuojelualueella Tansanian eteläosassa tammikuussa 2012. Lyhyiden ja pitkien sateiden välissä savannilla on vihreää ja eläimillä runsaasti syötävää. Kuva Vesa Kontinen.

jatkuvan savannin aamuhämärässä: lupauduin kirjoittamaan lehteen viime vuoden merkittävistä tutkimustuloksista kivun hoidon alueella.

### **Mikä on merkittävää tutkimusta?**

No meidän omat juttumme ainakin, mutta ehkä pelkästään omasta tutkimusalueesta ei ollut tarkoitus kirjoittaa. Tieteessä tarvitaan usein aikaa siihen, että tärkeät asiat seuloutuvat esiin. Kliinisiä tutkimuksia täytyy toistaa, perustutkimuksen havaintoja tarkastella uusilla menetelmillä ja yhdistää aikaisempaan tietoon. Todella suurten, tieteen suuntaa muuttavien havaintojen arvon tunnistaminen vie helposti vuosia tai vuosikymmeniä.

Alfred Nobel testamenttasi 1895 ([www.nobelprize.org/alfred\\_nobel/will/will-full.html](http://www.nobelprize.org/alfred_nobel/will/will-full.html)) miltei koko omaisuutensa korkotuoton käytettäväksi palkintoihin edellisen vuoden aikana

eniten ihmiskuntaa hyödyttäneitä keksintöjä tehneille tutkijoille. Jo ensimmäisiä palkintoja jaettaessa 1901 oli ilmeistä, että merkittäviä keksintöjä ei välttämättä tekaista vuodessa. Ensimmäisen fysiologian ja lääketieteen Nobel-palkinnon sai saksalainen mikrobiologi Emil von Behring 1890-luvulla tekemästään työstä difteria-antitoksiinin kehittämisessä. Ilmeisesti myös Paul Erlich oli tehnyt samasta asiasta merkittävää tutkimusta, mutta von Behring osasi pelata sekä liikevoitot että palkinnon itselleen.

Yksi tapa löytää merkittäviä tutkimuksia on katsoa mikä on kiinnostanut muita. Pain-lehden siteeratuin artikkeli viimeisen viiden vuoden aikana on suositus hermo-vauriokivun hoidosta (Dworkin RH ym. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based





recommendations, Pain 2007; 132: 237-51). Kirjoittajissa on yksi suomalainen, professori Eija Kalso. Siteeratuimmissa artikkeleissa on toinenkin neuropaattisen kivun hoitoon liittyvä suositus (Bennett MI ym. Using screening tools to identify neuropathic pain. Pain 2007; 127: 199-203). Yksi Pain:in siteeratuimmissa artikkeleista on hieman yllättäen julkaistu lehden supplementti-osiossa (Greenspan JD ym. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. Pain 2007; 132: S26-S45). Lehtien liitteet on rajattu esimerkiksi impact factorien laskennan ulkopuolelle: hyväkään artikkeli liitteessä ei nosta lehden impact-lukua, mutta toisaalta kongressiabstractit tai kaupallinen huttu eivät sitä myöskään huononna. Olisiko päätoimittaja tehnyt pienen arviointivirheen?

Pain:in katsausartikkeleista suosituin on ollut Stephen Waxmanin työryhmän katsaus natriumkanavien merkityksestä kivun välittämisessä (Cummins TR ym. The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. Pain 2007; 131: 243-57). Natriumkanavat ovat olleet jo ainakin kahdenkymmen vuoden ajan kuuma aihe kivun perustutkimuksessa, mutta vaikuttaa olevan erittäin vaikeaa kehittää lääkkeitä, jotka tehoaisivat selektiivisesti esim. hermovaurion seurauksena virheellisesti toimiviin natriumkanaviin salpaamatta välttämättömiä fysiologisia viestejä. Potilaan odotusten eli placebovaikutuksen aiheuttama harha akupunktio tutkimuksissa on myös kiinnostanut tiedeyhteisöä (Linde K ym. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of

acupuncture in patients with chronic pain. Pain 2007; 128: 264-71).

Siteeratuimmissa artikkeleissa on onneksi myös alkuperäistutkimuksia. Duloksetiin ja pregabaliinin tehoa fibromyalgiassa tutkineiden töiden tärkeä ansio on kuuden kuukauden seuranta-aika. (Russell IJ ym. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. Pain 2008; 136: 432-44 ja Crofford LJ ym. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. Pain 2008; 136: 419-31). Invasiivisista hoidoista on vaikeaa tehdä satunnaistettua, kontrolloitua tutkimusta. Se on kuitenkin mahdollista jopa epiduraalisen takajuostestimulaation tehon arvioimisessa (Kumar K ym. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. Pain 2007; 132: 179-88).

Aina kun suunnitellaan hoitoa tai tutkimusta tai raportoidaan niistä, tarvitaan tietoa siitä, kuinka yleinen tietty sairaus on. Niinpä hyvin tehty epidemiologinen tutkimus pääsee myös top-10 -listalle. (Bouhassira D ym. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008; 136: 380-7). Listan viimeiseksi nousee katsausartikkeli kahdesta faasi I ihmiskokeesta, joissa todettiin TRPV1-vanilloidireseptorin selektiivisen antagonistin AMG 517

aiheuttama hypertermia (Gavva NR ym. Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. Pain 2008; 136: 202-10). Eipä ensilukemalla vaikuta kovin merkittävältä, mutta TRPV1 on osoittautunut erittäin tärkeäksi ihmisen lämmönsäätelyssä. Tutkijat toteavat artikkelissa, että selektiivisten TRPV1-antagonistien kehittäminen systeemisesti annosteltaviksi kipulääkkeiksi on yksilöllisesti vaihtelevan hypertermiareaktion takia mahdotonta.

## Funktionaalinen kuvantaminen on yksi kipututkimuksen kuumimmista alueista

Suosikkilehteni Anesthesia & Analgesia:n top-10 -listalla on kaksi kivun hoitoa käsittelevää artikkelia. Molemmat ovat katsausartikkeleita 90-luvulta (Ballantyne JC ym. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. Anesth Analg 1998; 86: 598-612, ja Kehlet H & Dahl JB. The Value of "Multimodal" or "Balanced Analgesia" in Postoperative Pain Treatment. Anesth Analg 1993; 77: 1048-56). A&A:n listauksessa ei ole samaa viimeisen viiden vuoden rajausta, jota Pain käyttää, ja vanhemmat artikkelit ovat ehtineet kerätä enemmän viittauksia. Impact factorien laskennassa käytetään kahden edellisen vuoden artikkeleihin kohdistuneita

viittauksia, mikä heijastaa kliinisen lääketieteen kannalta kovin rivakkaa käsitystä maailman menosta.

Anesthesiology on impact factorilla mitattuna syrjäyttänyt taas Pain:in erikoisan huippulehden paikalta. Ehkä hieman amerikkalaiseen tyyliin lehti julkaisee listaa päivälehtiä eniten kiinnostaneista artikkeleistaan. Viiden suosituimman joukkoon oli päässyt yksi kipua käsittelevä alkuperäistutkimus (Lawrence JM ym. Strategy-dependent Dissociation of the Neural Correlates Involved in Pain Modulation. *Anesthesiology* 2011; 115: 844-51). Funktionaalinen kuvantaminen onkin yksi kipututkimuksen kuumimmista alueista, jolla tehdään tällä hetkellä paljon erittäin merkittävää tutkimusta.

Anesthesiology listaa lehden eniten ladatut artikkelit. Tämä ei vielä kerro siitä, onko juttua oikeasti luettu tai onko sillä lopulta merkitystä lääketieteelle. Kahdenkymmenen ladatuimman joukossa olivat tänään ASA:n työryhmän suositus kroonisen kivun hoidosta, ja katsaus epiduraalialgesiasta leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa (Mannion SC ja Brennan TJ. Thoracic Epidural Analgesia and Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2011; 115: 181-8). Epiduraali-artikkelissa on hienoja

kuvia. Lehti julkaisee myös listaa artikkeleista, joita lukijat ovat lähettäneet sähköpostilla itselleen tai jollekulle muulle. Muodostumisperusteitaan hämäämään kärkekymmenikköön olivat päässeet ASA:n suositukset akuutin ja kroonisen kivun hoidosta. Kukahan on lähettänyt suosituksen sähköpostina? Kenelle ja miksi?

British Journal of Anesthesia listaa hengästyttävät 50 siteeratuinta



Leijona (*Panthera leo*) päivälevolla Selousin riistansuojelualueella Etelä-Tansaniassa tammikuussa 2012. Kuva Vesa Kontinen.

## Lehtien katoaminen kanslioista on muuttanut tapaamme lukea ammattikirjallisuutta

artikkeliaan, jotka on julkaistu vuosina 1970–2009. Kipututkimuksen korkeimman noteerauksen saanut kliininen tutkimus vertaa epiduraali- ja paravertebralipuudutuksia torakotomian jälkeisen kivun hoidossa (Richardson J ym. A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *Br J Anaesth* 1999; 83: 387-92). Luettelossa on peräti neljä Henrik Kehletin artikkeleita vuosilta 1991–2002 sijoilla 12–46. Aiheena niissä kaikissa on tietysti multimodaalinen analgesia. University College London ja London Pain Consortium vie sijoitukset 14, 49 ja 50 Geoffrey Burnstockin, Anthony Dickensonin ja Andy Drayn kivun perustutkimuksen katsausartikkeleilla vuosilta 1995–2000. Listalle on nousut myös kaksi yhä ihan ajankohtaista systemaattista katsausta (Dolin SJ

ym. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89: 409-23 ja Davies RG ym. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2006; 96: 418-26).

Paperilehtien katoaminen kanslioista ja sohvapöydiltä on muuttanut tapaamme lukea ammattikirjallisuutta. Intensiivisintä tiedejulkaisuihin tutustumista tapahtunee meeting-esitelmää edeltävän yön aikana. PubMed-hakuihin perustuva luku-tapa tuo tietyn aihealueen artikkelit tarjolle kattavasti ja helposti. Joskus kannattaisi myös selaila: eksyä alkuperäistutkimusten viidakkoon tai vaeltaa katsausartikkelien varjostamalla savannilla. Tieteen leijonia ei tarvitse pelätä. ■