



väitös

Pasi Lahtinen

LT, erikoislääkäri
KYS, anestesia ja leikkaustoiminta
pasi.lahtinen[a]kuh.fi

SEPELVALTIMOIDEN OHITUSLEIKKAUKSEN JÄLKEINEN AKUUTTI JA PITKITTYNyt KIPU

Pasi Lahtinen

Itä-Suomen yliopisto 12.10.2012

Vastaväittäjä

Professori Eija Kalso, Helsingin yliopisto

Kustos

Professori Hannu Kokki

Esitarkastajat

Professori Jouko Jalonen, Turun yliopisto

Professori Andrew R. Wolf, Bristol Children's Hospital, Bristol, United Kingdom

Väitöskirja ja osatyöt

Pain after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery
Clinical Studies of Acute and Persistent Postoperative Pain

http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-952-61-0873-5/urn_isbn_978-952-61-0873-5.pdf

I Lahtinen P, Kokki H, Hynynen M. Pain after cardiac surgery: A prospective-cohort study of 1-year incidence and intensity. *Anesthesiology* 2006; 105: 794–800.

II Lahtinen P, Kokki H, Hendolin H, Hakala T, Hynynen M. Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;95: 813–9.

III Lahtinen P, Kokki H, Hakala T, Hynynen M. S (+) Ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 99: 1295–301.

IV Lahtinen P, Kokki H, Hynynen M. Remifentanyl infusion does not induce opioid tolerance after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 225–9.

Osatyöhön I liittyvä kommentaari

Henkel G: How prevalent is persistent chest pain after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 6.

Väitöskirjatutkimuksen tausta

► Tutkimusten mukaan leikkauksen jälkeisen kivun hoito on usein riittämätöntä. Vielä nykyisinkin kolmasosa leikkauspotilaista kokee kohtalaista tai kovaa kipua leikkauksen jälkeen (1). Erityisesti sydänleikkausten jälkeistä kipua on pitkään vähätelty ja kivun vaikutuksia leikkauksen jälkeiseen toipumiseen on pidetty merkityksettöminä (2).

Sydänleikkauksen jälkeen kipua aiheuttavat itse sternotomia ja leikkauksen jälkeen rintaonteloon jätettävät laskuputket (dreenit). Sternotomiasta ja dreeneistä johtuva kipu on usein kovaa. Näiden lisäksi sydänkirurgian jälkeistä kipua voivat lisätä sternum- ja kylkiluumurtumat. Kivun voimakkuus aliarvioidaan usein eivätkä potilaat itse pysty ilmaisemaan kiputuntemuksiaan sedaation ja postoperatiivisen hengityslaitte-hoidon takia. Puutteellisesti hoidettu kipu lisää sympatikonitoniaa, joka altistaa sydänlihasiskemialle. Se myös huonontaa hengitysfunktiota, jolloin keuhkokomplikaatioiden (atelektasit, pneumonia) riski suurenee (3).

Sydänleikkauspotilaiden kivunhoito on perinteisesti toteutettu laskimonsisäisesti tai lihakseen annetun opioidin avulla. Opioidilääkityksen haittoja ovat hengitystä lamaava vaikutus, sedaatio sekä oksentelun, pahoinvoinnin, suolilaman ja virtsaretention esiintyvyyden lisääntyminen.

Nykyisin sydänanestesiaossa pyritään nopeutettuun jälkihoitoon ja kotiutukseen eli ns. "fast-tracking" -protokollaan

tavallisen komplisoitumattoman ohitusleikkauksikirurgian osalta. Lyhytvaikutteisia anestesia-aineita (haihtuvat anesteetit ja propofoli), pieniä opioidiannoksia tai lyhytvaikutteisia opioideja (remifentaniili) käyttämällä pyritään nopeaan hengityslaitteesta vierotukseen ja lyhyen tehohoitojakson kautta myös nopeutettuun kotiutukseen. Koska opioidin anto leikkauksen aikana on tässä balansoidussa anestesiassa minimoitu, pitää leikkauksen jälkeinen kivunhoito optimoida nopean vierotuksen ja mobilisoinnin onnistumiseksi.

Nykyisellään sydänleikkauksen jälkeinen kivunhoito on kaukana optimaalisesta. Tavallisilla kivunhoidon menetelmillä ja lääkeaineilla voi olla vaarallisia sivuvaikutuksia sydänleikkauksissa käytetyn keinoverenkierron jälkeen (4–6). Tutkimuksia kivunhoidosta sydänkirurgian jälkeen on vähän ja potilasmäärät näissä tutkimuksissa ovat pieniä. Taaksepäin katsovissa tutkimuksissa akuutti leikkauksen jälkeinen kipu on ollut lievää, mutta pitkäaikaisen kivun esiintyvyys on ollut 21–56 % (7,8). Tutkimukset on kuitenkin tehty usein pitkän ajan kuluttua leikkauksesta, mikä voi vaikuttaa tulosten luotettavuuteen.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin potilaiden odotuksia ja kokemuksia akuutista ja pitkäaikaisesta kroonisesta sydänleikkauksen jälkeisestä kivusta. Lisäksi selvitettiin propasetamolien ja ketamiinin tehoa, soveltuvuutta ja turvallisuutta kipulääkkeiksi sydänleikkauksen jälkeen sekä lyhytvaikutteisen opioidin, remifentaniilin



Väittelijä Pasi Lahtinen



Vastaväittäjä Eija Kalso



vaikutusta sydänleikkauksen jälkeiseen kipuun ja kipulääkkeen tarpeeseen.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimus koostui neljästä prospektiivisesta osatyöstä. Kaikki tutkimukseen mukaan otetut potilaat, yhteensä 472 potilasta, olivat alle 70-vuotiaita sepelvaltimo-ohitusleikkauspotilaita Kuopion yliopistollisesta sairaalasta.

Ensimmäinen osatyö oli havainnoiva kyselytutkimus, jossa oli mukana 213 potilasta. Potilaat vastasivat kyselykaavakkeisiin leikkausta edeltävänä päivänä, viidentenä leikkauksen jälkeisenä päivänä, 1, 3, 6 ja 12 kuukautta leikkauksen jälkeen. Osatyöt II ja III olivat satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia, joissa selvitettiin propasetamol (parasetamol) aihiolääke) ja S-ketamiinin tehoa ja soveltuvuutta leikkauksen jälkeiseen kivunhoitoon. Neljännessä osatyössä tutkittiin satunnaistetusti sepelvaltimo-ohitusleikkauksen aikana annetun remifentaniinin vaikutusta leikkauksen jälkeiseen kipuun ja kipulääkkeen tarpeeseen.

Osatyön II otoskoko laskettiin aiemman sydänleikkauspotilailta tehdyn tutkimuksen perusteella (9) ja potilaita oli mukana 79. Osatöiden III ja IV otoskoot laskettiin osatyön II lumelääkeryhmän perusteella. Kivun mittaamiseen sekä kivun lievityksen tehokkuuden ja tyytyväisyyden kivunhoitoon mittaamiseen käytettiin tässä tutkimuksessa vakioituja menetelmiä VAS- ja NRS-mittareilla.

Sedaatiota arvioitiin leikkauksen jälkeisellä valvontaosastolla 7-pisteisellä sedaatio-agitaatio asteikolla (SAS) tai Ramsayn asteikolla ja kirurgisella vuodeosastolla 10 cm VAS-asteikolla. Osatyössä III kognitiivista toipumista mitattiin Mini-Mental State Examination (MMSE) arviointilomakkeella ja Delirium Rating Scale (DRS) asteikolla.

Propasetamoli annosteltiin 2 g neljästi päivässä laskimonsisäisesti osatyössä II, S-ketamiini annosteltiin osatyössä III boluksena anestesia-induktiossa 75 µg/kg boluksena ja sitten jatkuvana infuusiona 1,25 µg/

kg/min aina 48 tuntia teholle saapumisen jälkeen asti. Remifentaniinia annettiin osatyössä IV 0,3 µg/kg/min infuusiona anestesia-induktiosta aina leikkauksen loppuun asti.

Osatyössä I anestesiamuoto oli sairaalassamme normaalisti käytetty sydänanestesia, vaikkei lääkännöksiä standardoitu. Anestesia oli standardoitu osatöissä II, III ja IV).

Tulokset

Osatyö I

Potilaiden kokema leikkauksen jälkeinen kipu oli kovempaa levossa kuin mitä he odottivat ennen leikkausta tehdyssä kyselyssä. Pahin leikkauksen jälkeinen kipu oli kovaa 49 %:lla potilaista levossa, 79 %:lla yskiessä ja liikkuaessa 62 % potilaista. Pitkittynyt kipu oli yleistä, mutta se oli harvoin kovaa 1–12 kuukautta leikkauksen jälkeen. Yksilölliset erot kivun intensiteetissä säilyivät kuitenkin suurina. Vuoden kuluttua leikkauksen jälkeen kipu oli lievää 14 %:lla potilaista levossa, yhdellä prosentilla kipu oli kohtalaisen kovaa ja kahdella prosentilla kovaa. Liikkuaessa tuntuva pitkittynyt kipu oli leppokipua yleisempää: 45 potilaalla (24 %) oli lievää, viidellä potilaalla (3 %) kohtalaisen kovaa, ja seitsemällä potilaalla (4 %) kovaa kipua. Rintakivun kuvasi polttavana 12 %, arkana 59 % ja tylppänä 30 % potilaista. Potilailla, joilla oli kohtalaisen kovaa tai kovaa leikkauksen jälkeistä kipua heti leikkauksen jälkeen, oli useammin myös pitkäaikaista leikkauksen jälkeistä kipua vuosi leikkauksen jälkeen.

Osatyö II

Propasetamoli ei merkittävästi vähentänyt leikkauksen jälkeisen kipulääkkeenä käytetyn oksikodonin tarvetta lumelääkkeeseen verrattuna (ryhmien välisen eron keskiarvo 18,3 mg, 95 % CI 6,1 – 42,7 mg; *P* = 0,15). Tutkimuksen jälkeen tehdyssä analyysissä (*post hoc*) oksikodonin kulutus ensimmäisen 24 tunnin aikana oli kuitenkin 19 % vähäisempää propasetamoli-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Leikkauksen jälkeisessä kivussa ei ollut eroa ryhmien välillä 66 tunnin aikana levossa

tai syvään hengittäessä. Spirometria-arvoissa oli huomattava lasku ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä verrattuna ennen leikkausta mitattuihin arvoihin. PEF laski 33 % leikkausta edeltävästä arvosta ja FEV₁ ja FVC vastaavasti, ryhmien välille ei tullut eroja. Spirometria-arvot paranivat hieman kahtena seuraavana päivänä molemmissa ryhmissä mutta eivät saavuttaneet leikkausta edeltävää tasoa. Tutkimusryhmien välillä ei ollut eroja myöskään verikaasuanalyysissä, verenvuodossa, maksan toimintakokeissa (ALT, γ-GT) tai haittatapahtumissa leikkauksen jälkeen.

Osatyö III

Leikkauksen jälkeisen kipulääkkeen, oksikodonin, tarve oli vähäisempää S(+)-ketamiini-ryhmässä (103 ± 44 mg) lumelääkeryhmään verrattuna (125 ± 45 mg). Ryhmien välisen eron keskiarvo oli 22 mg (95 % CI 3 - 40 mg; *P* = 0,023). Aika ensimmäisen PCA-annoksen ottamiseen oli myös pidempi S(+)-ketamiini-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Leikkauksen jälkeisen kivun intensiteetissä ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä levossa tai syvään hengittäessä. S(+)-ketamiinia saaneet potilaat olivat tyytyväisempiä kivun hoitoon kuin lumeryhmä.

Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja ekstubaatioajassa, hengitysfunktiotesteissä, leikkauksen jälkeisessä hapen kulutuksessa (VO₂), hiilidioksidin tuotossa (VCO₂), verikaasuanalyysissä tai kognitiivisessa toipumisessa MMSE ja DRS-asteikoilla mitattuna.

Koska neljä potilasta (8 %) S(+)-ketamiini-ryhmässä sai hallusinaatioita (vs. ei kukaan lumeryhmässä), tutkimuksen keskeytystä ehdotettiin näille potilaille. Kaksi näistä potilaista oli erittäin sekavia ja heidän osaltaan tutkimus keskeytettiin. Kaksi muuta potilasta halusi jatkaa tutkimuksessa. Hallusinaatiot hävisivät heti S(+)-ketamiinin lopetuksen jälkeen kaikilta potilailta.

Osatyö IV

Leikkauksen jälkeinen kipulääkkeen (oksikodoni) tarve ei poikennut remifentaniili-ryhmän (mediaani 99 mg [range 29 – 166]); ja lumelääke-ryhmän (mediaani 99 mg [range 42 – 219]) ($P = 0,603$) välillä. Myös kipu VAS asteikolla mitattuna oli yhtä kovaa ryhmien kesken. Potilailla oli lumelääkeryhmässä kuitenkin enemmän kipua syvään hengittäessä heti ekstubaation jälkeen ja 8 ja 16 h jälkeen ekstubaatiosta ($P = 0,020$). Sedaatioissa ei ollut eroja SAS ja VAS asteikolla mitattuna.

Johtopäätökset

Propasetamoli ei vähentänyt leikkauksen jälkeistä kipua kolmen vuorokauden aikana. Se vähensi kuitenkin sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeistä oksikodonin tarvetta, mutta vain ensimmäisen vuorokauden aikana (19 %:lla) lumelääkkeeseen verrattuna. Tutkimuksen perusteella ei voida varmuudella sanoa että propasetamolista ei olisi hyötyä sydänleikkauksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa sen teho kivunhoidossa oli kuitenkin heikko.

S(+)-ketamiini vähensi oksikodonin tarvetta leikkauksen jälkeen, (17 % pienempi oksikodonin tarve lumelääkkeeseen verrattuna), vaikkakaan leikkauksen jälkeinen kipu ei vähentynyt. Potilaiden tyytyväisyys kivunhoitoon oli parempi S(+)-ketamiini ryhmässä, mutta opioidien aiheuttamat haittavaikutukset eivät vähentyneet ja neljä 44:stä S(+)-ketamiinia saaneesta potilaasta sai harhanäkyjä. S(+)-ketamiini ei tämän tutkimuksen perusteella sovellu sepelvaltimo-ohitusleikkausten jälkeiseen kivunhoitoon.

Remifentaniili ei lisännyt leikkauksen jälkeisen oksikodonin tarvetta eikä sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeistä kipua leikkauksen aikana jatkuvana infuusiona (0,3 µg/kg/min) annosteltuna. Tutkimuksessa ei todettu merkkejä opioiditoleranssin kehittymisestä annosteltaessa remifentaniilia tällä annoksella sydänleikkauksen aikana. Tulokseen on kuitenkin voinut vaikuttaa anestesia-induktiossa annosteltu sufentaniili

(2 µg/kg), joten lisätutkimuksia tässä suhteessa tarvitaan vielä jatkossa. ■

Viitteet

1. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89: 409–23.
2. Roediger L, Larbuisson R, Lamy M. New approaches and old controversies to postoperative pain control following cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 539–50.
3. Liu SSWu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg* 2007; 104: 689–702.
4. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, ym. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *NEJM* 2005; 352: 1081–91.
5. Svircevic V, Nierich AP, Moons KG, ym. Thoracic Epidural Anesthesia for Cardiac surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology* 2011; 114: 262–70.
6. Svircevic V, van Dijk D, Nierich AP, ym. Meta-analysis of Thoracic Epidural Anesthesia versus General Anesthesia for Cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 271–82.
7. Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, ym. Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery. *Chest* 2000; 118: 391–96.
8. Eisenberg E, Pultorak Y, Pud D, Bar-El Y. Prevalence and characteristic cardiac surgery of post coronary artery bypass graft surgery pain (PCP). *Pain* 2001; 92: 11–7.
9. Boldt J, Thaler E, Lehmann A, ym. Pain management in cardiac surgery patients: comparison between standard therapy and patient-controlled analgesia regimen. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 654–8.