

Leikkauksen jälkeisen kivunhoidon haasteita

Some challenges of postoperative pain treatment

Pia Puolakka

Tampereen yliopisto 28.1.2011

Vastaväittäjä dosentti Riku Aantaa, Turun Yliopisto

Leikkauksen jälkeistä kipua hoidetaan laaja-alaisesti sekä puudutuksilla että erilaisilla lääkeyhdistelmillä. Lääkehoito noudattaa ns. WHO: n kipuportaita, joissa alimmalla askelmalla on parasetamolilla ja tulehduskipulääkkeillä toteutettu pohjakipulääkitys. Seuraavalla askelmalla ovat miedot opioidit ja korkeimmalta askelmalta löytyvät vahvat opioidit. Leikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa joudutaan useimmiten nousemaan korkeimmalle portaalle eli vahvat opioidit haittavaikutuksineen ovat käytössä.

Hyvin toteutettu pohjakipulääkitys parasetamolilla ja tulehduskipulääkkeillä vähentää opioidien tarvetta noin 30–40%.¹ Perinteisillä tulehduskipulääkkeillä on kuitenkin omat haittavaikutuksensa kuten mahaärtyys ja verenvuotovaaran lisääntyminen. Perinteisten tulehduskipulääkkeiden vaihtoehtona ovat COX-2 selektiiviset tulehduskipulääkkeet eli koksibit, joilta nämä edellä mainitut haittavaikutukset puuttuvat tehon kuitenkin pysyessä NSAID:a vastaavana.² Sen sijaan koksibeihin liittyy pitkäaikaiskäytössä lisääntynyt riski tromboottisiin komplikaatioihin^{3–5}, mikä johti rofekoksibin ja valdekoksibin kohdalla vetäytymiseen lääkemarkkinoilta ja ylipäättänsä varovaisuuteen koksibien käytössä. Lyhytaikainen, riskiryhmät huomioiva, perioperatiivinen käyttö on kuitenkin perusteltua.

Sekä COX-1- että COX-2-entsyymi vaikuttavat munuaisissa.⁶ Syklo-oksigenaasien tuottamat prostanoidit ovat puolestaan tärkeitä munuaisen kannalta etenkin tasapainotilan järkkyyessä ja sympaattisen hermoston aktivoituessa. Sympaattinen aktivaatio johtuu perioperatiivisesti monestakin tekijästä kuten volyymivajauksesta, kivusta, pahoinvoinnista, hypotermiasta jne. Prostanoidia PGI₂ ja PGE₂ tarvitaan kumoamaan sympaattisen aktivaation aiheuttamaa tuovien pikkuvaltimoiden supistumista munuaiskeräsissä. Prostanoidit ylläpitävät myös reniinin eritystä ja näin ollen ko-

ko reniini-angiotensiini-aldosteroni järjestelmää. Ne myös estävät natriumin talteenottoa munuaiskeräsen distaalisissa.^{6,7} Näin ollen on luontevaa olettaa että sekä perinteiset tulehduskipulääkkeet että koksibit vaikuttavat munuaisten toimintaa. Tutkimusnäyttö asiasta on kuitenkin vähäistä.^{8,9} Uudet herkat munuaismarkkerit kystatiini C, α -1-mikroglobuliini, glutationi-s-transferaasit α ja π tarjoavat työkaluja sekä munuaissuodoksen aleneman (kystatiini C) että munuaistiehyen vaurion (α -1-mikroglobuliini, glutationi-s-transferaasit α ja π) osoittamiseen.^{10–12}

Leikkauksen jälkeinen pitkittynyt kipu edellyttää määritelmässään muiden etiologioiden pois-sulkua ja kivun kestolta vähintään kahta kuukautta.¹³ Sen esiintyvyys on ortopedisten leikkausten jälkeen vaihdellut kymmenestä kuuteenkymmenen prosenttiin.^{14–21} Toisaalta merkittävin riskitekijä kivun pitkittymiselle on kirurgia itse.^{13,22} Leikkaustekniikkaa muuttamalla on voitu vähentää pitkittyneen kivun esiintymistä.²³ Polven tekoniivelkirurgiassa kipu on usein tärkein syy leikkaukselle ja yhtäläillä leikkauksen tärkein tavoite on kivun lievittyminen. Leikkauksen aiheuttaman kudostuhoon laajuus vaihtelee leikkaustyyppin (ensileikkaus, uusintaleikkaus, molemminpuolinen leikkaus) mukaan. Pitkittyneen kivun yleisyyden ja mahdollisten riskitekijöiden selvittäminen auttavat puolestaan hoidon suunnittelussa.

Väitöstutkimukseni tarkoituksena oli selvittää COX-2 selektiivisten tulehduskipulääkkeiden tehoa ja munuaisturvallisuutta leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa, ja toisaalta pitkittyneen kivun esiintymistä ja riskitekijöitä polven tekonivelkirurgiassa.

Aineisto ja menetelmät

COX-2 selektiivisten tulehduskipulääkkeiden tehoa tutkittiin kahdessa prospektiivisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa työssä (osatyöt I ja II). Leikkaustyyppinä oli molemmissa osatöissä sappirakonpoisto tähytämällä. Ensimmäisessä osatyössä potilaat saivat joko 40 mg tai 80 mg parakoksibia suonen sisäisesti leikkauksen lopussa ja toisessa osatyössä annettiin tutkimuslääke, etorikoksibi 120 mg esilääkkeen yhteydessä joko yksin tai yhdessä parasetamolin 1 g kanssa. Tärkein päätapahtuma oli potilaiden itsensä annosteleva (PCA) opioidin, fentanylin määrä. Potilasmäärä ko. tutkimuksissa oli yhteensä 148. Ryhmäkoon (n=20–23) määrittämiseksi tehtiin voima-analyysit ($\alpha = 0,05$, voima 80 %) osoittamaan 40–33 %:n eroa opioidin kulutuksessa. Tulosten testaamiseen käytettiin ei-parametrisia testejä (Kruskall-Wallis) ryhmien vinouden vuoksi.

COX-2 selektiivisten tulehduskipulääkkeiden munuaisturvallisuutta (osatyö III) tutkittiin antamalla parekoksibia 80 mg suonen sisäisesti ja mitaamalla herkkiä munuaismarkkereita potilailta, joille tehtiin tähytämällä kohdunpoisto. Munuaismarkkereina mitattiin seerumin kreatiniiniin, urean ja elektrolyyttien lisäksi seerumin kystatiini C ja virtsan α -1-mikroglobuliini, ja glutationi-s-transferaasit α ja π suhteutettuna virtsan kreatiniiniin. Osatyö oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu. Potilaita otettiin tutkimukseen yhteensä 30. Aineiston suuren hajonnan vuoksi tulosten testaamiseen käytettiin jälleen ei-parametrista (Mann-Whitney) testiä.

Pitkittyneen kivun esiintyvyyttä (osatyö IV) selvitetettiin lähettämällä kaikille aikavälillä 1.9.2002–28.2.2004 polvitekonivelleikatuille potilaille postitse kysely. Tutkimukseen osallistui 855 potilasta. Pitkittyneen kivun riskitekijät testattiin logistisella regressioanalyysillä. Alkuperäisenä hypoteesina oli, että leikkaustyyppi (ensileikkaus, uusintaleikkaus ja molemmipuolinen leikkaus) vaikuttaisi kivun pitkittymiseen.

Tulokset

Etorikoksibi 120 mg vähensi merkittävästi leikkauksen jälkeistä opioidikulutusta (osatyö II). Sen sijaan parasetamolin lisääminen etorikoksibiin ei tuonut lisätehoa kivun lievitykseen (osatyö I). Myöskään parekoksibin tutkitut annokset eivät vähentäneet leikkauksen jälkeistä opioidikulutusta, vaikkakin parekoksibi 80 mg vähensi merkittävästi vuodeosastolla koettua pahinta mahdollista kipua (osatyö I).

Vastaava annos parekoksibia ei aiheuttanut kliinisesti eikä tilastollisesti merkittäviä munuaishaittoja (osatyö III).

Polvitekonivelpotilailla toteutetussa kyselytutkimuksessa vastausprosentti oli 65,7 (osatyö IV). Pitkittyneen kivun yleisyys oli 21,5 % levossa ja 29,8 % rasiuksessa. Suurimmalla osalla kipu oli kuitenkin voimakkuudeltaan lievää ja vain noin kymmenellä prosentilla kipu oli vähintään kohtalaista levossa ja 20 %:lla rasiuksessa. 35,1 % vastaajista kuitenkin koki kivun haittaavan päivittäisissä toiminnissa ja 24,3 %:lla oli univaikeuksia kivun vuoksi. Kipulääkitystä leikatun polven vuoksi käytti edelleen 43,3 % vastaajista. Riskitekijöitä kivun pitkittymiselle olivat mm. naissukupuoli [RR 1,90; 95 % luottamusväli (LV) 1,14–3,28] leikkausta edeltävän kivuliaisuuden jatkuminen yli 12 kuukauden ajan (RR 2,84; 95 % LV 1,14–8,65) ja leikkauksen jälkeisen viikon kivuliaisuus. Mikäli kipu ensimmäisen viikon aikana oli kohtalaista, kovaa tai sietämätöntä, oli vastaavasti suhteellinen riski pitkittyneelle leikkauksen jälkeiselle kivulle 3,11 (95 % LV 1,59–6,62), 8,17 (95 % LV 4,04–17,83) ja 10,69 (95 % LV 3,63–32,63).

Johtopäätökset

Etorikoksibi 120 mg on tehokas kivun lievittäjä tähytämällä tehdyn sappirakonpoiston jälkeisessä kivussa. Parasetamolin lisääminen etorikoksibiin ei tuntunut antavan mitään lisätehoa kivun lievitykseen. Vastaavassa kivussa parekoksibin suositeltu kerta-annos ei ollut lumelääkettä parempi kivun lievittäjä. Annoksen kaksinkertaistamiseen 80 mg:aan ei vielä vähentänyt opioidin kulutusta merkittävästi, vaikkakin kivun koettu voimakkuus osastolla väheni. Vastaava annos oli hyvin siedetty munuaisten osalta muutoin terveillä potilailla (ASA I–II, alle 60-vuotias), joille tehtiin kohdun poisto tähytämällä.

Pitkittynyt kipu on polvitekonivelleikkauksen jälkeen yleistä. Riskitekijöihin vaikuttamalla pystyt-

tään myös pitkittyneen kivun esiintyvyyttä vähentämään. Näin ollen tekonivelleikkaus tulisi pyrkiä tekemään riittävän ajoissa ja toisaalta leikkauksen jälkeinen kipu tulee hoitaa tehokkaasti. □

Väitöskirja ja osatyöt

Puolakka Pia. Some challenges of postoperative pain treatment. Tampereen yliopisto 2011. <http://acta.uta.fi/pdf/978-951-44-8317-2.pdf>

- I Puolakka PA, Puura AI, Pirhonen RA, Ranta AU, Autio V, Lindgren L, Rorarius MG. Lack of analgesic effect of parecoxib following laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1027–32.
- II Puura A, Puolakka P, Rorarius M, Salmelin R, Lindgren L. Etoricoxib pre-medication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 688–93.
- III Puolakka P, Rintala S, Yli-Hankala A, Luukkaala T, Harmoinen A, Lindgren L, Rorarius M. The effect of parecoxib on kidney function at laproscopic hysterectomy. *Renal Failure* 2009; 31: 284–9.
- IV Puolakka P, Rorarius M, Roviola M, Puolakka T, Nordhausen K, Lindgren L. Persistent pain following knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 455–60.

Viitteet

1. Rorarius MG, Suominen P, Baer GA, ym. Diclofenac and ketoprofen for pain treatment after elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1993; 70: 293–7.
2. Romsing J, Moïnich S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 525–46.
3. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–9.
4. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, ym. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
5. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, ym. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071–80.
6. Breyer MD, Hao C, Qi Z. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 393–400.
7. Harris RC. An update on cyclooxygenase-2 expression and metabolites in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 64–9.
8. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, ym. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 2332–41.
9. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, ym. MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and

diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–81.

10. Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M, ym. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem* 2003; 49: 1223–5.
11. Åkerström B, Lögdberg L, Berggård T, ym. Alpha (1)-Microglobulin: a yellow-brown lipocalin. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482: 172–84.
12. Svendsen KB, Bech JN, Sorensen TB, Pedersen EB. A comparison of the effects of etodolac and ibuprofen on renal haemodynamics, tubular function, renin, vasopressin and urinary excretion of albumin and alpha-glutathione-S-transferase in healthy subjects: a placebo-controlled cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 383–8.
13. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101: 77–86.
14. Johnsson R, Thorngren KG. Function after total hip replacement for primary osteoarthritis. *Int Orthop* 1989; 13: 221–5.
15. Burkart BC, Bourne RB, Rorabeck CH, Kirk PG. Thigh pain in cementless total hip arthroplasty. A comparison of two systems at 2 years' follow-up. *Orthop Clin North Am* 1993; 24: 645–53.
16. Brander VA, Stulberg SD, Adams AD, Harden RN, Bruehl S, Stanos SP, Houle T. Predicting total knee replacement pain: a prospective, observational study. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 416: 27–36.
17. Garcia JA, Bewley B, Redden JF. The St. Leger total knee replacement—a 7-year clinical assessment and survivorship analysis. *Knee* 2003; 10: 173–7.
18. Harden RN, Bruehl S, Stanos S, ym. Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study. *Pain* 2003; 106: 393–400.
19. Elson DW, Brenkel IJ. A conservative approach is feasible in unexplained pain after knee replacement: A selected cohort study. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89-B: 1042–5.
20. Lundblad H, Kreicbergs A, Jansson K-. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90-B: 166–71.
21. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, ym. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 495–500.
22. Page B, Paterson C, Young D, O'Dwyer PJ. Pain from primary inguinal hernia and the effect of repair on pain. *Br J Surg* 2002; 89: 1315–8.
23. Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 2005; 95: 69–76.

Pia Puolakka

LL (väit.), erikoislääkäri
TAYS anestesiayksikkö
[pia.puolakka\[a\]pshp.fi](mailto:pia.puolakka[a]pshp.fi)