

AKUUTIN POSTOPERATIIVISEN KIVUN HOITO

JANICA NORDLING

AKUUTIN POSTOPERATIIVISEN KIVUN HOITO

JANICA NORDLING

LÄÄKETIETEELLINEN TIEDEKUNTA
KEVÄTLUKUKAUSI 2021
VASTUUHENKILÖT: TEIJO SAARI, MARKO PELTONIEMI

Sisällysluettelo

1. JOHDANTO	3
2. AKUUTTI POSTOPERATIIVINEN KIPU: KIVUN MEKANISMIT	3
3. AKUUTIN POSTOPERATIIVISEN KIVUN HOITOVAIHTOEHDOT .	5
3.1 NSAID:T JA PARASETAMOLI AKUUTIN POSTOPERATIIVISEN KIVUN HOITONA	5
3.2 PAIKALLINEN KIVUNLIEVITYS AKUUTIN POSTOPERATIIVISEN KIVUN HOIDOSSA	6
3.3 OPIOIDIT AKUUTIN POSTOPERATIIVISEN KIVUN HOIDOSSA	7
3.3.1 Oksikodoni akuutin postoperatiivisen kivun hoidossa	9
3.3.2 Opioidien ongelmat	10
3.3.3 Opioidien itseannostelu	12
3.4 MULTIMODAALINEN ANALGESIA AKUUTIN POSTOPERATIIVISEN KIVUN HOIDOSSA	13
3.4.1 Ketamiini opioidihoidon adjuvanttina	13
4. YHTEENVETO	16
LÄHTEET	17

1. Johdanto

Opinnäytetyönä tehdyssä syventävien opintojen kirjallisessa työssä käsittelen tämänhetkisen tutkimustiedon valossa akuuttia postoperatiivista kivun hoitoa ja sen vaihtoehtoja. Selitän opinnäytetyössäni aluksi lyhyesti akuutin postoperatiivisen kivun mekanismit. Tämän jälkeen kerron lyhyesti akuutin postoperatiivisen kivun hoitovaihtoehtoista kuten tulehduskipulääkkeiden, paikallisen kivunlievityksen ja opioidien käytöstä. Akuutin postoperatiivisen kivun hoidossa keskityn erityisesti opioideihin ja niiden ongelmiin sekä erityisesti Suomessa eniten käytettyyn opioidiin, oksikodoniin. Lisäksi esittelen ketamiinin opioidihoidon adjuvanttina.

Tiedonhaussa olen käyttänyt neurologian ja anestesiologian sekä farmakologian oppikirjoja sekä tieteellisiä artikkeleita. Tietokantana tieteellisten artikkelien hakemiseen olen käyttänyt PubMed-tietokantaa. Haussa rajasin artikkelit review- eli katsausartikkeleihin. Artikkeleiden julkaisuajankohdan rajasin sisällyttämällä hakuun viimeisen 15 vuoden sisällä julkaistut artikkelit.

2. Akuutti postoperatiivinen kipu: kivun mekanismit

Kipu määritellään ”epämiellyttäväksi kokemukseksi, joka liittyy kudosaan tai sen uhkaan ja jota kuvataan kudosaan käsittein” Kansainvälisen kivuntutkimusyhdistyksen (IASP = International Association for the Study of Pain) määritelmän mukaan. (1) Postoperatiivisella kivulla tarkoitetaan leikkauksen jälkeistä kipua, joka syntyy kirurgisen toimenpiteen aiheuttamasta kudosaan. Kudosaan aiheuttama kipu on nosiseptiivistä kipua. (2) Siinä kipureseptori, vapaa sensorinen hermopääte eli nosiseptori, aktivoituu fyysikaalisen tai kemiallisen ärsyksen johdosta. (1) Kudosaan aiheuttaa myös paikallisen inflammatorisen reaktion. Kirurgisen viillon aiheuttama kipu eroaa normaalista inflammaation aiheuttamasta kivusta ja neuropaattisesta kivusta. (3) Iho- ja lihashaavoissa ilmenevä kohonnut laktaattipitoisuus ja matala pH taas viittaavat siihen, että leikkauksen jälkeisen kivun komponenttina olisi myös iskeemistä kipua. (3) Leikkauksen jälkeen kipu aistitaan leikkausalueella levossa ja myös silloin, kun alueelle tuotetaan normaalisti kivutonta paine- ja kosketusärsytystä (4).

Nosiseptiivinen kipuaistimus on nelivaiheinen tapahtuma. Ensimmäisenä tapahtuu transduktio, jossa kipuärsyke muuttuu sähköiseksi signaaliksi, kun reseptorin solukalvo depolarisoituu. (1)

Depolarisoituminen eli nosiseptorin aktivoituminen tapahtuu välittäjäaineiden avulla, joita vapautuu kudonvauriossa. (2) Näitä välittäjäaineita ovat muun muassa nosiseptoria suoraan aktivoivat bradykiniini ja serotoniini sekä nosiseptoreita muille ärsykeille herkistävät prostanoideit ja leukotrieenit. (2)

Transduktion jälkeen tapahtuu transmissio, jossa signaali välittyy keskushermostoon primaarisia afferentteja eli tuovia neuroneja pitkin. Näitä afferentteja neuroneja ovat sekä nopeasti kipua välittävät myelinisoituneet Ad-säikeet että hitaammin toimivat myelinisoitumattomat C-säikeet. Ad-säikeet välittävät lyhytaikaista kipua, joka tuntuu pistävältä ja terävältä. C-säikeet taas välittävät polttavaa, jomottavaa ja tylppää kipua kipuärsyksen voimistuessa ja jatkuessa. Afferentit neuronit johtavat signaalin selkäytimen takasarveen, jossa kipuärsyke siirtyy synapsin yli projektioneuronin. Takasarvessa useat välittäjäaineet, kuten glutamaatti, adenosiniinifosfaatti (ATP), gamma-aminovoihappo (GABA) ja opioidipeptidit, vaikuttavat kipuärsyksen välittymiseen. (2) Projektioneuronit voivat välittää pelkkää nosiseptiota tai lisäksi muitakin ärsykeitä. Ne risteävät selkäytimessä vastakkaiselle puolelle ja johtava signaalin pitkin nousevaa kipurataa talamukseen, josta signaali välittyy taas eteenpäin somatosensoriselle aivokuorelle. (1)

Postoperatiivisessa viillon aiheuttamassa kivussa on osuutta sekä perifeerisellä että sentraalisella hyperalgesialla. (5) Perifeerisellä hyperalgesialla tarkoitetaan sitä, että merkittävässä kudonvauriossa perifeeriset nosiseptorit herkistyvät. Tämä johtuu siitä, että kudonvauriossa aktivoituneet nosiseptorit vapauttavat välittäjäaineita, jotka taas aktivoivat ympärillään olevia nosiseptoreita ja näin ollen kynnyks ärsykeille madaltuu. (1) Tätä perifeeristä hyperalgesiaa kehossa luonnostaan inhiboi päivien kuluessa alkava opioidireseptoreiden tuotto. (1) Opioidireseptoreihin sitoutuu enkefaliineja, jotka lievittävät kipua ja tulehdusreaktiota. (1) Sentraalinen hyperalgesia taas tarkoittaa sitä, että herkistymistä tapahtuu selkäytimen takasarvessa, kun C-säikeiden aktivaatio vapauttaa peptidejä (muun muassa glutamaattia). (1) Kun nämä peptidit sitoutuvat projektioneuronissa AMPA-, kainaat- ja NMDA-reseptoreihin, ne voimistavat kipuvastetta. (1,3)

Transmissiota seuraa modulaatio, jolloin hermoston eri tasoilla signaali muuntuu. Lopuksi tapahtuu perseptio eli kipuaistimus muuttuu aivoissa subjektiivisesti koetuksi kivuksi. (1) Subjektiivisesti koettuun kipuun vaikuttavat fysiologisten tekijöiden lisäksi myös psykososiaaliset

tekijät, kuten masennus, kivun katastrofoiminen ja ahdistuneisuus. (6) Postoperatiivisen kivun voimakkuuteen vaikuttavat useat ennustetekijät, joita ovat preoperatiivinen kipu, nuori ikä, ylipaino, leikkauksen pelko, katastrofoiminen, leikkauksen tyyppi ja kesto. (3)

3. Akuutin postoperatiivisen kivun hoitovaihtoehdot

Postoperatiivisen kipu on edelleen alihoidettua ja potilaat kärsivät leikkauksen jälkeisestä akuutista kivusta. (3) Alankomaissa tehty 1490 potilaan tutkimus paljasti, että 41 % potilaista kärsi lievästä tai vakavasta kivusta leikkauksen jälkeen leikkauispäivänä ja lähes 15 % kärsi kivusta edelleen neljäntenä leikkauksen jälkeisenä päivänä. (3) Akuutin postoperatiivisen kivun prevalenssi on noin 80 %, ja tästä 86 % vaihtelee lievästä vakavaan. (7) Oikean analgesiamuodon valitseminen on tärkeää ja se voi vaikuttaa postoperatiivisen potilaan hoitotulokseen. (3)

3.1 NSAID:t ja parasetamoli akuutin postoperatiivisen kivun hoitona

Ensisijainen kipulääkevalinta postoperatiivisessa kivussa ovat NSAID:t (nonsteroidal anti-inflammatory drugs eli ei-steroidaaliset anti-inflammatoriset lääkkeet), sillä tulehdusvälittäjäaineet ovat tärkeässä osassa postoperatiivisen akuutin kivun synnyssä. (2,7) NSAID:t estävät nosiseptiota sekä perifeerisesti estäen COX-entsyymejä (cyclo-oxygenase enzyme) että sentraalisesti inhiboiden prostaglandiini E₂ -entsyymin tuottoa COX2-entsyymin avulla ja aktivoiden laskevien kipuratojen inhibitiota. (7) NSAID:eitä ovat sekä COX-1- että COX-2-entsyymejä estävät epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet (esimerkiksi ibuprofeeni, naprokseeni ja diklofenaakki) ja selektiiviset COX-2-estäjät eli koksibit (esimerkiksi selekoksibi). Epäselektiiviset ja selektiiviset NSAID:t ovat yhtä tehokkaita kivun hoidossa, joskin koksibeilla ilmenee vähemmän haittavaikutuksia. (7) Ne ovat turvallisia ja tehokkaita lääkkeitä postoperatiivisen kivun hoidossa, ja niitä tulisi käyttää aina, mikäli niiden käyttö ei ole vasta-aiheista. (7) Vasta-aiheita ovat muun muassa yliherkyys tulehduskipulääkkeille, ruuansulatuskanavan verenvuodoille altistavat tilat ja keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. NSAID:t aiheuttavat munuaisverenkierron heikkenemistä ja glomerulussuodoksen vähenemistä, joten NSAID:t ovat vasta-aiheisia myös potilailla, joilla on useita akuutin munuaisvaurion riskitekijöitä. (9) Akuutin munuaisvaurion riskitekijöitä ovat muun muassa dehydraatio, sydämen vajaatoiminta ja varjoainetehosteiset kuvantamiset. (9) COX-2-estäjien vasta-aiheita ovat iskeeminen sydänsairaus, aivoverisuonisairaus ja ääreisvaltimosairaus. (2)

NSAID:iien sijaan kivunlievityksenä voidaan käyttää parasetamolia. (2) Se estää heikosti protaglandiinisynteesiä ja sen vaikutukset ovat samankaltaisia kuin COX-2-estäjien. (2) Parasetamolia voi käyttää myös samanaikaisesti NSAID:iien kanssa. Se on yleisesti hyvin siedetty ja turvallinen lääke, ja sen suurimpana ongelmana on parasetamolin yliannostuksen aiheuttama maksavaurio. Myös taustalla oleva maksasairaus lisää maksavaurion riskiä, ja kroonista maksasairautta sairastavilla potilailla parasetamolin käyttöä yleensä vältetään kliinisessä työssä.

3.2 Paikallinen kivunlievitys akuutin postoperatiivisen kivun hoidossa

Paikallisella kivunlievityksellä tarkoitetaan puudutuksia, joiden avulla estetään nosiseptiivisen hermoimpulssin kulku keskushermoston suuntaan. (2)

Lyhytaikaisena kivunlievityksenä postoperatiivisesti voidaan käyttää paikallispuudutusta, jossa puudute ruiskutetaan joko leikattavaan kudokseen suoraan ennen operaatiota tai vaihtoehtoisesti operaation edetessä esiin tuleviin kudoksiin. (2) Tällaisen puudutuksen vaikutus kestää 4–6 tuntia riippuen puuduteainevalinnasta. (2) Viime aikoina kehitetyn liposomeihin pakatun ylipitkävaikutteisen bupivakaiinin vaikutus voi kestää jopa 72 tuntia. (3,12)

Perifeerisessä hermopuudutuksessa anestesiologi asettaa hermorakenteen – joko hermorungon tai hermopunoksen – viereen katetrin, josta annetaan paikallisesti amidipuudutetta, kuten keskipitkävaikutteista lidokaiinia tai pitkävaikutteista levopubivakaiinia tai ropivakaiinia. (2,3) Tällainen niin sanottu johtopuudutus voidaan toteuttaa mihin tahansa hermoon, mutta eniten sitä käytetään helposti anatomisesti tunnistettaviin hermoihin. (2,3) Hermo tunnistetaan nykyisin useimmiten ultraäänen avulla. (2,3) Johtopuudutuksia voidaan käyttää muun muassa yläraajassa interskaleeniseen hermopunokseen olkapäälleikkauksen kivunhoidossa. (2,3) Faskiapuudutuksessa puudute ruiskutetaan faskiatilaan, jolloin lihasten välissä sijaitsevat hermot puutuvat. Tällöin puudutteen tilavuuden on oltava riittävän suuri, jotta puudute jakautuu tasaisesti koko faskian alueelle. Faskiapuudutuksia käytetään muun muassa alaraajassa fascia iliacan alla sijaitsevaan nervus femoralikseen reisiluun murtuman ja polvileikkausten kivunhoidossa ja transversus abdominis planen (TAP) puudutusta vatsaelinalueen toimenpiteiden kivunhoidossa. (2,3) Yleisimmin johtopuudutus toteutetaan yksittäisenä annoksena, mutta se voidaan toteuttaa myös kestopuudutuksena jättämällä katetri paikalleen. (3) Myös faskiapuudutuksissa katetri voidaan

jättää faskiatilaan. Tämä mahdollistaa toistettujen puudutusannoksien antamisen potilaalle kiputilanteen mukaan.

Postoperatiivista kipua voidaan erityisesti laajojen operaatioiden jälkeen hoitaa tehokkaasti epiduraalitilaan asetetulla puudutekatetrilla, josta analgesia-aineita voidaan annostella jatkuvana infuusiona tai pieninä kerta-annoksina. (2) Epiduraalitilaan annetaan joko puudutteita, kuten bupivakaiinia, levobupivakaiinia tai ropivakaiinia, tai opioidia, kuten fentanyyliä tai morfiinia, tai yleisimmin yhdistettynä sekä puuduteainetta että opioidia. (2) Epiduraalipuudutus voidaan asettaa selkärangassa mille korkeudelle tahansa. (2) Epiduraalipuudutusta käytetään esimerkiksi rintakehän ja vatsan alueen leikkausten postoperatiivisessa kivunhoidossa, vaikka faskiapuudutukset ovat yleistyneet näiden leikkausten yhteydessä.

Spinaalipuudutuksessa eli subaraknoidaalisisessa puudutuksessa aivo-selkäydinnesteen sekaan ruiskutetaan analgesia-ainetta – yleensä pelkkää puuduteainetta. (2) Yleisimmin spinaalipuudutusta käytetään alavatsan ja alaraajojen operaatioissa. (2) Spinaalitilaan voidaan asettaa katetri jatkuvaa infuusiota varten postoperatiivisen kivun hoidossa. (2)

3.3 Opioidit akuutin postoperatiivisen kivun hoidossa

Postoperatiivista kipua voidaan lisäksi lievittää opioideilla suonensisäisesti, lihakseen annosteltuna tai suun kautta otettuna. Opioidimonoterapia on toisinaan edelleen keskivaikean ja vaikean postoperatiivisen kivunhoidon perusta huolimatta viime aikoina kertyneestä ymmärryksestä multimodaalisen analgesian hyödyistä. (8) Viime aikoina toteutetussa retrospektiivisessä katsauksessa, joka kattoi 380 yhdysvaltalaisista sairaalaa, todettiin, että noin 95 % operatiivisista potilaista saavat opioidilääkitystä Yhdysvalloissa. (8) Erityisesti Yhdysvalloissa, mutta myös muualla maailmassa, on herätty niin sanottuun opioidikriisiin: runsas opioidien käyttö reseptilääkkeinä on lisännyt niiden väärinkäyttöä ja tästä aiheutuneita yliannostuskuolemia. Opioideja käytetään kivunhoidossa laajasti, koska ne ovat tehokkaita vähentämään kipua eikä niillä ole kattovaikutusta. (8) Opioidit lievittävät eritoten kudოსvaurioon liittyvää kipua. (2) Kliinisessä työssä opioidilääkitykseen liitetään nykyään yleensä aina jokin adjuvanttilääke, kuten parasetamoli tai NSAID-lääke, tai paikallinen kivunlievitys eli puudutus.

Opioidireseptoreja on kolmea eri tyyppiä: myy, delta ja kappa. Kaikki nämä reseptorit välittävät spinaalista analgesiaa ja lisäksi myy-reseptorin subtyyppi 1 välittää supraspinaalista analgesiaa. (10) Myy-reseptori on opioidireseptoreista eniten tutkittu, ja sen aktivaatio lievittää kipua ja aiheuttaa hengityslamaa sekä euforian tunnetta. (9) Opioideilla tarkoitetaan kaikkia yhdisteitä, jotka sitoutuvat opioidireseptoreihin. (9)

Opioidiryhmän tyyppilääkeaine on morfiini, joka useissa keskushermoston rakenteissa ja ääreiskudoksessa – etenkin tulehtuneessa kudoksessa – aiheuttaa analgesiaa lamaamalla kipuviestiä ja aiheuttamalla sedaatiota. (9) Morfiini salpaa kalsiumkanavia kipua välittävän hermon aksonipäänteessä ja näin ollen estää välittäjäaineen vapauttamisen synapsirakoon jarruttaen kipuviestin kulkua. (9) Lisäksi opioidireseptorin aktivaatio – morfiinin tai muun opioidiagonistin vaikutuksesta – avaa kaliumkanavan kipua välittävässä solussa ja tämä aiheuttaa solun hyperpolarisaation ja solun toiminnan lamaantumisen. (9) Spinaalitasolla analgesia siis syntyy inhiboimalla välittäjäaineiden vapautumista nosiseptiivisistä afferenteista neuroneista. (10) Supraspinaalisella tasolla opioidi sitoutuu myy-reseptoreihin, jotka sijaitsevat GABAergisissä neuroneissa, ja näin aktivoi laskevan radan inhiboivia serotonergisiä neuroneita aiheuttaen analgesian. (10) Paradoksaalisesti matalilla annoksilla morfiini voi aiheuttaa kipukynnyksen madaltumista aiheuttaen hyperalgesiaa. (10)

Morfiini, heroini, fentanyl, kodeiini ja dihydrokodeiini ovat myy-reseptorin täydellisiä agonisteja ja niillä on heikko agonistinen vaikutus delta- ja kappa-reseptoreihin. (10) Buprenorfiini taas on osittainen myy-reseptoriagonisti, jolla on myös osittainen antagonistinen myy-reseptorivaikutus. (10) Tramadoli ja metadoni ovat myy-reseptorin täydellisiä agonisteja, mutta lisäksi ne inhiboivat noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa neuronaaalisissa soluissa lisäten analgeettista vaikutusta. (10)

Keskushermostoon annostellun opioidiagonistin aiheuttama sedaatio ja euforian tunne vähentävät kipuaistimuksen tarkkailua ja näin heikentävät kipuaistimusta. (9) Näin ollen opioidit aiheuttavat kivunlievitystä sekä nostaen spinaalitasolla kipusignaalin kynnyksarvoa, että myös vähentämällä kipuaistimuksen subjektiivista kokemista.

3.3.1 Oksikodoni akuutin postoperatiivisen kivun hoidossa

Vaikka morfiinia pidetään postoperatiivisen kivunhoidon ”kultaisena standardina”, on oksikodoni turvallinen ja tehokas analgeetti ja sitä käytetään eräissä maissa ensisijaisena opioidina postoperatiivisen kivun hoidossa. (11) Oksikodoni on yleisin postoperatiivisen kivun hoidossa käytetty opioidi Suomessa. (9)

Oksikodoni on morfiinin puolisynteettinen johdos. (9) Se on vaikutuksiltaan samankaltainen kuin morfiini, mutta oksikodonin aiheuttamat haittavaikutukset ovat tietyiltä osin vähäisemmät. (9,11) Oksikodonin käyttöön liittyy vähemmän hallusinaatioita ja painajaisunia. (11) Lisäksi oksikodonia saavilla potilailla kutinaa voi ilmetä harvemmin ja lievempänä. (11) Tämän ajatellaan johtuvan siitä, että oksikodoni vapauttaa kehossa vähemmän histamiinia kuin morfiini. (11)

Oksikodoni on selektiivinen myy-reseptoriagonisti aivoissa ja se mahdollisesti aktivoi myös kappa-reseptoreita. (11) Sillä saattaa myös olla rajoitettu kyky stimuloida myy-reseptoreita spinaalikanavassa morfiinin tapaan. (11) Oksikodonilla on kolme farmakologisesti aktiivista metaboliittia – oksimorfiini, noroksimorfiini ja noroksikodoni – mutta analgeettisesta vaikutuksesta vastaa pääasiassa itse oksikodoni. (11) Oksikodoni näyttää vähentävän viskeraalista kipua tehokkaammin kuin morfiini ja tämä saattaa johtua pääasiassa oksikodonin kyvystä sitoutua myös kappa-reseptoreihin, joita löytyy erityisesti viskeraalisesta kudoksesta. (11) Kun PCA-pumpulla suonensisäisesti annosteltua oksikodonia verrattiin vastaavasti annosteltuun morfiiniin laparoskooppisilla hysterektomiapotilailla, oksikodonin tarve oli noin 40% pienempi ja potilaiden kipua mittaavat VAS-pisteet (visual analogue score 0-100 mm) olivat alhaisempia. (12) Suonensisäisesti annostellun oksikodonin ja morfiinin on ajateltu olevan yhtä tehokkaita lääkkeitä kivun hoidossa (potenssiero 1:1), mutta uudempien tutkimusten mukaan potenssiero vaikuttaa olevan 2:3. (11)

Oksikodoni on kaiken kaikkiaan turvallinen ja tehokas opioidi – erityisesti viskeraalisessa kivussa – ja se on turvallinen käyttää jopa geriatrisilla ja pediatriisilla potilailla. (11) Eräiden tutkimusten mukaan suonensisäisesti annosteltuna oksikodonin tarve on morfiinia vähäisempi eli tämä kertoo oksikodonin olevan tehokkaampi opioidi kivunhoidossa. (11,12)

3.3.2 Opioidien ongelmat

Opioideilla esiintyy runsaasti haittavaikutuksia ja tämän vuoksi opioidien käyttöä tulisi pyrkiä välttämään tai ainakin minimoimaan postoperatiivisen kivun hoidossa. (13)

Yleisimmät opioidien aiheuttamat postoperatiiviset haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja oksentelu. (13) Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun syyt ovat moninaiset, mutta postoperatiivisen opioidin käytön on tunnistettu olevan yksi riskitekijöistä. (13) Opioidit lisäävät pahoinvoinnin ja oksentelun riskiä annosriippuvaisesti. (13) Eri opioideilla ei ole havaittu eroja pahoinvoinnin suhteen, mutta yksittäisten potilaiden kohdalla erot ovat suuria. (2)

Opioidit vaikuttavat laaja-alaisesti maha-suolikanavan toimintaan. (2) Useat opioidireseptorit (kappa, myy ja delta) toimivat maha-suolikanavassa. (13) Opioidit aiheuttavat ruokatorven alemman sulkijalihaksen relaksaatiota, mahalaukun tyhjenemisen hidastumista, ohutsuolen tonuksen lisääntymistä ja ohutsuolen motiliteetin vähenemistä ja aiheuttavat näin ollen ummetusta. (2) Postoperatiivisen ileuksen eli suolitukoksen eräänä tärkeänä riskitekijänä on opioidien käyttö, ja potilailla, joilla suolitukos on todettu, on havaittu suurempaa opioidien käyttöä. (13) Perifeerisesti toimivilla opioidireseptorien antagonisteilla (kuten naltreksoni ja naloksoni) voidaan vähentää suolitukoksen riskiä vähentämättä kuitenkaan opioidien analgeettista vaikutusta. (3) Suomessa opioidiummetuksen hoitoon käytössä olevia valmisteita ovat ainakin ihon alle annosteltava metyyllinaltreksoni sekä oksikodonin ja naloksonin yhdistelmävalmiste.

Opioidit voivat aiheuttaa ongelmia virtsaamisessa etenkin spinaalisesti annosteltuna. (2,13) Opioidit ovat tärkeä riskitekijä postoperatiivisen virtsaummen kehittymiselle annosriippuvaisesti. (13) Postoperatiivisen virtsaummen insidenssi on 2,1 %, mutta insidenssi riippuu siitä, miten virtsaumpi määritellään, eikä sen tarkka insidenssi ole tämän vuoksi selvillä. (13) Suonensisäisesti ja lihakseen annosteltuna opioidit aiheuttavat virtsaumpea harvemmin kuin spinaalisesti annosteltuna. (13)

Tärkeä opioidien aiheuttama haittavaikutus on hengityslama. (2) Hengityslama etenee hiljalleen hengityksen tihentymisestä jopa hengityspysähdykseen. (2) Haittavaikutuksena voi ilmetä myös uneliaisuutta, ja uneliaisuuden lisääntyminen ennakoii hengityslamaa. (2) Laskimoon annosteltu opioidi saattaa aiheuttaa hengityslamaa joutuessaan verenkierron kautta aivorungon

hengityskeskukseen. (2) Epiduraali- tai subaraknoidaalitilaan annosteltu opioidi voi aiheuttaa hengityslamaa opioidin joutuessa aivorungon hengityskeskukseen aivo-selkäydinnesteen kautta tai verenkiertoon imeytymisen kautta. (2) Morfiini voi spinaalitilaan annosteltuna aiheuttaa hengityslamaa jopa 24 tuntia opioidin annon jälkeen. (2)

Etenkin suuret annokset lyhytvaikutteisia opioideja aiheuttavat POS:ää (post-operative shivering). (13) Tämä haittavaikutus on havaittu erityisesti remifentaniilin käytön yhteydessä. (13) POS:in ajatellaan olevan akuutisti kehittyvä opioidien vieroitusoire, mikä selittää sen suuren esiintyvyyden etenkin lyhytvaikutteisten opioidien yhteydessä. (13) POS voi johtaa suurentuneeseen hapenkulutukseen, johon voi liittyä kardiovaskulaarisia komplikaatioita kuten sydäniskemiaa. (13)

Opioidit aiheuttavat riippuvuutta etenkin pitkään jatkuneen käytön aikana, mutta kovan kivun lyhytaikaisessa hoidossa riippuvuuden kehittyminen on epätodennäköistä. (2) CDC:n (Centers for Disease Control and Prevention) raportin mukaan kuitenkin jopa vain 10 päivän yhtäjaksoinen opioidien käyttö voi johtaa opioidiriippuvuuteen. (6)

Opioidit aiheuttavat itsessään hyperalgesiaa (opioidi-induced hyperalgesia, OIH), jonka on perinteisesti ajateltu liittyvän krooniseen kipuun, mutta jonka on sittemmin havaittu ilmenevän myös akuutissa postoperatiivisessa kivussa, kun potilaalle on annosteltu suuria annoksia opioideja. (3) Tällöin opioidit paradoksaalisesti kivunlievityksen sijaan lisäävät kivun määrää. (3)

Muita harvinaisempia opioidien haittavaikutuksia on muun muassa kutina. (2) Lisäksi opioidit voivat aiheuttaa lihasjäykkyyttä lisätessään lihasten tonusta. (2)

Opioidien analgesiavaikutukselle kehittyy toleranssia etenkin hoidon jatkuessa pitkään ja suurella annoksella. (2) Opioiditoleranssi johtuu antinosiseptiivisten hermoratojen desensitaatiosta. (3) Toisin kuin opioidien analgesiavaikutukselle, niiden haittavaikutuksille, kuten kutinalle ja ummetukselle, ei kehity toleranssia.

3.3.3 Opioidien itseannostelu

PCA eli patient controlled analgesia on menetelmä, jossa potilas annostelee itse kipulääkettä joko suoraan laskimoon tai subkutaanisesti asetetulla automaattiruiskulla. (2) Perinteisesti PCA-pumpuissa käytetään opioideja, yleisimmin morfiinia ja Suomessa oksikodonia, mutta pumppu voi annostella myös muita kipulääkkeitä kuten NSAID-lääkkeitä. (14) Suonensisäisessä annostelussa voidaan PCA-pumpuissa käyttää yleisesti käytettyjä opioideja kuten morfiinia, fentanylä, hydromorfiinia, oksikodonia ja tramadolia. (15) Uudempia, noninvasiivisia PCA-menetelmiä on myös kehitetty ja näihin kuuluvat esimerkiksi itseannosteltava sufentanyylikielenalustabletti, intranasaalinen fentanyl sekä imeskeltävä ”fentanyylitikkari”. (14)

PCA-ruiskuun asetetaan opioidin kerta-annos, jonka potilas annostelee tarvittaessa itse ja jolle asetetaan yläraja aikayksikköä kohden ja varoaika kerta-annoksen jälkeen liika-annostelun välttämiseksi. (2) PCA-ruiskuun voidaan lisäksi määritellä jatkuva opioidiannos taustainfuusionopeutena. (2) Potilaan itse annostellessa opioidin yksilöllinen opioiditarpeen vaihtelu tulee huomioitua ja kipuun reagoiminen on joustavampaa ja nopeampaa. (2)

Opioidien itseannostelulla on monia hyötyjä perinteiseen hoitohenkilökunnan toteuttamaan annosteluun verrattuna. Hiljattain toteutetun 49 randomisoidun ja kontrolloidun tutkimuksen pohjalta tehdyn Cochrane-katsauksen perusteella potilaat, joiden kivunhoito on toteutettu suonensisäisesti PCA-pumpun kautta arvioivat kivun voimakkuuden VAS-asteikolla matalammaksi kuin PCA-pumppua käyttämättömät potilaat. (14, 16). Katsauksen mukaan potilaat olivat myös tyytyväisempiä PCA-menetelmään ja opioidia annosteltiin suurempia määriä verrattuna muihin annostelutapoihin. (14, 16) Verrattaessa lihakseen annosteltua analgeettia PCA-pumpun kautta annosteltuun analgeettiin kolekystektomia- ja hysterektomiapotilailla, jäi PCA-potilailla analgeettisten lääkkeiden kokonaisannos pienemmäksi, sairaalahoitajakso lyhyemmäksi ja kokonaiskustannukset pienemmiksi. (14)

Opioidien itseannostelulla on myös heikkouksia verrattuna muihin annostelutapoihin. PCA-pumpuista tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tutkimusparametrit ovat hyvin vaihtelevia, ja tämän vuoksi optimaalinen PCA-pumpun ohjelmointi on vielä epävarmaa. (14) Suonensisäinen itseannostelu vaatii edistynyttä teknologiaa ja PCA-pumpun ohjelmointi on altis hoitohenkilökunnan tekemille ohjelmointivirheille (14) ja teknisille virheille itse laitteissa. (15)

PCA-pumppu rajoittaa potilaan liikkumista ja koska se on invasiivinen, aiheuttaa se riskejä esimerkiksi infektioiden muodossa. (14) Lisäksi potilaan ominaisuudet – sukupuoli, ikä ja psyykkiset tekijät – vaikuttavat itseannostellun kivunhoidon onnistumiseen. (14) PCA-potilailla opioidien haittavaikutuksia esiintyy yhtä paljon kuin muitakin annostelureittejä käytettäessä. (14, 16) Kutinaa on todettu kuitenkin esiintyvän PCA-potilailla enemmän. (14, 16) PCA vie huomattavasti hoitohenkilökunnan aikaa riippuen käytetystä teknologiasta. (15) Toisaalta PCA-menetelmän voidaan ajatella säästävän hoitohenkilökunnan työtä etenkin, jos potilas tarvitsee toistettuja laskimonsisäisiä opioidiannoksia.

Kaiken kaikkiaan potilaat ovat tyytyväisempiä kivunhoitoon PCA-pumpulla kuin muita antoreittejä käytettäessä. (15, 16) Vaikka PCA-pumppujen käyttöä suositellaan useissa suosituksissa, on tämän menetelmän käyttö jäänyt vähäiseksi. (14) Kansainvälisten katsausten mukaan esimerkiksi Ranskassa PCA-pumppu on käytössä vain 21,4 %:lla postoperatiivista potilaista ja Italiassa vain 5 %:lla. (14) Toisaalta tässä katsauksessa ei ole huomioitu, että PCA-pumpulla annosteltu kipulääkitys kohdennetaan yleensä keskivaikeasta tai vaikeasta postoperatiivisesta kivusta kärsiville potilaille.

3.4 Multimodaalinen analgesia akuutin postoperatiivisen kivun hoidossa

Multimodaalinen analgesia tarkoittaa kahden tai useamman eri ryhmän analgeettisen lääkkeen yhdistämistä toisiinsa. (8) Yleisesti tavoitteena on vähentää tai välttää vahvojen opioidien käyttöä. (8) Käytännössä multimodaalisella analgesialla tarkoitetaan opioidin ja jonkun toisen (adjuvantin) lääkkeen yhdistelmää, johon voidaan tarvittaessa lisätä paikallinen kivunlievitysmuoto. (3)

3.4.1 Ketamiini opioidihoidon adjuvanttina

Ketamiini on fensyklidiinin johdos ja se toimii kilpailemattomana NMDA-reseptoriagonistina. (12) Ketamiini aiheuttaa suurina pitoisuuksina niin sanotun dissosiativisen anestesian salpaamalla aivojen assosiaatoratoja. (9) Jo pieninä pitoisuuksina ketamiini aiheuttaa analgesiaa nimenomaan NMDA-reseptorien salpaamisen kautta. (9, 17) NMDA-reseptorien aktivaatio aiheuttaa kalsium-ionien sisäänvirtauksen, mikä lisää prostaglandiinien ja typpioksidin muodostusta lisäten presynaptisen glutamaatin vapautumista. (17) NMDA-reseptorin salpaus hidastaa kalsiumkanavien avautumista ja estää kalsium-ionien sisäänvirtausta estäen nosiseption syntymistä. (17)

Toisin kuin monet muut anesteetit, ketamiini ei vaikuta merkittävästi GABA-reseptoreihin. (9, 17) Eläinmallinnusten mukaan ketamiini sitoutuu myös opioidireseptoreihin, mutta vaikutus näihin kliinisen kivun hoidossa on ilmeisesti merkitykseltään hyvin vähäistä. (17) Lisäksi ketamiini aktivoi laskevaa inhiboivaa kipurataa spinaalitasolla vähentäen näin kipuaistimusta. (18) Ketamiinin teho analgeettina rajoittuu perioperatiiviseen kipuun. (18) Näyttö ketamiinin tehosta kroonisen ei-kirurgisen kivun ja syöpäkivun hoidossa on puutteellista. (18) Tästä huolimatta se on kliinisessä käytössä kroonisen ei-kirurgisen ja syöpäkivun hoidossa. (18)

Ketamiinilla on kaksi optista stereoisomeeria, s(+)-ketamiini ja r(-)-ketamiini. (9) Perinteisesti ketamiinista on käytetty enantiomeerien raseemista seosta, mutta s-ketamiini on pystytty eristämään raseemisesta seoksesta ja sitä voidaan käyttää myös puhtaana s-ketamiinina. (9, 17) S-ketamiini on pääasiallinen anestesiasta ja analgesiasta vastaava enantiomeeri ja se sitoutuu NMDA-reseptoriin 4–5-kertaisella affiniteetilla r-ketamiiniin verrattuna. (9) S-ketamiini on raseemista seosta kaksi kertaa tehokkaampi analgeetti ja anesteetti. (17) Näin ollen s-ketamiinia tarvitaan pienempiä pitoisuuksia halutun vaikutuksen aikaansaamiseksi. (17)

Ketamiinin hyvin tunnettu haittavaikutus on psykotomimeettiset oireet eli aistiharhat, paranoidisuus ja derealisaatio ja depersonalisaatio. (18) Psykotomimeettiset haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia. (17) Joidenkin tutkimusten mukaan s-ketamiini aiheuttaa enemmän psykotomimeettisiä haittavaikutuksia. (17) Niitä voidaan vähentää muiden sedatiivien tai hypnoottien, kuten propofolin tai bentsodiatsepiinien, tai alfa-2 agonistin, kuten dexmedetomidiniin, yhdistämisellä lääkehoitoon. (17) Kun ketamiiniannos säilytetään matalana, ovat psykotomimeettiset haittavaikutukset harvinaisia. (17) Ketamiini aiheuttaa euforiaa ja unenkaltaisia hallusinaatioita ja tämän vuoksi sillä on korkea väärinkäyttöpotentiaali. (17) Muita ketamiinin haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja oksentelu ja korkea verenpaine. (18) Ketamiinin haittavaikutuksiin kuuluu myös lisääntynyt syljeneritys, jota voidaan hoitaa antikolinergeillä. (17) Ketamiini on neuroprotektiivinen, mutta saattaa olla neurotoksinen kehittymättömissä aivoissa. (17)

Ketamiinilla on monia hyviä puolia verrattuna muihin yleisesti käytettyihin analgeetteihin. Ketamiini ylläpitää suojaavia pharyngeaali- ja laryngeaalirefleksejä eikä lamaa hengitystä. (17) Ketamiini ei lamaa suolen toimintaa eikä aiheuta ummetusta toisin kuin opioidit. (17) Ketamiini

nostaa verenpainetta, sydämen minuuttitilavuutta ja syketaajuutta ollen hemodynaamisesti epävakaille potilaille hyvä anestesiavaihtoehto. (9,17) Ketamiinin turvallisuus pitkäaikaisessa käytössä on kuitenkin edelleen epäselvä. (17)

Matala-annoksista ketamiinia on käytetty suonensisäisten opioidien adjuvanttilääkkeenä kivunhoidon parantamiseksi. (17) Tällöin annos pidetään niin matalana, ettei anesteettista vaikutusta vielä ilmene. (18) Tällaista annosmäärää ei ole tarkkaan määritelty, mutta yleisimmin annos on 0,5–0,6 mg/kg annettuna 0,5–1 tunnin aikana. (18) Ketamiinin käyttö yksin tai yhdessä morfiinin tai hydromorfiinin kanssa vähentää postoperatiivisessa kivunhoidossa opioidien tarvetta ja vähentää postoperatiivista pahoinvointia ja oksentelua sekä riskiä postoperatiivisen kroonisen kivun synnylle. (6) Matala-annoksisen ketamiinin käyttö yhdessä opioidien kanssa vähentää perioperatiivisen opioidin käyttöä 40 %. (17) Vuonna 2015 julkaistussa systeemisessä katsauksessa todettiin ketamiinin käytön opioidi-PCA:n adjuvanttina vähentäneen kipuaistimusta 10 cm:n VAS-asteikolla 0,4–1,3 cm levossa ja 0,4–0,5 cm liikkeessä. (19) Lisäksi ketamiini vähensi morfiinin kulutusta postoperatiivisesti 24–72 tunnin aikana noin 5–20 mg. (19) Katsauksen mukaan ketamiini vähensi postoperatiivista pahoinvointia ja oksentelua eikä sillä ollut muita huomattavia sivuvaikutuksia. (19) Ketamiinia saaneilla potilailla ei kuitenkaan havaittu huomattavaa eroa tyytyväisyydessä kivunhoitoon ensimmäisen 24–48 tunnin aikana postoperatiivisesti. (19)

NMDA-reseptorien salpaus vähentää sentraalista sensitisaatiota ja näin ollen on mahdollista, että ketamiini vähentää riskiä postoperatiivisen kroonisen kivun synnylle. (17) NMDA-reseptoreiden ajatellaan olevan olennaisia opioidien aiheuttaman hyperalgesian (OIH) synnyssä. (3) NMDA-antagonistit, kuten ketamiini, vähentävät näin ollen ainakin teoreettisesti OIH:in syntymistä. (3, 12, 17)

Ketamiini opioidilääkityksen adjuvanttina vähentää siis opioidin kokonaisannosta ja vähentää hieman kivun määrää VAS-asteikolla arvioituna. Ketamiini vähentää postoperatiivista pahoinvointia ja oksentelua eikä se matalilla annoksilla aiheuta merkittävästi psykotomimeettisiä haittavaikutuksia. Ketamiini on hyvä analgesialääke erityisesti hemodynaamisesti epävakailta potilailla. Ketamiinin käyttö matalilla annoksilla opioidilääkityksen adjuvanttina näyttää parantavan kivunhoidon kokonaisuutta ja on tulevaisuudessa mielenkiintoinen tutkimuskohde.

4. Yhteenveto

Postoperatiivinen kipu aiheutuu kirurgisen toimenpiteen aiheuttamasta kudosaivuriosta ja tällöin kipu on nosiseptiivistä kipua. Lisäksi postoperatiivisen kivun komponenttina on iskeeminen kipu. Nosiseptiivinen kipuaistimus on monimutkainen neliosainen tapahtuma, jonka aistimista pyritään vähentämään kipulääkkeillä. Postoperatiivinen kipu on edelleen alihoidettua.

Postoperatiivisen kivunhoidon peruskivulääkkeenä toimivat NSAID:it ja parasetamoli, mutta nämä eivät yleensä ole riittävän tehokkaita keskivaikean tai vaikean postoperatiivisen kivun hoidossa. Postoperatiivisen kivunhoidon tukena voidaan käyttää myös paikallista kivunlievitystä, millä käytännössä tarkoitetaan paikallista puudutusta, faskiapuudutusta, perineuraalista johtopuudutusta tai sentraalista puudutusta kuten epiduraali- ja spinaalipuudutusta. Opioidit ovat tehokas lääke kivunhoitoon ja opioideja käytetään yleisesti etenkin keskivaikean ja vaikean postoperatiivisen kivun hoidossa. Opioidien itseannostelu PCA-pumpulla lisää potilastyytyväisyyttä ja on monin tavoin suositeltava vaihtoehto hoitohenkilökunnan annosteleman opioidilääkityksen tilalle, mutta sen käyttö on edelleen vähäistä. Monien haittavaikutustensa takia opioidiannosten määrää tulisi pyrkiä vähentämään ja vaihtoehtoisten kipulääkkeiden löytäminen on olennaista.

Opioidien haittavaikutuksia on pyritty vähentämään multimodaalisella analgesialla, jolloin opioidin rinnalle liitetään muiden lääkeryhmien analgeetteja. Ketamiini opioidilääkityksen adjuvanttina vähentää opioidien tarvetta ja vähentää hieman kipua potilaiden arvioimana VAS-asteikolla. Lisäksi se vähentää postoperatiivista pahoinvointia ja oksentelua, joka on opioidilääkityksen yleinen haittavaikutus. Ketamiinin pelätyimpiä sivuvaikutuksia ovat psykotomimeettiset haittavaikutukset, joita ei kuitenkaan ilmene merkittävästi matalilla annoksilla.

Opioidiannosten vähentäminen postoperatiivisen kivun hoidossa tulee tulevaisuudessakin olemaan tärkeää opioidien sivuvaikutusten sekä riippuvuuspotentiaalin takia. Erilaisten vaihtoehtoisten analgesiamuotojen kehittäminen ja multimodaalinen analgesia ovat tulevaisuudessa anestesiologian tärkeitä tutkimuskohteita.

Lähteet

1. Soinila S, Kaste M & Somer H. Neurologia - Duodecim Oppiortti. (Duodecim, 2012).
2. Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K & Ruokonen E (toim.). Anestesiologia ja tehohoito - Duodecim Oppiortti. (Duodecim, 2014).
3. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377:2215–2225.
4. Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North Am*. 2005;23(1):1–20.
5. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*. 2017;2(2):e588.
6. Wardhan R, Chelly J. Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy. *F1000Res*. 2017;6:2065.
7. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(11):62.
8. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:160-171.
9. Koulu – Tuomisto. Farmakologia ja toksikologia (Medicina 2013).
10. Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Bianchi E. The pharmacological basis of opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(3):219-221.
11. Pergolizzi JV Jr, Seow-Choen F, Wexner SD, Zampogna G, Raffa RB, Taylor R Jr. Perspectives on Intravenous Oxycodone for Control of Postoperative Pain. *Pain Pract*. 2016;16:924-934.
12. Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, Kodumudi V, Vadivelu N. New Advances in Acute Postoperative Pain Management. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(5):35.
13. de Boer HD, Detriche O, Forget P. Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(4):499–504.
14. Morlion B, Schäfer M, Betteridge N, Kalso E. Non-invasive patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain in the hospital setting. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1179-1186.
15. Nardi-Hiebl S, Eberhart LHJ, Gehling M, Koch T, Schlesinger T, Kranke P. Quo Vadis PCA? A Review on Current Concepts, Economic Considerations, Patient-Related Aspects, and Future Development with respect to Patient-Controlled Analgesia. *Anesthesiol Res Pract*. 2020;2020:9201967. Published 2020 Feb 13.
16. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD003348. Published 2015 Jun 2.
17. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT & Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics* 2016;55:1059-1077.
18. Jonkman K, Dahan A, van de Donk T, Aarts L, Niesters M, van Velzen M. Ketamine for pain. *F1000Res*. 2017;6:F1000 Faculty Rev-1711.
19. Wang L, Johnston B, Kaushal A, Cheng D, Zhu F, Martin J. Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth*. 2016;63:311-325.